

第32回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成 24 年 6 月 27 日（水）14:00～16:00

場 所：航空会館 702+703 会議室（7 階）

（東京都港区新橋 1-18-1 TEL：03-3501-1272）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果について
2. 既評価技術の試験実施計画の変更について
3. 協力医療機関の追加について
4. 先進医療専門家会議の審議結果等について
5. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

- 資料 1-1 新規申請技術の評価結果
- 資料 1-2 高度医療評価表（番号046）
- 資料 1-3 質問事項への回答
- 資料 1-4 新規申請技術の概要及びロードマップ
- 資料 1-5 村上構成員の意見書
- 資料 2-1 試験実施計画の変更について（告示番号015）
- 資料 2-2 実施期間の延長について（告示番号022）
- 資料 3 協力医療機関の追加について
- 資料 4 先進医療専門家会議の審議結果等
- 資料 5 第 2 項先進医療・第 3 項先進医療一本化の主な内容

参考資料 1 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について  
（平成21年 3 月31日医政発第0331021号）

参考資料 2 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を  
評価する際の観点について

参考資料 3 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針  
（平成18年 7 月 3 日（平成22年11月 1 日全部改正））

参考資料 4 医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施  
について（平成22年3月30日医政発第0330第2号）

参考資料 5 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」について

参考資料 6 第30回高度医療評価会議 資料 4

第32回 高度医療評価会議  
平成24年6月27日(水) 14:00~16:00  
航空会館 702+703号会議室(7階)

猿田 座長

速記

速記

一色 構成員

伊藤 構成員

竹内 構成員

田島 構成員

葉梨 構成員

関原 構成員

医薬食品局審査管理課  
課長補佐

保険局医療課 専門官

藤原 構成員

山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

高橋 技術委員

医政局研究開発振興課  
ヒト幹専門官

医政局研究開発振興課  
課長補佐

保険局医療課  
課長補佐

保険局医療課  
企画官

医政局研究開発振興課  
課長

治験推進室長  
医政局研究開発振興課

再生医療研究推進室長  
医政局研究開発振興課

医政局研究開発振興課  
専門官

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

## 高度医療評価会議 開催要綱

### 1. 目的

高度医療評価制度の創設に伴い、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術について、一定の要件の下に行われるものについては高度医療として認められることとなったことから、本評価会議において、高度医療に係る要件の適合性の評価及び確認を行うことを目的とする。

### 2. 検討事項

- (1) 高度医療に係る申請のあった医療機関の評価
- (2) 高度医療に係る申請のあった医療技術の評価
- (3) 高度医療の実施状況の確認等
- (4) その他 等

### 3. 評価会議の構成等

- (1) 評価会議は、各分野に係る有識者により構成する。
- (2) 評価会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。
- (3) 評価会議の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者等の参加者を求めることができる。

### 4. 運営等

- (1) 評価会議は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。この他、運営に関する事項は、別に定める運営要項によるものとする。
- (2) 評価会議は、医政局長が主催し、その庶務は医政局研究開発振興課において行う。必要に応じて、医薬食品局及び保険局の協力を得る。

## 高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いっしき たかあき 一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器科 教授
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学理事補・教授 大学院医学研究科 薬剤疫学
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授
◎ さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	独立行政法人 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター 薬事安全管理室長
せきはら たけお 関原 健夫	CDI メディカル 顧問
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
なおえ ともき 直江 知樹	名古屋大学大学院医学系血液腫瘍内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにひこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 専務理事
◎ やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 先端医療開発支援室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長

◎ 座長      ○ 座長代理

## 高度医療評価会議 技術委員名簿

氏 名	役 職
い い じ ま ま さ ふ み 飯島 正文	昭和大学名誉教授
い そ べ み つ あ き 磯部 光章	東京医科歯科大学医学部附属病院 循環器内科 教授
お が わ か お る 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授
お ち み つ お 越智 光夫	広島大学理事・副学長（医療担当） 広島大学大学院整形外科教授
か と う た つ お 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 名誉総長
さ か い の ぶ ゆ き 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さ わ よ し き 澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 教授 国立循環器病研究センター 理事
し く ひ ろ し 珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科 教授
た か し ま し げ み つ 高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長
た か は し ま さ よ 高橋 政代	理化学研究所 神戸研究所 網膜再生医療研究チームリーダー
た が み じ ゅ ん じ 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
た な か けんいち 田中 憲一	新潟県厚生連 新潟医療センター 病院長
た に が わ ら ゆ う す け 谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学研究科生理系専攻薬剤学 教授
で ぐ ち の ぶ ひ ろ 出口 修宏	東松山医師会病院 院長 埼玉医科大学 名誉教授
て ら も と あ き ら 寺本 明	日本医科大学大学院医学研究科長・脳神経外科 主任教授
ほ ん だ ひ ろ し 本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科 教授
ま つ や ま あ き ふ み 松山 晃文	先端医療振興財団 再生医療研究開発部門 膝島肝臓再生研究グループ 部門長補佐
み や ざ わ ゆ き ひ さ 宮澤 幸久	帝京大学医学部附属病院 中央検査部 臨床病理学 教授

● 出席者

## 新規申請技術の評価

整理 番号	高度医療名	適応症	受付日	承認 状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術 委員	
046	自己培養口腔粘膜 上皮細胞シート移 植術	角膜上皮幹細胞 疲弊症	H24. 5. 15	未承認 医薬品 又は 医療機器	自己培養口腔粘膜上皮細胞 シート	大阪大学医学部附属病院	柴田	村上	田島	高橋	適

## 高度医療 評価表 (番号 046 )

評価委員 主担当：柴田  
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：高橋

高度医療の名称	自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本方法は、患者本人の口腔粘膜組織を採取し単離した上皮細胞を、温度応答性培養皿上で約2週間培養し、培養上皮細胞シートを作製する。角膜表面から結膜瘢痕組織を外科的に除去した後、この細胞シートを露出させた角膜実質に縫合する。</p> <p>これにより、角膜表面は上皮組織により完全に再建され、角膜の透明性が回復し、視力回復が長期的に得られることが期待できる。</p>

## 【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
対象となる症例の数は多いものではないが、医療上の必要性が高い日本発の医療技術である。既にフランスにおいて臨床開発が進行していることから、高度医療で実施することで開発の Go/No go 判断を速やかに行い、治験に繋げていくことが肝要と考える。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

## 【実施体制の評価】 評価者：高橋

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施体制等については問題なく、「適」と判断する。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p> <p>患者相談の対応は整備されている。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【プロトコールの評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本臨床試験を高度医療評価制度下で実施するに足るデータがあると思わせるか、逆に、現時点で治験ではなく高度医療評価制度下で本臨床試験を実施することにより、治験を実施するか否かの意思決定を（登録終了までに3年を要した場合、最終登録例の主要評価項目の評価終了まで4年程）漫然と先送りすることにならないか、の両面からの検討が必要と考える。プロトコールの評価に関連して後者について申請者の見解を照会したところ、回答より、本臨床試験実施で有効性に関する情報が追加されること、術後2年間までの有効性、安全性の情報が得られること、将来実施される治験で用いるべきエンドポイントの妥当性の検討等に寄与する情報を得られること等が考えられ、漫然と意思決定が先送りされるものではないと解釈した。</p> <p>本臨床試験の主要評価項目は「1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積」であり、術後1年時点でこの面積が10%以上であった場合に有効とし、有効となる症例の割合が従来法では2~3割程度であるのに対し本法では8~9割となることが見込まれている。この定義による「有効」の臨床的意義については議論の余地があると思えるが、より厳密な治験の実施の Go/No go 判断を下すための探索的な臨床試験での有効性評価方</p>	



第 32 回高度医療評価会議	資料1-2
平成 24 年6月 27 日	

法としては問題ないと判断した。なお、有効性を評価する時期が術後 1 年時点で良いのかについては別途検討が必要であるが、この点については、術後 2 年までの追跡を行うよう臨床試験実施計画を変更する旨の回答がなされており、本臨床試験の結果にもとづきその妥当性を検討し得ると考える。

その他、有害事象発現時の対応に関する規定、本臨床試験の有効性を評価・解析する際の方法等について、指摘をしたところ、臨床試験実施計画書を改訂する旨の回答を得た。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適      条件付き適      継続審議      不適		
予定症例数	10 例	予定試験期間	3 年
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）			

## 高度医療審査の照会事項（柴田構成員）に対する回答

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術

2012 年 6 月 19 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)西田 幸二

1. 本技術に関して今後治験を計画する際、あるいは薬事承認申請をする際に、長期追跡データは重要な役割を果たすと考えられる。そのため、本臨床試験の主たる解析は術後 1 年目の時点のデータに基づき行うとの現在の設定はそのまま変更しないにしても、それとは別に副次目的として、長期追跡時の有効性・安全性のデータを取得し結果をとりまとめて報告するよう予め計画しておくべきではないか（研究実施計画書「22 臨床研究終了後の追跡調査の方法」の規定よりも、より具体的な追跡方法を予め定めるべきではないか）。

その際、術後 1 年経過以降は CRF でのデータ収集頻度を減らす、各被験者ごとに調査時期を規定するのではなく試験全体で年 2 回実施する定期モニタリングのタイミングに合わせて CRF を記入・回収する、などして臨床試験運営上の負担を軽減することも可能と考える。データ管理の専門家とも相談の上、対応を検討されたい。

ご指摘のように長期追跡データは重要であると考えられますので、患者追跡期間を「被験者ごとに培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術後 96 週（2 年）又は研究の中止まで」に変更し、CRF でのデータ収集は被験者ごとに術後 1 年 6 か月、2 年の時点を追加することにしました。この点について実施計画書および同意説明文書の関連箇所の記載を修正しました。

2. 本臨床試験の研究実施計画書の「8.2 有害事象発現時の対応」には、高度医療評価制度下で求められる事項に関わる記述がないため、追記が必要である。

ご指摘の通り、本臨床試験の研究実施計画書の「8.2 有害事象発生時の対応」に高度医療評価制度下で求められる事項について記載を追加しました。

3. 本臨床試験の研究実施計画書の「9 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順」では、「当該被験者の研究を中止」という記載が散見されるが、臨床試験下での追跡は行われるはずであり、「当該被験者のプロトコール治療を中止」などと規定すべきと考える。

ご指摘のとおりのため、該当箇所を修正しました。

4. 症例数の設定根拠について、申請書 7-2 の記載と、研究実施計画書 15.1 節・15.3 節の記載に乖離があり、後者には統計学的な観点からの議論が記されていない。研究実施計画書にも申請書 7-2 の情報を記しておく必要がある（単に形式的な書類上の齟齬が問題なのではなく、臨床試験終了時の結果の解釈に必要な情報であり、また、臨床試験実施中に効果安全性評価委員会の意見を聞く必要が生じた場合にリスク・ベネフィットバランスの評価に影響を与える情報であるため、このような情報は研究実施計画書上に記しておくべきである）。なお、先行研究をとりまとめる際に統計学的な解析が行われていることから、本臨床試験でも同様に解析されると推察するが、そうであるならば探索的な解析であっても予定している解析方法を記しておくこと。

ご指摘の通り、申請書 7-2 の記載と研究実施計画書 15.1 節および 15.3 節の記載の乖離を変更いたしました。また後者についても統計学的な観点からの議論および解析方法について記載を追加しました。

5. 本臨床試験の主要な解析が本登録例を対象に行われるのは適切と考えるが、それとは別に、仮登録例のうち本登録に至らなかったケースについても、その理由を要約して提示するよう、15.3 節に定めるべきである（「培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術」が技術的理由で実施できなかったために本登録されないケースが生じるようであれば、そのような事実は本技術の評価に関わる情報であり、明確に記録・公表されるべきものであるためである）。

ご指摘の通り、仮登録例のうち本登録に至らなかったケースについても、解析対象とすべきであると考えられます。よって 15.3 節にご指摘の点につきまして記載を追加いたしました。

6. 「ヒト幹細胞臨床研究実施計画書」の 3/5 ページに「東北大学とデータセンターを共有し、施設間での結果の違いを解析する可能性がある」とされているが、これは現時点での研究実施計画書からは内容が推測できないため、具体的にどのようなことを予定されているのか明らかにされたい。

本臨床研究と東北大学で行っている臨床研究について、東北大学病院臨床試験推進センターのデータセンターが共通でデータセンター業務を請け負い、施設間で治療成績に関する比較を探索的に実施する予定としております。

7. 本技術について、現時点では治験実施が困難であるものの本臨床試験後であれば治験実施の見込みが立つ理由、現時点までに得られている情報では何が不足しているのか、それぞれについて、申請者の見解を明らかにされたい。

これまでの臨床研究においては、主に安全性を中心にデータの集積を行ってきました。本臨床試験においては主要評価項目を有効性として、本治療法の有効性を中心にデータ集積を行う予定としております。本臨床試験を通じて安全性及び有効性について一定の評価が終了すれば、治験実施が可能になるものと考えております。

## 高度医療審査の照会事項（村上構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植

平成 24 年 6 月 1 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)西田 幸二

1. 提出いただいた臨床研究実施計画書の1. 研究目的に、「将来の高度医療採択への根拠を得ることを目標とする」という記載があり、不適切と考えます。今回、高度医療で実施される臨床試験の研究目的を教えてください。

御指摘の通り、研究目的の記載が不適切でした。「将来の高度医療採択への根拠を得ることを目標とする」の記載を「高度医療評価制度を通じて薬事法による申請等につながる科学的評価可能なデータの収集の迅速化を図る」に改めました。

2. 提出いただいた「自己培養口腔粘膜上皮細胞シート製品標準書」にのっとり製造された細胞シートを角膜上皮幹細胞疲弊症に移植した先行臨床試験（既の実績のある2例）の成績を詳細に教えてください。

先行臨床試験において2例の患者治療を行いました。治療成績は以下の表のとおりです。

症例 1	術前 grade	術後 3 ヶ月 grade
術後の結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積 （主要評価項目）	0	5
矯正視力（副次評価項目）	0.01	0.15
角膜混濁（副次評価項目）	2	0
角膜血管新生（副次評価項目）	3	0

症例 2	術前 grade	術後 3 ヶ月 grade
術後の結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積 （主要評価項目）	0	5
矯正視力（副次評価項目）	0.01	0.04
角膜混濁（副次評価項目）	2	1
角膜血管新生（副次評価項目）	3	2

2 例ともに主要評価項目である術後の結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積は 0 から 5 に著明に改善しました。また副次評価項目である矯正視力、角膜混濁、角膜血管新生はいずれも改善しました。安全性についても、腫瘍性増殖や角膜感染症をはじめとした重大な有害事象は認めていません。

3. 細胞シートを作成する上で重要な器材である温度応答性培養皿の概要を提示して下さい。また、入手方法も明示していただきたい。(研究用に限定して販売されている(株)セルシード社製 Up Cell を購入するのでしょうか?)

温度応答性培養皿は、培養温度である 37℃では疎水性(細胞接着表面)であり、32℃以下では親水性(細胞遊離表面)に変化するものです。この性質を用いることでトリプシンなどの細胞に損傷を与える酵素を一切用いることなく、温度を 20℃にして 30 分程度待つだけで、培養細胞がシート状に回収できます。また本申請の高度医療においては、セルシード社製の Up Cell を購入して使用する予定としております。株式会社テルモが厚生労働省から許可を得て行っている治験「虚血性心疾患による重症心不全患者に対する TCD-51073 の探索的試験」においても、セルシード社製の Up Cell を用いています。温度応答性培養皿は、培養液やその他の製造工程に用いる部材と同様の取り扱いとなります。

4. 今回申請された新規医療技術は、(株)セルシード社がフランスで治験を実施した、あるいは、日本で(株)セルシード社と J-TEC 社とが共同研究開発を進めている「温度応答性培養皿を使用した自家培養口腔粘膜上皮細胞シート」と同じ技術でしょうか?

もし違うのであれば、申請された技術の特色や優位性について、及び、早期実用化(事業化)の観点から関連企業との連携状況について教えて下さい。

今回申請の医療技術はご指摘の技術と基本的に同じものとなります。本医療技術は我々が世界で初めて開発し、論文発表したものです(Nishida K et al. NEJM 2004)。セルシード社には我々から技術教授した経緯があります。

関連企業との連帯状況として、我々の技術を用いてフランスではセルシード社が本医療技術を広め、日本国内では我々が行う臨床試験の結果がよければ、J-TEC 社が治験を行うことを考えています。

5. 早く臨床試験を終えるために、被験者リクルートを促進する方策を検討されているのであれば教えて下さい。

被験者リクルートを促進するために、医師・患者に本臨床試験について広く周知する必要があります。ホームページを用いて全国に情報公開を行い、近郊にはメールマガジンを用いて情報提供を行っています。

## 高度医療審査の照会事項（村上構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術

2012 年 6 月 7 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)西田 幸二

1. ご提示いただいた先行臨床試験（2例）の成績には術後3ヶ月までの情報しかありませんが、ヒト幹細胞臨床研究実施計画書にある術後1年目の評価結果はいつ頃出る予定でしょうか。また、今回申請の臨床研究において、術後の経過観察期間を1年としている根拠も併せて教えて下さい。（指摘事項（1）2の更問）

先行臨床試験2例についての術後1年目の評価結果は2013年2月に出る予定です。

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養上皮細胞を用いた同様の臨床試験においては、経過観察期間を1年としたものが多くみられます（Nishida K NEJM 2004, Tsai RJ NEJM 2000, Nakamura T 2003 BJO）。また従来治療法である他家角膜移植(historical control)の角膜上皮幹細胞疲弊症に対する治療成績として、Ilari らの報告では角膜上皮の再建率は36カ月で27.3%、Gomes らの報告では16カ月の観察期間で透明治癒率が20%と非常に悪く、経過観察期間1年間で本治療法との治療効果の差を十分見ることが出来ると考えています。これらの理由により本臨床試験においても経過観察期間を1年と設定しました。



## 高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜細胞シート移植術

平成 24 年 6 月 6 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)西田 幸二

1. 概要図（1枚紙）と説明文書の4頁4.の図が異なっている。

概要図と説明文書を統一させていただきました。

## 高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術

2012 年 6 月 18 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）西田 幸二

1. 同意説明文書 P2 アンダーライン部分に「この治療法はある程度治療の安全性および有効性がわかっています」とあるが、「この治療法」とは、

- ① 実績としては2例（術後3ヶ月超程度の経過）のみの角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養細胞シート移植のことか。そうであれば「安全性および有効性がわかっています」と記載するのは問題が無いか。
- ② 自己培養口腔粘膜細胞シート移植術全般のことか。その場合、①と誤読する可能性があるので誤解を生まない記述にする必要があるのではないか。

ご指摘の「この治療法」とは、②の自己培養口腔粘膜細胞シート移植術全般を指しています。そのため、同意説明文書の該当箇所を具体的な表現に改めました。

2. 同意説明文書 P5 の※（温度応答性培養皿）の説明が難解で分かりにくい。指摘事項（1）3の回答内容を踏まえて、より分かりやすい説明に修正すること。

ご指摘の箇所を「指摘事項（1）3の回答」のような説明文に修正しました。

3. 同意説明文書 P11 の「9. 治療の費用について」に、費用総額が1,939,998円であり、そのうちの55万円が患者負担であることを明示すること。

ご指摘のように修正しました。

4. 同意説明文書 P11 の「10. 高度医療の資金源について」は、患者負担額の説明主体でなく、他の資金源から支払われる額主体の書きぶりに改め、かつ「残りの費用」の金額を明示すること。

ご指摘のように修正しました。

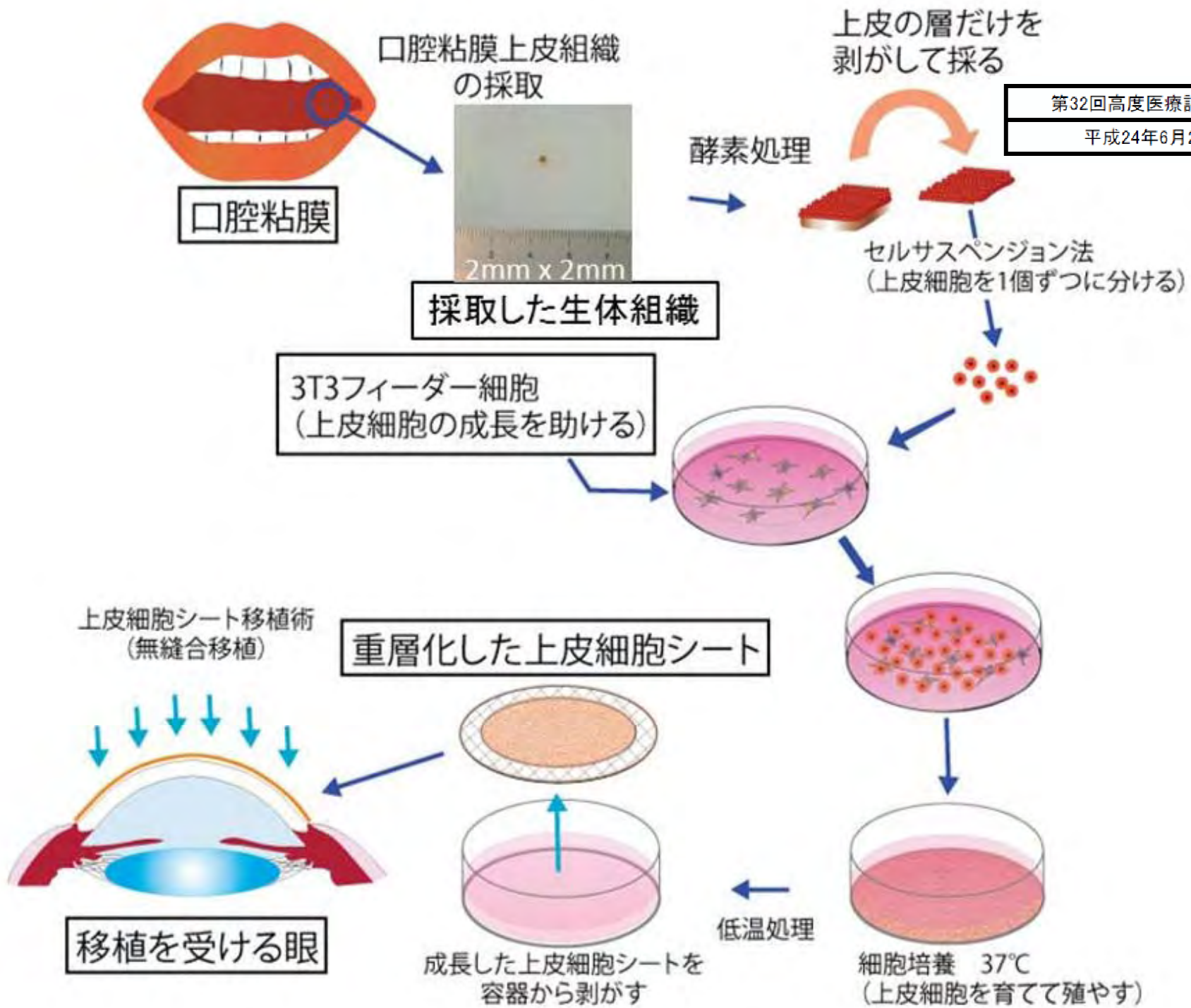
5. 同意説明文書 P11 の「10. 高度医療の資金源について」では「眼科の研究費」で差額を負担するとあるが、申請書 P12 の「11. 患者負担について」には「校費もしくは研究費」で差額を負担するとあり、一致していない。どちらが正しいのか。

ご指摘の箇所は「大阪大学の校費もしくは研究費」が正しいため、修正しました。

6. 9 頁 4 行目「上皮細胞シートにをつくる」の「に」を削除して下さい。

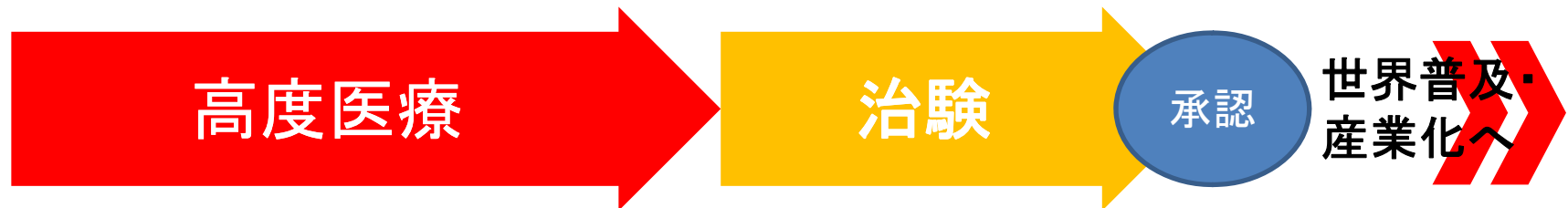
13 頁 3 つ目の中黒最終行に「ご家族の方にお話しててください」を「ご家族の方にお話ししておいて下さい」に改めて下さい。

ご指摘の通り、修正しました。



# 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート 薬事承認までのロードマップ

試験薬または試験機器: 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート  
高度医療での適応疾患: 角膜上皮幹細胞疲弊症



試験名: 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験

試験デザイン: 単群非ランダム化試験

期間: 2010年10月～2013年10月

被験者数: 10例

評価項目: 結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積  
矯正視力、角膜混濁、角膜血管新生、安全性情報

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

平成 24 年 6 月 27 日

「自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術」（高度医療番号 046）  
に関する意見書

【実施体制の評価】において、「実施責任医師等の体制」や「実施医療機関の体制」については、特に問題なく「適」と判断する。また、「医療技術の有用性等」についても、本技術の対象となる症例の数は多いものではないが、医療上の必要性が高い日本発の医療技術であることや、既にフランスにおいて臨床開発が進行していることから「適」と判断する。

高度医療で実施することで開発の Go/No go 判断を速やかに行い、治験に繋げていくことが肝要と考える。

なお【実施体制の評価】とは関係ないが、本申請において書類に記載された内容と高度医療評価制度との間に不整合が認められた。その誘因は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづき開始された臨床研究の終了を待たずに、数例（2例）の実績が積まれた時点で高度医療に申請されたことにあると考えるが、今後、同様な事例が出てくると想定されるため、再生医療に係る申請書類や手続きで問題が生じないように適切な手順を検討していただくことを願います。

以 上

高度医療評価会議  
構成員 村上 雅義

## 実施試験計画の変更について

## [申請医療機関]

岩手医科大学附属病院

## [高度医療の名称]

大臣告示番号 015

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術

## [適応症]

原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍

## [医薬品・医療機器情報]

一般名：電気手術器

製品名：Cool-tip RF システム（コヴィディエンジャパン株式会社製）

## [試験実施計画の変更を希望する理由]

申請時、様式第 3 号 7-2 予定試用期間及び症例数について、単施設の実施で 5 年間 100 例（既の実績のある症例数：50 例）としていたが、現在申請から 3 年経過して時点での症例数が 13 例と少なく、ラジオ波焼灼システムを前凝固使用することの薬事承認に必要なデータ集積に向け、多施設からの多くデータを収集したいため、試験実施計画の変更を希望する。

## [主な変更内容]

- ・ 協力医療機関の追加
- ・ 中央モニタリングの実施
- ・ 予定症例数の変更
- ・ 副次的評価項目の変更

## [協力医療機関として追加する医療機関]

- ・ 大阪市立大学医学部附属病院
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 慶應義塾大学病院
- ・ 藤田保健衛生大学板文種報徳會病院
- ・ 熊本大学医学部附属病院
- ・ 信州大学医学部附属病院
- ・ 大阪医科大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院

高度医療技術名：ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下 肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍  
 文 書 名：実施計画書「ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術」

新旧対比表（プロトコル）

変更箇所	変更前	変更後（第 1.1 版（2012 年 6 月 12 日））	変更理由
p. 2 ～ p. 5	なし	目次 (目次詳細は省略)	追記
p. 6	<p>区域切除または(拡大)葉切除を必要とする 肝癌または良性肝疾患</p> <p>↓</p> <p>腹腔鏡補助下肝切除</p> <p>↓</p> <p>手術成績の評価 (出血量, 手術時間, 開腹移行率, 合併症発生率, 術後在院日数)</p>	<p>区域切除または(拡大)葉切除を必要とする 肝癌または良性肝疾患</p> <p>↓</p> <p>腹腔鏡補助下肝切除</p> <p>↓</p> <p>手術成績の評価</p> <p>〔        主要評価項目: 術中出血量        副次評価項目: 手術時間、開腹移行率、術後在院日数、        術中偶発症、術後合併症の発生率、        有害事象の発生率        〕</p>	評価項目の記載内容を統一

p. 6	3) 耐術可能な肝予備能(Child-Pugh 分類、ICG 検査)を有している。	3) Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果(登録前 30 日以内)より術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師がと判断した症例	術式によって判断規程が異なるとのことで追記
p. 6	4) 腫瘍径が 10cm 以下。	4) 腫瘍径(最大腫瘍の長径)が 10cm 以下。	規程を明確にするため追記
p. 6	6) 登録前 2 週間以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。	6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。	許容範囲を統一するため修正
p. 7	5) 同時性重複癌または無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、局所治療で治癒が見込める早期癌は除外しない。	5) 同時性重複癌または無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。	規程を明確にするため文言の修正
p. 7	8) 重篤な合併症(腎不全、肝不全、高血圧など)を有する症例。	8) 重篤な合併症(腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など)を有する症例。	重篤であるものに限定するため追記
p. 7	その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不相当と認めた症例。	12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不相当と認めた症例。	追記
p. 8	0.5. 試験デザイン Primary endpoint: 術中出血量 Secondary endpoint: 手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数	0.5. 試験デザイン 主要評価項目: 術中出血量 副次評価項目: 手術時間、開腹移行率、術後在院日数、術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率	実施計画書内で文言及び項目名を統一するため。



p. 9	1. 目的 <u>Primary endpoint</u> : 術中出血量 <u>Secondary endpoint</u> : 手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数	1. 目的 <u>主要評価項目</u> : 術中出血量 <u>副次評価項目</u> : 手術時間、開腹移行率、術後在院日数、 <u>術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率</u>	実施計画書内で文言及び項目名を統一するため。
p. 10	3. 試験デザイン 3.1. エンドポイントの設定根拠 腹腔鏡補助下肝切除にラジオ波焼灼システムを用いる理由は出血量軽減が目的であり、 <u>primary endpoint</u> を出血量とした。また、術式そのものの安全性と有効性を評価するため、 <u>secondary endpoints</u> を手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数とした。	3. 試験デザイン 3.1. 評価項目の設定根拠 腹腔鏡補助下肝切除にラジオ波焼灼システムを用いる理由は出血量軽減が目的であり、 <u>主要評価項目</u> を術中出血量とした。また、術式そのものの安全性と有効性を評価するため、 <u>副次評価項目</u> を手術時間、開腹移行率、術後在院日数、 <u>術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率</u> とした。	実施計画書内で文言及び項目名を統一するため。
p. 13	3) 耐術可能な肝予備能 (Child-Pugh 分類、ICG 検査) を有している。	3) Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果 (登録前 30 日以内) より術可能な肝予備能を有していると、 <u>施設責任医師または分担医師</u> がと判断した症例	術式によって判断規準が異なるとのことで追記
p. 13	4) 腫瘍径が 10cm 以下。	4) 腫瘍径 (最大腫瘍の長径) が 10cm 以下。	規準を明確にするため追記
p. 13	6) 登録前 2 週間以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。	6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。	許容範囲を統一するため修正
p. 14	8) 重篤な合併症 (腎不全、肝不全、高血圧など) を有する症例。	8) 重篤な合併症 (腎不全、肝不全、 <u>薬剤でコントロール不能な高血圧</u> など) を有する症例。	重篤であるものに限定するため追記

p. 14	7. 2. 症例登録 1) <u>施設試験責任医師または分担医師は、患者からインフォームド・コンセントを取得する。</u> 2) <u>施設試験責任医師または分担医師は、「登録適格性確認票」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX で送付する。</u> 3) <u>データセンターは、「登録適格性確認票」の記載内容に基づいて適格性を判定し、「登録適格性連絡票」を施設試験責任医師または分担医師に FAX で送付し、適格性判定を通知する。</u> 4) <u>適格と判定された場合、施設試験責任医師または分担医師は本術式を行う。</u> 5) <u>患者登録後、施設試験責任医師または分担医師は送付した「登録適格性確認票」および受領した「登録適格性連絡票」を保管する。</u>	7. 2. 症例登録 1) <u>施設試験責任医師または分担医師は、患者からインフォームド・コンセントを取得する。</u> 2) <u>インフォームドコンセント取得後、施設試験責任医師または分担医師は、別に定める登録手順に従い Web より症例登録を行う。登録情報が適格性を満たしている場合には、適格症例と判定され症例登録番号が表示されるが、適格性を満たさなかった場合には、不適格症例と判定され症例登録番号は発行されない。</u> 3) <u>症例登録完了後に、施設試験責任医師または分担医師は本術式を行う。</u>	症例登録方法を Web 上で実施することに変更したため、手順を変更した。
p. 15	7. 3. 登録に際しての注意事項 1) <u>登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。</u> 2) <u>誤登録、重複登録が判明した際には速やかにデータセンターへ連絡すること。</u>	7. 3. 登録に際しての注意事項 <u>登録に際し不明な点がある場合や、重複登録・誤登録が判明した場合にはデータセンターへ速やかに連絡すること。</u>	症例登録を Web 上で実施するため、手順の変更に伴って付随した内容を修正した。
p. 15	8. 1. 手術計画 症例登録後 1 ヶ月以内に本術式を行う。(以下略)	8. 1. 手術計画 症例登録後 4 週間以内に本術式を行う。(以下略)	「1 ヶ月」であると月によって日数が変わってしまうため、週数に変更

			更した。
p. 16	(2) 完了規準 本手術後 <u>12ヶ月</u> を「完了日」とする。	(2) 完了規準 本手術後 <u>365±30日</u> の評価が終了した日を「完了日」とする。	完了日を明確にするため修正した。
p. 16	9. 可能性のある術中偶発症と術後合併症 … (前述略)。腹腔鏡下操作時に肝静脈や下大静脈を損傷した場合、速やかな修復が図れない時は開腹に移行する。	9. 可能性のある術中偶発症と術後合併症 … (前述略)。腹腔鏡下操作時に肝静脈や下大静脈を損傷した場合、速やかな修復が図れない時は「 <u>8. 3. 開腹移行への基準</u> 」に従い開腹に移行する。	開腹移行への基準が実施計画書内で規定されているため追記した。
p. 18	9. 2. 術後合併症 1) 出血 (中略) 7) イレウス	9. 2. 術後合併症 1) 術後出血 (略) 7) イレウス ( <u>麻痺性イレウス、閉塞性イレウス</u> )	基準の項目に記載を統一するため追記。
p. 17	10. 1. 1. 患者背景 (登録時) (略) …、疾患名、… (略)	10. 1. 1. 患者背景 (登録時) … (略)、疾患名 ( <u>初発、再発</u> )、肝硬変の有無… (略)	必要な情報と考えられたため追記した。
p. 17	10. 1. 2. 臨床検査 下記の項目について、登録 30 日以内に測定・評価を行う。	10. 1. 2. 臨床検査 下記の項目について、登録前 <u>30日</u> 以内に測定・評価を行う。	許容期間の表記統一のため追記
p. 18	10. 1. 4. その他 Child-Pugh 分類	10. 1. 4. その他 下記の項目について、登録前 <u>30日</u> 以内に測定・評価を行う。 Child-Pugh 分類 ( <u>血清ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン活性 (%)、腹水、脳症状</u> )	分類判定に必要な検査項目と臨床症状、及び許容期間を追記した。

p. 18	10. 2. 手術前の評価項目 … (略) 直接ビリルビン、ChE… (略)	10. 2. 手術前の評価項目 … (略) 直接ビリルビン、 <u>総蛋白</u> 、ChE… (略) …HbA1c (NGSP 値、又は JDS 値) … (略)	必要項目のため追加
p. 18	10. 3. 1. 手術情報 術式、手術時間、術中出血量、切開創の長さ、術中偶発症の有無、開腹移行の有無、Cool-tip に伴う偶発症の有無、輸血の有無、切除肝重量、切除率	10. 3. 1. 手術情報 術式、 <u>手術日</u> 、手術時間、術中出血量、切開創の長さ、術中偶発症の有無、開腹移行の有無、Cool-tip に伴う偶発症の有無、輸血の有無、切除肝重量、切除率	評価項目の確認として必要な情報と考えられたため追記した。
p. 18	なし	10. 3. 2. 術中所見 肉眼所見、占居部位、大きさ、個数、存在範囲、発育様式、被膜形成、被浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、リンパ節転移、血管侵襲 (p, v, a)、胆管侵襲、腹膜播種性転移、切除断端の浸潤、非癌部の所見、T 因子、N 因子、M 因子、stage、リンパ節郭清、癌の遺残、治癒度	必要項目のため追記
p. 18	10. 3. 3. 術後情報 術後合併症の有無、ドレーン抜去、歩行・水分・食事開始時期、患者退院日	10. 3. 4. 術後情報 術後合併症の有無、ドレーン抜去、歩行・水分・食事開始時期、 <u>排ガス・排便 (の開始時期)</u> 、患者退院日、術後在院日数	副次評価項目、または必要項目のため追記した。
p. 19	10. 3. 5. 臨床検査 … (略) 直接ビリルビン ChE… (略)	10. 3. 5. 臨床検査 … (略) 直接ビリルビン、 <u>総蛋白</u> 、ChE… (略)	必要項目のため追記
p. 19	10. 4. 術後健康評価 下記の項目について決められた時期に評価を行う。 創部関連愁訴の有無 (術後 <u>3ヶ月</u> 、 <u>6ヶ月</u> 、 <u>12ヶ月</u> 後) 整溶性の満足度 (術後 <u>3ヶ月</u> 、 <u>6ヶ月</u> 、 <u>12ヶ月</u> 後) 健康状態 SF-8 (術後 <u>6ヶ月</u> 、 <u>12ヶ月</u> 後)	10. 4. 術後健康評価 下記の項目について決められた時期に評価を行う。 創部関連愁訴の有無 (術後 <u>90日</u> 、 <u>180日</u> 、 <u>365日</u> ) 整溶性の満足度 (術後 <u>90日</u> 、 <u>180日</u> 、 <u>365日</u> ) 健康状態 SF-8 (術後 <u>180日</u> 、 <u>365日</u> )	観察ポイントを明確にするため修正。

<p>p. 20</p>	<p>評価項目、臨床検査、評価スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>登録時</th> <th>手術前</th> <th>術中</th> <th>術後7日目(±1日)</th> <th>退院時</th> <th>術後3ヶ月(±14日)</th> <th>術後6ヶ月(±14日)</th> <th>術後12ヶ月(±30日)</th> <th>中止時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>患者背景情報</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>身長・体重</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術前診断</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td rowspan="3">臨床検査</td><td>血液一般</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>生化学検査</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>腫瘍マーカー</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>肝予備能</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>手術成績<sup>※1</sup></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>原発性肝癌取扱い規約での評価</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>病理組織検査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術後情報</td><td></td><td></td><td></td><td>←→</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術後健康評価<sup>※2</sup></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr> <tr><td>術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査</td><td></td><td></td><td></td><td>←→</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>中止時情報・転帰</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr> </tbody> </table> <p>※1：手術成績・・・術式、手術時間、出血量、切開創の長さ、術中偶発症の有無、開腹以降の有無、Cool-tipに伴う偶発症の有無、輸血の有無、肝臓重量、切除術について調査する。</p> <p>※2：術後健康評価・・・術後3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後に創部関連症状の有無、整容性の満足度について、術後6ヶ月、12ヶ月後に健康状態 SF-8 の調査を実施</p>	評価項目	登録時	手術前	術中	術後7日目(±1日)	退院時	術後3ヶ月(±14日)	術後6ヶ月(±14日)	術後12ヶ月(±30日)	中止時	患者背景情報	●									身長・体重	●									術前診断	●									臨床検査	血液一般	●	●	●						生化学検査	●	●	●						腫瘍マーカー	●		●						肝予備能	●									手術成績 <sup>※1</sup>			●							原発性肝癌取扱い規約での評価			●							病理組織検査				●						術後情報				←→						術後健康評価 <sup>※2</sup>						●	●	●		術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→						中止時情報・転帰									●	<p>評価項目、臨床検査、評価スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>登録時</th> <th>手術前</th> <th>術中</th> <th>術後7日目(±1日)</th> <th>退院時</th> <th>術後3ヶ月(±14日)</th> <th>術後6ヶ月(±14日)</th> <th>術後12ヶ月(±30日)</th> <th>中止時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>患者背景情報</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>身長・体重</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td rowspan="3">臨床検査</td><td>血液一般</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>生化学検査</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>腫瘍マーカー</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>肝予備能</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>手術成績<sup>※1</sup></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>原発性肝癌取扱い規約での評価</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>病理組織検査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術後情報</td><td></td><td></td><td></td><td>←→</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術後健康評価<sup>※2</sup></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr> <tr><td>術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査</td><td></td><td></td><td></td><td>←→</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>中止時情報・転帰</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr> </tbody> </table> <p>※1：手術情報・・・「10.3.1.手術情報」にもとづき調査を実施</p> <p>※2：術後健康評価・・・「10.4.術後健康評価」にもとづき調査を実施</p>	評価項目	登録時	手術前	術中	術後7日目(±1日)	退院時	術後3ヶ月(±14日)	術後6ヶ月(±14日)	術後12ヶ月(±30日)	中止時	患者背景情報	●									身長・体重	●									臨床検査	血液一般	●	●	●						生化学検査	●	●	●						腫瘍マーカー	●								肝予備能	●									手術成績 <sup>※1</sup>			●							原発性肝癌取扱い規約での評価			●							病理組織検査				●						術後情報				←→						術後健康評価 <sup>※2</sup>						●	●	●		術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→						中止時情報・転帰									●	<p>「術前診断」は実施計画書内の「患者背景」内の「疾患名」に該当するので、削除した。その他は、実施計画書本文に合わせて修正した。</p>
評価項目	登録時	手術前	術中	術後7日目(±1日)	退院時	術後3ヶ月(±14日)	術後6ヶ月(±14日)	術後12ヶ月(±30日)	中止時																																																																																																																																																																																																																																																																																								
患者背景情報	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
身長・体重	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
術前診断	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
臨床検査	血液一般	●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	生化学検査	●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	腫瘍マーカー	●		●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
肝予備能	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
手術成績 <sup>※1</sup>			●																																																																																																																																																																																																																																																																																														
原発性肝癌取扱い規約での評価			●																																																																																																																																																																																																																																																																																														
病理組織検査				●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
術後情報				←→																																																																																																																																																																																																																																																																																													
術後健康評価 <sup>※2</sup>						●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																									
術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→																																																																																																																																																																																																																																																																																													
中止時情報・転帰									●																																																																																																																																																																																																																																																																																								
評価項目	登録時	手術前	術中	術後7日目(±1日)	退院時	術後3ヶ月(±14日)	術後6ヶ月(±14日)	術後12ヶ月(±30日)	中止時																																																																																																																																																																																																																																																																																								
患者背景情報	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
身長・体重	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
臨床検査	血液一般	●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	生化学検査	●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	腫瘍マーカー	●																																																																																																																																																																																																																																																																																															
肝予備能	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
手術成績 <sup>※1</sup>			●																																																																																																																																																																																																																																																																																														
原発性肝癌取扱い規約での評価			●																																																																																																																																																																																																																																																																																														
病理組織検査				●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
術後情報				←→																																																																																																																																																																																																																																																																																													
術後健康評価 <sup>※2</sup>						●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																									
術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→																																																																																																																																																																																																																																																																																													
中止時情報・転帰									●																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<p>P. 20</p>	<p>検査・評価日許容範囲 (略)</p> <p>5. 術後 3ヶ月 (許容範囲：±14日)</p> <p>6. 術後 6ヶ月 (許容範囲：±14日)</p> <p>7. 術後 12ヵ月 (許容範囲：±30日)</p>	<p>検査・評価日許容範囲 (略)</p> <p>5. 術後 90日 (許容範囲：±14日)</p> <p>6. 術後 180日 (許容範囲：±14日)</p> <p>7. 術後 365日 (許容範囲：±30日)</p>	<p>観察ポイントを明確にするため修正。</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																														

<p>p. 20</p>	<p>11.1. 記録用紙の種類と提出期限 本試験で用いる記録用紙の提出期限は以下の通りとする。 … (略) 術後3ヶ月後記録：術後4ヶ月以内 (または、3ヶ月+〇〇日以内など) … (略)</p>	<p>11.1. 記録用紙の種類と提出期限 本試験で用いる記録用紙の提出期限は以下の通りとする。 … (略) 術後3ヶ月後記録：術後4ヶ月以内 … (略)</p>	<p>不要な記載であると考えられたため削除した。</p>
<p>p. 20</p>	<p>11.1. 記録用紙の種類と提出期限 (略) 術後3ヶ月後記録：術後4ヶ月以内 術後6ヶ月後記録：術後7ヶ月以内 術後12ヶ月後記録：術後13ヶ月以内</p>	<p>11.1. 記録用紙の種類と提出期限 (略) 術後120日後記録：術後150日以内 術後180日後記録：術後210日以内 術後365日後記録：術後425日以内</p>	<p>観察ポイントを明確にするため修正。</p>
<p>p. 21</p>	<p>12.1. 有害事象・術中偶発症・術後合併症の定義 (前述略) また、有害事象のうち、術中偶発症とは p.15 の「9.1 術中偶発症」を指し、術後合併症とは p.15 の「9.2 術後合併症」のそれぞれの項目を指す。</p>	<p>12.1. 有害事象・術中偶発症・術後合併症の定義 (前述略) また、有害事象のうち、術中偶発症とは「9.1 術中偶発症」を指し、術後合併症とは「9.2 術後合併症」のそれぞれの項目を指す。</p>	<p>章番号のみの記載で十分と考えられたため削除した。</p>
<p>p. 22</p>	<p>13. 評価項目および評価基準 13.1. 評価項目 13.1.1. 有効性の主要評価項目 術中出血量 13.1.2. 有効性の副次評価項目 手術時間、開腹移行率、術後在院日数 13.1.3. 安全性の評価項目</p>	<p>13. 評価項目 13.1. 有効性の主要評価項目 術中出血量 13.2. 有効性の副次評価項目 手術時間、開腹移行率、術後在院日数 13.3. 安全性の評価項目 術中偶発症および術後合併症の発生率、その他の有害事象の発</p>	<p>次 (P23) 変更箇所に関連して修正</p>

	術中偶発症および術後合併症の発生率、その他の有害事象の発生率	生率	
p. 22	なし	12. 4. 有害事象の緊急報告と対応 (略) …また、「臨床研究に関する倫理指針」で規定されている「臨床研究に関連する重篤な有害事象」に該当する場合は、 <u>施設責任医師は当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告すること。その他、「臨床研究に関する倫理指針」及び… (略) …なお、研究代表者/研究事務局は重篤な有害事象の報告を受けた場合、データセンターにも報告することとする。</u>	必要事項と判断し追記。
p. 23	13. 2. 評価基準 1) 出血量 <u>全適格患者の術中出血量を、平均値±標準偏差(SD)で評価する。</u> 2) 手術時間 <u>全適格患者の手術時間を、平均値±標準偏差(SD)で評価する。</u> 3) 開腹移行率 <u>全適格患者を母集団とし、開腹手術に移行した割合を開腹移行率とする。</u> 4) 合併症発生率 <u>全適格患者を母集団とし、合併症が発生した割合を合併症発生率とする。</u> 5) 術後在院日数	削除	ここでの記載は不要と考え削除

	<u>全適格患者の術後在院日数を、平均値±標準偏差(SD)で評価する。</u>		
p. 26	15. 7. 効果・安全性評価委員会の設置 (略) 本試験と関連のないものを効果・安全性評価委員として <u>1</u> 人選定する。	15. 7. 効果・安全性評価委員会の設置 (略) 本試験と関連のないものを効果・安全性評価委員として <u>2</u> 人選定する。	適正な人数とするため修正
p. 28	17. 2. データの集積および解析 登録症例のデータは、本試験の記録用紙を用いてデータセンターに集積する。各施設試験責任医師はプロトコル終了および中止の時点で、記録用紙を速やかにデータセンターへ提出する。 <u>統計解析アドバイザーが検討した解析計画に基づき、データ入力、集計解析をデータセンターで行う。</u>	17. 2. データの集積および解析 登録症例のデータは、本試験の記録用紙を用いてデータセンターに集積する。各施設試験責任医師は定められた提出期限内に、記録用紙を速やかにデータセンターへ提出する。 <u>統計解析責任者が検討した解析計画に基づき、データ入力、集計解析をデータセンターで行う。</u>	記録用紙ごとに提出時期、及び提出期限が異なるため、及び文言統一のため修正した。
p. 28	なし	17. 3. 最終解析 データセンターで入力されたデータが固定された後、すべてのエンドポイントに対する解析を行なう。最終解析結果は統計解析責任者がまとめ、研究事務局、研究代表者、倫理審査委員会に提出する。	必要と判断し追記した。
p. 31	23. 4. <u>統計アドバイザー</u>	23. 4. <u>統計解析責任者</u>	文言統一のため修正した。

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術  
～多施設共同試験～

実施計画書

研究代表者：岩手医科大学 外科学講座 若林 剛  
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

第1版 (2012年5月7日)

第1.1版 (2012年6月12日)

## 目次

0. 概要 .....	6
0.1. シェーマ .....	6
0.2. 目的 .....	6
0.3. 対象 .....	6
0.4. 手術手技 .....	7
0.5. 試験デザイン .....	8
0.6. 予定症例数と試験期間 .....	8
0.7. 研究代表者 .....	8
0.8. 研究事務局 .....	8
0.9. データセンター .....	9
1. 目的 .....	9
2. 背景と試験計画の根拠 .....	9
3. 試験デザイン .....	10
3.1. 評価項目の設定根拠 .....	10
3.2. 臨床的仮説と登録症例数の設定 .....	10
3.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益 .....	11
3.4. 本試験の意義 .....	11
4. 機器情報 .....	11
5. 本試験で用いる基準・定義 .....	12
5.1. 病期分類の基準 .....	12
5.2. 肝予備能評価の基準 .....	12
5.3. 術中合併症の基準 .....	12
5.4. 術後合併症の基準 .....	12
5.5. 有害事象の評価 .....	13
6. 患者選択規準 .....	13
7. 登録 .....	14
7.1. 施設登録 .....	14
7.2. 症例登録 .....	14
7.3. 登録に際しての注意事項 .....	15
8. 治療計画と治療変更基準 .....	15
8.1. 手術計画 .....	15

8.2. 手術手技.....	15
8.3. 開腹移行への基準 .....	16
8.4. 中止・完了規準.....	16
9. 可能性のある術中偶発症と術後合併症 .....	16
9.1. 術中偶発症.....	16
9.2. 術後合併症.....	17
10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール .....	17
10.1. 登録・手術前までの評価項目 .....	17
10.1.1. 患者背景(登録時).....	17
10.1.2. 臨床検査 .....	18
10.1.3. 腫瘍マーカー .....	18
10.1.4. その他.....	18
10.2. 手術前の評価項目 .....	18
10.3. 手術後の評価項目 .....	18
10.3.1. 手術情報.....	18
10.3.2. 術中所見 .....	19
10.3.3. 病理組織検査.....	19
10.3.4. 術後情報.....	19
10.3.5. 臨床検査.....	19
10.3.6. 有害事象.....	19
10.4. 術後健康評価 .....	20
10.5. 中止時 .....	20
11. データ収集.....	21
11.1. 記録用紙の種類と提出期限.....	21
11.2. 記録用紙の提出方法.....	21
11.3. 記入方法.....	22
12. 有害事象(術中偶発症・術後合併症)発生時の対応.....	22
12.1. 有害事象・術中偶発症・術後合併症の定義.....	22
12.2. 有害事象発生時の対応 .....	22
12.3. 重篤な有害事象の定義.....	22
12.4. 有害事象の緊急報告と対応 .....	23
13. 評価項目 .....	23

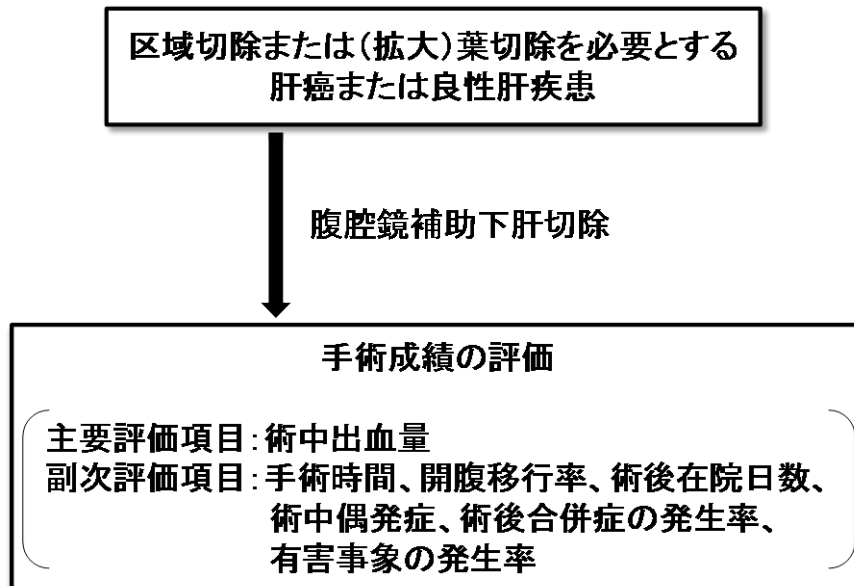
13.1. 有効性の主要評価項目 .....	23
13.2. 有効性の副次評価項目 .....	23
13.3. 安全性の評価項目 .....	23
14. 統計的事項.....	24
14.1. 解析対象集団 .....	24
14.2. 有効性評価項目の解析 .....	24
14.2.1. 主要評価項目の解析 .....	24
14.2.2. 副次評価項目の解析 .....	24
14.2.3. 安全性評価項目の解析.....	24
15. 倫理的事項.....	24
15.1. 患者の保護.....	24
15.2. インフォームド・コンセント .....	24
15.3. 新たな情報の報告 .....	26
15.4. プライバシーの保護と患者識別 .....	26
15.5. プロトコルの遵守.....	26
15.6. 施設の倫理審査委員会(治験審査委員会:IRB)の承認 .....	26
15.7. 効果・安全性評価委員会の設置.....	26
15.8. 実施計画書の内容変更について.....	27
15.9. データの二次利用について.....	28
16. モニタリング .....	28
16.1. 中央モニタリング .....	28
16.2. 研究計画書からの違反・逸脱.....	28
17. 症例の取り扱いおよびデータの解析 .....	28
17.1. 症例の取り扱い .....	28
17.2. データの集積および解析.....	29
17.3. 最終解析.....	29
18. データの取り扱いおよび記録等の保存.....	29
18.1. 記録の保存 .....	29
18.2. 研究成績の使用.....	29
19. 試験全体の中止、終了 .....	29
19.1. 試験全体の中止.....	29
19.2. 研究終了および研究終了時の手続き .....	30



20. 費用負担と補償 .....	30
20.1. 資金源 .....	30
20.2. 患者の費用負担 .....	30
20.3. 患者の健康被害への対応と補償 .....	30
21. 研究結果の帰属と発表 .....	30
22. 知的財産権の帰属先 .....	31
23. 研究組織 .....	31
23.1. 研究協力施設と施設責任医師 .....	31
23.2. 研究代表者 .....	32
23.3. 効果・安全性評価委員 .....	32
23.4. 統計解析責任者 .....	32
23.5. 研究事務局 .....	32
23.6. データセンター .....	33

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

肝癌および肝良性疾患に対する腹腔鏡補助下肝切術の安全性および有効性を多施設共同試験により評価する。

### 0.3. 対象

以下の適格規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しないことを確認する。

適格規準

- 1) 術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。
- 2) Performance Status が 0-1 の耐術可能な症例。
- 3) Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果（登録前 30 日以内）より耐術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師が判断した症例
- 4) 腫瘍径（最大腫瘍の長径）が 10cm 以下。
- 5) 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。
- 6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。

i) 骨髄機能

白血球： $\geq 3,000/\text{mm}^3$

好中球： $\geq 1,500/\text{mm}^3$

ii) 腎機能

血清クレアチニン： $\leq$ 施設正常値上限 (ULN)の2倍

- 7) 同意取得時の年齢が満20歳以上であること。
- 8) 被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。

除外規準

- 1) 横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例。
- 2) 多発肺転移などコントロール不能な肝外病変を有する症例。
- 3) 症状を有する脳転移症例。
- 4) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患を有する症例。または、登録前1年以内に心筋梗塞の既往がある症例。
- 5) 同時性重複癌または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。
- 6) 間質性肺炎、あるいは肺線維症を有する症例。
- 7) 重篤な感染症を有する症例。
- 8) 重篤な合併症 (腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など)を有する症例。
- 9) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称：CTCAE v4.0 - JCOG)で Grade I以上の「末梢運動ニューロパチー」や「末梢性感覚ニューロパチー」を有する症例。
- 10) 避妊する意志のない患者。妊娠中または授乳中の女性。
- 11) 重篤な過敏症の既往を有する症例。
- 12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不相当と認めた症例。

#### 0.4. 手術手技

胆嚢摘出と肝の授動を4本のトロカー(臍部、心窩部、右季肋部、側腹部)で腹腔鏡下に施行後、右肋弓下または心窩部正中に約8cm-12cmの小開腹をおき、この部位から腹腔鏡補助下に肝切離操作を行う。グリソン鞘の処理は一括また

は動脈・門脈の個別処理のいずれかで行う。肝離断操作に用いる器械は基本的に開腹手術と同様である。肝離断は前方からのアプローチとなるため、右葉切除、中央区域切除、後区域切除などは肝部下大静脈と肝の間にテープを通して **liver hanging maneuver** を用いる。左葉切除では外側区域背側の **Arantius** 管に沿わせた位置にテープを留置し牽引する。離断面からの出血は小開腹創からの止血操作が安全に可能である。また、出血量の軽減のため、肝離断前に肝実質表層 **2cm** をラジオ波前凝固する。肝静脈や主要グリソン鞘を穿刺しないよう、細心の注意をはらう。止血を目的としたラジオ波の使用は適応外であるが、出血量軽減のために重要な手技である。肝静脈などの太い脈管の切離は主に自動縫合器を使用し、切除肝は小開腹創より回収する。ドレーンの挿入はトロカー孔を利用する。

#### **0.5. 試験デザイン**

主要評価項目：術中出血量

副次評価項目：手術時間、開腹移行率、術後在院日数、術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率

#### **0.6. 予定症例数と試験期間**

予定症例数：80 例

試験期間：3 年

登録期間：2 年

観察期間：登録期間終了後 1 年

#### **0.7. 研究代表者**

岩手医科大学 外科学講座 若林 剛

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 1 9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

e-mail：gowaka@iwate-med.ac.jp

#### **0.8. 研究事務局**

岩手医科大学 外科学講座 新田 浩幸

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸1-9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

e-mail：hnitta@iwate-med.ac.jp

## 0.9. データセンター

東北大学病院臨床試験推進センター 統計・データ管理部門

住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7137

FAX：022-717-7580

e-mail：dc024@trc.med.tohoku.ac.jp

## 1. 目的

肝臓および肝臓疾患に対する腹腔鏡補助下肝切除術の安全性および有効性を多施設共同試験により評価する。

主要評価項目：術中出血量

副次評価項目：手術時間、開腹移行率、術後在院日数、

術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率

## 2. 背景と試験計画の根拠

腹腔鏡下肝切除術は1990年代始めに報告され<sup>1)</sup>、徐々に葉切除などの大きな肝切除も行われるようになり<sup>2)</sup>、現在ではドナー肝切除にも応用されている<sup>3)</sup>。その低侵襲性(出血量軽減,在院日数短縮)も示されているが<sup>4)</sup>、完全腹腔鏡下での葉切除は手術の難度が高く、本邦では一般的な普及には至っていない。

ラジオ波による肝切離前熱凝固の出血量軽減効果は2002年に報告された<sup>5)</sup>。この手法に関連する合併症および死亡はなく、安全性も示されている。しかし、国内外で開腹肝切除術や腹腔鏡下肝切除術に臨床応用されているものの、多施設共同による大規模な試験報告はない。

我々は、肝臓の授動を腹腔鏡下で、ラジオ波で肝実質の表層を熱凝固したのちの肝切離操作を腹腔鏡補助下(小開腹下)で行う独自の手法により<sup>6)</sup>、2002年から葉切除などの大きな肝切除を119例行った。高度な内視鏡手術手技を必要とせず、肝臓外科医が行いやすい術式である。本術式(腹腔鏡補助下肝切除術)の小開腹創

は、一般的な開腹肝切除の創と比較して約1/5であるが、過去の開腹肝切除と比較して手術時間に差はなく、有意な出血量の軽減と術後在院日数の短縮を認めた。ドナーにおける術後1年までの愁訴をみると、傷の痛みや違和感などの創部関連愁訴、食欲不振などの消化器症状が、生体肝移植ドナーに関する調査(日本肝移植研究会ドナー調査委員会,2005)での結果と比較し明らかに軽微であった。本術式は安全に施行可能であり、患者の手術侵襲を軽減する有用な術式と考えられる。

腹腔鏡補助下肝切除術の安全性と有用性を検討した多施設共同による大規模な臨床試験はない。また、ラジオ波による肝切離前熱凝固の有用性を示すことは、安全な肝切除を目指すうえで重要である。

- 1) Gagner M, Rheault M, Dubuc J. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor. Surg Endosc. 1992; 6: 97-98
- 2) O' Rourke N, Fielding G. Laparoscopic right hepatectomy: surgical technique. J Gastrointest Surg, 2004; 8: 213-216.
- 3) Koffron AJ, Kung R, Baker T, et al. Laparoscopic-assisted right lobe donor hepatectomy. Am J Transplant. 2006; 6: 2522-2525.
- 4) Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, et al. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. Ann Surg. 2007; 246: 385-392.
- 5) Weber JC, Navarra G, Jiao LR, et al. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. Ann Surg. 2002; 236:560-3.
- 6) Nitta H, Sasaki A, Fujita T, et al: Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hanging technique: the original procedure. Ann Surg 2010; 251: 450-453.

### 3. 試験デザイン

#### 3.1. 評価項目の設定根拠

腹腔鏡補助下肝切除にラジオ波焼灼システムを用いる理由は出血量軽減が目的であり、主要評価項目を術中出血量とした。また、術式そのものの安全性と有効性を評価するため、副次評価項目を手術時間、開腹移行率、術後在院日数、術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率とした。

#### 3.2. 臨床的仮説と登録症例数の設定

先行研究等を勘案し、ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除（以下、プロトコール治療）における出血量の平均値が600ml（閾値出血量）より少なかった場合に、プロトコール治療が有用であると判断する。プロトコール治療を用いた場合に期待される出血量の平均値を400ml（期待出血量）、閾値出血量を600ml、出血量の標準偏差を700mlとした場合に、検定の有意水準片側5%、検出力80%にて必要な被験者数は76人となる。被験者の脱落等を考慮し、80人を登録症例数と設定する。

### 3.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

本術式は自費によって施行し、その他の入院費用は通常の保険診療で行われるため、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上・経済上の利益はない。

本術式はこれまでの経験により定型化された安全な術式であり、試験参加に伴う不利益はないものと考えられる。本術式の施行にあたっては、十分な経験を積んだ医師が必ず参加することで、後述する有害事象を回避できるものと推察される。

起こりえる有害事象としては、肝離断面のラジオ波前凝固の穿刺に伴う出血、腹腔鏡下操作による肝の授動時における副腎、短肝静脈、肝静脈からの出血、自動縫合器を用いたグリソン鞘や肝静脈の切離における出血が挙げられる。内視鏡による拡大視効果により繊細で安全性の高い手術が可能となるが、大きな出血を伴った場合は止血操作を行う術野の確保が困難であるため、速やかに開腹手術に移行し対応する。

### 3.4. 本試験の意義

本試験により腹腔鏡補助下肝切除術の安全性および有効性を明らかにできる。この結果により、本術式は安全性を担保した手術として今後の普及が期待され、年間 15,000 から 20,000 例の肝切除術で約半数に行われると予想される。わが国では肝臓は悪性新生物死亡原因の第4位であり、同じく第3位の大腸癌は約3割に肝転移を有するが、本術式により根治的かつ低侵襲にこれらのがん治療を行うことで、がん患者の QOL の改善と予後の向上が期待される。また、本試験により安全性が最も担保されるべきドナー肝切除への本術式の応用が急速に進むと考えられる。これは、わが国で年間数百例行われている生体肝移植において、健常なドナーにかかる肉体的・精神的負担を大きく軽減出来ることを意味している。以上、本試験により腹腔鏡補助下肝切除術の有用性が証明されれば、術後在院日数の短縮から医療経済にも有利であり、患者およびドナーの早期社会復帰が可能になることから、国民の保健・医療・福祉の向上を通じ社会への貢献も非常に大きいものと考えられる。

## 4. 機器情報

本試験のラジオ波焼灼システムは下記の通りである (添付文書参照)。

Cool-tip RF システム (コヴィディエンジャパン株式会社)

本体 : Cool-tip RF ジェネレーター

ニードル : Cool-tip RF ニードル 20cmX2cm

## 5. 本試験で用いる基準・定義

### 5.1. 病期分類の基準

原発性肝癌の病期分類は原発性肝癌取扱い規約第5版(2009年)に従って行う。  
転移性肝癌および腫瘤を伴う肝良性疾患は、腫瘍径と個数を記載する。

### 5.2. 肝予備能評価の基準

Child-Pugh 分類と ICG 検査(15 分値)を用いる。

#### Child-Pugh 分類

項目 \ ポイント	1	2	3
腹水	ない	少量	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dl)	2.0未満	2.0-3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5超	2.8-3.5	2.8未満
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
プロトロンビン活性値 (%)	70超	40-70	40未満

A 5-6点 B 7-9点 C 10-15点

### 5.3. 術中合併症の基準

術中合併症は、「5.5 有害事象の評価」と同様に「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称 : CTCAE v4.0 - JCOG)を用いる。

### 5.4. 術後合併症の基準

術後合併症はその種類と Clavien-Dindo 分類によりその程度を記載する。

#### Clavien-Dindo分類

- 
- I: 正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVR治療を要さないもの。ただし、制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療に含めない(これらが必要と判断されたり行われたりしていてもGrade Iとする)。また、ベッドサイドでの創感染の開放はGrade Iとする。
  - II: 制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤以外の薬物療法を要する。  
輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。
  - III: 外科的治療、内視鏡的治療、IVR治療を要する。
    - IIIa: 全身麻酔を要さない治療
    - IIIb: 全身麻酔下での治療
  - IV: IC/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症 (中枢神経の合併症を含む)
    - IVa: 単一の臓器不全 (透析を含む)
    - IVb: 多臓器不全
  - V: 患者の死亡
-



## 5.5. 有害事象の評価

- (1)有害事象の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称: CTCAE v4.0 - JCOG) を用い、有害事象の **Grade** に際してそれぞれ 0~4 の定義内容にもっとも近いものとする。
- (2)治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については報告書に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において **Grade5** とするかどうかが決定される)
- (3)有害事象が発現した場合にはその臨床所見を記録用紙に (有害事象名とその **Grade**、および **Grade** の発現日など) 記載する。
- (4)記録用紙に記入した **Grade** はカルテにも必ず記録を残すこと。

## 6. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しないことを確認する。

### 適格規準

- 1) 術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。
- 2) **Performance Status** が 0-1 の耐術可能な症例。
- 3) **Child-Pugh** 分類、**ICG** 検査の結果 (登録前 30 日以内) より耐術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師が判断した症例。
- 4) 腫瘍径 (最大腫瘍の長径) が 10cm 以下。
- 5) 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。
- 6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。
  - i) 骨髄機能
    - 白血球 :  $\geq 3,000/\text{mm}^3$
    - 好中球 :  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ii) 腎機能
    - 血清クレアチニン :  $\leq$  施設正常値上限 (ULN) の 2 倍
- 7) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上であること。
- 8) 被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。

## 除外規準

- 1) 横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例。
- 2) 多発肺転移などコントロール不能な肝外病変を有する症例。
- 3) 症状を有する脳転移症例。
- 4) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患を有する症例。または、登録前1年以内に心筋梗塞の既往がある症例。
- 5) 同時性重複癌または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。
- 6) 間質性肺炎、あるいは肺線維症を有する症例。
- 7) 重篤な感染症を有する症例。
- 8) 重篤な合併症 (腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など)を有する症例。
- 9) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称: CTCAE v4.0 - JCOG)で Grade I 以上の「末梢運動ニューロパチー」や「末梢性感覚ニューロパチー」を有する症例。
- 10) 避妊する意志のない患者。妊娠中または授乳中の女性。
- 11) 重篤な過敏症の既往を有する症例。
- 12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不相当と認めた症例。

## 7. 登録

### 7.1. 施設登録

- 1) 施設試験責任医師は、倫理審査委員会承認通知書の写し、「施設登録依頼書」および「臨床検査基準値一覧」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX で送付する。
- 2) データセンターは施設登録を行い、「施設登録完了連絡書」および「臨床検査基準値一覧登録連絡書」を施設試験責任医師に FAX で送付する。

### 7.2. 症例登録

- 1) 施設試験責任医師または分担医師は、患者からインフォームド・コンセントを取得する。
- 2) インフォームドコンセント取得後、施設試験責任医師または分担医師は、別

に定める登録手順に従い **Web** より症例登録を行う。登録情報が適格性を満たしている場合には適格症例と判定され、症例登録番号が表示されるが、適格性を満たさなかった場合には、不適格症例と判定され症例登録番号は発行されない。

- 3) 症例登録完了後に、症例登録番号が発行された適格性を満たした症例に対し、施設試験責任医師または分担医師は本術式を行う。

### 7.3. 登録に際しての注意事項

登録に際し不明な点がある場合や、重複登録・誤登録が判明した場合にはデータセンターへ速やかに連絡すること。

## 8. 治療計画と治療変更基準

### 8.1. 手術計画

症例登録後 4 週間以内に本術式を行う。また、本術式を施行するにあたっては腹腔鏡補助下肝切除の十分な経験のある医師を 1 名以上必ずスタッフとして加える。

### 8.2. 手術手技

胆嚢摘出と肝の授動を 4 本のトロカー(臍部、心窩部、右季肋部、側腹部)で腹腔鏡下に施行後、右肋弓下または心窩部正中に約 **8cm-12cm** の小開腹をおき、この部位から腹腔鏡補助下に肝切離操作を行う。グリソン鞘の処理は一括または動脈・門脈の個別処理のいずれかで行う。肝離断操作に用いる器械は基本的に開腹手術と同様である。肝離断は前方からのアプローチとなるため、右葉切除、中央区域切除、後区域切除などは肝部下大静脈と肝の間にテープを通して **liver hanging maneuver** を用いる。左葉切除では外側区域背側の **Arantius** 管に沿わせた位置にテープを留置し牽引する。離断面からの出血は小開腹創からの止血操作が安全に可能である。また、出血量の軽減のため、肝離断前に肝実質表層 **2cm** をラジオ波前凝固する。肝静脈や主要グリソン鞘を穿刺しないよう、細心の注意を要する。止血を目的としたラジオ波の使用は適応外であるが、出血量軽減のために重要な手技である。肝静脈などの太い脈管の切離は主に自動縫合器を使用し、切除肝は小開腹創より回収する。ドレーンの挿入はトロカー

孔を利用する。

### 8.3. 開腹移行への基準

腹腔鏡下または腹腔鏡補助下では制御不能な出血を生じた場合、前述の手術手技を完遂できない場合は開腹移行する。切開創が 12cm を超える場合を開腹移行とする。開腹移行となっても本試験は中止とせず、観察を継続する。

### 8.4. 中止・完了規準

#### (1) 中止規準

下記事項が認められた場合には、臨床試験を中止し、中止日および中止理由について症例報告書に記載する。また、有害事象・術中偶発症・術後合併症により中止した場合は、転帰について確認し、症例報告書に記載する。

- 1) 被験者が同意を撤回した場合
- 2) 登録後に不適格症例であることが判明した場合
- 3) 有害事象・術中偶発症・術後合併症等 により、試験の継続が困難であると医師が判断した場合
- 4) 被験者が死亡した場合
- 5) 医師が中止と判断した場合

#### (2) 完了規準

本手術後 365±30 日の評価が終了した日を「完了日」とする。

## 9. 可能性のある術中偶発症と術後合併症

可能性のある術中偶発症と術後合併症を下記に示す。開腹肝切除にはなく本術式に起こりうる術中偶発症と術後合併症は、ガス塞栓と高 CO<sub>2</sub> 血症である。しかし、気腹操作で行う手技は胆摘と肝の授動のみであり、生じる可能性は極めて低いと考えられる。腹腔鏡下操作時に肝静脈や下大静脈を損傷した場合、速やかな修復が図れない時は「8.3. 開腹移行への基準」に従い開腹に移行する。

### 9.1. 術中偶発症

- 1) 出血

- 2) 他臓器損傷
- 3) 肝破裂
- 4) ガス塞栓

## 9.2. 術後合併症

- 1) 術後出血
- 2) 胆汁漏
- 3) 胆管狭窄
- 4) 胸水
- 5) 腹水
- 6) 肺塞栓
- 7) 創感染
- 8) イレウス（麻痺性イレウス、閉塞性イレウス）
- 9) Biloma
- 10) 腹腔内感染
- 11) せん妄
- 12) 肝膿瘍
- 13) 消化管出血
- 14) 肺炎
- 15) 高 CO2 血症
- 16) 肝不全

## 10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

下記の項目について調査・確認し、治療開始前記録および治療開始後記録に記載する(添付文書参照)。評価スケジュールを表に示す。

### 10.1. 登録・手術前までの評価項目

#### 10.1.1. 患者背景（登録時）

下記の項目について、登録前（適格性の確認）までに調査・確認する  
性別、生年月日、身長・体重（登録前 30 日以内）、PS（登録前 30 日以内）、  
同意取得日、疾患名（初発・再発）、肝硬変の有無、臨床病期（画像診断所見：  
占居部位、腫瘍個数、大きさ、辺縁、腫瘍内部、血管侵襲、遠隔臓器転移）、既

往歴（腹部手術既往、重篤な過敏症は過去全て、その他については登録前 1 年間のもの）、合併疾患の有無（登録前 30 日以内に確認されているもの）、感染症、アルコール多飲歴

#### **10.1.2. 臨床検査**

下記の項目について、登録前 30 日以内に測定・評価を行う。

血液一般:白血球、好中球

血液生化学:血清クレアチニン

ICG 検査

#### **10.1.3. 腫瘍マーカー**

下記の項目について、登録前 30 日以内に測定・評価を行う。

AFP、PIVKA-II、CEA、CA19-9 (必要な腫瘍マーカーを測定)

#### **10.1.4. その他**

下記の項目について、登録前 30 日以内に測定・評価を行う。

Child-Pugh 分類（血清ビリルビン（総ビリルビン）、血清アルブミン、プロトロンビン活性（%）、腹水、脳症）

### **10.2. 手術前の評価項目**

臨床検査

下記の項目について、手術前 10 日以内に測定・評価を行う。

血液一般:白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板

血液生化学:血清アルブミン、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、ChE、尿素窒素、血清クレアチニン、HbA1c (NGSP 値、又は JDS 値)

血液凝固検査:PT(INR)

### **10.3. 手術後の評価項目**

#### **10.3.1. 手術情報**

術式、手術日、手術時間、術中出血量、切開創の長さ、術中偶発症の有無、開腹移行の有無、Cool-tip に伴う偶発症の有無、輸血の有無、切除肝重量、切除率

### 10.3.2. 術中所見

肉眼分類、占居部位、大きさ、個数、存在範囲、発育様式、被膜形成、被膜浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、リンパ節転移、血管侵襲 (p,v,a)、胆管侵襲、腹膜播種性転移、切除断端の浸潤、非癌部の所見、T 因子、N 因子、M 因子、stage、リンパ節郭清、癌の遺残、治癒度

### 10.3.3. 病理組織検査

病理組織診断、組織学的分化度、組織構造、占居部位、大きさ、個数、存在範囲、肉眼分類、発育様式、被膜形成、被膜浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、リンパ節転移、血管侵襲 (p,v,a)、胆管侵襲、肝内転移、腹膜播種、切除断端、非癌部の所見、繊維化、活動性、T 因子、N 因子、M 因子、stage、治癒度

### 10.3.4. 術後情報

術後合併症の有無、ドレーン抜去、歩行・水分・食事開始時期、排ガス・排便 (の開始時期)、患者退院日、術後在院日数

### 10.3.5. 臨床検査

下記の項目について、手術後 7 日目に測定・評価を行う。

血液一般: 白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板

血液生化学: 血清アルブミン、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、ChE、尿素窒素、血清クレアチニン

血液凝固検査: PT(INR)

### 10.3.6. 有害事象

手術時から退院時まで発生した有害事象について下記の項目を記録する。

有害事象名、発現日、重症度、因果関係の有無、重篤度

なお、重篤な有害事象については上の記録に併せ、「12.4. 有害事象の緊急報告と対応」に従うこととする。

#### 10.4. 術後健康評価

下記の項目について決められた時期に評価を行う。

創部関連愁訴の有無（術後 90 日、180 日、365 日）

整溶性の満足度（術後 90 日、180 日、365 日）

健康状態 SF-8（術後 180 日、365 日）

#### 10.5. 中止時

下記の項目について、中止時に測定・評価を行う。

治療中止情報：治療中止日、中止理由

転帰：生存、不明:最終生存確認日（死亡の場合:死亡日、死亡理由）

#### 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

評価項目		登録時	手術前	術中	術後 7 日目 (±1 日)	退院時	術後 90 日目 (±14 日)	術後 180 日目 (±14 日)	術後 365 日目 (±30 日)	中止時
患者背景情報		●								
身長・体重		●								
術前診断		●								
臨床検査	血液一般	●	●		●					
	生化学検査	●	●		●					
	腫瘍マーカー	●								
肝予備能		●								
手術情報 <sup>※1</sup>				●						
原発性肝癌取扱い規約での評価				●						
病理組織検査				●						
術後情報				←→						
術後健康評価 <sup>※2</sup>							●	●	●	
術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→						



中止時情報・転帰										●
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

※1 : 手術情報・・・「10.3.1. 手術情報」にもとづき調査を実施

※2 : 術後健康評価・・・「10.4. 術後健康評価」にもとづき調査を実施

#### 検査・評価日許容範囲

1. 登録時
2. 手術前
3. 術中
4. 術後 7 日目（許容範囲：±1 日）
5. 術後 90 日（許容範囲：±14 日）
6. 術後 180 日（許容範囲：±14 日）
7. 術後 365 日（許容範囲：±30 日）

## 11. データ収集

### 11.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙の提出期限は以下の通りとする。

治療開始前記録：登録 2 週間以内

治療開始後記録：退院後 30 日以内

術後 90 日後記録：術後 120 日以内

術後 180 日後記録：術後 210 日以内

術後 365 日後記録：術後 425 日以内

中止時記録：記入後速やかに

### 11.2. 記録用紙の提出方法

施設試験責任医師または分担医師は、記入が完了した記録用紙を提出期限内にデータセンターへ提出する。ただし、提出前にコピーを作成し、施設試験責任医師または分担医師が保管する。

記録用紙の送付先：

東北大学病院臨床試験推進センター 統計・データ管理部門

住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL：022-717-7137

FAX：022-717-7580

### 11.3. 記入方法

記入の際、以下の事項を遵守すること。

- 1) 黒または青色のボールペンまたはペンで記入する。
- 2) 記入および訂正は施設試験責任医師または分担医師が行う。ただし、医学的判断を伴わない箇所については、施設試験責任医師または分担医師の監督のもと、その他のものが記入・訂正してもよい。
- 3) 施設試験責任医師または分担医師は記入内容を点検・確認したうえで所定の欄に署名する。
- 4) 記入に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせをする。

## 12. 有害事象（術中偶発症・術後合併症）発生時の対応

### 12.1. 有害事象・術中偶発症・術後合併症の定義

有害事象とは、手術時から退院時までの間に発生した、対象患者に生じるあらゆる好ましくない兆候、症状または疾病のことを指し、治療や処置との因果関係は問わない。

また、有害事象のうち、術中偶発症とは「9.1 術中偶発症」を指し、術後合併症とは「9.2 術後合併症」のそれぞれの項目を指す。

### 12.2. 有害事象発生時の対応

実施責任医師または分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な診察と治療を行う。

### 12.3. 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

- 1) 死に至る又はおそれのあるもの
- 2) 次に掲げる症例であって、当該症例の発生又は発生件数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないもの。
  - ア) 入院又は入院期間の延長
  - イ) 日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのあるもの
  - ウ) ア)、イ)のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの

エ) 1)又はア)若しくはイ)にあげる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤なもの

## 12.4. 有害事象の緊急報告と対応

「12.3.重篤な有害事象の定義」で規定した有害事象が発生した場合は、下記の通りの手順で報告を行う。

(報告手順)

当該症例の施設責任医師又は分担医師は、緊急報告義務のある有害事象の発現を知り得てから72時間以内に、当該有害事象の種類・程度および登録番号等を研究代表者/研究事務局に第1報報告書を提出する。さらに、7日以内のできるだけ早い時期に報告書により研究代表者に報告する。追加報告があれば15日以内に可能な限り完全な報告書を研究代表者に報告する。研究代表者は、それぞれの報告を直ちに各施設試験責任医師に伝達する。また、「臨床研究に関する倫理指針」で規定されている「臨床研究に関連する重篤な有害事象」に該当する場合は、施設責任医師は当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告すること。その他、「臨床研究に関する倫理指針」及び高度医療評価制度で定められている有害事象等の報告手順にも従うこととする。

なお、研究代表者/研究事務局は重篤な有害事象の報告を受けた場合、データセンターにも報告することとする。

## 13. 評価項目

### 13.1. 有効性の主要評価項目

術中出血量

### 13.2. 有効性の副次評価項目

手術時間、開腹移行率、術後在院日数

### 13.3. 安全性の評価項目

術中偶発症および術後合併症の発生率、その他の有害事象の発生率

## 14. 統計的事項

### 14.1. 解析対象集団

選択規準を満たし、プロトコール治療を受け評価項目に関するデータが存在する患者を有効性に関する解析対象集団とする。また、プロトコール治療を受けた患者を安全性の解析対象集団とする。

### 14.2. 有効性評価項目の解析

#### 14.2.1. 主要評価項目の解析

主要評価項目である出血量について、平均値が閾値出血量600mlと等しいという帰無仮説の検定を行う。有意水準は片側5%とする。平均値の点推定値と90%信頼区間を算出する。

#### 14.2.2. 副次評価項目の解析

手術時間、術後在院日数の平均値及び、開腹移行率の点推定値と信頼区間を算出する。

#### 14.2.3. 安全性評価項目の解析

術中偶発症および術後合併症の発生率の点推定値と信頼区間を算出する。有害事象発生率（割合）は各有害事象の頻度を集計すると共に、**Grade III** 以上の有害事象発生割合、**Grade IV** の有害事象発生割合の点推定値と信頼区間を算出する。

## 15. 倫理的事項

### 15.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての医師はヘルシンキ宣言(2008年10月ソウル総会)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改訂版)に従って本試験を実施する。

### 15.2. インフォームド・コンセント

施設試験責任医師または分担医師は、患者に対し十分な理解が得られるよう、必要事項を記載した説明文書を提供し、以下の内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。また、患者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断する

のに必要な時間を与えた上で、参加について文書による同意を得る。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、説明をした施設試験責任医師または分担医師名、同意を得た日付を記載し、施設試験責任医師または分担医師、患者各々が署名する。同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設が保管する。原本はカルテに保管する。

- ① 当該試験への参加が任意である旨。
- ② 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- ③ 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- ④ 被験者として選定された理由。
- ⑤ 高度医療の意義、目的、方法及び期間。
- ⑥ 実施者の氏名及び職名。
- ⑦ 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- ⑧ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- ⑩ 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- ⑪ 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- ⑫ 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- ⑬ 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- ⑮ 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由。
- ⑯ 他の治療方法に関する事項。

- ⑰ 診療記録の調査及びプライバシーの保護について。
- ⑱ 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- ⑲ 倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項  
その他当該高度医療に係る倫理審査委員会に関する事項。
- ⑳ 費用負担について

### 15.3. 新たな情報の報告

本術式の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて、各施設の医師に文書にて報告する。各施設の医師は患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

### 15.4. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名はデータセンターに知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。

### 15.5. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

### 15.6. 施設の倫理審査委員会(治験審査委員会：IRB)の承認

本試験の実施に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書が施設の倫理審査委員会もしくは IRB で承認されなければならない。承認が得られた場合、施設試験責任医師または分担医師は承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

### 15.7. 効果・安全性評価委員会の設置

倫理的・科学的観点から、本試験において有効性・安全性の情報を客観的に評価し、本試験の中止・中断・再開および試験実施計画書の変更等について審議し、提言を行うために、効果・安全性評価委員会を設置する。本試験と関連のないものを効果・安全性評価委員として 2 人選定する。

## 15.8. 実施計画書の内容変更について

実施計画書の内容を変更する場合には、変更在先立ち、データセンター長および各施設の試験責任医師に内容の確認をした後、効果・安全性評価委員会での承認を得る。

変更内容が試験実施計画の重要な変更と考えられる否かによって、以下の改正か改訂に相当するかは効果・安全性評価委員会が決定し承認する。

### 改正 Amendment

試験の被験者のリスクを増大させる、試験の主要評価項目に関係するなどの試験計画の重要な変更と考えられる変更。各施設の倫理審査委員会又は **IRB** の審査承認を要する。

### 改訂 Revision

試験の被験者のリスクを増大させる可能性がない、試験の主要評価項目に関係しないなどの試験計画の軽微な変更。各施設の倫理審査委員会又は **IRB** の審査承認については各施設の取り決めに従う。

実施計画書の内容変更をする場合、効果・安全性評価委員会の承認を得る。

変更の重大性に関わらず、全ての改定内容とその理由を主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会に報告する。改定内容が重大と判断される場合、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会での再審査および承認を要する。

重大と判断される実施計画書の改正とは、以下のいずれかの項目が変更されることをいう。

- 1)試験デザイン
- 2)研究対象（適格基準）
- 3)エンドポイント
- 4)目標症例数
- 5)予期される有害事象

実施計画書に改定があった場合には、試験責任医師は、それに応じて被験者への説明文書を改定する。また、実施計画書の表紙に版番号と承認日を追記する。

## 15.9. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがある。

## 16. モニタリング

### 16.1. 中央モニタリング

中央モニタリングとして、データセンターが患者登録票、症例報告書などの試験参加施設から送付された資料に記載された患者に関する内容を確認し、臨床研究が研究計画書に従って行われているかを監視・管理する。

### 16.2. 研究計画書からの違反・逸脱

本手術、臨床検査や安全性・有効性の評価等が研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書からの逸脱とする。中央モニタリングの実施に際して、あらかじめ、もしくは試験開始後に統計解析責任者、データセンター、及び研究代表医師、研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」として取り扱われる。

なお、逸脱は以下のいずれかに分類される。

#### (i) 違反

本臨床研究の評価項目の評価に影響を及ぼす、分担医師/施設に原因がある、故意または系統的、危険または逸脱の程度が著しい、臨床的に不適切であるなどの研究計画書の規定からの逸脱。

#### (ii) 逸脱

(i) の違反にも、(iii) の許容範囲にも該当しない逸脱。

#### (iii) 許容範囲

研究代表医師/研究事務局、統計解析責任者、データセンター間で、研究開始前または研究開始後に設けた許容範囲内の研究計画書からの逸脱。

## 17. 症例の取り扱いおよびデータの解析

### 17.1. 症例の取り扱い

症例の取り扱いについては施設外閲覧 (extramural review) を行い、登録症例の適格性、安全性および有効性を確定する。施設外閲覧は効果・安全性評価委員会において判定委員 2 名以上で検討し、判定を確定する。



## 17.2. データの集積および解析

登録症例のデータは、本試験の記録用紙を用いてデータセンターに集積する。各施設試験責任医師は定められた提出期限内に、記録用紙を速やかにデータセンターへ提出する。統計解析責任者が検討した解析計画に基づき、データ入力をデータセンターで行う。

## 17.3. 最終解析

データセンターで入力されたデータが固定された後、すべてのエンドポイントに対する解析を行なう。最終解析結果は統計解析責任者がまとめ、研究事務局、研究代表者、倫理審査委員会に提出する。

## 18. データの取り扱いおよび記録等の保存

### 18.1. 記録の保存

記録用紙または症例データ、あるいはその写しなどの記録の取り扱いに関しては、本研究の中止もしくは終了後 5 年間保管する。

### 18.2. 研究成績の使用

本試験に関するすべての情報は機密扱いとする。研究代表者から事前承認を得ない限り、当該試験以外の目的には使用しない。

## 19. 試験全体の中止、終了

### 19.1. 試験全体の中止

以下のいずれかに該当する場合は、本試験全体の中止を検討する。

- (i) 本手術に起因する重篤な有害事象が発生し、効果安全性評価委員会において中止と判断された場合
- (ii) 本手術に起因する副作用の発生頻度が著しく高い場合
- (iii) いずれかの治療方法が他方より明らかに有効であると判断された場合
- (iv) 症例登録の遅れ、研究計画書の逸脱の頻発などの理由により、本臨床研究の完遂が困難と判断された場合。
- (v) その他、本研究の継続が不要と判断すべき情報を得た場合

研究の中止の必要性があると判断した場合には効果安全性評価委員会の判断を仰ぎ、中止が決定された場合は理由と対応を各施設の実施責任医師または分担医師、統計解析責任者、データセンターに連絡を行う。連絡を受けた実施責任医師または分担医師は患者にその旨伝え、適切な対応をとる。また、医療機関の長、医療機関内の関連部門へ連絡をする。

## **19.2. 研究終了および研究終了時の手続き**

本臨床研究はデータベース固定を持って終了とする。

また、本臨床研究を終了したときは、事務局から参加施設、効果安全性評価委員会、厚生労働省医政局長に対してその旨を文書にて報告を行う。

## **20. 費用負担と補償**

### **20.1. 資金源**

資金源は厚生労働科学研究費補助金(ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術の多施設共同試験)とする。

### **20.2. 患者の費用負担**

本研究は手術費用を厚生労働省科研費(ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術の多施設共同試験)で行い、他の検査・入院費用などは通常の保険診療で行う。

### **20.3. 患者の健康被害への対応と補償**

本臨床研究の実施に伴い、患者に健康被害が発生した場合は、実施責任医師、及び分担医師は適切な処置を講じる。また、研究代表医師は補償保険へ加入し、本研究に起因して患者に生じた健康被害の治療に要する費用、その他損失を補償する。

## **21. 研究結果の帰属と発表**

本研究の成果は、研究グループに帰属するものとし、結果の如何に関わらず研究成果を公表するものとする。研究結果の学会、論文発表に際しては、発表時点での研究代表者のポリシーに従う。発表時点で明確なポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。主たる公表論文は最終解析後に英文誌へ投稿する。

- (1) プロトコールで規定された最終解析、またはプロトコールに明記されている公表目的での中間解析以外は発表を行わない。
- (2) ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は行うことができる。
- (3) 研究の主たる公表論文の著者は、原則として筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計解析責任者、研究事務局医師、施設試験責任医師または分担医師の順とする。研究代表者は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に選び共著者とする。
- (4) ただし、すべての共著者は投稿前に論文内容を **review** し、発表内容に合意したもののみとする。内容に関する議論において同意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。
- (5) 学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局医師、研究代表者、登録の多い施設試験責任医師または分担医師の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。
- (6) ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局の了承なく直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

## 22. 知的財産権の帰属先

得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者に帰属する。

## 23. 研究組織

### 23.1. 研究協力施設と施設責任医師

岩手医科大学附属病院	教授	若林 剛
大阪市立大学医学部附属病院	准教授	久保 正二
大阪大学医学部附属病院	准教授	永野 浩昭
慶應義塾大学病院	教授	北川 雄光
藤田保健衛生大学板文種報徳會病院	教授	守瀬 善一
熊本大学医学部附属病院	教授	馬場 秀夫
信州大学医学部附属病院	教授	宮川 眞一

大阪医科大学医学部附属病院

教授 内山 和久

九州大学病院

教授 前原 喜彦

### **23.2. 研究代表者**

岩手医科大学 外科学講座 若林 剛

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸1-9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

e-mail：gowaka@iwate-med.ac.jp

### **23.3. 効果・安全性評価委員**

岩手医科大学 産婦人科学講座 杉山 徹

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸1-9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

### **23.4. 統計解析責任者**

東北大学病院臨床試験推進センター 統計・データ管理部門

山口 拓洋

住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7137

FAX：022-717-7580

e-mail：yamaguchi@trc.med.tohoku.ac.jp

### **23.5. 研究事務局**

岩手医科大学 外科学講座 新田 浩幸

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸1-9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

e-mail：hnitta@iwate-med.ac.jp

### **23.6. データセンター**

東北大学病院臨床試験推進センター 統計・データ管理部門

高橋 睦、佐藤 美紀

住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7137

FAX：022-717-7580

e-mail：dc024@trc.med.tohoku.ac.jp

高度医療技術名：ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍  
 文 書 名：実施計画書「ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術」～多施設共同試験～

新旧対照表（申請書）

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
様式第2号	—	2. 調整を担当する医療機関 岩手医科大学附属病院	単施設から多施設共同試験への変更に伴い、岩手医科大学附属病院を調整医療機関とする
	—	3. その他の協力医療機関 大阪市立大学医学部附属病院 大阪大学医学部附属病院 慶應義塾大学病院 藤田保健衛生大学板文種報徳曾病院 熊本大学医学部附属病院 信州大学医学部附属病院 大阪医科大学医学部附属病院 九州大学病院	8施設を協力医療機関として追加する

様式第3号	<p>5. 被験者の適格基準及び選定方法</p> <p>以下の条件をすべて満たし、かつ除外基準のいずれも該当しないことを確認したうえで、被手術者本人に本術式を十分に説明し、文書による同意が得られた場合に本手術を行う。</p> <p>適格基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。</li> <li>腫瘍径が10cm以下。</li> <li>胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。</li> <li>被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。</li> </ol> <p>除外基準</p> <p>横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例は除外する。</p>	<p>5. 被験者の適格基準及び選定方法</p> <p>以下の適格規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しないことを確認する。</p> <p>適格規準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。</li> <li>Performance Status が 0-1 の耐術可能な症例。</li> <li>Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果（登録前 30 日以内）より耐術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師が判断した症例</li> <li>腫瘍径（最大腫瘍の長径）が 10cm 以下。</li> <li>胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。</li> <li>登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。             <ol style="list-style-type: none"> <li>骨髄機能 白血球：<math>\geq 3,000/\text{mm}^3</math> 好中球：<math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math></li> <li>腎機能 血清クレアチニン：<math>\leq</math>施設正常値上限（ULN）の 2 倍</li> </ol> </li> <li>同意取得時の年齢が満 20 歳以上であること。</li> <li>被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。</li> </ol> <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例。</li> <li>多発肺転移などコントロール不能な肝外病変を有する症例。</li> <li>症状を有する脳転移症例。</li> </ol>	新たに作成した実施計画書に基づき変更する
-------	---	---	----------------------

様式 第3号		<p>4) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患を有する症例。または、登録前1年以内に心筋梗塞の既往がある症例。</p> <p>5) 同時性重複癌または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。</p> <p>6) 間質性肺炎、あるいは肺線維症を有する症例。</p> <p>7) 重篤な感染症を有する症例。</p> <p>8) 重篤な合併症（腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など）を有する症例。</p> <p>9) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」（略称：CTCAE v4.0 - JCOG）で Grade I 以上の「末梢運動ニューロパチー」や「末梢性感覚ニューロパチー」を有する症例。</p> <p>10) 避妊する意志のない患者。妊娠中または授乳中の女性。</p> <p>11) 重篤な過敏症の既往を有する症例。</p> <p>12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不適当と認めた症例。</p>	
	<p>7. 有効性及び安全性の評価</p> <p>Primary endpoint：術中出血量</p> <p>Secondary endpoints：手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数（安全性評価）</p> <p>術中出血量と有害事象（術中偶発症および術後合併症）の発現の有無および頻度を調べる。</p> <p>（有効性評価）</p> <p>1) 切除標本の大きさおよび重量、腫瘍径、surgical margin の</p>	<p>7. 有効性及び安全性の評価</p> <p>有効性の主要評価項目</p> <p>術中出血量</p> <p>有効性の副次評価項目</p> <p>手術時間、開腹移行率、術後在院日数</p> <p>安全性の評価項目</p> <p>評価術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率</p>	新たに作成した実施計画書に基づき変更する

様式 第3号	<p>測定により、病変切除の的確性を評価する。</p> <p>2) 手術時間、術中出血量、開腹移行率、術後合併症発生率、術後在院日数から手術の完遂性、低侵襲性を評価する。</p> <p>3) 整容性・創部関連愁訴（創部痛、違和感、感染など）に関して、評価をスコア化したアンケート調査を行い、本術式の満足度を評価する。QOL スコア (SF-8) を同時に調査し、健康状態を客観的に評価する。</p>		
	<p>7-2. 予定の試験期間及び症例数</p> <p>予定試験期間：5年</p> <p>予定症例数：100例</p> <p>うち、既の実績のある症例数：50例</p> <p>試験期間及び症例数の設定根拠：悪性疾患に対しても行う手術であり、長期的な再発および再発形式の観察期間（既の実績のある症例含め）を考慮し5年とした。本術式は年間10-15例と考えられ、上記予定症例数を施行できる。</p>	<p>7-2. 予定の試験期間及び症例数</p> <p>予定試験期間：3年</p> <p>予定症例数：80例</p> <p>うち、既の実績のある症例数：0例</p> <p>試験期間及び症例数の設定根拠：先行研究等を勘案し、ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除（以下、プロトコール治療）における出血量の平均値が600ml（閾値出血量）より少なかった場合に、プロトコール治療が有用であると判断する。プロトコール治療を用いた場合に期待される出血量の平均値を400ml（期待出血量）、閾値出血量を600ml、出血量の標準偏差を700mlとした場合に、検定の有意水準片側5%、検出力80%にて必要な被験者数は76人となる。被験者の脱落等を考慮し、80人を登録症例数と設定する。</p>	新たに作成した実施計画書に基づき変更する
	<p>8. モニタリング体制及び実施方法</p> <p>入院時（術後約7日間）、退院後2週・1ヶ月に外来で経過観察、検査を行なう。その後は3-6ヶ月毎の定期的な外来通院で経過観察する。症例のデータは、症例報告書をカルテにはさみ併記・確認することとする。原則として年1回の頻度で臨床データを集約・小括し、解析のうえ最終年度末に検討する。</p>	<p>8. モニタリング体制及び実施方法</p> <p>（中央モニタリング）</p> <p>岩手医科大学が委託する東北大学未来医工学治療開発センターにてデータ管理し、中央モニタリングを実施する。中央モニタリングとして、データセンターが患者登録票、症例報告書などの試験参加施設から送付された資料に記載された患者に</p>	単施設から多施設共同試験への変更に伴い、中央モニタリング体制を整備する

<p>様式 第3号</p>		<p>関する内容を確認し、臨床研究が研究計画書に従って行われているかを監視・管理する。</p> <p>(研究計画書からの違反・逸脱)</p> <p>本手術、臨床検査や安全性・有効性の評価等が研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書からの逸脱とする。中央モニタリングの実施に際して、あらかじめ、もしくは試験開始後に統計解析責任者、データセンター、及び研究代表医師、研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」として取り扱われる。</p> <p>なお、逸脱は以下のいずれかに分類される。</p> <p>(i) 違反</p> <p>本臨床研究の評価項目の評価に影響を及ぼす、分担医師/施設に原因がある、故意または系統的、危険または逸脱の程度が著しい、臨床的に不適切であるなどの研究計画書の規定からの逸脱。</p> <p>(ii) 逸脱</p> <p>(i) の違反にも、(iii) の許容範囲にも該当しない逸脱。</p> <p>(iii) 許容範囲</p> <p>研究代表医師/研究事務局、統計解析責任者、データセンター間で、研究開始前または研究開始後に設けた許容範囲内の研究計画書からの逸脱。</p>	
-------------------	--	---	--

<p>様式 第3号</p>	<p>9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容</p> <p>術中、出血などの事態が生じた場合は速やかに通常の直視下手術に移行することにより対処可能である。また術後も当施設では各科当直体制が確立し、24時間体制で必要な検査、治療が対応可能である。「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、被験者ならびにその家族に可能な限り客観的かつ正確な情報を提供するとともに、医学的に最善と考えられる対処を行なう。以後の院内における報告ならびに対処は、報告については院内の倫理審査委員会に報告。高度医療が定める有害事象報告方法に従う。また、当施設の医療安全規定、有害事象報告規定（医療安全管理指針）に従う。他方、「重篤な有害事象」については48時間以内に、「予期されない有害事象」については14日以内に対処を検討する。併せて、薬事法第77条の4の2第2項に留意して適切に対処するとともに医療機器製造会社に報告する。</p> <p>補償の有無：( 有 ・ 無 ) (治療費等を病院が負担する場合は補償有り記載。)</p> <p>具体的な内容：保険診療の範囲内で対処。補償はないが、「臨床研究に関する倫理指針」に準じて対応する。</p>	<p>9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容</p> <p>補償金の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無) 医療費の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無)</p> <p>医療手当の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無)</p> <p>保健への加入の：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無)</p> <p>その他の措置の内容：研究代表医師は補償保険へ加入し、本研究に起因して患者に生じた健康被害の治療に要する費用、その他損失を補償する。</p>	<p>新たに作成した実施計画書に基づき変更する</p>
-------------------	--	--	-----------------------------



様式 第3号	<p><u>10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</u></p> <p>本試験に係る手術・診療記録、入院サマリー、病理組織診断報告書などについては入院診療録とともに診療録管理室に一括保存している。</p>	<p><u>10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</u></p> <p>記録用紙または症例データ、あるいはその写しなどの記録の取扱いに関しては、本研究の中止もしくは終了後5年間保管する。また、本試験に関するすべての情報は機密扱いとする。研究代表者から事前承認を得ない限り、当該試験以外の目的には使用しない。</p>	<p>多施設でのデータを取り扱うことに伴い、院内管理から、データセンターでの管理へ変更する</p>
	<p><u>13. 個人情報保護の方法</u></p> <p>患者の同定や照会は初診時に発行される登録ID番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行い、専用のコンピュータで管理する。最小限の識別情報としてID番号を用いるが、本試験に携わる全ての研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。具体的にはカルテなど書類の院内限定使用の徹底をグループ診療の同グループ内医師をはじめ、コメディカルと頻繁に確認する。</p>	<p><u>13. 個人情報保護の方法</u></p> <p>登録患者の氏名はデータセンターに知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。</p>	<p>多施設でのデータを取り扱うことに伴い、院内管理から、データセンターでの管理へ変更する</p>

様式 第3号	<p><u>15. 文献情報</u></p> <p>1) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛ほか:【最新 肝胆膵手術アトラス】腹腔鏡(補助)下肝切除. 手術 61: 721-727, 2007</p> <p>2) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛ほか: 腹腔鏡(補助)下肝切除術. 手術 62: 313-317, 2008</p> <p>3) 新田浩幸, 佐々木章, 若林 剛:【鏡視下手術における controversy 積極的な立場 vs 慎重な立場】肝臓に対する肝切除術 積極的な立場. 外科 69: 663-666, 2007</p> <p>4) 新田浩幸, 佐々木章, 川村英伸ほか: 腹腔鏡補助下肝右葉切除術. 消化器外科 29: 1121-1128, 2006</p> <p>5) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛ほか: 腹腔鏡下肝切除術の手術手技. 手術 59: 455-460, 2005</p> <p>6) 新田浩幸, 佐々木章, 川村英伸ほか: 肝臓に対する腹腔鏡下肝切除術. 外科治療 91: 621-624, 2004</p> <p>7) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛ほか: Liver hanging maneuverを用いた腹腔鏡補助下肝右葉切除術. 日鏡外会誌 8: 531-536, 2003</p> <p>8) Belghiti J, Guevara OA, Noun R, et al: Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg 193: 109-111, 2001</p> <p>9) 若林 剛, 田邊 稔, 上田政和ほか: 肝臓に対する内視鏡下肝切除術の適応と手技. 日鏡外会誌 7: 421-425, 2002</p>	<p><u>15. 文献情報</u></p> <p>1) Nitta H, et al: Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hanging technique: the original procedure. Ann Surg 251: 450-453, 2010</p> <p>2) Sasaki A, et al: Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. Br J Surg 96:274-279, 2009</p> <p>3) Wakabayashi G, et al: Standardization of basic skills for laparoscopic liver surgery towards laparoscopic donor hepatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg 16:439-444, 2009</p> <p>4) Weber JC, et al: New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. Ann Surg 236: 560-563, 2002</p> <p>5) Belghiti J, et al: Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg 193: 109-111, 2001</p>	<p>文献情報を最新のものへ変更する</p>
-----------	---	--	------------------------

高度医療の実施診療科及び実施体制

(高度医療技術名：ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下

肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍 )

1. 申請医療機関

医療機関名	岩手医科大学附属病院		
実施診療科名	外科		
常勤医師数	412人	病床数	1,166床
実施科の常勤医師数	59人	実施科の病床数	76床
当直体制	各診療科で対応		
医療安全対策	医療安全管理部長 佐藤 譲 毎月、医療安全推進委員会及び院内感染対策委員会を開催し、さらにそれらの委員会を統括する医療安全対策会議も毎月開催している。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	外科	教授	若林 剛	27年	4年
実施者	外科	准教授	佐々木 章	22年	8年
	外科	講師	新田 浩幸	17年	8年

2. 調整医療機関

医療機関名	岩手医科大学附属病院		
実施診療科名	外科		
常勤医師数	412人	病床数	1,166床
実施科の常勤医師数	59人	実施科の病床数	76床
当直体制	各診療科で対応		
医療安全対策	医療安全管理部長 佐藤 譲 毎月、医療安全推進委員会及び院内感染対策委員会を開催し、さらにそれらの委員会を統括する医療安全対策会議も毎月開催している。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	外科	教授	若林 剛	27年	4年
実施者	外科	准教授	佐々木 章	22年	8年
	外科	講師	新田 浩幸	17年	8年

高度医療申請様式第2号(つづき)

3. 協力医療機関

協力医療機関名	大阪市立大学医学部附属病院		
実施診療科名	肝胆膵外科		
常勤医師数	410人	病床数	1,005床
当直体制	有		
医療安全対策	医療安全対策室責任者 教授 荒川 哲男 医療安全対策協議会 有(毎月1回開催)		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	肝胆膵外科	准教授	久保 正二	28年	10年
実施者	肝胆膵外科	講師	竹村 茂一	19年	8年
	肝胆膵外科	病院講師	上西 崇弘	12年	2年
	肝胆膵外科	後期研究医	大場 一輝	13年	3年

協力医療機関名	大阪大学医学部附属病院		
実施診療科名	外科		
常勤医師数	321人	病床数	1,076床
当直体制	各科当直		
医療安全対策	感染制御部長 朝野 和典 中央クオリティマネジメント部長 中島 和江 医薬品安全管理責任者 黒川 信夫 医療機器安全管理責任者 林 貞夫 感染対策委員会、リスクマネジメント委員会、医療クオリティ 審議委員会、医薬品安全管理委員会、医療機器安全管理委員会 を開催し、さらにそれらの委員会を統括する統括医療安全管理 委員会を毎月開催している。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	消化器外科	准教授	永野 浩昭	24年	13年
実施者	消化器外科	助教	江口 英利	18年	1年
	消化器外科	助教	丸橋 繁	16年	7年
	消化器外科	助教	小林 省吾	14年	3年

高度医療申請様式第2号(つづき)

協力医療機関名	慶應義塾大学病院				
実施診療科名	一般・消化器外科				
常勤医師数	695人	病床数	1,059床		
当直体制	全ての診療科による当直体制				
医療安全対策	院内安全対策委員会（毎月1回開催）委員長 高橋 孝雄 医療安全対策室が当院の安全対策を統括しており、各部門にセーフティ・マネージャーを設置している。定期的に委員会及び安全対策講習会も開催している。				

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	一般・消化器外科	教授	北川 雄光	25年	0年
実施者	一般・消化器外科	准教授	田邊 稔	26年	10年
	一般・消化器外科	助教	板野 理	19年	5年

協力医療機関名	藤田保健衛生大学板文種報徳曾病院				
実施診療科名	外科（一般消化器外科）				
常勤医師数	101人	病床数	453床		
当直体制	内科系、外科系、研修医当直				
医療安全対策	安全管理部部長 河西 稔 セーフティマネジメント委員会を開催し、さらにその上部組織として医療安全管理委員会も毎月開催している。				

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	外科	教授	守瀬 善一	23年	4年
実施者	外科	准教授	川辺 則彦	28年	1年
	外科	教授	梅本 俊治	36年	1年

高度医療申請様式第2号(つづき)

協力医療機関名	熊本大学医学部附属病院		
実施診療科名	消化器外科		
常勤医師数	334人	病床数	845床
当直体制	各科当直		
医療安全対策	医療安全管理部部長 川筋 道雄 感染対策室長 川口 辰哉 毎月、医療安全管理委員会及び院内感染対策委員会を開催している。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	消化器外科	教授	馬場 秀夫	27年	5年
実施者	消化器外科	准教授	別府 透	28年	12年

協力医療機関名	信州大学医学部附属病院		
実施診療科名	消化器外科		
常勤医師数	517人	病床数	707床
当直体制	各診療科・集中治療部・高度救命救急センターにて当直勤務有		
医療安全対策	医療安全管理部長 天野 直二 医療安全管理室長 本郷 一博 感染制御室長 本田 孝行 毎月、医療安全管理委員会及び部署医療安全管理者会議及び、感染制御室運営委員会を開催している。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	消化器外科	教授	宮川 眞一	28年	4年
実施者	消化器外科	助教	横山 隆秀	20年	10年

協力医療機関名	大阪医科大学医学部附属病院		
実施診療科名	消化器外科		
常勤医師数	403人	病床数	921床
当直体制	消化器外科2名、その他各科1~2名		
医療安全対策	医療安全責任者：大道正英 開催頻度：月1回（毎月第4火曜日）		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	一般・消化器外科	教授	内山和久	27年	5年
実施者	一般・消化器外科	講師	林道廣	26年	5年
	一般・消化器外科	助教	廣川文鋭	18年	5年

協力医療機関名	九州大学病院		
実施診療科名	消化器・総合外科		
常勤医師数	374人	病床数	1275床
当直体制	各科当直		
医療安全対策	医療安全管理部長 富永隆治 医療安全管理統括責任者 秋好美代子 医療に係る安全管理の為の委員会 安全管理委員会（毎月1回）		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	消化器・総合外科	教授	前原喜彦	33年	5年
実施者	消化器・総合外科	診療准教授	調憲	24年	5年
	消化器・総合外科	併任講師	池田哲夫	26年	5年
	消化器・総合外科	講師	武富紹信	20年	5年
	外科集学的治療学	准教授	吉住朋晴	18年	5年
	消化器・総合外科	助教	池上徹	17年	5年
	外科分子学治療	助教	増田稔郎	11年	1年
	外科集学的治療学	助教	萱島寛人	9年	1年
	消化器・総合外科	医員	橋本直隆	7年	1年
	消化器・総合外科	特任助教	森田和豊	7年	1年

#### 4. 倫理審査委員会の構成員及び承認年月日

倫理審査委員会の構成員については別紙の通り。  
平成20年5月1日に開催された岩手医科大学倫理委員会にて承認。

高度医療の実施計画

<p><u>1. 高度医療技術の名称</u></p> <p>ラジオ波焼却システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍</p>
<p><u>2. 使用する医薬品又は医療機器について</u></p> <p>一般名：電気手術器</p> <p>製品名：Cool-tip RF システム</p> <p>製造販売業者名及び連絡先：コヴィディエンジャパン株式会社</p> <p>使用方法等：本来は適応外である使用方法であるが、出血量の軽減のため肝切離前に肝離断面をラジオ波前凝固する。</p>
<p><u>2-2. 承認に関する情報</u></p> <p>国内薬事承認の状況：( 未承認 ・ <b>適応外</b> )、 (適応外の場合) 薬事承認されている適応等：肝悪性腫瘍の凝固</p> <p>米国での薬事承認の状況</p> <p>1993年 3月承認</p> <p>欧州での薬事承認の状況</p> <p>1999年 10月取得</p>
<p><u>2-3. 使用する医薬品又は医療機器の入手方法及び管理方法</u></p> <p>他者からの提供の有無：( 有 ・ <b>無</b> )</p> <p>(有の場合) 提供者名及び連絡先：</p> <p>入手及び管理方法の詳細：コヴィディエンジャパン株式会社より購入。 院内の臨床工学技師により保守管理を実施。</p>
<p><u>3. 期待される適応症、効能及び効果</u></p> <p>適応症：原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患 (拡大葉切除、葉切除、区域切除の適応となるものに限る)</p> <p>効能・効果：侵襲の軽減から早期離床が可能となり術後在院日数が短縮される。</p>
<p><u>4. 予測される安全性情報</u></p> <p>起こりえる有害事象としては、肝切離面のラジオ波前凝固に伴う出血・肝破裂・腹膜炎・熱傷など、腹腔鏡下操作による超音波凝固切開装置を用いた肝の授動時における副腎、短肝静脈、肝静脈からの出血、自動縫合器を用いたグリソン鞘や肝静脈の切離における出血が挙げられる。内視鏡による拡大視効果により繊細で安全性の高い手術が可能となるが、大きな出血を伴った場合は止血操作を行う術野の確保が困難であるため、速やかに開腹手術に移行し対応する。</p>
<p><u>5. 被験者の適格基準及び選定方法</u></p> <p>以下の適格規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しないことを確認する。</p> <p>適格規準</p> <p>1) 術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。</p> <p>2) Performance Status が 0-1 の耐術可能な症例。</p> <p>3) Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果（登録前 30 日以内）より耐術可能な肝予備能を有して</p>

いると、施設責任医師または分担医師が判断した症例

- 4) 腫瘍径（最大腫瘍の長径）が 10cm 以下。
- 5) 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。
- 6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。
  - i) 骨髄機能  
白血球： $\geq 3,000/\text{mm}^3$   
好中球： $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ii) 腎機能  
血清クレアチニン： $\leq$ 施設正常値上限 (ULN)の 2 倍
- 7) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上であること。
- 8) 被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。

除外規準

- 1) 横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例。
- 2) 多発肺転移などコントロール不能な肝外病変を有する症例。
- 3) 症状を有する脳転移症例。
- 4) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患を有する症例。または、登録前 1 年以内に心筋梗塞の既往がある症例。
- 5) 同時性重複癌または無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。
- 6) 間質性肺炎、あるいは肺線維症を有する症例。
- 7) 重篤な感染症を有する症例。
- 8) 重篤な合併症（腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など）を有する症例。
- 9) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称:CTCAE v4.0 - JCOG)で Grade I 以上の「末梢運動ニューロパチー」や「末梢性感覚ニューロパチー」を有する症例。
- 10) 避妊する意志のない患者。妊娠中または授乳中の女性。
- 11) 重篤な過敏症の既往を有する症例。
- 12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不相当と認めた症例。

## 6. 治療計画

後述する手技にて手術を行い、安全性および有効性の評価をする。

【手術手技】胆嚢摘出と肝の授動を 4 本のトロカー（臍部、心窩部、右季肋部、側腹部）で腹腔鏡下に施行後、右肋弓下または心窩部正中に約 8cm-12cm の小開腹をおき、この部位から腹腔鏡補助下に肝切離操作を行う。グリソン鞘の処理は一括または動脈・門脈の個別処理のいずれかで行う。肝離断操作に用いる器械は基本的に開腹手術と同様である。肝離断は前方からのアプローチとなるため、右葉切除、中央区域切除、後区域切除などは肝部下大静脈と肝の間にテープを通して liver hanging maneuver を用いる。左葉切除では外側区域背側の Arantius 管に沿わせた位置にテープを留置し牽引する。離断面からの出血は小開腹創からの止血操作が安全に可能である。また、出血量の軽減のため、肝離断前に肝実質表層 2cm をラジオ波前凝固する。肝静脈や主要グリソン鞘を穿刺しないよう、細心の注意を払う。止血を目的としたラジオ波の使用は適応外であるが、出血量軽減のために重要な手技である。肝



静脈などの太い脈管の切離は主に自動縫合器を使用し、切除肝は小開腹創より回収する。ドレーンの挿入はトロカー孔を利用する。

## 7. 有効性及び安全性の評価

有効性の主要評価項目

術中出血量

有効性の副次評価項目

手術時間、開腹移行率、術後在院日数

安全性の評価項目

評価術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率

## 7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：3年

予定症例数：80例

うち、既に実績のある症例数：0例

試験期間及び症例数の設定根拠： 先行研究等を勘案し、ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除（以下、プロトコール治療）における出血量の平均値が600ml（閾値出血量）より少なかった場合に、プロトコール治療が有用であると判断する。プロトコール治療を用いた場合に期待される出血量の平均値を400ml（期待出血量）、閾値出血量を600ml、出血量の標準偏差を700mlとした場合に、検定の有意水準片側5%、検出力80%にて必要な被験者数は76人となる。被験者の脱落等を考慮し、80人を登録症例数と設定する。

## 8. モニタリング体制及び実施方法

(中央モニタリング)

岩手医科大学が委託する東北大学未来医工学治療開発センターにてデータ管理し、中央モニタリングを実施する。中央モニタリングとして、データセンターが患者登録票、症例報告書などの試験参加施設から送付された資料に記載された患者に関する内容を確認し、臨床研究が研究計画書に従って行われているかを監視・管理する。

(研究計画書からの違反・逸脱)

本手術、臨床検査や安全性・有効性の評価等が研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書からの逸脱とする。中央モニタリングの実施に際して、あらかじめ、もしくは試験開始後に統計解析責任者、データセンター、及び研究代表医師、研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」として取り扱われる。

なお、逸脱は以下のいずれかに分類される。

(i) 違反

本臨床研究の評価項目の評価に影響を及ぼす、分担医師/施設に原因がある、故意または系統的、危険または逸脱の程度が著しい、臨床的に不適切であるなどの研究計画書の規定からの逸脱。

(ii) 逸脱

(i) の違反にも、(iii) の許容範囲にも該当しない逸脱。

(iii) 許容範囲

研究代表医師/研究事務局、統計解析責任者、データセンター間で、研究開始前または研

<p>究開始後に設けた許容範囲内の研究計画書からの逸脱。</p>
<p><u>9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容</u>  補償金の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無) 医療費の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無) 医療手当の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無)  保健への加入の：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無)  その他の措置の内容：研究代表医師は補償保険へ加入し、本研究に起因して患者に生じた健康被害の治療に要する費用、その他損失を補償する。</p>
<p><u>10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</u>  記録用紙または症例データ、あるいはその写しなどの記録の取り扱いに関しては、本研究の中止もしくは終了後5年間保管する。また、本試験に関するすべての情報は機密扱いとする。研究代表者から事前承認を得ない限り、当該試験以外の目的には使用しない。</p>
<p><u>11. 患者負担について</u>  承認された本治療に関する諸費用(449,000円)は自己負担。その他の入院・外来診療経費については保険診療である。</p>
<p><u>12. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり</u>  本試験実施にあたり薬品・機器提供、資金出所などに関し、特定の研究者、組織との間の利害関係はない。</p>
<p><u>13. 個人情報保護の方法</u>  登録患者の氏名はデータセンターに知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。</p>
<p><u>14. 試験計画の公表方法(下記のいずれかへの登録の有無)</u>  ・大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)「臨床試験登録システム」(<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無)  ・(財)日本医薬情報センター(JAPIC)「臨床試験情報」(<input type="radio"/>有・<input checked="" type="radio"/>無)  ・(社)日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」(<input type="radio"/>有・<input checked="" type="radio"/>無)  ・その他( )</p>
<p><u>15. 文献情報</u>  1) Nitta H, et al: Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hangingtechnique: the original procedure. Ann Surg 251: 450-453, 2010  2) Sasaki A, et al: Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. Br J Surg 96:274-279, 2009  3) Wakabayashi G, et al: Standardization of basic skills for laparoscopic liversurgery towards laparoscopic donor hepatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg16:439-444, 2009  4) Weber JC, et al: New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. Ann Surg 236: 560-563, 2002  5) Belghiti J, et al: Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomywithout liver mobilization. J Am Coll Surg 193: 109-111, 2001</p>

高度医療申請様式第9号

高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

高度医療名及び適応症：	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 )・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (消化器外科学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 ( ) 年以上・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として ( ) 例以上・ <input checked="" type="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 )・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：消化器外科学会専門医1名を含む3名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要 ( ) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> ( 100床以上) ・不要
看護配置	要 ( 対1看護以上) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> ( ) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> 不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 ( 症例以上) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	年間症例数が開腹肝切除30例以上かつ腹腔鏡下肝切除5例以上

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として ( ) 例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

高度医療に係る変更届出書

※1 受理年月日		
実施している 高度医療技術の名称		ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍
管理者氏名		岩手医科大学附属病院 病院長 酒井 明夫
高度医療 の担当医師	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 外科 教授
	氏名	若林 剛
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	019-651-5111 (内線：3627) (Eメール) <a href="mailto:gowaka@iwate-med.ac.jp">gowaka@iwate-med.ac.jp</a>
事務担当者	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 病院事務部医務課 課長
	氏名	佐藤 嘉英
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	019-651-5111 (内線：3124) 019-651-6606 (Eメール) <a href="mailto:imu@j.iwate-med.ac.jp">imu@j.iwate-med.ac.jp</a>

上記のとおり、別紙書類を添えて、届出を行います。

平成24年 6月 日 医療機関の所在地 岩手県盛岡市内丸19番1号  
医療機関の名称 岩手医科大学附属病院

開設者氏名 学校法人 岩手医科大学  
理事長 小川 彰 印

厚生労働省医政局長 殿

注) ※1欄には、記入しないこと。

第3項先進医療に係る変更届出書

※1 受理年月日		
第3項先進医療技術 の名称		ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍
管理者氏名		岩手医科大学附属病院 病院長 酒井 明夫
高度医療 の担当医師	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 外科 教授
	氏名	若林 剛
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	019-651-5111 (内線: 3627) (Eメール) <a href="mailto:gowaka@iwate-med.ac.jp">gowaka@iwate-med.ac.jp</a>
	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 病院事務部医務課 課長
事務担当者	氏名	佐藤 嘉英
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	019-651-5111 (内線: 3124) 019-651-6606 (Eメール) <a href="mailto:imu@j.iwate-med.ac.jp">imu@j.iwate-med.ac.jp</a>
	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 病院事務部医務課 課長

上記のとおり、別紙書類を添えて、届出を行います。

平成24年 6月 日 医療機関の所在地 岩手県盛岡市内丸19番1号  
医療機関の名称 岩手医科大学附属病院

開設者氏名 学校法人 岩手医科大学  
理事長 小川 彰 印

厚生労働大臣 殿

注) ※1欄には、記入しないこと。

## 高度医療の実施期間延長について

## [申請医療機関]

高知大学医学部附属病院

## [高度医療の名称]

大臣告示番号 022

5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断

## [適応症]

筋層非浸潤性膀胱がん

## [医薬品・医療機器情報]

一般名：PDD 用光学視管

製品名：PDD Telescope 30°（カールストルツ・エンドスコープ・ジャパン(株)製）

一般名：5-アミノレブリン酸（5-ALA）

製品名：5-アミノレブリン酸塩酸塩（コスモ・バイオ(株)製）

## [実施期間]

平成 22 年 7 月から 2 年間

## [延長を希望する実施期間]

平成 25 年 12 月まで（1.5 年間の延長）

## [現在の実施状況]

既にご承認をいただいております 4 医療機関での本年 4 月 26 日現在の実施状況は以下の通りです。

実施医療機関	開始月	経口投与	膀胱内注入
高知大学医学部附属病院※	平成 22 年 7 月	33 例	11 例
山口大学医学部附属病院	平成 23 年 2 月	3 例	0 例
奈良県立医科大学附属病院	平成 23 年 7 月	22 例	0 例
独立行政法人 国立病院機構 高知病院	平成 24 年 4 月	0 例	0 例
計		58 例	11 例

※調整医療機関

## [実施期間の延長を希望する理由]

平成 22 年 7 月の調整医療機関での高度医療開始と並行して、本医療技術の普及に関心の高い協力医療機関との調整を進めてきましたが、使用する医療機器の導入、申請医療機関の施設要件の充足に経験年数 1 年間という時間を要し、開始から近々 2 年を迎える現時点で、目標症例数 165 例（経口投与、膀胱内注入のそれぞれ）の達成には更に時間を要することが明らかな状況となりました。

一方、現時点で施設要件を充足し申請可能な医療機関が 3 施設、本年末までに施設要件を充足する目処が立っている医療機関が 4 施設あります。これらの医療機関を協力医療機関として追加することは、本医療技術の問題点の抽出並びに普及に重要であると考えられ、これらの追加医療機関でも十分な症例数の収集が可能な期間の延長が必要であると考えています。

延長する期間としては、これまでの 4 施設（実質的には 3 施設）の状況を踏まえると、1 年間で 1 施設平均 10 例程度の収集が期待できます。今後の協力医療機関の申請手続き等に要する時間も考慮し、1.5 年間の延長、すなわち、平成 25 年 12 月までの実施期間の延長が適切と判断いたしました。

## [参考：申請準備中または施設要件を充足する見込みの医療機関]

- ・ 埼玉医科大学国際医療センター
- ・ 社会医療法人近森会 近森病院
- ・ 浜松医科大学医学部附属病院
- ・ 三重大学医学部附属病院
- ・ 広島大学医学部附属病院
- ・ 大分大学医学部附属病院
- ・ 島根大学医学部附属病院

以上

## 追加協力医療機関について

番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
032	神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法	神経症状を呈する脳放射線壊死（脳腫瘍又は隣接する組織の腫瘍に対する放射線治療後のものに限る。）	適応外医薬品	H24. 6. 9	大阪医科大学附属病院	<ul style="list-style-type: none"> <li>独立行政法人国立がん研究センター中央病院</li> <li>久留米大学病院</li> <li>大分大学医学部附属病院</li> </ul>
033	術後のホルモン療法及びS—1内服投与の併用療法	原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）	適応外医薬品	H24. 6. 18	京都大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> <li>公立大学法人 福島県立医科大学附属病院</li> <li>小牧市民病院</li> <li>財団法人 星総合病院</li> <li>社会福祉法人京都社会事業財団 京都桂病院</li> <li>金沢医科大学病院</li> <li>群馬大学医学部附属病院</li> <li>地方独立行政法人 堺市立病院機構 市立堺病院</li> <li>神戸市立医療センター中央市民病院</li> <li>学校法人 帝京大学 帝京大学医学部附属病院</li> <li>日本赤十字社和歌山医療センター</li> <li>福井赤十字病院</li> <li>兵庫県立がんセンター</li> <li>名古屋市立西部医療センター</li> <li>宗教法人 在日本南プレスビテリアンミッション 淀川キリスト教病院</li> <li>滋賀医科大学医学部附属病院</li> <li>熊本赤十字病院</li> <li>獨協医科大学越谷病院</li> <li>名古屋大学医学部附属病院</li> <li>聖路加国際病院</li> <li>K K R 札幌医療センター</li> <li>独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター</li> <li>新潟県立がんセンター新潟病院</li> <li>社会福祉法人恩賜財団済生会支部 福岡県済生会福岡総合病院</li> <li>独立行政法人労働者健康福祉機構 関西労災病院</li> </ul>



(別添様式第3-1号)

高度医療の名称	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma$ $\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療																
適応症	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌																
内容	<p>(先進性)</p> <p>現行の標準治療に抵抗性の非小細胞肺癌に対し、末梢血由来の自己<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞を用いた細胞移入治療を実施する。<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞療法は、化学療法・分子標的治療とは異なる作用機序により抗腫瘍効果を期待できる新しい療法であり、既存の治療に抵抗性の非小細胞肺癌患者に対する治療効果が期待できる。</p> <p>わが国における悪性新生物発生部位別死亡数において、肺癌は男性では1位、女性では3位であり今後も増加が予想されている。非小細胞肺癌は抗がん剤に対する感受性が低く、ファースト或いはセカンドラインの標準的治療が無効になる症例も少なくない。手術適応外の進行肺癌に対しては、エビデンスに基づき化学放射線療法または化学療法が標準治療として施行されているが、その有効性には限界があり、また、被る副作用も少なくない。故に、これらの化学療法無効症例に対する新しい治療法が望まれているのが現状である。</p> <p><math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞は、末梢血の1~5%を占めるに過ぎないが、<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞受容体やNKG2D受容体を介して腫瘍細胞を認識することが分子レベルで明らかになったこと、アミノビスホスホネート(パミドロン酸やゾレドロン酸など)とインターロイキン2(IL-2)を用いて培養増殖させることが可能になったこと、ゾレドロン酸により増殖した<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞が抗腫瘍活性を持つことから、腫瘍に対する免疫細胞治療に応用できると期待される。</p> <p>当院で実施した第I相実験(UMIN試験ID:C000000336)では、進行再発非小細胞肺癌15例に対してゾレドロン酸誘導<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞を用いた免疫細胞治療を施行し、6回投与終了4週間後の時点で6症例がSD、6症例がPD、2症例が判定不能であり、病勢コントロール率は42.9%であった。中央生存期間は589日であり、中央無増悪生存期間は126日であった。肺癌に対するセカンドラインの標準的化学療法の成績は以下の表のごとくであり、より厳しい症例を対象とした実験であるにもかかわらず同等の成績を得ることができたことは非常に重要である。</p> <p>本臨床試験は東京大学医学部附属病院呼吸器外科が実施する。治療に用いる<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞の培養は免疫細胞治療学(メディネット)講座が担当し、臨床試験支援センターがデータマネジメント及びモニタリングを行い、第II相試験として進め有効性を検討するものである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>一般薬剤名</th> <th>無増悪生存期間(中央値)</th> <th>全生存期間(中央値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ペメトレキセド</td> <td>2.9ヶ月</td> <td>8.3ヶ月</td> </tr> <tr> <td>ドセタキセル</td> <td>3.4ヶ月</td> <td>7.8ヶ月</td> </tr> <tr> <td>ゲフィニチブ</td> <td>2ヶ月</td> <td>11.5ヶ月</td> </tr> <tr> <td>エルロチニブ</td> <td>2.2ヶ月</td> <td>6.7ヶ月</td> </tr> </tbody> </table> <p>(概要)</p> <p>患者末梢血から単核細胞(PBMC)を採取し、その中に含まれる<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞をゾレドロン酸とIL-2を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す(点滴静注)。アフエレーシスで採取したPBMCを分注して凍結保存し、培養に用いる。<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞の投与(点滴静注)を2週間毎に6回実施する。効果が確認された患者ではさらに治療を継続する。</p>		一般薬剤名	無増悪生存期間(中央値)	全生存期間(中央値)	ペメトレキセド	2.9ヶ月	8.3ヶ月	ドセタキセル	3.4ヶ月	7.8ヶ月	ゲフィニチブ	2ヶ月	11.5ヶ月	エルロチニブ	2.2ヶ月	6.7ヶ月
一般薬剤名	無増悪生存期間(中央値)	全生存期間(中央値)															
ペメトレキセド	2.9ヶ月	8.3ヶ月															
ドセタキセル	3.4ヶ月	7.8ヶ月															
ゲフィニチブ	2ヶ月	11.5ヶ月															
エルロチニブ	2.2ヶ月	6.7ヶ月															

(効果)

非小細胞肺癌患者に対して、QOL を維持しつつ抗腫瘍効果による延命、全身状態の改善をもたらす。

(高度医療に係る費用)

本来、投与1回あたり 388,000 円(税別)であるが、一部研究費負担とすることで投与1回あたり 220,000 円(税別)の患者負担とする。

また、効果が確認された患者に対して追加する治療については、すべて研究費で賄うものとする。

(最大で1コース目6回分の治療費 1,320,000 円【税別】が患者負担となる。)

申請(調整)医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

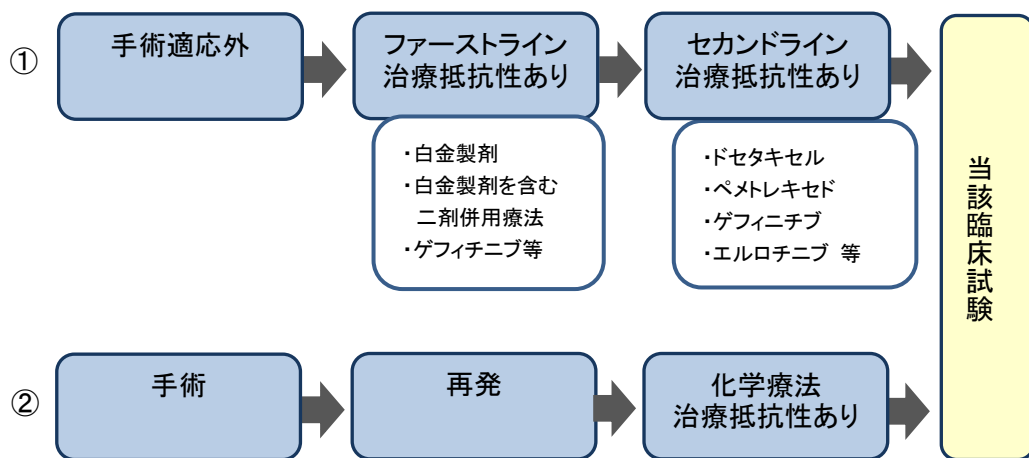
**【別添】「標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

下記のすべての選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例を適格症例とする。

**【選択基準】**

(1) 非小細胞肺癌であることが細胞学的・組織学的に確定されている患者で原則として次の患者を対象とする。

- ① 手術適応外初発例の場合は、日本肺癌学会編（2005年版）ガイドラインなどで規定されている標準治療（ファーストラインおよびセカンドラインの治療）に対して抵抗性（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）基準でPDに相当）を示した症例。
- ② 手術後再発例の場合は、再発に対する初回化学療法に対して抵抗性（RECIST基準でPDに相当）を示した症例。



(2) 測定可能病変の有無は問わないが、RECIST ガイドライン v1.1 に基づき抗腫瘍効果を評価できる患者。

(3) 半年以上の生存が見込まれる患者

(4) 事前の検査により 末梢血中の $\gamma\delta$ T細胞比率が0.5%以上で、かつ $\gamma\delta$ T細胞の増殖が可能と判断された患者。

(5) 同意取得時の年齢が20歳以上である患者。

(6) Performance status（PS）が0～1。

(7) 適格性確認時の検査において、下記の検査値を満たしている患者。

① 骨髄機能

末梢血液像が非輸血依存の状態（測定日の3日前以降輸血なし）で次の通りであり、血小板機能障害による重篤な出血傾向等がない患者。

- ・白血球数： $\geq 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,
- ・好中球数： $\geq 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,
- ・血小板数： $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ,
- ・Hb： $\geq 8.5\text{g/dL}$

② 肝機能

- ・T-Bil： $< 2 \times N$ （N:基準値上限）

・AST (GOT) : <3×N (N:基準値上限)

・ALT (GPT) : <3×N (N:基準値上限)

③ 腎機能

・S-Cr : ≤2.0mg/dL

(8) 外来通院が可能な患者。

(9) 参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

【設定根拠】

(1)–(3)、(5)–(7)、(9) : 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に設定した。

(4) : 治療に必要な細胞数の培養が可能な患者を対象とするために設定した。

(8) : 外来にて治療可能な患者を対象とするために設定した。

【除外基準】

(1) 重篤な薬物アレルギー既往のある患者。

(2) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者。

(3) コントロール困難な感染症（敗血症、肺炎等）を有する患者

(4) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服又は静脈内）を受けている患者。

(5) 活動性の自己免疫疾患を有する患者。

(6) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある婦人、授乳中の婦人。

(7) 血漿のゲル化、大量のクリオグロブリン析出などが認められる患者。

(8) HMG-CoA 還元酵素阻害剤（メバロチン、リポバス、ローコール、リピトール、リバロ等）を服用している患者。

(9) 活動性の腸炎を有している患者。

(10) 重篤な心疾患を有する患者。

(11) 非小細胞肺癌以外の重複癌を有する患者。

(12) 試験責任医師又は試験分担医師が被験者として不適当と判断した患者。

【設定根拠】

(1)、(3)、(5)、(9)–(12) : 安全性の評価に影響を与える可能性があるため設定した。

なお、(9)については、腸炎では IL-15 を介して腸管上皮細胞の MICA 或いは MICB の発現が亢進している可能性があり、 $\gamma\delta$  T 細胞を投与すると腸炎が悪化する可能性が否定できないため設定した。

(2)、(4)、(7)、(8) : 安全性および有効性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。

(6) : 本治療が妊娠や授乳に与える影響はこれまで検討されておらず、安全性確保のため設定した。

#### 【選定方法】

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、本試験の対象となりうる被験者に対して本試験の説明を行い、その翌日以降に同意文書を取得する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、同意文書取得後の適格性確認（選択基準(1)～(9)、除外基準(1)～(12)）を行う、適格性確認においては  $\gamma\delta$  T 細胞の培養可否を決定するために、事前  $\gamma\delta$  T 細胞検査を実施する。また、被験者の適格性の判断については、東京大学医学部附属病院肺癌がんセンターボードにより慎重に判断する。
- (3) (2)の適格性に問題がない場合には、試験責任医師または試験分担医師は登録適格性確認票を作成の上、データセンターに登録適格性確認票を送付する。
- (4) データセンターは登録適格性確認票の記載内容に不備がないことを確認した上で、登録適格性確認票を発行し、症例を登録する。
- (5) 試験責任医師又は試験分担医師は登録確認結果連絡票をカルテに貼付する。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対する ゾレドロン酸誘導 $\gamma$ $\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞の抗腫瘍効果については有望視されているところではあるが、現時点ではあくまでも探索的な研究段階であり、保険収載の議論はすべて今後の臨床試験結果次第である。         </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適   ・   否  コメント: 高度医療評価会議評価者からの指摘に対応した、精緻な実施計画書が作られています。 適格と判断いたします。

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた免疫細胞治療（高度医療整理番号039）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた免疫細胞治療

適応症：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌

内容：

(先進性)

現行の標準治療に抵抗性の非小細胞肺癌に対し、末梢血由来の自己  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた細胞移入治療を実施する。 $\gamma\delta$  T 細胞治療は、化学療法・分子標的治療・放射線治療とは異なる作用機序により、抗腫瘍効果を期待できる新しい治療であり、既存の治療に抵抗性の非小細胞肺癌患者に対する治療効果が期待できる。

わが国における悪性新生物発生部位別死亡数において、肺癌は男性では 1 位、女性では 3 位であり今後も増加が予測されている。非小細胞肺癌は抗がん剤に対する感受性が低く、ファースト或いはセカンドラインの標準的治療が無効になる症例も少なくない。手術適応外の進行肺癌に対しては、エビデンスに基づき化学放射線療法または化学療法が標準治療として施行されているが、その有効性には限界があり、また、被る副作用も少なくない。故に、これらの化学療法無効症例に対する新しい治療法が望まれているのが現状である。

$\gamma\delta$  T 細胞は、末梢血の 1~5% を占めるに過ぎないが、 $\gamma\delta$  T 細胞受容体や NKG2D 受容体を介して腫瘍細胞を認識することが分子レベルで明らかになったこと、アミノビスホスホネート（パミドロン酸やゾレドロン酸など）とインターロイキン 2 (IL-2) を用いて培養増殖させることが可能になったこと、ゾレドロン酸により増殖した  $\gamma\delta$  T 細胞が抗腫瘍活性を持つことから、腫瘍に対する免疫細胞治療に応用できると期待される。

当院で実施した第 I 相試験 (UMIN 試験 ID : C000000336) では、進行再発非小細胞肺癌 15 例に対してゾレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた免疫細胞治療を施行し、6 回投与終了 4 週間後の時点で 6 症例が SD、6 症例が PD、2 症例が判定不能であり、病勢コントロール率は 42.9% であった。中央生存期間は 589 日であり、中央無増悪生存期間は 126 日であった。肺癌に対するセカンドラインの標準的化学療法の成績は以下の表のごとくであり、より厳しい症例を対象とした試験であるにもかかわらず同等の成績を得ることができたことは非常に重要である。

一般薬剤名	無増悪生存期間(中央値)	全生存期間(中央値)
ペメトレキセド	2.9ヶ月	8.3ヶ月
ドセタキセル	3.4ヶ月	7.8ヶ月
ゲフィニチブ	2ヶ月	11.5ヶ月
エルロチニブ	2.2ヶ月	6.7ヶ月

本臨床試験は東京大学医学部附属病院呼吸器外科が実施する。治療に用いる  $\gamma\delta$  T 細胞の培養は免疫細胞治療学 (メディネット) 講座が担当し、臨床試験支援センターがデータマネジメン

ト及びモニタリングを行い、第 II 相試験として進め有効性を検討するものである。

(概要)

患者末梢血から単核細胞 (PBMC) を採取し、その中に含まれる  $\gamma\delta$  T 細胞をゾレドロン酸と IL-2 を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す (点滴静注)。アフエレーシスで採取した PBMC を分注して凍結保存し、培養に用いる。 $\gamma\delta$  T 細胞の投与 (点滴静注) を 2 週間毎に 6 回実施

する。効果が確認された患者ではさらに治療を継続する。

(効果)

非小細胞肺癌患者に対して、QOLを維持しつつ抗腫瘍効果による延命、全身状態の改善をもたらす。

(高度医療に係る費用)

本来、投与1回あたり388,000円(税別)であるが、一部研究費負担とすることで投与1回あたり220,000円(税別)の患者負担とする。

また、効果が確認された患者に対して追加する治療については、すべて研究費で賄うものとする。(最大で1コース目6回分の治療費1,320,000円【税別】が患者負担となる。)

申請医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成23年12月21日(水) 16:30~18:00  
(第28回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第28回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第28回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

東京大学医学部附属病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。



## 高度医療 評価表 (番号 039)

評価委員 主担当：柴田  
副担当：藤原 副担当：田島 技術委員：松山、珠玖

高度医療の名称	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	患者末梢血から自己リンパ球を採取し、その中に含まれる $\gamma\delta$ T 細胞をゾレドロン酸とインターロイキン 2 を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す（点滴静注）。アフエレーシス（細胞成分分離採血）で採取した自己リンパ球を分注して凍結保存し培養に用いて、 $\gamma\delta$ T 細胞の投与（点滴静注）を 2 週間毎に 6 回実施する。

## 【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） メディネット社が本臨床試験以外の日本全国の医療機関に供給して実施している同様の細胞療法を高度医療医療評価制度下での実施にする必要はないのでしょうか？	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

## 【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 申請機関との質疑応答の中で、技術的側面での問題点はおおむね改善された。漫然と実施されるのではなく、高度医療評価制度であることから有効性・安全性にかかる科学的根拠を適切に収集されたい。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

## 【実施体制の評価】 評価者：珠玖

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>1. <b>アプローチの科学的妥当性</b>；<math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞の抗原認識特異性、生体内に於ける抗腫瘍活性については、現在未解明な部分が多い。一方で、試験管内（in vitro）の実験系では、<math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞の速やかで強い刺激活性化と、腫瘍細胞に対する障害性を含めた興味深い免疫生物学的知見が報告され、がんに対する免疫的治療へのアプローチが期待される。抗原特異性が比較的明確にされている <math>\alpha</math> <math>\beta</math> 型 T 細胞と異なり、<math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞には未知の要素が強く、それを用いた治療法開発は、現在探索的な面が強い。</p> <p>2. <b>疾患適応とプロトコールの妥当性</b>；進行性肺がんに対する新たな治療法の開発は強く望まれているところである。とりわけ有効で侵襲性の少ない免疫的治療法の開発には期待が寄せられ、<math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞療法は、肺がんを含め比較的多くの癌種への適応が期待される。<math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞を抗原認識レセプター（TCR）に対する人工的リガンドを用いて調整、輸注してヒトに於ける抗腫瘍性効果を検証する探索的早期臨床試験がいくつか進められている。アプローチの安全性については、一定の結果が得られている。輸注する細胞量、回数、間隔等については妥当に設定されているが、今後の臨床試験により更に知見を重ねることが重要である。進行性の肺がん患者に於いて、十分な細胞量の確保と、臨床的有効性の評価に必要な観察時間等が担保されることが望まれる。</p> <p>3. <b>細胞調整法と技術的体制の妥当性</b>；<math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞の至適な調整法は確立されたものではない。しかしながら、本臨床試験の為に細胞を調整する東京大学 22 世紀医療センター免疫学細胞治療学（メディネット治療学講座）教室は、これまでの前臨床試験及び第 I 相試験を通して、細胞調整の安定した技術を作りつつあると考えられる。また、施設内に設置された細胞調整室（CPC）に於いては、(株)メディネット等で蓄積された技術的ノウハウを習得した技術員等が SOP に基づき GMP 準拠の細胞調整を十分に行い得ると考えられる。</p> <p>4. <b>臨床試験実施の妥当性</b>；本臨床試験は、東京大学呼吸器外科学教室と東京大学 22 世紀医療センター免疫細胞治療学（メディネット治療学講座）及び東京大学医学部附属病院臨床研究センター等との緊密な連携によって実施が可能である。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

## 【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
1. 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。		
2. 患者相談等の対応は整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

## 【プロトコールの評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
主な論点を以下に記す。		
当初提出されたプロトコール（研究実施計画書）には、主要評価項目である無増悪生存期間が明確に定義されていない不備が見られたが、起算日、イベントとする事象、打ち切りの扱い等について明記する旨の変更がなされた。		
また、当初提出されたプロトコールでは、無増悪生存期間の評価間隔が先行研究と比較して今回の臨床試験で相対的に長い間隔での評価とされていたことについて、本治療法の成績を過大評価して誤った判断を下してしまいかねない可能性を指摘したところ、評価間隔を変更する旨の変更がなされた。厳密には先行研究と異なる部分があるが、本治療法の開発プロセスに占める本臨床試験の位置づけを踏まえ、許容しうると考えた。		
なお、今回の臨床試験では、「被験者の自由意志に基づく強い要望があり、試験責任医師または試験分担医師が何らかの臨床上の有効性を認め投与継続が妥当であると判断した場合には、1 コースの継続投与を可能とし、その後も同様とする」と定められていたが、あくまで本治療法は未だ有効性・安全性が確立しておらずこれら进行评估している過程にあるもので、開発段階の治療法であるために本臨床試験実施が実施されるところで		

第 28 回高度医療評価会議	資料1-2
平成 23 年 12 月 21 日	

ある。そのような状況である以上、漫然と投与継続することは避けるべきである。しかしながら、本臨床試験の規定、継続投与される場合であっても一定の基準の中で行われること、事前に定めた方法に基づき臨床試験下で情報が収集されること等に鑑み、臨床試験に参加される方に本治療法に関する適切な情報提供がなされた上で行われるのであれば許容して差し支えないと考えた。

今回実施される臨床試験は検証的な試験ではなく、この臨床試験のみで本治療法の有効性が証明できたと結論づけることはできない。しかしながら、今回の臨床試験により、更なる開発継続の検討に貢献する情報・開発を進める際に活用できる情報が得られるよう計画されていると判断しうる。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	85 例	予定試験期間	～平成 26 年 9 月 30 日	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

高度医療 039 に対する第 28 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 24 年 2 月 1 日

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導  
 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 24 年 2 月 3 日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 中島 淳

説明文書 (P5)

「細胞の培養と投与は、加工の設備があるメディネット講座において行われます。また、血液検査、画像診断、外来での診察及び経過観察等は、呼吸器外科で行います」と記載されているが、本試験については、患者が安心して治療を受けることができるように、東大病院が責任をもって実施するという事をわかりやすく、明確に記載すること。

回答

ご指摘のとおり、本臨床試験は東大病院が実施することが明確になるよう、説明文章 4-5 ページ「(2) 実施体制について」に「東大病院において高度医療として実施するこの臨床試験は、」と加筆致しました。

修正後の説明文章は 「東大病院において、高度医療として実施するこの臨床試験は、東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 と 22 世紀医療センター 免疫細胞治療学 (メディネット) 講座が中心となって実施されます。

$\gamma\delta$ T 細胞の培養と投与は、細胞加工施設がある免疫細胞治療学 (メディネット) 講座において行います。また、血液検査、画像診断、外来での診察および経過観察等は、呼吸器外科にて行います。」と致しました。

説明文書 (P3)

「進行した肺癌患者さん 15 例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、6 例の患者さんで病気の進行が抑制されるという結果が得ることができました (病勢コントロール率 40%)。あるいは「進行した肺癌患者さん 15 例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、治療を始めて約 4 ヶ月経過した時点で 6 例の患者さんで病気の進行が抑制されているという結果を得ることができました (病勢コントロール率 40%)。」とするなど、「病勢コントロール率 40%」を有効と誤解することのな

いよう表現を工夫すること。

回答

ご指摘のとおり、該当箇所を「進行した肺がん患者さん15例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、6例の患者さんで病気の進行が抑制されるという結果が得ることができました（病勢コントロール率40%）」と修正致しました。

効果安全評価委員会について、開催手順や評価手順を作成すること。また、評価の厳格性や委員会の独立性を確保する観点から、委員構成の見直しを検討すること。

回答

ご指摘のとおり、「効果安全性評価委員会に関する手順書」（添付）を作製し、開催手順や評価手順を明記致しました。また、評価の厳格性や委員会の独立性を確保する観点から、試験と直接の関わりがない外部の医学専門家及び生物統計家6名で委員を構成致しました。委員の詳細は、実施計画書30ページ（8）効果安全性委員に記載いたしております。これに伴い、実施計画書26ページに以下のとおり、効果安全性委員会の項を追記致しました。

実施計画書 26 ページ

#### 14.4. 効果安全評価委員会

試験責任医師は、臨床研究の継続の適否又は実施計画書の変更について審議することを目的として、効果安全評価委員会を設置する。効果安全評価委員会の開催は、最初の症例登録後から1年毎に定期的評価をする。また、重篤な有害事象の発生した場合や実施計画書の変更する場合、試験責任医師は効果安全評価委員会に報告すると共に必要と判断した際には臨時評価をする。

効果安全評価委員会は、重篤な有害事象の種類、発生頻度及び因果関係に関する情報から安全性を評価し、かつ有効性評価として無増悪生存期間の中央値が閾値3ヶ月を下回ることがないことを確認し、今後の研究継続の可否を審議する。効果安全評価委員会の委員長は、審議結果を試験責任医師に適切に報告する。

効果安全評価委員会の開催手順及び評価手順の詳細については、別途作成す

る「効果安全性評価委員会に関する手順書」に従うものとする。

また、申請書 17-18 ページ、7. 有効性及び安全性の評価に【効果安全評価委員会】に関して同様の内容を明記致しました。

## 効果安全性評価委員会に関する手順書

標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導  
 $\gamma\delta$  T 細胞を用いた免疫細胞治療

臨床試験審査委員会整理番号 : P2011018-11Z

UMIN-CTR 試験 ID : UMIN000006128

研究代表者／試験責任医師

中島 淳

東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学講座 呼吸器外科 教授

〒113-8655 東京都文京区本郷 7 丁目 3-1

TEL : [REDACTED]、FAX : [REDACTED]

E-mail : [REDACTED]  
[REDACTED]

第 1 版 作成日 平成 24 年 1 月 20 日



## 1. 目的と適用範囲

本手順書は、効果安全性評価委員会（以下、「委員会」という）が審議を適切に行うため、試験責任医師が行なう手順その他必要な事項を定めるものである。

## 2. 委員会設置及び審議開催の目的

委員会は、臨床試験の継続の適否又は臨床試験実施計画書の変更について審議することを目的として、試験責任医師によって設置され、臨床試験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な頻度で評価するものである。具体的には次の事項を目標に評価を実施する。

- (1) 被験者の十分な安全性を確保すること
- (2) 被験者への不利益な治療を続けないこと
- (3) 臨床試験の適正な実施と被験者への負担を可能な限り軽減すること

## 3. 委員会の構成

- (1) 委員会は、試験責任医師、臨床試験審査委員会、試験分担医師等の臨床試験実施関係者（以下「臨床試験実施関係者」という）から独立し、当該臨床試験に直接関与しない複数の医学専門家及び生物統計家で構成する。
- (2) 委員会の委員は、試験責任医師が指名する。
- (3) 委員長は委員の互選により決定する。
- (4) 委員長が認める場合には、臨時委員を説明のために参加させることができる。ただし、臨時委員は審議採決に参加することはできない。

## 4. 委員の任期

委員の任期は、原則として当該臨床試験の臨床試験総括報告書が作成されるまでとする。なお、やむを得ない事情により委員から辞退の申し出があった場合はこれを妨げない。

## 5. 事務局の設置

試験責任医師は、委員会事務局を設置し、次の事務的業務を行わせる。

- (1) 委員会の開催及び運営に係る事務的業務
- (2) 委員会の審議及び評価対象となる資料等の作成と保存
- (3) 委員会の記録の作成と保存

## 6. 試験責任医師からの情報の提供

- (1) 試験責任医師は、臨床試験実施計画書に定められた頻度で当該臨床試験の進捗状況ならびに中間評価までに得られた有効性、安全性に関する情報を委員会に提供する。
- (2) 試験責任医師は、臨床試験全体に関する重要な情報（安全性及び有効性）を入手した場合

には速やかに委員会に報告する。

## 7. 委員会の非公開性

委員会の審議は、症例評価に影響を与えることが推測されるため、臨床試験実施関係者に状況説明を求める場合を除いて、臨床試験実施関係者には非公開とする。ただし、評価結果が臨床試験の中止又は中断となった場合など、評価結果を試験責任医師へ通知した後は、臨床試験実施関係者に公開する。

## 8. 委員会の開催

委員会は、臨床試験実施計画書に定めた定期的な評価及び臨時評価を以下の規定により実施する。

### 8.1. 臨床試験実施計画書に定めた定期的な評価（定期評価）

委員長は、臨床試験開始後、当該臨床試験実施計画書に定める時期に定期評価を実施するため、委員会を開催する。

### 8.2. 臨時評価

委員長は、試験責任医師から次の重大な事項の報告を受けた場合には、速やかに委員会を開催し、臨床試験の継続等について臨時評価を行う。

- (1) 当該臨床試験全体の継続等に関する新たな重要な情報（安全性及び有効性）が得られた場合
- (2) 有害事象（又は副作用）の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合
- (3) 有効性が当初の予測より著しく高い場合あるいは低い場合
- (4) 類似薬、その他研究報告等からの新たな重大な情報（安全性及び有効性）が得られ、当該臨床試験全体の継続等を検討する必要がある場合
- (5) その他、試験責任医師が必要と判断した場合

## 9. 委員会の成立要件

委員のうち3名以上の委員が審議及び議決可能な審査員として出席した場合に成立する。

## 10. 審議事項

委員会は、次に掲げる事項について審議及び評価し、当該臨床試験の継続等及び臨床試験実施計画書の変更等について提言する。

- (1) 当該臨床試験の中間段階での有効性及び安全性の総合的な評価
- (2) 当該臨床試験から得られた新たな重要な情報（安全性及び有効性）が、当該臨床試験全体の継続等に与える影響
- (3) 有害事象（又は副作用）の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、その原因とされる

#### 事項の評価

- (4) 有効性が、当初の予測より著しく高い場合又は低い場合、その基因とされる事項の評価
- (5) 類似薬、その他研究報告等からの新たな重大な情報（安全性及び有効性）が得られた場合、その情報が当該臨床試験全体の継続等に与える影響
- (6) 臨床試験実施計画書の変更（評価方法等）の必要性
- (7) その他、試験責任医師が必要とする事項

### 11. 採決規定

- (1) 委員会採決は審議に参加した全委員の合意又は次に規定する割合以上の委員の賛同によるものとする。なお、賛同と認める委員の割合については、委員長が委員会開催時に参加した委員との協議により決定する。
- (2) やむを得ず出席が困難な委員がある場合には、事務局は、予め審議資料を送付し、欠席委員は審議事項に関する意見を直接委員長へ文書で提出する。委員長は欠席委員の意見を委員会に報告するものとする。

### 12. 評価結果と伝達方法

委員長は、定期評価、臨時評価のいずれにおいても審議結果に基づく最終結論を、各々次の手順により、試験責任医師へ文書により提出する。なお、試験責任医師から再審議があったものに対する結論に対しても同様とする。

- (1) 審査結果が当該臨床試験の継続を「承認する」とされた場合は、試験責任医師には評価内容を知らせることは行わず最終的な結論のみを通知する。
- (2) 審査結果が「条件付き承認」又は「承認できない」とされた場合は、条件付となった理由又は承認しない理由を明記し通知する。

### 13. 記録の作成

委員会事務局は、委員会の記録を作成する。

### 14. 機密の保全

委員会の委員及び事務局員等全ての関係者は、被験者に関する守秘義務を負う。また試験責任医師から提供された資料及び情報に関しても同様に守秘義務を負う。

### 15. 資料等の保管

委員会事務局は、本手順書に規定された手順に伴う様式及び関連資料を保管及び管理し、当該臨床試験が終了した時点（中止、中断した時点を含む）で、試験責任医師に移管する。試験責任医師は、実施計画書に定める「20. 記録の保存」に従い本手順書に規定された手順に係る様式及び関連資料を保存する。

16. 改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容

# 標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療

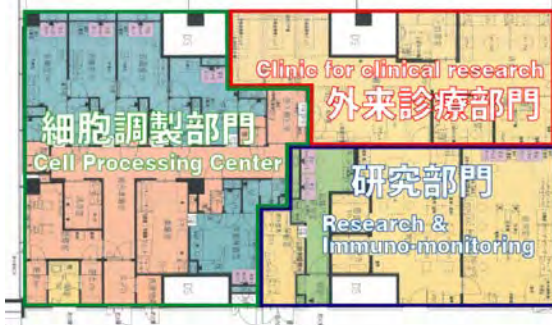
## 調製した製剤の患者への投与までのプロセス

### ① 施設

免疫細胞治療を安全に効率よく実施するために

- ①がん患者の診療を行う外来診療部門
- ②細胞調製部門 (CPC)
- ③免疫モニタリングを行う研究部門

の3つの部門を合わせた免疫細胞治療専門講座を設置  
呼吸器外科と密接に連携し細胞培養とその投与を担当する。



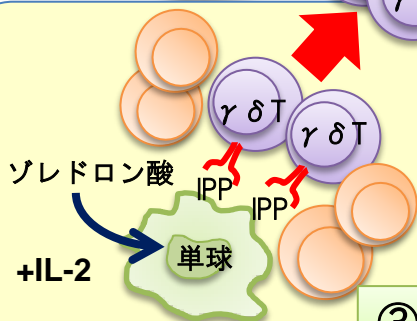
免疫細胞治療学講座に設置した細胞加工施設 (CPC) は、ハード面はGMPに準拠し、ソフト面である細胞加工プロセスにおいては高度な自主管理基準を制定し、ISO9001の認証を取得している。講座所属の2名の常勤医師と2名の細胞培養技術者が担当する。



### ② 末梢血の採取

末梢血7.5mlを採血して末梢血単核細胞 (PBMC) を分離して、スモールスケールの事前培養テストを行い、治療に用いるための自己 $\gamma\delta$ T細胞培養の可否を判定する。  
治療開始前に、アフェレーシス (成分採血) を行う。

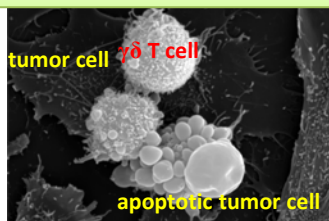
得られた血液は、直ちにパスボックスを介して隣接するCPCに送られ、末梢血単核球 (PBMC)を採取する。PBMCは使用するまで凍結保存される。



### ③ $\gamma\delta$ T細胞の培養

ゾレドロン酸は、コレステロール代謝の中心に位置するメバロン酸経路のFPP合成酵素を阻害し、細胞内に中間代謝産物である Isopentenyl Pyrophosphate (IPP)を蓄積させる。末梢血中に存在する $\gamma\delta$ T細胞は、その受容体を用いてIPPを認識する。PBMCにIL-2とゾレドロン酸を加えて培養すると、単球内に蓄積したIPPに反応した $\gamma\delta$ T細胞を選択的に刺激活性化し増殖させることが可能である。14日間の培養で $1\sim 10 \times 10^9$ 個の $\gamma\delta$ T細胞を得る。

### ④ $\gamma\delta$ T細胞の投与



品質検査後に得られた活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞を患者に経静脈投与する。正常細胞と異なり、がん細胞内にはIPPが蓄積しており、がん細胞を認識した $\gamma\delta$ T細胞は、直接的な細胞傷害活性に加えて、IFN- $\gamma$ などのサイトカインを産生し、抗腫瘍効果を発揮する。2週間間隔で6回の投与を1クールとし、効果が認められれば2週間間隔の投与を継続して実施する。

# 標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma$ $\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療

## 開発ロードマップ

試験(薬):ゾレドロン酸誘導  $\gamma$   $\delta$  T細胞

適応疾患:標準治療抵抗性の非小細胞肺癌

### 臨床研究

試験名:自己  $\gamma$   $\delta$  T細胞療法の非小細胞肺癌に対する安全性および効果に関する研究  
試験デザイン:第I相探索的研究  
被験者数:15例  
結果の概要:重篤な有害事象を認めず、安全に治療を実施した。15例中6例で病態の安定化(stable disease)を認めた(病勢コントロール率40%)。中央生存期間は589日、中央無増悪生存期間は126日であった。

### 高度医療(本申請)

試験名:標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導  $\gamma$   $\delta$  T細胞を用いた免疫細胞治療  
試験デザイン:単群第II相臨床試験  
被験者数:85例  
評価項目:  
無増悪期間(Time to Progression : TTP)  
全生存期間(Overall Survival : OS)  
病勢制御率(Disease Control Rate : DCR)  
奏効率(Response Rate : RR)

医師主導治験・治験

薬事承認申請検討

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療  
または治験の追加を検討

### 類似の治療の現状

薬事承認:米国(無)欧州(無)

日本では、東京女子医大・京都大学グループにより、サイトカイン療法不応性の転移・再発腎癌を対象に「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma$   $\delta$  型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」が、高度医療として実施されている。

オーストラリアのThe Brisbane Clinic for Lymphoma, Myeloma and Leukaemia based at Greenslopes Private Hospitalにおいて、 $\gamma$   $\delta$  T細胞の移入治療が実施されている。

フランスでは、Innate Pharma社(117 Avenue de Luminy, 13276 Marseille Cedex 09, France (innate-pharma.com)が、「IPH1101」という名の  $\gamma$   $\delta$  T細胞活性物質の薬品を開発中である。

## 第 2 項先進医療・第 3 項先進医療一本化の主な内容

### 1. 第 2 項先進医療・第 3 項先進医療一本化のこれまでの経緯

中医協（平成 23 年 5 月 18 日）において、①先進医療専門家会議と高度医療評価会議の一本化、②医療上必要性の高い抗がん剤に関する取扱いの柔軟化、③先進医療実施前に必要な数例の実績の効率化が報告され了承された。

その後、高度医療評価会議（平成 24 年 3 月 14 日）及び先進医療専門家会議（平成 24 年 3 月 16 日）にも報告され了承された。

### 2. 第 2 項先進医療・第 3 項先進医療一本化のポイント

先進医療については、平成 16 年 12 月の厚生労働大臣と内閣府特命担当大臣（規制改革、産業再生機構、行政改革担当、構造改革特区・地域再生担当）との基本的合意に基づき、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点を踏まえつつ、国民の選択肢を広げ、利便性を向上するという観点から、以下について、安全性、有効性等を確保するために一定の施設基準を設定し、当該施設基準に該当する保険医療機関の届出により、又は安全性、有効性等を確保するために対象となる医療技術ごとに実施医療機関の要件を設定し当該要件に適合する保険医療機関の承認により、保険診療との併用を認めることとしている。

- 1 未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術（2 又は 3 を除く。）
- 2 承認又は認証を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う先進的な医療技術
- 3 承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器について承認又は認証事項に含まれない用量、用法、適応等による同一の又は他の効能、効果等を目的とした使用を伴う先進的な医療技術

(1) 審査及び実施後の再評価までの流れ

ポイント	具体的な内容	通知文書の関連部分
<p>先進医療 A 及び先進医療 B の分類について</p>	<p>第 2 項先進医療と第 3 項先進医療の分類から、先進医療 A と先進医療 B の分類とする。</p> <p>なお、先進医療 B については、技術的妥当性等の評価については、外部機関における評価を実施可能とする。</p>	<p>(先進医療 A)</p> <p>1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術（4 に掲げるものを除く。）</p> <p>2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの</p> <p>(1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術</p> <p>(2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術</p> <p>(先進医療 B)</p> <p>3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術（2 に掲げるものを除く。）</p> <p>4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。</p>



		<p>(外部機関で評価する技術)</p> <p>○ 先進医療Bに係る新規技術の審査、協力医療機関の追加又は総括報告書等の評価については、先進医療会議の先進医療技術審査部会において技術的妥当性、試験実施計画等を審査し、その結果を先進医療会議に報告する。また、当該技術的妥当性、試験実施計画等の審査については、評価対象技術の安全性等に鑑み先進医療会議が認めた場合には、高度の知見を有する外部機関に行わせることができる。なお、外部機関における評価の実施については、その具体的なあり方を厚生労働省において検討し、その結論を得てから、行うこととする。</p>
事務局の資料提出窓口一本化について	先進医療会議での審査が必要なものについての資料提出窓口は医政局研究開発振興課に一本化する。	<p>先進医療実施届出書の提出</p> <p>先進医療実施届出書（正本1通及び副本9通（添付書類を含む。以下同じ。））を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。</p>
先進医療の事前相談について	先進医療について、事前相談を実施する。	<p>(先進医療A)</p> <p>先進医療実施届出書の提出</p> <p>先進医療Aを希望する場合、提出に当たっては、厚生労働省保険局医療課に事前に相談すること。</p> <p>(先進医療B)</p> <p>先進医療実施届出書の提出</p> <p>先進医療Bを希望する場合、提出に当たっては、厚生労働省医政局研究開発振興課に事前に相談すること。</p>

<p>先進医療会議の役割について</p>	<p>先進医療会議は以下の役割を担う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 先進医療 A 及び先進医療 B の振り分け</li> <li>・ 先進医療の技術的妥当性、社会的妥当性の審査、施設基準の設定等</li> <li>・ 先進医療実施後の再評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 当該技術的妥当性、試験実施計画等の審査については、評価対象技術の安全性等に鑑み先進医療会議が認めた場合には、高度の見解を有する外部機関に行わせることができる。</li> <li>○ 提出された新規技術については、先進医療会議において科学的評価を行うこととし、その結果（「適」、「不適」）について通知された地方厚生（支）局長は、届出書を提出した保険医療機関にその結果を速やかに通知すること。</li> <li>○ 先進医療については、診療報酬改定、所定の評価期間等の終了に合わせて、その有効性、安全性等を評価するとともに、必要に応じて薬事承認の状況等を踏まえ、保険導入、先進医療告示からの取消等（実施計画書の変更を含む。）の検討を行う。          なお、薬事法の対象とならない再生医療、細胞医療等の技術についても、社会的妥当性等に留意しつつ、保険収載の必要性を検討する。</li> </ul>
<p>先進医療技術審査部会の役割について</p>	<p>先進医療技術審査部会は以下の役割を担う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 先進医療 B の技術的妥当性、試験実施計画書等の審査</li> <li>・ 先進医療 B の先進医療実施後の再評価</li> </ul>	<p>先進医療 B に係る新規技術の審査、協力医療機関の追加又は総括報告書等の評価については、先進医療会議の先進医療技術審査部会において技術的妥当性、試験実施計画等を審査し、その結果を先進医療会議に報告する。</p>

<p>定期報告・総括報告について</p>	<p>全ての医療技術に対して、毎年1回の定期報告を求める。</p> <p>先進医療Bについては、試験期間の終了又は症例登録の終了にあわせて総括報告を求める。</p>	<p>(定期報告)</p> <p>当該年6月30日までに先進医療を実施している保険医療機関を対象とし、前年の7月1日から当該年6月30日までの間に行った先進医療の実績について、別紙7の様式第1号から第2号までを用いて、当該年8月末までに地方厚生(支)局長に報告すること。</p> <p>(総括報告)</p> <p>先進医療会議において承認された試験期間若しくは症例登録が終了した場合又は試験期間若しくは症例登録が終了していない場合でも、試験を終了する場合には、別紙7の様式第1号を厚生労働省医政局長を経由して厚生労働大臣に報告すること。</p> <p>ただし、平成24年9月30日時点で、先進医療告示第3各号に掲げる先進医療として実施しているものについては、この限りではない。</p>
----------------------	--	--

(2) これまでも審査の要件としていたが、本通知にて改めて明記したもの

ポイント	具体的な内容	通知文書の関連部分
先進医療Bに求められる水準について	試験計画のデータの信頼性については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。)等を参考にすること。	○ 試験計画(試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。)については、過去の使用実績等における有効性及び安全性に関する知見に応じて、予定試験期間、予定症例数、モニタリング体制、実施方法、文書の保存期間等を設定すること。  ○ 試験計画のデータの信頼性については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。)等を参考にすること。
医薬品・医療機器を用いる医療技術の取扱いについて	数例以上の当該施設での臨床使用実績が必要とされているが、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度な臨床研究が実施できる医療機関で、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが判明した場合には、数例以上の当該医療機関での臨床使用実績の要件を効率化する。	関係する法令又は指針の遵守の下で行われた当該施設において数例以上の臨床使用実績があること及びその1症例ごとに十分な検討がなされていることが必要である。 ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。
医薬品又は医療機器の入手等について	未承認等若しくは適応外の医薬品又は医療機器の入手は、「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」(平成22年3月31日付薬食発0331第7号)及びそのQAの考え方に基づいて行うこと。	未承認等若しくは適応外の医薬品又は医療機器の入手については、「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」(平成22年3月31日付薬食発0331第7号)及び「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成23年3月31日付薬食監麻発0331第7号)の考え方に基づき、適切に行うこと。

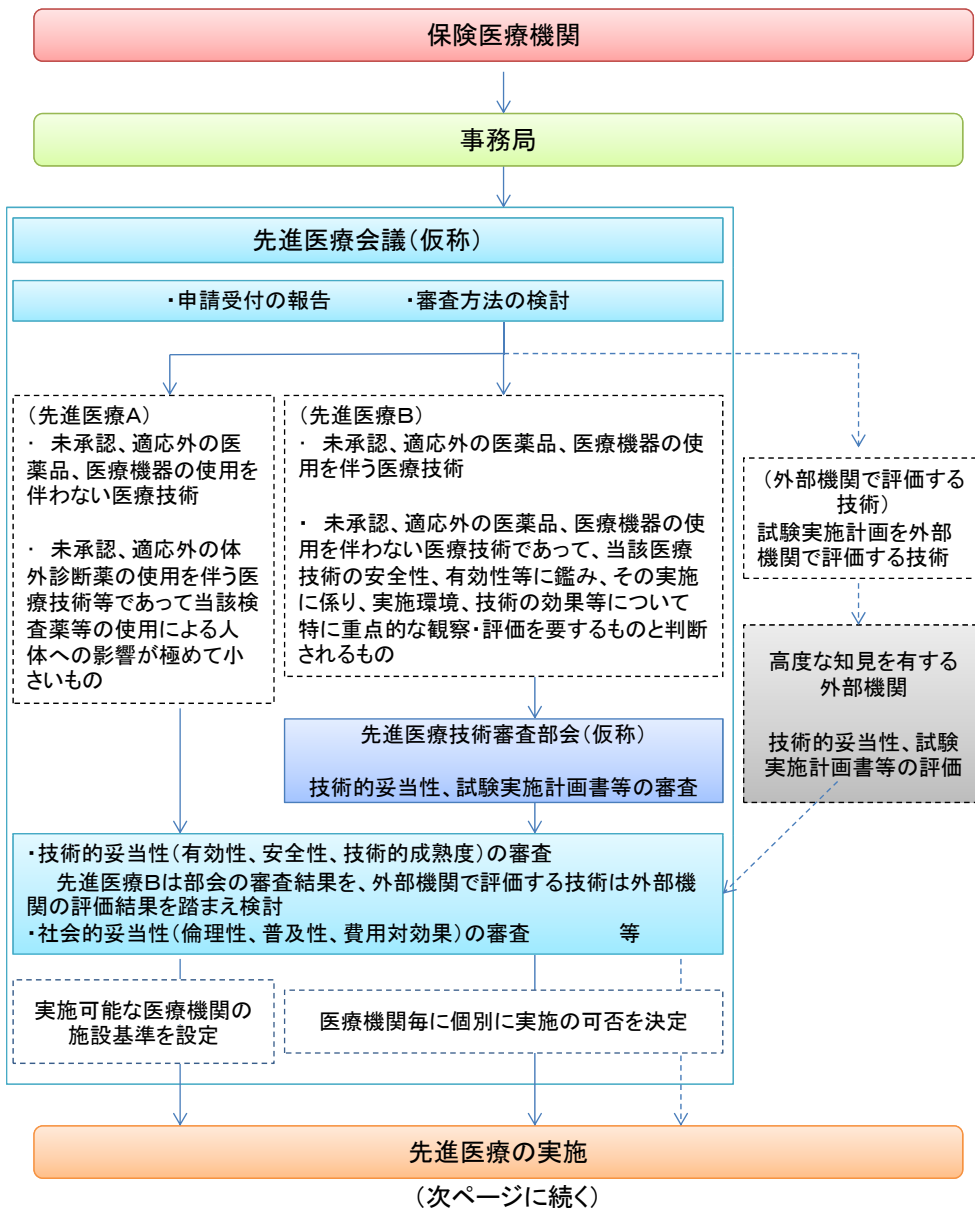
<p>先進医療による成果の活用について</p>	<p>薬事承認申請に資するものとして、先進医療による成果を活用する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 治験に先立って実施される未承認医薬品や再生医療、個別化医療に係る先進医療の成果については、薬事戦略相談を活用することにより、薬事承認申請の効率化を可能とする。</li> <li>○ 適応外薬に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、効能追加に係る薬事承認申請の効率化を可能とする。</li> <li>○ 未承認又は適応外医療機器に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、薬事承認申請の効率化を可能とする。なお、薬事戦略相談を活用することも可能である。</li> </ul>
-------------------------	--	---

### 3. 今後のスケジュール

平成 24 年6月 27 日（水）	高度医療評価会議への報告
平成 24 年7月中	先進医療専門家会議への報告
〃	中医協への報告
〃	先進医療通知発出
平成 24 年10月 1 日（月）	先進医療・高度医療の一本化の施行

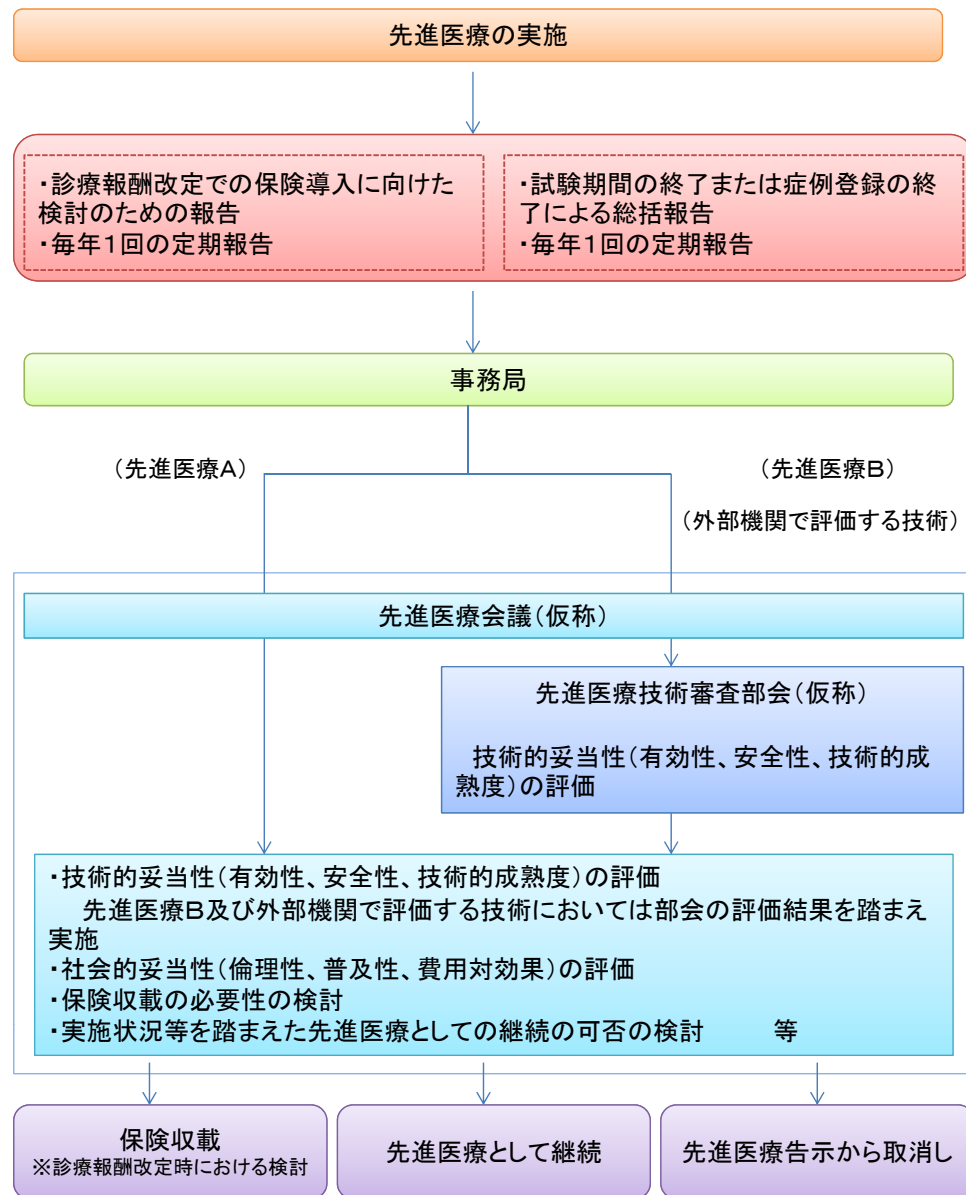
今後の対応案

先進医療会議(仮称)における審査の流れについて



先進医療実施後の技術の評価について

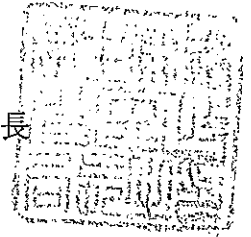
(前ページからの続き)



医政発第0331021号  
平成21年 3 月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



## 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について

高度医療評価制度に係る申請等の取扱いや実施上の留意事項については「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」（平成20年3月31日付け医政発第0331022号厚生労働省医政局長通知）にて示しているところであるが、今般、高度医療評価制度を運用していく中で、高度医療評価会議等から寄せられた御意見をもとに、当該通知の要件等を一部変更するとともに、不明瞭な部分を明示し、当該通知について下記のとおり全部の改正をするので、その取扱いに遺漏のないよう関係者に対し周知方をよろしく願います。

併せて、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項、先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成20年3月31日付け保医発第0331003号厚生労働省保険局医療課長通知。以下、「先進医療通知」という。）における取扱いにも留意するよう周知方をよろしく願います。

### 1 高度医療に係る基本的な考え方

#### (1) 高度医療評価制度の趣旨

薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、一般的な治療法ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていないが、医学医療の高度化やこれらの医療技術を安全かつ低い負担で受けたいという患者のニーズ等に対応するため、これらの医療技術のうち、一定の要件の下に行われるものについて、当該医療技術を「高度医療」として認め、先進医療の一類型として保険診療と併用できることとし、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的として創設されたものが、高度医療評価制度である。

#### (2) 高度医療の取扱い

高度医療評価制度においては、有効性及び安全性の確保の観点から、制度の対象となる医療技術毎に実施医療機関の要件を設定し、当該要件に適合する医療機関において、その医療機関に所属する医師の主導により適切に実施される医療技術について、高度医療としてその実施を認め、本制度の対象とすることとする。

なお、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、厚生労働省医政局長主催の高度医療評価会議が行い、高度医療に係る申請等の手続については、本通知に定めるところによるものとする。

### (3) 用語の定義

- ① 多施設共同研究：高度医療のうち、実施する医療機関が複数存在するものをいう。
- ② 高度医療実施医療機関：申請医療機関又は協力医療機関のいずれかに分類される高度医療を実施する医療機関をいう。
- ③ 申請医療機関：高度医療に係る技術の申請を行う医療機関をいう。
- ④ 協力医療機関：多施設共同研究を行う場合において、高度医療に係る協力を申請医療機関に対して行う機関をいう。
- ⑤ 調整医療機関：協力医療機関のうち、申請医療機関と他の協力医療機関の調整を行う機関をいう。（協力医療機関が複数存在する場合において、協力医療機関のうち1の医療機関を調整医療機関とすることができる。）
- ⑥ 実施責任医師：所属する医療機関における高度医療の実施に関して責任を有する医師をいう。

## 2 高度医療評価制度の対象となる医療技術

(1) 薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に規定する承認又は第23条の2第1項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う医療技術

(2) 薬事法上の承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等により、同一の又は外の効能、効果等を目的とした使用を伴う医療技術

## 3 高度医療を実施する医療機関の要件

高度医療実施医療機関は、次の（1）から（4）までの要件を満たす保険医療機関であること。

(1) 医療法（昭和23年法律第205号）第4条の2に規定する特定機能病院又はその他高度医療を実施するに当たり必要な次の①及び②の体制を有する医療機関であること。  
なお、その具体的な内容については、高度医療評価会議において、医療技術ごとに要件を設定する。

- ① 緊急時の対応が可能な体制を有すること。
- ② 医療安全対策に必要な体制を有すること。

(2) 臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に適合する実施体制を有すること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）に適合する実施体制を有するなど、医療技術に応じた指針に適合する実施体制を有すること。

(3) 高度医療として実施される医療技術において使用する医薬品・医療機器の管理体制、入手方法等が適切であること。

(4) 高度医療実施医療機関の開設者は、院内で行われる全ての高度医療について実施責任医師、研究内容等を把握できる体制を確保すること。



#### 4 高度医療の技術に係る要件

次の（１）及び（２）の要件を満たす医療技術であること。なお、試験計画（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。）については、過去の使用実績等における有効性及び安全性に関する知見に応じて、予定の試験期間及び症例数、モニタリング体制及び実施方法等を設定すること。特に、症例報告のみで原著論文としての公表がなされていない技術や過去の使用実績が乏しい技術等については、予定の試験期間及び症例数を限定するとともに、厳重なモニタリング体制を構築する必要があることに、留意されたい。

- （１）国内外の使用実績や有用性を示す文献等の科学的な根拠に基づき、有効性及び安全性の確保が期待できる医療技術であること。
- （２）高度医療の試験計画が次の項目をすべて網羅する内容であること。
  - ① 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に適合していることなど、医療技術に応じた指針に適合していること。
  - ② 万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、合併症や副作用の可能性及び費用等について、事前に患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。
  - ③ 実施責任医師を明示すること。また、当該実施責任医師の下に、当該高度医療を実施する医師が管理されていること。
  - ④ 有効性及び安全性が客観的に確認でき、医療機関内の倫理審査委員会等において認められた試験計画（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。）であること。
  - ⑤ 試験記録の保管や管理が適切に行われ、データの信頼性が一定程度確保されていること。
  - ⑥ 多施設共同研究の場合は、協力医療機関の実施責任医師の氏名、所属科及び役職についても明示されていること。
- （３）なお、臨床データの信頼性確保においては、次の体制の確保に努められたい。
  - ① データマネージメント体制が確保されていること。
  - ② 多施設共同研究を行う場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていること。

#### 5 高度医療に係る申請等

##### （１）申請

申請医療機関の開設者及び協力医療機関の開設者は、高度医療申請様式第１号による高度医療実施申請書（以下、「申請書」という。）正本１通（添付書類及び添付文献を含む。）及び副本９通（添付書類及び添付文献を含む。）を厚生労働省医政局長に提出すること。なお、申請に当たっては、厚生労働省医政局研究開発振興課に事前に相談することとし、別添の「高度医療に係る事前相談申込書」により申し込むこと。

##### （２）申請書の添付書類

申請医療機関の開設者は、次の書類を申請書に添付すること。また、協力医療機関の開設者は、次の書類のうち、③、⑤、⑥、⑦及び⑩の書類を申請書に添付すること。

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第２号）

- ② 高度医療の実施計画（高度医療申請様式第3号）
- ③ 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ④ 高度医療の内容（概要）（高度医療申請様式第5号）
- ⑤ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ⑥ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑦ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）  
高度医療実施医療機関に特定機能病院以外の医療機関が含まれる場合に、当該書類を添付すること。
- ⑧ 高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（高度医療申請様式第9号）  
高度医療実施医療機関に特定機能病院以外の医療機関が含まれる場合に、当該書類を添付すること。
- ⑨ 同意文書（患者及び家族への説明文書）及び同意書の雛形
- ⑩ 第3項先進医療届出書（新規技術）（高度医療別添様式第1号）

### （3）申請書の添付文献

申請書には、次の文献を添付すること。なお、添付する文献は、査読のある学術雑誌であることを原則とする。また、②の文献について、添付が困難な場合には、その理由を明示すること。

- ① 当該技術の内容を論述した論文 1本以上
  - ② 当該技術の有効性及び安全性を評価した原著論文 1本以上
- なお、当該医療機関における実績に基づく論文又は報告書があれば併せて添付すること。

### （4）評価結果について

高度医療評価会議において高度医療として適当であると認められた技術については、先進医療専門家会議に報告されるものであること。

また、高度医療評価会議における評価結果については、厚生労働省医政局長より、申請医療機関の開設者に連絡するものであること。申請医療機関の開設者は、高度医療評価会議における評価結果について協力医療機関に連絡すること。

### （5）既存の高度医療に追加で参加を希望する協力医療機関の申請

既存の高度医療に追加で参加を希望する医療機関の開設者は、高度医療申請様式第1号による申請書正本1通（添付書類を含む。）及び副本9通（添付書類を含む。）を申請医療機関に提出すること。申請医療機関の開設者は、申請書等を厚生労働省医政局長に提出し、高度医療の実施の可否について確認を受けること。その場合の添付書類は、下記に掲げるものとする。

（既存の高度医療に新たに参加する医療機関の申請書の添付書類）

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）
- ② 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ③ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ④ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑤ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）  
特定機能病院以外の医療機関が高度医療を実施する場合についてのみ添付すること。
- ⑥ 高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（高度医療申

請様式第9号)

当該申請の段階で高度医療実施医療機関が特定機能病院のみで構成されており、追加で参加を希望する医療機関が特定機能病院でない場合に、当該書類を添付すること。

⑦ 第3項先進医療届出書（既存技術）（高度医療別添様式第2号）

## 6 高度医療の取下げ

申請医療機関の開設者は、高度医療に係る申請書を提出後、厚生労働大臣が定める先進医療及び施設基準（平成20年厚生労働省告示第129号。以下「先進医療告示」という。）が当該技術を第3項先進医療と定めた日より前に、何らかの理由により高度医療に係る申請を取り下げる場合には、高度医療取下様式第1号により、厚生労働省医政局長に申し出ること。

また、先進医療告示が当該技術を第3項先進医療と定めた日以降に、何らかの理由により高度医療の取下げを行う場合には、当該技術を高度医療として実施しないこととなる予定日の60日前までに、高度医療取下様式第2号及び第3号により、厚生労働省医政局長に申し出ること。

## 7 高度医療の申請内容の変更に係る届出

協力医療機関の開設者は、既に実施されている高度医療に係る申請内容について変更が生じた場合には、申請医療機関に報告すること。申請医療機関の開設者は、協力医療機関の申請内容を含め、既に実施されている高度医療に係る申請内容に変更が生じた場合には、高度医療別添様式第3号、第4号及び申請内容の変更事項に関する添付文書等を、厚生労働省医政局長に提出すること。

高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、必要に応じて、高度医療評価会議を開催し、同会議において評価を行うこと。

## 8 高度医療に係る公表、報告、立入り調査等

高度医療実施医療機関は、次に掲げる事項を実施すること。適切に実施されていないことが判明した場合には、高度医療の取消しその他の措置を行う。

### (1) 実績の公表

高度医療実施医療機関は、高度医療に係る実施状況等について公表すること。なお、公表の方法等については、厚生労働科学研究の募集要項（計画の公表）、臨床研究に関する倫理指針に掲げる実績の公表の方法を準用すること。

### (2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告

高度医療実施医療機関は高度医療の実施により、予期しない重篤な有害事象や不具合等が発生した場合には、速やかに必要な対応を行うこと。また、倫理審査委員会等に報告し、その意見を聞き、院内での必要な対応を行い、他の高度医療実施医療機関、当該医療技術に係る研究の実施を登録している医療機関等への周知等を行うこと。同時に、これらの対応状況・結果について速やかに公表するとともに、以下に掲げる報告を行うこと。

#### ① 安全性報告

高度医療について、安全性の問題が生じた場合は、高度医療別添様式第5号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。また、高度医療による副作用又は合併症（以下「副作用等」という。）により、次のア又はイに掲げる症例（ア又はイに掲げる症例に該当の適否の判断に迷う場合を含む。）が発生したものについては、それぞれア又はイ

に掲げる期日までに地方厚生（支）局長を経由して速やかに厚生労働大臣に報告すること。

ア) 死に至る又はそのおそれのある症例については、発生より7日以内に届け出ること。

イ) 次に掲げる症例（アに掲げるものを除く。）であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないものについては、発生より15日以内に届け出ること。

（ア）副作用等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（ただし、副作用等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、副作用等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、副作用等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。）

（イ）日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例

（ウ）（ア）又は（イ）に掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、ア又は（ア）若しくは（イ）に掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例（例 集中治療を要する症例等）

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の副作用・合併症が発生することが明らかにされている場合にあっても報告すること。

## ② 健康危険情報に関する報告

高度医療実施医療機関は、国内外を問わず、自ら実施する高度医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係わる危険情報（以下「健康危険情報」という。）の収集に努め、健康危険情報を把握した場合は、高度医療別添様式第6号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。

なお、承認又は認証を受けて製造販売された医薬品又は医療機器を使用する高度医療において、医薬品又は医療機器の副作用、不具合等の事由によるものと疑われる場合には、薬事法第77条の4の2第2項に留意し、適切に対応すること。

## (3) 立入り調査

高度医療実施医療機関は、試験実施中のプロトコール、症例記録の確認、臨床研究に関する倫理指針に規定する要件への適合状況の確認等のため、厚生労働省が事前の通告なく行う実地調査等に応じること。

## (4) 高度医療に関する説明責任

高度医療に係るすべての事項に関する説明責任は、高度医療実施医療機関にあるものとし、医療機関の開設者は、適切に説明責任を果たせるよう、予め、十分な検討を行い、必要な措置を講ずること。

## 9 医薬品及び医療機器の入手等

2 (1) の医療技術のために使用する医薬品・医療機器の入手に関しては、以下のいずれかの方法によることができる。

(1) 当該高度医療の実施責任医師の指示の下での製造（他者に直接依頼して製造する場合を含む。なお、他者に依頼して製造する場合、高度医療に係る使用に供するもので

あることを添えて文書により製造する者に依頼するとともに、当該文書を保管すること）。

- (2) 当該高度医療の実施責任医師の指示による個人輸入（「医薬品等輸入監視要領」（平成17年3月31日付け薬食発第0331003号厚生労働省医薬食品局長通知）に従って手続きを行うこと）

## 10 高度医療の実施状況の報告

申請医療機関の管理者は、以下の報告を行うこと。

### (1) 定期報告

先進医療通知第3の8による定期報告を行うこと。

### (2) 高度医療ごとの実績報告

高度医療評価会議において承認された試験期間中に実績報告を求められた技術については、求められた期間又は症例数に達した場合、厚生労働省医政局長に報告すること。

### (3) 高度医療評価会議において承認された試験期間又は症例数が終了した際の報告

高度医療評価会議において承認された試験期間又は症例数が終了した場合、厚生労働省医政局長に報告すること。

### (4) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

高度医療に係る医薬品・医療機器について、企業から、薬事法に基づく申請等が行われた場合は、厚生労働省医政局長に報告すること。

### (5) 随時の報告

(1) から (4) までに掲げる報告の他、高度医療評価会議から報告を求められた場合は、実施状況について報告すること。

## 11 高度医療の実施後の取扱

高度医療評価会議においては、高度医療実施医療機関からの報告等に基づき、要件の適合性、計画の実施状況、試験結果等について検討を行う。申請医療機関の開設者は、高度医療評価会議における検討を踏まえ、当該試験結果等を踏まえた新たな試験計画に基づく高度医療に係る申請、医薬品等の製造販売業者との協力による「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号厚生労働省医政局研究開発振興課長、医薬審第104号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）等の適用や治験への可能性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に相談すること。

なお、高度医療評価会議における検討の結果、当該高度医療の実施が不相当と判断された場合、又は本通知2に規定する高度医療評価制度の対象となる医療技術に該当しないこととなった場合には、当該高度医療を取り消すものとし、理由を付して厚生労働省医政局長から、高度医療実施医療機関に対し通知すること。

## 12 文書の送付

高度医療に係る申請、申出、届出、報告等については、厚生労働省医政局研究開発振興課に係る文書を送付すること。

### 1 3 その他

高度医療の届出に当たっては、別添の「高度医療に係る届出書等の記載要領」を参考とする。

### 1 4 適用期日

この通知は、平成21年4月1日から適用する。

なお、本通知の適用の際現に申請医療機関の開設者又は協力医療機関の開設者が厚生労働省医政局長に従前の取扱いに基づく申請書を提出している場合は、当該申請に関する本通知の手続は、なお従前の例による。

F A X : 0 3 - 3 5 0 3 - 0 5 9 5

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

## 高度医療に係る事前相談申込書

<u>医療機関名</u>	
<u>担当者の所属及び氏名</u>	
<u>連絡先</u>	TEL : FAX : e-mail :
<u>医療技術名</u>	
<u>使用する医薬品又は医療機器</u> (一般名、製品名、企業名、使用方法、未承認、適応外の内容がわかるように記載)	
<u>相談希望日時</u> (原則、毎週火、木曜日の午後)	第1希望 月 日 時 ~ 時 第2希望 月 日 時 ~ 時 第3希望 月 日 時 ~ 時
<u>訪問予定者の氏名</u> (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行ください。)	

※ 事前相談の申し込みに当たっては、下記の書類を当方分として2部ご準備ください。

- (1) 高度医療実施申請書(案)及び添付書類一式
- (2) 技術の内容を解説した資料(図表など用いた解説書)

## 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を 評価する際の観点について

平成21年9月30日  
第11回高度医療評価会議

高度医療評価会議において、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際には、原則として以下のすべての要件を満たされていることが必要であることとする。

- I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術を評価する際に特に必要とする要件
  1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
  2. 関係する法令又は指針(GCPもしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその1症例ごとの十分な検討がなされていること。
  3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。)が提出されていること。
- II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件ではあるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術については特に厳密に考慮されるべき要件
  4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコール)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
  5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。
- III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求められる要件
  6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
  7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。



# ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

平成18年7月3日

(平成22年11月1日全部改正)

厚生労働省

## 目次

### 前文

#### 第1章 総則

- 第1 目的
- 第2 用語の定義
- 第3 適用範囲
- 第4 対象疾患等
- 第5 対象となるヒト幹細胞等
- 第6 基本原則
  - 1 倫理性の確保
  - 2 有効性及び安全性の確保
  - 3 品質等の確認
  - 4 インフォームド・コンセントの確保
  - 5 公衆衛生上の安全の配慮
  - 6 情報の公開
  - 7 個人情報保護の確保

#### 第2章 研究の体制等

- 第1 研究の体制
  - 1 すべての研究者等の基本的な責務
  - 2 研究者の責務
  - 3 研究責任者の責務等
  - 4 総括責任者の責務等
  - 5 研究機関の長の責務等
  - 6 組織の代表者等の責務等
  - 7 研究機関の基準
  - 8 倫理審査委員会
- 第2 厚生労働大臣の意見等
  - 1 厚生労働大臣の意見
  - 2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見
  - 3 厚生労働大臣の調査

#### 第3章 ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取

- 第1 提供者の人権保護
  - 1 提供者の選定
  - 2 インフォームド・コンセント
  - 3 提供者又は代諾者となるべき者に対する説明事項
  - 4 代諾者からのインフォームド・コンセント
  - 5 手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合
  - 6 提供者が死亡している場合

- 7 提供者に移植又は投与を行う場合
- 第2 採取段階における安全対策等
  - 1 提供者の選択基準及び適格性
  - 2 採取作業の適切性の確保
  - 3 記録等
- 第4章 ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等
  - 第1 調製段階における安全対策等
    - 1 品質管理システム
    - 2 標準操作手順書
    - 3 原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ
    - 4 試薬等の受入試験検査
    - 5 最終調製物の試験検査
    - 6 微生物等による汚染の危険性の排除
    - 7 検疫、出荷及び配送
    - 8 調製工程に関する記録
    - 9 最新技術の反映
  - 第2 調製段階における管理体制等
- 第5章 ヒト幹細胞等の移植又は投与
  - 第1 被験者の人権保護
    - 1 被験者の選定
    - 2 インフォームド・コンセント
    - 3 被験者となるべき者に対する説明事項
    - 4 代諾者からのインフォームド・コンセント
  - 第2 移植又は投与段階における安全対策等
    - 1 ヒト幹細胞等に関する情報管理
    - 2 被験者の試料及び記録等の保存
    - 3 被験者に関する情報の把握
- 第6章 雑則
  - 第1 見直し
  - 第2 施行期日
  - 第3 経過措置

## 前文

ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

将来有用な医療に繋がる可能性を秘めたヒト幹細胞臨床研究が、社会の理解を得て適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が尊重すべき事項を定め、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（以下「指針」という。）を平成18年7月に策定した。

その後、既存の幹細胞に係る臨床研究の進展が図られている中、新たな幹細胞技術として人工多能性幹細胞（以下「iPS細胞」という。）や胚性幹細胞（以下「ES細胞」という。）等が開発され、現在、臨床応用のための基礎研究が精力的に実施されており、致死性又は障害性の高い疾患等に対する治療法への応用が強く期待されている。また、研究実施体制においても多様化が進んでいる。これら現在実施されている幹細胞に係る研究の成果等が広く疾病の治療法等として確立するためには、臨床研究の実施が必要不可欠である。

こうした状況を踏まえ、新たな幹細胞技術を用いたヒト幹細胞臨床研究に対応するとともに、一層の研究開発の推進を図るため、ヒト人工多能性幹細胞（以下「ヒトiPS細胞」という。）やヒト胚性幹細胞（以下「ヒトES細胞」という。）についても指針の対象とすることとした。また、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）の安全性、倫理性等の確保を図る観点から多様化する研究体制等について明確化した。

ヒト幹細胞臨床研究、とりわけヒトiPS細胞やヒトES細胞等新しい幹細胞技術を用いた臨床研究においては、人体への影響について未知の部分もあることから、被験者の安全性及び倫理性の確保に対して盤石な体制が構築されている機関において実施されることが必要である。さらに、実施研究機関においては、ヒト幹細胞による治療が直ちに実現する等の過剰な期待や不安を持たせるような偏った情報によって、国民が混乱を来すことがないように、ヒト幹細胞臨床研究に係る科学的根拠に基づいた知識を得られるように情報公開を行う等の積極的な取組が求められる。

今後とも、指針については、技術の進歩や新たな科学的知見の集積に基づき不断の見直しを行うことが必要である。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。なお、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際しては、本指針の要件に基づくのみならず、最新の知見に留意し、厚生科学審議会において個別に審査を行うこととする。

## 第1章 総則

### 第1 目的

ヒト幹細胞臨床研究は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。

この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。

### 第2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の定義は、それぞれ次に定めるところによる。

- (1) ヒト幹細胞 自己複製能（自分と同じ能力を持った細胞を複製する能力をいう。以下同じ。）及び多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力をいう。以下同じ。）を有するヒト細胞をいい、別に厚生労働省医政局長が定める細則（以下「細則」という。）に規定するヒト体性幹細胞、ヒトES細胞及びヒトiPS細胞を含む。

<細則>

- 1 ヒト体性幹細胞は、ヒトの身体の中に存在する幹細胞で、限定した分化能を保有するヒト細胞である。例えば、造血幹細胞（各種血液細胞に分化するものをいう。）、神経幹細胞（神経細胞又はグリア細胞等に分化するものをいう。）、間葉系幹細胞（骨、軟骨又は脂肪細胞等に分化するものをいう。）等が含まれる。この指針では体性幹細胞を含んだ組織（骨髄又は臍帯血等）を用いる臨床研究も含まれる。
  - 2 ヒトES細胞は、受精卵を培養して得られる胚盤胞の内部細胞塊から樹立されたヒト細胞で、未分化な状態で自己複製能と多分化能を有する。
  - 3 ヒトiPS細胞は、人工的に多能性を誘導されたヒト幹細胞であり、ヒトES細胞とほぼ同様の能力を持つ細胞である。一方、人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞（例えば、皮膚の線維芽細胞からiPS細胞を経ずに直接作製された神経幹細胞等）はiPS細胞とは呼ばないが、この指針に含まれる。
- (2) 研究者 ヒト幹細胞臨床研究を実施する者をいう。ただし、研究責任者を除く。
  - (3) 研究責任者 研究機関において、研究者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を統括する者をいう。
  - (4) 総括責任者 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、研究者及び研究責任者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を総括する研究責任者をいう。なお、総括責任者は、研究責任者のうちの一人でなければならない。
  - (5) 研究者等 研究者、研究責任者、研究機関の長その他のヒト幹細胞臨床研究に携わる者をいう。
  - (6) 研究機関 ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関（ヒト幹細胞又は採取時に既

に分化しているヒト細胞（以下「ヒト分化細胞」という。）の採取又は調製を行う機関を含む。）をいう。

- (7) 倫理審査委員会 ヒト幹細胞臨床研究の実施、継続又は変更の適否その他のヒト幹細胞臨床研究に関する必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審議するため、ヒト幹細胞臨床研究を行う研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。
- (8) 重大な事態 被験者の死亡その他のヒト幹細胞臨床研究の実施に際して生じた重大な事態及びヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報の提供を受けた事態をいう。
- (9) 被験者 ヒト幹細胞臨床研究において移植又は投与の対象となる者をいう。
- (10) 提供者 ヒト幹細胞臨床研究において自らのヒト幹細胞又はヒト分化細胞を提供する者をいう。
- (11) インフォームド・コンセント 被験者、提供者又は代諾者となるべき者が、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者から、事前にヒト幹細胞臨床研究に関する十分な説明を受け、当該臨床研究の意義、目的、方法等を理解し、自由意思に基づいて、被験者又は提供者となること及び第5に規定するヒト幹細胞等（以下「ヒト幹細胞等」という。）の取扱いについて、当該研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者に対して与える同意をいう。
- (12) 代諾者 被験者又は提供者となるべき者が単独で同意を与える能力を欠いている場合において、親権を行う者、配偶者、後見人その他の本人の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であって、本人に代わってインフォームド・コンセントを与え得る者をいう。
- (13) 調製 ヒト幹細胞等に対して、最小限の操作、ヒト幹細胞等の人為的な増殖、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変操作、非細胞成分との組合せ又は遺伝子工学的改変操作等を施す行為をいう。

<細則>

最小限の操作とは、組織の分離、組織の細切、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の分離・単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍又は解凍等の当該細胞の本来の性質を改変しない操作をいう。

- (14) 調製機関 ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞等を調製する機関をいう。
- (15) ロット 一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞等の一群をいう。
- (16) 最終調製物 被験者に移植又は投与する最終的に調製されたヒト幹細胞等をいう。
- (17) 個人情報 生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することがで

きることとなるものを含む。)をいう。

なお、死者に係る情報が同時に、遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人に関する情報となる。

- (18) 保有個人情報 研究者等が実施するヒト幹細胞臨床研究に係る個人情報であって、当該研究者等が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有するものをいう。
- (19) 未成年者 満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがない者をいう。
- (20) 代理人 未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有個人情報の利用目的の通知、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止の求め(以下「開示等の求め」という。)をすることにつき本人が委任した代理人をいう。

### 第3 適用範囲

- 1 この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであって、ヒト幹細胞等を、疾病の治療を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- (1) 安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為
- (2) 薬事法(昭和35年法律第145号)における治験

- 2 この指針は、日本国内において実施されるヒト幹細胞臨床研究を対象とするが、我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合は、日本国外において実施されるヒト幹細胞臨床研究も対象とし、研究者等は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、この指針の基準に従わなければならない。

ただし、この指針と比較して当該実施地の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該基準に従ってヒト幹細胞臨床研究を実施しなければならない。

#### <細則>

我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合において、この指針の基準が相手国の法令、指針等の基準よりも厳格な場合であって、かつ次に掲げる要件のすべてを満たす場合には、当該相手国の基準に従って研究を行うことができる。

- (1) 相手国においてこの指針の適用が困難であること。
- (2) 次に掲げる事項が適切に措置されることについて、我が国の研究機関の倫理審査委員会の審査を受け、研究機関の長が適当であると判断していること。
  - ① インフォームド・コンセントを受けられること。
  - ② 被験者及び提供者の個人情報の保護について適切な措置が講じられること。
  - ③ 当該研究の実施計画が、倫理的及び科学的観点から相手国において承認されること、又は相手国が定める法令、指針等に基づいて相手国の研究機関内の倫理審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の研究機関の長により許可されること。

#### 第4 対象疾患等

- 1 ヒト幹細胞臨床研究の対象は、病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的とするものであること。
- 2 初めてヒトに移植又は投与されるヒト幹細胞（以下「新規のヒト幹細胞」という。）を用いる臨床研究については、次に掲げる要件のいずれにも適合するものに限る。
  - (1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること。
  - (2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
  - (3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

#### 第5 対象となるヒト幹細胞等

- 1 ヒト幹細胞臨床研究において被験者に移植又は投与されるヒト幹細胞等は、次に掲げる細胞等とする。
  - (1) ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団
  - (2) (1)を調製して得られた細胞及び血球  
＜細則＞

ヒト胚の臨床利用に関する基準が定められるまではヒトES細胞を用いる臨床研究は実施しないこととする。
  - (3) ヒト分化細胞を調製して得られた細胞及び血球（最小限の操作のみによる調製により得られたものは除く。）
- 2 ヒト胎児（死胎を含む。）から採取された幹細胞は、この指針の対象としない。

#### 第6 基本原則

- 1 倫理性の確保  
研究者等は、生命倫理を尊重しなければならない。
- 2 有効性及び安全性の確保  
ヒト幹細胞臨床研究は、適切な実験により得られた科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。
- 3 品質等の確認  
ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等は、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。
- 4 インフォームド・コンセントの確保  
ヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、被験者及び提供者となるべき者（



代諾者を含む。第2章第1の1において同じ。)のインフォームド・コンセントを確保しなければならない。また、インフォームド・コンセントを受ける者(以下「説明者」という。)は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者であって、原則として、医師でなければならない。

<細則>

4に規定する医師には、歯科医師を含む。

## 5 公衆衛生上の安全の配慮

ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

## 6 情報の公開

ヒト幹細胞臨床研究は、第2章第1の3(8)に規定するデータベースに登録され、その情報は適切かつ正確に公開されるものとする。

## 7 個人情報の保護

- (1) 被験者等に関する個人情報については、連結可能匿名化(必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。)を行った上で取り扱うものとする。なお、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第58号)、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第59号)及び個人情報の保護に関する法律第11条第1項の趣旨を踏まえて地方公共団体において制定される条例等が適用されるそれぞれの研究機関は、保有個人情報の取扱いに当たっては、それぞれに適用される法令、条例等を遵守する必要があることに留意しなければならない。
- (2) 研究者等及び倫理審査委員会の委員は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。その職を退いた後も、同様とする。

## 第2章 研究の体制等

### 第1 研究の体制

#### 1 すべての研究者等の基本的な責務

- (1) 被験者等の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、ヒト幹細胞臨床研究に携わる研究者等の責務である。
- (2) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。原則として、移植又は投与されるヒト幹細胞等は、動物実験等によってその有効性が十分期待され、かつ、その作用機序が可能な限り検討されていなければならない。さらに、新規のヒト幹

細胞を用いるヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、造腫瘍性<sup>しゅよう</sup>の確認を含む安全性に対する特別な配慮をしなければならない。

<細則>

- (2)に規定する安全性に対する特別な配慮とは、例えば次に掲げる事項であり、常に技術の進歩を反映させるように努めなければならない。
- (1) 有効性が期待されるヒト幹細胞以外の細胞の混入を避ける。
  - (2) 被験者に移植又は投与する細胞の特異性に対応した、個別の評価方法（ゲノム、エピゲノムの評価等）を定める。
  - (3) 造腫瘍性の懸念がある場合には、適切な動物実験に基づいてそれを否定することが求められる。
- (3) 説明者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、被験者及び提供者となるべき者に対し、当該臨床研究の実施に関し必要な事項について十分な説明を行い、文書でインフォームド・コンセントを受けなければならない。

<細則>

- 1 採取並びに移植又は投与ごとに、インフォームド・コンセントを受けなければならない。
  - 2 説明者ごとに文書でインフォームド・コンセントを受けなければならないわけではなく、研究責任者が代表して受けるなど、被験者等ごとに一つの文書によるインフォームド・コンセントを受けることが可能である。
- (4) 研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのあるヒト幹細胞臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、当該臨床研究の実施に当たって、環境又は被験者等への影響に十分な配慮をしなければならない。
- (5) 研究者等は、新規のヒト幹細胞を用いる臨床研究を実施する場合には、多領域の研究者等と十分な検証を行い、患者団体等の意見にも配慮しなければならない。
- (6) 研究者等の個人情報の保護に係る責務は、次に掲げるとおりとする。
- ① ヒト幹細胞臨床研究の結果を公表する場合には、被験者等を特定できないように行わなければならない。
  - ② あらかじめ被験者等の同意を得ないで、インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、保有個人情報を取り扱ってはならない。
  - ③ 保有個人情報について、その利用目的を変更する場合（④に規定する場合を除く。）には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得なければならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

- ③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。
- (1) 法令に基づく場合
  - (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合で

あって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

- ④ 保有個人情報について、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合には、当該変更の内容について被験者等に通知し、又は公表しなければならない。
- ⑤ 他の研究者等から研究を承継することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。
- ⑥ 偽りその他の不正の手段により個人情報を取得してはならない。
- ⑦ 利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。
- ⑧ 保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。  
また、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の死者に係る情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。
- ⑨ あらかじめ被験者等の同意を得ないで、保有個人情報を第三者に提供してはならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

- 1 ⑨に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。
  - (1) 法令に基づく場合
  - (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - (4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。
- 2 次に掲げる場合において、当該保有個人情報の提供を受ける者は、⑨に規定する第三者に該当しないものとする。
  - (1) 研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において保有個人情報の全部又は一部を委託する場合
  - (2) 保有個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される保有個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき。ただし、当該保有個人情報を利用する者の利用目的又は保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合、研究者等は、変更する内容についてあらかじめ被験者等に通知し、

又は被験者等が知り得る状態に置かなければならない。

- ⑩ 保有個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情又は問合せへの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

## 2 研究者の責務

- (1) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために必要な専門的知識又は臨床経験を有する者でなければならない。
- (2) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために恒常的に適切な教育又は研修を受け、情報収集に努めなければならない。
- (3) 研究者は、研究責任者を補助し、ヒト幹細胞臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、研究責任者に対し必要な報告を行わなければならない。

## 3 研究責任者の責務等

- (1) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究について研究機関毎に1名とし、次に掲げる要件を満たす者でなければならない。
  - ① ヒト幹細胞臨床研究の対象となる疾患及び関連する分野について、十分な科学的知見並びに医療上の経験及び知識を有していること。

<細則>

研究責任者が十分な医療上の経験及び知識を有していない場合は、十分な臨床経験を有する医師が当該ヒト幹細胞臨床研究に参加していなければならない。

- ② ヒト幹細胞臨床研究を行うことができる倫理観を十分に有していること。
- (2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。
- (3) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、当該臨床研究を実施してはならない。

<細則>

研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について把握し、経過観察の方法及び対処方法を定めなければならない。

- (4) 研究責任者は、被験者等の選定に当たって、被験者等の経済的事由をもって選定してはならない。
- (5) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施し、継続し、又は変更するに当たり、(2)の検討の結果を踏まえて、研究遂行に必要な体制を整え、あらかじめ、当該臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

<細則>

- 1 (5)に規定するヒト幹細胞臨床研究の継続は、臨床研究の実施期間経過後においても引き続き当該臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究を何らかの理由により中止し、再開する場合等を指す。
- 2 (5)に規定する研究機関の長は、例えば次に掲げる者である。

- (1) 研究機関が病院の場合は、病院長
- (2) 研究機関が大学医学部の場合は、医学部長

(6) 研究責任者は、実施計画書に次に掲げる事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② 研究責任者及び研究者の氏名並びにヒト幹細胞臨床研究において果たす役割
- ③ 研究機関の名称及び所在地
- ④ ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
- ⑤ 対象疾患及びその選定理由
- ⑥ 被験者等の選定基準
- ⑦ ヒト幹細胞等の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
- ⑧ 安全性についての評価
- ⑨ ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ⑩ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑪ 被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
- ⑫ インフォームド・コンセントにおける説明事項
- ⑬ 単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者又は提供者とするヒト幹細胞臨床研究にあつては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針
- ⑭ 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
- ⑮ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑯ ヒト幹細胞臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために必要な措置
- ⑰ 個人情報の保護の方法（連結可能匿名化の方法を含む。）
- ⑱ その他必要な事項

<細則>

⑱に規定するその他必要な事項は、例えば次に掲げる事項である。

- (1) ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法
- (2) 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項

(7) (6)の実施計画書には、次に掲げる資料を添付しなければならない。

- ① 研究責任者及び研究者の略歴及び研究業績
- ② 7に定める研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ③ ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等の品質等に関する研究成果
- ④ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書の様式
- ⑦ その他必要な資料

- (8) 研究責任者は、あらかじめ、登録された臨床研究の計画の内容が公開されているデータベース（国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。）にヒト幹細胞臨床研究の実施計画を登録しなければならない。ただし、知的財産等の問題により当該臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、研究機関の長が許可した当該実施計画の内容については、この限りではない。

<細則>

- 1 研究機関の長等が研究責任者に代わって登録する場合が想定されるが、その場合、登録の責務は研究責任者にある。
- 2 他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、一の研究機関の研究責任者が、他の研究機関の研究責任者を代表して登録することができる。その場合、当該臨床研究を行うすべての研究機関に関する情報が登録内容に記載されていなければならない。

- (9) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究者に必要な指示を与えるとともに、恒常的に教育及び研修を行わなければならない。

<細則>

(9)に規定する研修は、例えば次に掲げる事項についての研修である。

- (1)この指針についての理解
- (2)ヒト幹細胞等に関する知識（ヒト幹細胞等の取扱いに関する倫理的考え方を含む。）
- (3)調製されるヒト幹細胞等の安全な取扱いに関する知識及び技術
- (4)施設・装置に関する知識及び技術
- (5)調製工程の安全性に関する知識及び技術
- (6)事故発生時の措置に関する知識及び技術

- (10) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究が実施計画書に従い、適正に実施されていることを随時確認しなければならない。

- (11) 研究責任者は、研究機関の長に対して、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、随時報告するものとし、少なくとも年1回、定期的に文書で報告しなければならない。

- (12) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長及び総括責任者に対し、速やかに、その旨を報告しなければならない。また、研究責任者は、研究機関の長又は総括責任者の指示を受ける前に、必要に応じ、当該臨床研究の中止又は暫定的な措置を講ずることができる。

- (13) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、当該臨床研究を中止しなければならない。また、ヒト幹細胞臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を終了しなければならない。

<細則>

- 1 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、当該臨床研究に関する

る国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報」という。）について把握しておくとともに、把握した発表情報を研究機関の長に報告することが望ましい。

2 研究責任者は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、当該他の研究機関の研究者等に対し、把握した発表情報を報告することが望ましい。

3 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を中止し、又は終了した場合は、その旨を研究機関の長に報告しなければならない。

(14) 研究責任者は、研究機関の長又は総括責任者から指示があった場合には、適切かつ速やかに必要な措置を講ずるとともに、その措置について研究機関の長及び総括責任者に報告しなければならない。

(15) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究の中止又は終了後速やかに総括報告書を作成し、研究機関の長及び総括責任者に提出しなければならない。

(16) 研究責任者は、総括報告書に次に掲げる事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② ヒト幹細胞臨床研究の目的及び実施期間
- ③ 研究責任者及び研究者の氏名
- ④ 研究機関の名称及び所在地
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑥ ヒト幹細胞臨床研究の結果及び考察
- ⑦ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑧ その他必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他必要な事項は、例えば重大な事態が発生した場合の対処方法等である。

(17) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、有効性及び安全性の確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他の必要な措置を行うよう努めなければならない。また、その結果については、研究機関の長及び総括責任者に報告しなければならない。

<細則>

移植又は投与されたヒト幹細胞に由来する腫瘍の発生が懸念される場合には、長期の経過観察が求められる。

(18) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を被験者が受けることができるよう努めなければならない。

(19) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存しなければならない。

(20) 研究責任者の個人情報の保護に係る責務は、次に掲げるとおりとする。

- ① 保有個人情報の安全管理が図られるよう、当該保有個人情報を取り扱う研究者に対し、必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

研究責任者は、研究機関の長が保有個人情報を厳重に管理する手続、体制等を整備するに当たり、これに協力しなければならない。

- ② 保有個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、取扱いを委託した保有個人情報の安全管理が図られるよう、委託を受けた者に対し、必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

②に規定する必要かつ適切な監督は、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

- ③ 保有個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かななければならない。

- 一 ヒト幹細胞臨床研究に係る研究者等の氏名又は研究班の名称
- 二 すべての保有個人情報の利用目的。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

- (1) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- (2) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究責任者の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
- (3) 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。
- (4) 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

三 開示等の求めに応じる手続

四 苦情の申出先及び問合せ先

- ④ 被験者等又は代理人から、当該被験者等が識別される保有個人情報の開示を求められたときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、書面の交付又は開示の求めを行った者が同意した方法により当該保有個人情報を開示しなければならない。

また、当該被験者等が識別される保有個人情報が存在しないときには、その旨を知らせなければならない。

ただし、開示することにより、次のいずれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 一 被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- 二 研究者等のヒト幹細胞臨床研究に係る業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合



### 三 他の法令に違反することとなる場合

また、開示を求められた保有個人情報の全部又は一部について開示しない旨を決定したときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、当該被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

なお、他の法令の規定により、保有個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。

⑤ 保有個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、「診療情報の提供等に関する指針の策定について」（平成15年9月12日付け医政発第0912001号厚生労働省医政局長通知）の規定するところによるものとする。

⑥ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止（以下「内容の訂正等」という。）を求められた場合であって、当該求めが適正であると認められるときは、これらの措置を行わなければならない。

ただし、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止については、多額の費用を要する場合等当該措置を行うことが困難な場合であって、被験者等の権利利益を保護するために必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

⑦ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正等を求められた場合であって、その全部又は一部について、その措置を採る旨、その措置を採らない旨又はその措置と異なる措置を採る旨を決定したときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、当該被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

⑧ 被験者等又は代理人に対し、保有個人情報の開示等の求めに関して、当該保有個人情報を特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、被験者等又は代理人が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有個人情報の特定に資する情報の提供その他の被験者等又は代理人の利便を考慮した措置を採らなければならない。

#### <細則>

研究責任者は、開示等の求めに対して、一元的に対応できるような手続等を定めるなど、被験者等及び代理人の負担をできるだけ軽減するような措置を講ずるよう努めなければならない。

(21) 研究責任者は、(2)から(20)までに定める業務のほか、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって必要な措置を講じなければならない。

(22) 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において総括責任者が総括する場合には、その他の研究責任者は、(8

)に定める登録を総括責任者に依頼することができる。

#### 4 総括責任者の責務等

- (1) 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、総括責任者は、1件のヒト幹細胞臨床研究につき1名とする。
- (2) 総括責任者は、研究責任者の責務を行うとともに、その他の研究責任者から依頼された3(8)に定めるヒト幹細胞臨床研究の実施計画の登録を代表して行うことができる。この場合には、当該臨床研究を行うすべての研究機関に関する情報も登録しなければならない。
- (3) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施し、継続し、又は変更するに当たり、3(5)に定める実施計画書を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。
- (4) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究責任者に必要な指示を与えるとともに、適宜、教育及び研修を行わなければならない。
- (5) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長及びすべての研究責任者に対し、速やかに、その旨を報告しなければならない。また、総括責任者は、研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、当該臨床研究の中止又は暫定的な措置を講ずることができる。
- (6) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって、その他の必要な措置を講じなければならない。

#### 5 研究機関の長の責務等

##### (1) 倫理的配慮等の周知

研究機関の長は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究が、倫理的、法的又は社会的問題を引き起こすことがないように、当該研究機関の研究者等（研究機関の長を除く。）に対し、当該臨床研究を実施するに当たり、被験者等の個人の尊厳及び人権を尊重し、個人情報を保護しなければならないことを周知徹底しなければならない。

##### (2) 倫理審査委員会の設置

ヒト幹細胞臨床研究を実施する研究機関の長は、実施計画書のこの指針に対する適合性その他のヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審査を行わせるため、倫理審査委員会を設置しなければならない。

<細則>

(2)に規定する倫理審査委員会は、研究機関に既に設置されている類似の委員会をこの指針に規定する倫理審査委員会に適合するよう再編成することで対応可能であり、その名称の如何を問わない。

##### (3) ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、3(5)又は4(3)の規定により、ヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であって細則で規定する場合（以下「実施等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会又は厚生労働大臣から実施等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究について、その実施等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会又は厚生労働大臣から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合には、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会に報告し、再度、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定しなければならない。

< 細則 >

(3)に規定する重大な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞等の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法について変更する場合とする。

#### (4) ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可

研究機関の長は、3(5)又は4(3)の規定により、ヒト幹細胞臨床研究の継続又は軽微な変更であって細則で規定する場合（以下「継続等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定するとともに、当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会から継続等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究について、その継続等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合には、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会に報告し、再度、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定しなければならない。

< 細則 >

- 1 (4)に規定する軽微な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞等の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法に係る変更以外の事項について変更する場合とする。
- 2 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、当該臨床研究の実施計画書について、それぞれの研究機関に設置された倫理審査委員会の意見を聴いて、許可又は不許可を決定しなければならない。
- 3 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、倫理審査委員会の意見を聴くに当たっては、当該他の研究機関における

審査の状況、インフォームド・コンセントの取得状況等の情報を倫理審査委員会に提供しなければならない。

(5) 重大な事態における措置

① 研究機関の長は、3(12)の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針について、速やかに、倫理審査委員会の意見を聴き、当該研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講ずるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会の意見を聴く前に、研究機関の長は、当該研究責任者に対し、中止又は暫定的な措置を講ずるよう、指示することができる。

② 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、3(12)又は4(5)の規定により重大な事態が報告された場合には、報告を受けた研究機関の長は、研究責任者に対し、①に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他のすべての研究機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知しなければならない。

なお、当該臨床研究を実施するすべての研究機関の長は、共同で(6)から(12)までの責務を行わなければならない。

(6) 研究責任者からの報告等

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況、重大な事態等について、研究責任者から適切に報告を受けるとともに、必要に応じ、聴取することができる。

(7) 倫理審査委員会への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究責任者から報告を受けた場合には、当該進行状況について、速やかに、倫理審査委員会に対し報告を行うこと。

② 8(2)②の規定により、倫理審査委員会から留意事項、改善事項等について意見を述べられた場合には、これについて講じた改善等の措置について、倫理審査委員会に対し報告を行うこと。

③ 研究責任者から総括報告書を受領した場合には、速やかに、その写しを倫理審査委員会に提出すること。

(8) 厚生労働大臣への報告等

① 研究機関の長は、3(12)の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、次に掲げる事項を行わなければならない。

一 重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告すること。

二 重大な事態について、倫理審査委員会の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置について指示を与えた上で、

倫理審査委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に報告すること。

三 二の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告すること。

② 研究機関の長は、研究責任者から総括報告書を受理した場合には、速やかに、その写しを厚生労働大臣に提出しなければならない。

(9) 研究責任者への指示

研究機関の長は、倫理審査委員会若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講ずるよう、指示するものとする。

なお、倫理審査委員会からヒト幹細胞臨床研究を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。

(10) 記録等の保存の体制整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、研究責任者が良好な状態で保存できるよう、必要な体制を整えなければならない。

(11) 実施計画書等の公開

研究機関の長は、実施計画書及びヒト幹細胞臨床研究の成果を公開するよう努めるものとする。

(12) 研究体制の整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり、適切な研究体制を整備しなければならない。

(13) 厚生労働大臣からの意見聴取等の委任

採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、総括責任者から(3)に定める申請を受け、又は(8)②に定める総括報告書を受理した研究機関の長は、その他の研究機関の長の委任を受けて、複数の研究機関を代表して、(3)の規定による厚生労働大臣からの意見聴取又は(8)②の規定による厚生労働大臣に対する総括報告書の写しの提出をすることができる。

6 組織の代表者等の責務等

(1) 個人情報保護に関する責務

① 研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等（以下「組織の代表者等」という。）は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるようにしなければならない。

② 組織の代表者等は、個人情報の保護に係る措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、監督上必要な指示をすることができる。

(2) 個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織

的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

また、組織の代表者等は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

(3) 苦情及び問合せへの対応

組織の代表者等は、苦情及び問合せに適切かつ迅速に対応するため、苦情及び問合せを受け付けるための窓口の設置、苦情及び問合せの対応の手順の策定その他の必要な体制の整備に努めなければならない。

(4) 手数料の徴収等

組織の代表者等は、保有個人情報の利用目的の通知又は保有個人情報の開示を求められたときは、当該通知又は開示の実施に関し、手数料を徴収することができる。手数料を徴収する場合には、実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その額を定めなければならない。

(5) 権限等の委任

組織の代表者等は、(2)から(4)までに規定する権限又は事務を、当該研究機関の長その他の当該研究機関の適当な者に委任することができる。

## 7 研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第1章第6に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければならない。

<細則>

採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究については、薬事法（昭和35年法律第145号）、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」（平成22年医政発0330第2号）等の関係規定を遵守した上で、適正に実施されなければならない。

(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ② 提供者の人権の保護のための措置が採られていること。
- ③ 採取が侵襲性を有する場合にあっては、医療機関であること。
- ④ 倫理審査委員会が設置されていること。

(2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 調製されるヒト幹細胞調製品の特徴に応じ、ヒト幹細胞等の生存能力を保ちつつ無菌的に調製できる構造及び設備を有していること。

- ② ヒト幹細胞等の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
  - ③ ヒト幹細胞等の取り違えが起こらないよう、設備上及び取扱い上の配慮がなされていること。
  - ④ 倫理審査委員会が設置されていること。
  - ⑤ 不適切な調製がなされないよう、調製に従事する研究者への教育及び訓練がなされていること。
- (3) ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関
- ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。
- ① 医療機関であること。
  - ② 十分な臨床的観察及び検査並びにその結果とヒト幹細胞等の移植又は投与を関連付けた分析及び評価を実施する能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
  - ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、当該措置を講ずるために必要な機能を有する施設を備えていること。
  - ④ 倫理審査委員会が設置されていること。

## 8 倫理審査委員会

- (1) 倫理審査委員会は、次に掲げる要件を満たすものとする。
- ① ヒト幹細胞臨床研究について、倫理的及び科学的観点から総合的に審査できるよう、次に掲げる者を含めて構成されること。ただし、研究者等を含まないこと。
    - 一 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家
    - 二 ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医
    - 三 法律に関する専門家
    - 四 生命倫理に関する識見を有する者
  - ② 男女両性により構成され、かつ、複数の外部委員が含まれること。
  - ③ 審査が適正かつ公正に行えるよう、その活動の自由及び独立が保障されていること。
  - ④ その構成、組織、運営及びヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要な手続に関する規則が定められ、公表されていること。
- (2) 倫理審査委員会は、次に掲げる業務を行うものとする。
- ① 研究機関の長の意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
  - ② ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究機関の長から報告を受け、留意事項、改善事項、中止等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

- ③ 上記①及び②に定める留意事項、改善事項等に関する意見に対し、研究機関の長から改善等の報告を受けた場合には、速やかに、これを再審査し、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ④ 研究機関の長から5(5)に規定する重大な事態に係る報告を受けた場合には、速やかに、原因の分析を含む対処方針について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ⑤ 必要と認める場合には、実施している、又は終了したヒト幹細胞臨床研究について、研究機関の長に対して、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うよう求めること。
- ⑥ 倫理審査委員会による審査の過程に関する記録を作成し、総括報告書の写しの提出を受けた日から少なくとも10年間保存するとともに、個人情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除いて、これを公表すること。

## 第2 厚生労働大臣の意見等

### 1 厚生労働大臣の意見

- (1) 厚生労働大臣は、第1の5(3)又は5(13)による研究機関の長からの意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。
- (2) 研究機関の長は、厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次に掲げる書類を提出しなければならない。
  - ① 実施計画書及び当該実施計画書に添付する資料
  - ② 倫理審査委員会における審査の過程及び結果を示す書類
  - ③ 第1の8(1)④に規定する規則
- (3) 厚生労働大臣は、第1の5(3)又は5(13)に基づき意見を求められた場合には、当該臨床研究における新規の事項について、倫理的及び科学的観点から、厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

### 2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第1の5(8)①に基づき研究機関の長から報告を受けた場合には、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。

### 3 厚生労働大臣の調査

厚生労働大臣は、1(1)及び2の意見を述べる時その他必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、1(2)に規定する書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該研究機関の長の承諾を得て、当該研究機関の調査その他の必要な調査を行うことができる。



### 第3章 ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取

#### 第1 提供者の人権保護

##### 1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

##### 2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者又は代諾者となるべき者に対し、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師とするが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とする事ができる。

##### 3 提供者又は代諾者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者又は代諾者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取により予期される危険
- ④ 提供者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと。
- ⑤ 提供者又は代諾者となるべき者がヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分は、この限りでないこと。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等であり、倫理審査委員会の了承を得た上で適切な補填がなされること。

- ⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
- ⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

##### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセント

を与えることが困難な者からヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

- ② 代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ、当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のときは、その同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のときは、その説明についての理解を得ていること。

## 5 手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合には、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取の目的を優先して、手術等の治療方針を変更してはならない。

## 6 提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞又はヒト分化細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞を採取することができるのは、当該提供者がヒト幹細胞又はヒト分化細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

<細則>

6に規定する遺族は、死亡した提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

## 7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取のための手術を行うことができる。

## 第2 採取段階における安全対策等

### 1 提供者の選択基準及び適格性

- (1) 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者の適格性を確認するために、利用の目的に応じて既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うものとする。特にB型肝炎（HBV）、C型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、成人T細胞白血病及びパルボウイルスB19感染症については、問診及び検査（血清学的試験、核酸増幅法等を含む。）により感染が否定されなければならない。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については、必要に応じて、検査により感染が否定されなければならない。

### <細則>

自己由来のヒト幹細胞を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、調製工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点からHBV、HCV又はHIV等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。

(2) 研究者等は、次に掲げるものについては、既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断しなければならない。

- ① 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ② 敗血症及びその疑い
- ③ 悪性腫瘍<sup>しゅよう</sup>
- ④ 重篤な代謝内分泌疾患
- ⑤ 膠原病<sup>こう</sup>及び血液疾患
- ⑥ 肝疾患
- ⑦ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びに認知症

(3) 検査方法及び検査項目については、その時点で最も適切とされる方法及び項目を選定するものとする。なお、当該検査方法及び検査項目については、感染症等に関する新たな知見及び科学技術の進歩を踏まえ、随時見直しを行うものとする。

(4) 研究者等は、提供者のスクリーニングに当たっては、検査方法、検査項目等に応じて、ウィンドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施するものとする。

## 2 採取作業の適切性の確保

(1) 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。また、必要に応じて、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞に対して微生物等の汚染及び存在に関する適切な検査を行い、汚染及び存在を否定するものとする。検査方法及び検査項目については、感染症に関する新たな知見及び科学技術の進歩にかんがみ、随時見直しを行うものとする。

(2) 研究者等は、提供者が死亡している場合の死体からのヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない。

## 3 記録等

(1) 研究者等は、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、採取作業の実施内容、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞の検査内容等についての記録を作成するものとする。

なお、当該記録は、採取を行った研究機関及び採取年月日が確認できるものでなければならない。

(2) 当該記録には、ヒト幹細胞臨床研究に係る倫理審査委員会の議事録及びイ

ンフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書を添付しなければならない。

- (3) (1)に掲げる記録及び(2)に掲げる添付文書については、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。
- (4) 研究責任者は、必要に応じて、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞提供後も、提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保するものとする。

なお、ヒト幹細胞調製物の調製の成否の確認及び投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取したヒト幹細胞又はヒト分化細胞の一部等の適当な試料について、適切な期間保存しなければならない。

## 第4章 ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等

### 第1 調製段階における安全対策等

#### 1 品質管理システム

- (1) ヒト幹細胞等又は最終調製物を取り扱う調製機関は、当該ヒト幹細胞等又は最終調製物の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築しなければならない。
- (2) ヒト幹細胞等の調製に当たって、原料の受入れ、調製処理、中間段階の調製物、最終調製物等の保管等の作業に必要な施設及び設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていなければならない。ただし、手術室等、研究目的にかなう清浄度が保たれた区域において、例えば、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を、最小限の操作のみによる無菌的な調製工程を経て、直ちに提供者に移植又は投与されるような場合等については、必ずしも専用の作業区域を設ける必要はない。
- (3) 調製機関は、ヒト幹細胞等の調製に当たり、ヒト幹細胞等を扱う作業区域及び器材について無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つよう努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。
- (4) 研究者等は、調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞等を同一培養装置内で同時期に扱わないこと、また、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採用しないこと等により、取り違えや微生物等の伝播の危険性を避けなければならない。

#### 2 標準操作手順書

研究者等は、調製工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成するものとする。また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ、予備的操作等により、評価や検証を実施するものとする。なお、事故等の緊急時の作業手順についても確立しておくものとする。

### 3 原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ

研究者等は、原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞を受け入れる際には、第3章第2の3(1)に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認しなければならない。

### 4 試薬等の受入試験検査

研究者等は、調製工程において使用される試薬については、使用目的にかなう品質基準を設け、受入試験検査を実施するものとする。

### 5 最終調製物の試験検査

(1) 研究者等は、最終調製物に関して、ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等の特性を明らかにするための試験を行うものとする。この試験の結果に基づいて、当該臨床研究に用いる細胞の品質基準を設け、試験検査を実施するものとする。また、調製工程中のヒト幹細胞等についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施するものとする。

(2) 最終調製物の品質管理の試験として、例えば、次に掲げるような項目について実施するものとする。なお、これらの試験項目はあくまで例示であり、一律に必要とされるものではなく、ヒト幹細胞等の特性、研究目的、科学的知見等に応じて、必要な試験項目を設定するものとする。規格値（判定基準）は、研究初期段階では暫定的なもので良いが、当該臨床研究の進展に応じて適切に見直し、臨床上の有効性及び安全性に関連する品質特性を適切に把握するものとする。

① 回収率及び生存率

② 確認試験

③ 細胞の純度試験

④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

⑤ 製造工程由来不純物試験

⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

<細則>

⑥に規定する試験結果が被験者への投与後に陽性となることが想定される場合は、被験者への対応を事前に明らかにしておくものとする。

⑦ エンドトキシン試験

<細則>

⑦に規定する試験については日本薬局方を参考にした規格値を設定するものとする。

⑧ ウイルス等の試験

⑨ 効能試験

⑩ 力価試験

⑪ 力学的適合性試験

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞等とともに最終調製物の一部を構成する細胞以外の原材料（マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバ

一、ビーズ等)がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにするものとする。

## 6 微生物等による汚染の危険性の排除

研究責任者は、調製するヒト幹細胞等の由来、特性及び調製方法に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、微生物等による汚染の危険性を排除するものとする。

- (1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ時における提供者のスクリーニング記録の確認
- (2) 調製の目的にかなう培地又は試薬の使用等の調製工程における汚染防止
- (3) 調製の各段階における必要性に応じた試験及び検査
- (4) 妥当性の確認された方法による不活化及び除去法の導入

## 7 検疫、出荷及び配送

研究者等は、運搬の際には、ヒト幹細胞等の品質を保つために、温度管理その他の必要な措置を講ずるものとする。

## 8 調製工程に関する記録

- (1) 研究者等は、調製工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに運搬に関する記録を作成するものとする。
- (2) 研究者等は、ロットごとに、第3章第2の3(1)に掲げる記録、(1)の調製記録、試験及び検査記録並びに運搬記録が確認できるようにするものとする。
- (3) 研究者等は、(2)に掲げる記録については、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

## 9 最新技術の反映

研究者等は、調製工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させるものとする。

## 第2 調製段階における管理体制等

1 研究責任者は、調製作業の開始前に、研究者に対しこの指針について熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を定期的に行うものとする。

- (1) 幹細胞に関する知識
- (2) 調製に用いるヒト幹細胞等の安全な取扱いに関する知識及び技術
- (3) 設備及び装置に関する知識及び技術
- (4) 調製工程の安全性に関する知識及び技術
- (5) 事故発生時の措置に関する知識及び技術

2 調製機関の研究責任者は、研究者に対し定期健康診断を行い、ヒト幹細胞等を取り扱うのに不適当な者を調製作業に従事させてはならない。

3 研究責任者は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取又はヒト幹細胞等の調製を実施する直前に、ヒト幹細胞等に対して感染及び汚染の可能性のある微生物等の取扱いに従事した者並びにヒト幹細胞等の安全性及び純度に望ましくない

- 影響を与える可能性のある者の作業区域への入室を禁止しなければならない。
- 4 調製機関の研究責任者は、ヒト幹細胞等の調製に当たって、あらかじめ、作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討するものとする。
  - 5 調製機関の研究責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに、研究者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずるものとする。
  - 6 研究者に対する健康診断の実施並びに血清の採取及び保存に当たっては、個人情報保護等、研究者の人権に配慮するものとする。

## 第5章 ヒト幹細胞等の移植又は投与

### 第1 被験者の人権保護

#### 1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

#### 2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞等を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

#### 3 被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来研究成果を含む。）
- ④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びに当該治療法との比較
- ⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞等の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、従来の治療が継続されること。
- ⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞等の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑦ 健康被害の補償のために必要な措置
- ⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用を含む。

#### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞等の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞等の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。
- ② 代諾者は、被験者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ、当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のときは、その同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のときは、その説明についての理解を得ていること。

### 第2 移植又は投与段階における安全対策等

#### 1 ヒト幹細胞等に関する情報管理

研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終調製物の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞等に関する情報を管理するものとする。

<細則>

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合には、その危険性について十分に把握し、必要に応じてウイルス等の感染因子に対する検査を実施するものとする。

#### 2 被験者の試料及び記録等の保存

研究責任者は、被験者が将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物を適切な期間保存するとともに、当該被験者にヒト幹細胞等を移植又は投与する前の血清等の試料及びヒト幹細胞等を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

<細則>

2に規定する最終調製物がヒト細胞以外の原材料との複合体の場合には、最終段階のヒト幹細胞等を適切な期間保存すること。

#### 3 被験者に関する情報の把握

- (1) 研究責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合にあっては、当該情報を把握できるよう、また、最終調製物に問題が生じた場合にあっては、被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置を採るものとする。



<細則>

(1) に規定する目的のため、研究責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞等の内容、識別コード、調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。

(2) 研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、あらかじめ、研究者等に対して必要な指示をしておくものとする。

## 第6章 雑則

### 第1 見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。

### 第2 施行期日

この指針は、平成22年11月1日から施行する。

### 第3 経過措置

この指針が施行される前に着手したヒト幹細胞臨床研究については、なお従前の例による。

平成24年6月27日

医政発0330第2号

平成22年3月30日

各都道府県知事  
各政令市長  
各特別区長

 殿

厚生労働省医政局長

医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が留意すべき要件を別添のとおり定めたので、貴管下関係者へ周知方御配慮願いたい。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項の規定による技術的な助言であることを申し添える。

## 医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療（ヒトの細胞・組織を採取し、加工した上で、移植又は投与を行う医療をいう。以下同じ。）は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関（医療法（昭和23年法律第205号）第1条の5に定める「病院」又は「診療所」をいう。）における自家細胞・組織（患者本人の細胞・組織をいう。）を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が尊重すべき要件を定めることとする。

### 0. 初めに

- ① 実施する再生・細胞医療技術の内容に応じて、有すべき施設、設備等は異なることから、各技術に共通的な事項として、医療機関が確保すべき最低限の要件について定める。
- ② 医師法（昭和23年法律第201号）、歯科医師法（昭和23年法律第202号）、医療法等の法令やガイドライン等医療一般に適用される事項を遵守することは当然のことであることから、再生・細胞医療に固有に求められる事項を中心に定める。特に、再生・細胞医療を研究として実施する場合には、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年厚生労働省告示第425号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）等に基づき実施する必要がある。
- ③ 現段階での再生・細胞医療の実態等を踏まえ、主として、薬事法（昭和35年法律第145号）に基づく承認取得や保険適用をした上で幅広く実施される以前の段階において必要とされる要件を定める。
- ④ 再生・細胞医療における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本要件を一律に適用したり、本要件の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の再生・細胞医療の実施や評価に際しては、本要件の目的を踏まえ、科学的原則やその時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に留意しつつ、ケース・

バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

- ⑤ 本要件は、科学技術の進歩、関連制度の見直し状況等を勘案して、必要に応じ見直しを行うこととする。

## 第1章 基本的な考え方

- ① 再生・細胞医療の一般化や普及を図ることが目的であり、そのためには、再生・細胞医療は先端的な医療ではあるが、いかに有効性及び安全性の高い形で提供されるかという患者の視点から考えることが重要である。
- ② 複数の医療機関において共同で実施する場合においても、加工の段階が分断されるのではなく、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る各過程が一貫して複数の医療機関により実質的に管理されていることが必要である。共同での医療の実施は、複数の医療機関の関係者が1つのチームとなり、当該関係者がすべての患者の症例を把握しているなど十分な連携体制（顔の見える関係）の中で実施されることが必要である。
  - \* 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。（「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知））
- ③ インフォームド・コンセントについても、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る一貫したものが必要であるとともに、医療機関は患者がインフォームド・コンセント時の説明を理解できるよう支援するよう努めることが重要である。
- ④ 一般に医療については、臨床研究の段階から企業が加わり利用が拡大していく段階まで、対象患者が拡大するにつれて、上

乗せの要件が求められる。

## 第2章 総則

再生・細胞医療を1つの医療機関で一貫して実施する場合には以下の要件によるものとする。

### 1. 再生・細胞医療提供の体制等の在り方

① 医療機関の細胞加工施設（以下、「CPC」という。）において加工された細胞・組織等は、薬事法に基づき有効性及び安全性が評価されたものではないことから、医療機関は、ヒト幹細胞由来であるか否かにかかわらず、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」において求められている体制を有するなど、医療機関として管理・責任体制を明確にするとともに、同指針において求められている安全対策等を講じた上で再生・細胞医療を実施することが求められる。

② 再生・細胞医療の実施については、医療機関としての管理・責任体制を明らかにするために、倫理審査委員会の承認を求めることが必要である。

＊ 倫理審査委員会に求められる役割：製造・品質管理等に関する手順書や搬送方法の承認、それらが適切に守られているかの確認、依頼医療機関において実施された患者についての有効性及び安全性に関する情報の集約、当該技術を継続する妥当性の検証、問題事例への対応の検討 等

③ 再生・細胞医療は、医療機関内の複数の医療関係者の連携のもと実施されるものであることから、医療関係者が連携し、患者の診療情報を共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを実施することが必要である。例えば、主治医を中心としてカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行う必要がある。

### 2. 再生・細胞医療の実施の判断及び細胞・組織の採取

① 患者に再生・細胞医療を実施するか否かの判断に当たっては、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討する必要がある。

- ② 採取段階における安全対策等については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全確保について」（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の規定するところによるものとする。

### 3. 加工・品質管理体制

- ① 細胞・組織の加工を行う医療機関は、病院や特定機能病院に限定すべきではなく、有効性、安全性及び品質確保のために下記の要件を満たしている医療機関であればよい。
- ② 細胞・組織の加工は、必ずしも医師又は歯科医師が行う必要はないが、医療の一環として、当該医療機関の医師又は歯科医師の実質的な監督の下で実施することが必要である。
- ③ CPCの施設の要件
- 加工した細胞・組織の品質の確保のために、細胞加工室、品質検査室、細胞管理室を有するなど必要な構造設備を備える必要があるとともに、脱衣室と着衣室を別に設けるなど、交差汚染を防止するために必要な対策を講じておく必要がある。
  - 電気冷蔵庫、電気冷凍庫、培養器、顕微鏡、安全キャビネット、モニタリング用機器など、細胞・組織の加工及び保存に必要な設備を有する必要がある。
  - 製品管理、品質管理、バリデーション等について、製造管理の手順に関する文書、品質管理の手順に関する文書、衛生管理の手順に関する文書、教育訓練の手順に関する文書等を定めるとともに、これらに基づき適切に製造管理及び品質管理を行う必要がある。
- ④ CPCの人員の要件
- 製造管理責任者、品質管理責任者、細胞培養責任者及び細胞検査責任者の配置が必要である。
  - 少なくとも製造管理責任者と品質管理責任者は分ける必要がある。

○ 細胞・組織の加工を監督する医師又は歯科医師、品質管理、製造管理等の責任者及び実施者には十分な知識・経験が必要である。

⑤ 加工・品質管理の在り方については、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）」（平成20年7月9日付け薬食発第0709002号厚生労働省医薬食品局長通知）、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」に規定するところによるものとする。

#### 4. 移植又は投与

○ 移植又は投与の段階においては、十分な安全対策等を行う必要がある。

#### 5. 情報管理及び記録の保存

○ 再生・細胞医療に関する記録を良好な状態の下で、少なくとも10年間保存しなければならない。

#### 6. 有効性、安全性など治療効果の評価

① 評価療養（健康保険法（大正11年法律第70号）第63条第2項第3号に規定する「評価療養」をいう。以下同じ。）の対象でない再生・細胞医療や薬事法に基づく承認取得や保険適用がされていない再生・細胞医療は、まずは研究として実施することが必要である。

実施後は、実施した再生・細胞医療に関する成績について、医療機関は査読のある学術雑誌へ寄稿し評価を受けるなど、第三者の評価を受けた上でホームページで公表することが必要である。

なお、情報公開を行う上では、効果が認められた症例の紹介だけではなく、他の治療を受けた集団と再生・細胞医療を受けた集団の生存期間の延長効果を比較した情報を公開するなど、客観的な有効性及び安全性に関する情報を公開することが必要である。

- ② 治療を目的とする再生・細胞医療であって、研究段階で一定の評価を得たものについては、先進医療(「厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養」(平成18年厚生労働省告示第495号)第1条第1号に規定する「先進医療」をいい、高度医療評価制度を含む。以下同じ。)や治験といった評価療養の枠組みの中で、行政の一定の関与の下、有効性及び安全性について更なる評価をすることが必要である。
- ③ 先進医療として実施し、一定の評価が得られた再生・細胞医療については、速やかに治験や薬事承認、保険適用につなげていくことが必要である。
- ④ さらに、保険の対象とならない予防や美容を目的とする再生・細胞医療は、先進医療の対象とならないため、実施医療機関において、より一層有効性及び安全性の確保に万全を期すとともに、特に有効性及び安全性の評価についてインフォームド・コンセントを徹底した上で実施することが必要である。

### 第3章 複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合の要件

再生・細胞医療の実施初期には、1つの医療機関において、患者への移植等や細胞の培養・加工が一貫して行われるが、一定の有効性及び安全性の評価が行われた後には、複数の医療機関において共同で同じ再生・細胞医療を実施することが考えられる。複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合には、第2章の要件に加えて、以下の要件を満たすことが必要である。

#### 1. 再生・細胞医療提供の体制等

- ① 第2章1②に規定する倫理審査委員会は、各々の医療機関が固有のものを設置し、有効性及び安全性、品質に関する情報を共有するためにも、互いの医療機関で開催される際には、少なくとも互いの倫理審査委員会で行われた議論の内容がわかるような書面を提示し、相手の医療機関における実施体制等について理解することが必要である。その上で、相手側の倫理審査委員会の要請がある場合には、医療機関の関係者が出席し、各医療機関における実施体制等について説明を行うことが必要である。



- ② 第2章1③に規定する医療関係者の連携については、複数の医療機関において共同で一体となって再生・細胞医療を実施する場合には、特に重要であり、患者の診療情報を両医療機関の関係者が共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを共同で実施し、各々の医療機関で記録を保存することが必要である。例えば、主治医を中心として両医療機関の医師又は歯科医師の参加によるカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行うことが必要である。
- ③ 両医療機関の関係者は、長期間にわたって、共同で有効性及び安全性に関して患者をフォローすることが必要である。
- ④ 両医療機関の医師又は歯科医師は、実施する再生・細胞医療に関する知識・技能（細胞・組織の加工に関する事項を含む。）を有することが必要である。
- ⑤ 第2章3③に規定する製造管理、品質管理、バリデーション等に関することについても、あらかじめ両医療機関で共有することが必要である。
- ⑥ 医療機関が加工を実施した細胞・組織を他の医療機関に提供する場合には、一定の有効性及び安全性が確認されたものが提供されるべきである。したがって、加工を実施する医療機関についても、少なくとも十分な有効性及び安全性が確立されていない段階（臨床研究や評価療養）においては、細胞・組織の加工のみに特化することなく、自ら実際にこれを用いた医療を実施し、十分な評価を行っていることが求められる。
- ⑦ 第2章6①に規定する実施した再生・細胞医療に関する成績の評価やホームページでの公表については、複数医療機関で連携して実施する必要がある。

## 2. 搬送

- ① 搬送には、採取した細胞・組織の搬送と加工したものの搬送があるが、いずれも温度、気圧、無菌性のバリデーション、搬

送時間の管理などが重要である。

- ② 両医療機関においては、これらの条件を含め、品質が確保されるよう適切に検証し、搬送体制についても明確に定めておくことが必要である。
- ③ 専用の搬送容器の開発や搬送の担当者の教育が前提となる。

# 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」について

医政局研究開発振興課再生医療推進室

# 指針の位置づけ・内容

○ヒト幹細胞を用いる再生医療の臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めた告示(平成18年7月に制定)。

- 基本原則  
(有効性及び安全性の確保、倫理性の確保、被験者等のインフォームド・コンセントの確保、品質等の確認、公衆衛生上の安全の配慮、情報の公開、個人情報保護)
- 研究者、研究責任者、研究機関の長及び組織の代表者等の責務
- 研究開始には、倫理審査委員会の審査及び厚生労働大臣の意見が必要
- 科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取り扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、見直しを行う旨規定。

# 指針見直しの経緯について

- ①関係法令や臨床研究に関する倫理指針の改正、
- ②ヒトES細胞やiPS細胞等の研究の進展を受けて、改正の必要が生じた。

平成21年5月、厚生科学審議会科学技術部会に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」を設置、計12回の専門委員会で改正指針案を策定、平成22年8月23日の厚生科学審議会科学技術部会において概ね了承された。



平成22年11月1日施行

# 主な改正点

- ①指針の適用範囲を、臓器や組織の再生を目的として、ヒト幹細胞等を用いて疾病の治療を行う臨床研究と明記したこと
- ②「ヒト幹細胞」の定義に、ヒトES細胞とヒトiPS細胞を含めたこと
- ③新規のヒト幹細胞を用いる際の有効性と安全性に対する留意事項を規定したこと
- ④その他（データベース登録、健康被害に対する補償の義務化、重大な事態に対する措置等）

# 3種のヒト幹細胞

- 体性幹細胞

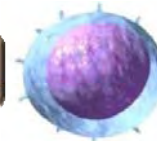
造血幹細胞



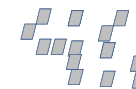
赤血球



白血球

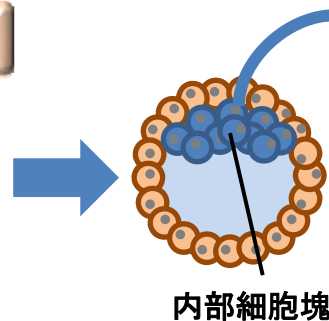
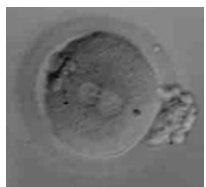


血小板



- 胚性幹細胞 (ES細胞)

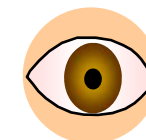
受精卵



内部細胞塊

ES細胞

目



筋肉



骨



- 人工多能性幹細胞 (iPS細胞)

皮膚



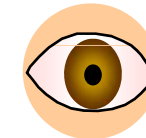
皮膚細胞



4つの遺伝子

iPS細胞

目



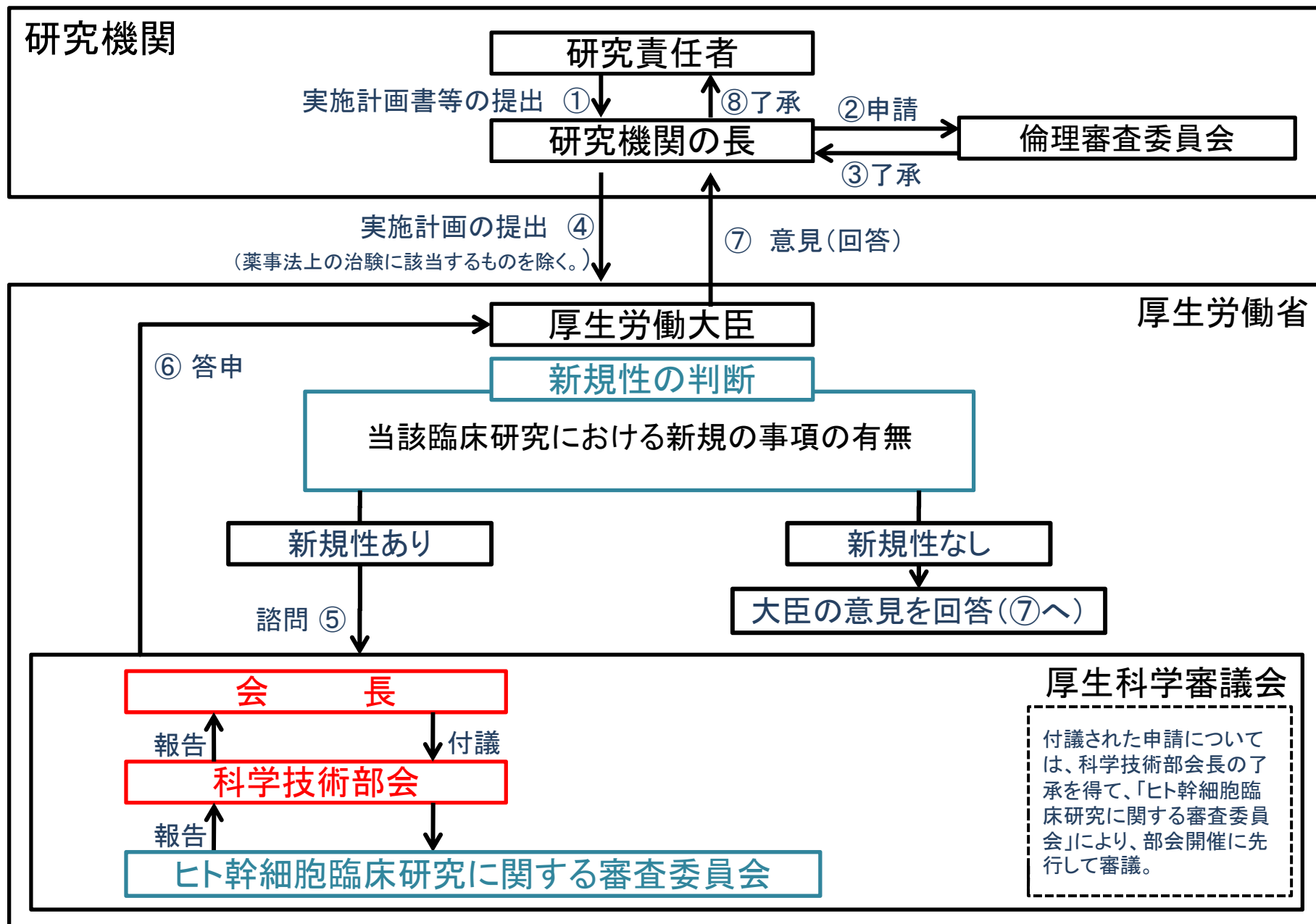
筋肉



骨



# 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく手続きの流れ





## 厚生科学審議会科学技術部会委員名簿

氏名	所属
あいざわ ひでたか 相澤 英孝	一橋大学大学院国際企業戦略研究科教授
いべ としこ 井部 俊子	聖路加看護大学長
いまい みちこ 今井 通子	株式会社ル・ベルソー代表取締役
いわや つとむ 岩谷 力	国際医療福祉大学副大学院長
かなざわ いちろう 金澤 一郎	国際医療福祉大学大学院長
かわごえ こう 川越 厚	クリニック川越院長
きりの たかあき 桐野 高明	独立行政法人国立国際医療研究センター理事長
さとう ひろし 佐藤 洋	独立行政法人国立環境研究所理事
すえまつ まこと 末松 誠	慶應義塾大学医学部長
たかすぎ のりひさ 高杉 敬久	社団法人日本医師会常任理事
◎ ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科教授
にしじま まさひろ 西島 正弘	昭和薬科大学特任教授
のむら ゆみこ 野村 由美子	中日新聞社編集局整理部記者
はしもと のぶお 橋本 信夫	独立行政法人国立循環器病研究センター理事長
○ ひろはし せつお 廣橋 説雄	慶應義塾大学医学部特任教授
ふくい つぐや 福井 次矢	聖路加国際病院長
まのの さく 町野 朔	上智大学生命倫理研究所員
まつだ ゆずる 松田 譲	協和発酵キリン株式会社代表取締役社長
みなみ ひろこ 南 裕子	高知県立大学長
みやた みつる 宮田 満	日経BP社医療局主任編集委員
みやむら たつお 宮村 達男	元国立感染症研究所長
もちづき まさたか 望月 正隆	東京理科大学薬学部教授
もりしま はるひと 森島 治人	日本医用光学機器工業会長代行

厚生科学審議会科学技術部会  
ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿

氏名	所属・役職
青木 清	上智大学名誉教授
位田 隆一	京都大学大学院法学研究科教授
春日井 昇平	東京医科歯科大学インプラント・口腔再生医学教授
貴志 和生	慶應義塾大学医学部形成外科教授
木下 茂	京都府立医科大学眼科学教室教授
小島 至	群馬大学生体調節研究所所長
島崎 修次	杏林大学救急医学教室教授
高橋 政代	理化学研究所神戸研究所網膜再生医療研究チームチームリーダー
戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野教授
永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教授
中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門疾患再現研究分野特定 拠点教授
中村 耕三	国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局長
前川 平	京都大学医学部附属病院輸血部教授
松山 晃文	先端医療振興財団先端医療センター研究所睥島肝臓再生研究グル ープグループリーダー
水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学教授
湊口 信也	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学・呼吸病学教授
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

(敬称略)

## 先進医療制度・高度医療制度の見直しについて（案）

## 1. 問題の所在

- これまで、先進医療専門家会議等において、
- ・ 第2項先進医療の技術の中で、特に有効性の評価が確立していない段階の技術については評価体制を充実すべき（適切な実績評価を行うための手順の明確化や高度医療（第3項先進医療）のような施設個別承認制の導入等）
  - ・ 先進医療として保険併用が認められた技術についても、一定期間の実績に基づく評価を徹底すべき（漫然と保険併用を継続するべきでない）
  - ・ 高度医療の技術の審査における先進医療専門家会議及び高度医療評価会議の連携を強化すべき（役割分担の明確化）
- などについて、問題提起をされたところ。

- また、新成長戦略（平成22年6月18日閣議決定。別紙1）及び規制・制度改革に係る対処方針（平成22年6月18日閣議決定。別紙2）においても、先進医療に対する規制緩和を図り、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続きを簡素化することが求められた。

具体的には、

- ① 現在の先進医療制度よりも手続きが柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討
- ② 一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこととされている。

## 2. 中医協におけるこれまでの検討状況

中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について」と題して、平成22年10月15日から平成23年2月16日までの7回にわたり検討を重ね、平成23年5月18日の中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方（案）（先進医療制度の手続、評価、運用の見直し）」（別紙3）として報告され、了承されたところ。

具体的には、

第 30 回高度医療評価会議	資料4
平成 24 年3月 14 日	

- ① 現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の効率化、重点化を図ることを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。
- ② 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について、当該実施計画書の審査については、先進医療会議（仮称）が適当と認めた場合には、一定の要件を満たす機関（がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関）に委託できることとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議（仮称）において適否を判断することが出来ることとする。
- ③ 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について、国内において数例の実績がない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

### 3. 今後の対応案（別紙4）

以上の中医協での検討結果を踏まえ、平成 24 年度より、現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議を統合し、先進医療会議（仮称）（以下「本会議」という。）を設置することとする。また、本会議に先進医療技術審査部会（仮称）（以下「部会」という。）を置くこととする。

#### （1）先進医療実施のための審査について

##### ① 審査体制について

- ・ 有効性が一定程度明らかな技術（以下「技術 A」という。）

本会議における審査は、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）及び社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）とし、その技術の有効性、安全性等の適切な評価に必要と考えられる実施期間及び症例数を対象となる疾患の状況に応じて設けることとする。

- ・ 有効性が必ずしも十分に明らかではないため、関連する他の医療技術との比較等により有効性を明らかにする必要がある技術（以下「技術 B」という。）

本会議での審議に先立ち、部会において、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）を審査することとする。その際、実施期間及び症例数について、統計学的な検討を行うこととする。なお、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の状況により、部会での審査体制等については柔軟に対応ができるよう検討する。

部会で承認された技術については、本会議において、部会での技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の審査を踏まえ、社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）を中心に審査することとする。

② 手続きについて（技術A、技術B共通）

実施計画書等の書類とともに様式を統一した申請書を、事務局に申請することとする。

③ 開催日程について

本会議及び部会の開催日程は予め決めておくこととする。

(2) 実施医療機関について

・ 技術A

申請技術と施設要件を本会議において承認することとする。その後、施設基準を満たす医療機関は各施設での評価方法を届出ることによって実施可能とする。

・ 技術B

申請医療機関及び協力医療機関については、部会での審査を経て、本会議において承認することとする。

協力医療機関の追加については、部会において承認することとする。

(3) 先進医療実施後の評価について

① 報告について

・ 技術A

届出を行っている全ての医療機関は、毎年実績報告を行うこととする。また、診療報酬改定での保険導入の検討に向けて、予め届け出た各施設での評価方法と照らして、報告時点での評価結果を報告することとする。なお、評価については、施設間で協力して実施する方法についても検討する。

・ 技術B

申請医療機関については、総括報告として、予定した実施期間または症例登録が終了した場合等には、総括報告書を提出することとする。また、総括報告とは別に中間報告として、毎年中間報告書を提出することとする。

協力医療機関については、実施計画書等に基づき、実施症例や結果

等のデータを、申請医療機関へ提出することとなる。

## ② 評価体制について

### ・ 技術 A

診療報酬改定での保険導入に向けて、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）及び社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）の評価を本会議において実施し、保険収載の必要性、実施状況等を踏まえた先進医療としての継続の可否等を検討することとする。

### ・ 技術 B

まず、予定した実施期間または症例登録が終了した場合等には、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の評価を部会において実施する。

次に、部会で評価を実施した技術については、本会議において、部会での技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の評価を踏まえ、社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）の評価、実施状況等を踏まえた先進医療としての継続の可否等を検討することとする。

これらの対応案を実施することにより、

- ・ 技術のエビデンスレベル（科学的根拠の水準）に応じた評価体制の充実
- ・ 一定期間の実績に基づく適切な評価の実施
- ・ 現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議の一体的な運営と連携の強化

を図ることが期待できる。

## 4. 今後の検討課題

### (1) 「2. 中医協におけるこれまでの検討状況」の②について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性の高い抗がん剤とされた薬剤（技術 C）に関する先進医療の実施については、技術の安全性等の確認方法、実施可能な医療機関の要件、実施計画書の審査が可能な一定の要件を満たす機関（以下、「外部機関」という。）の選定要件などを現在、検討しているところである。特に、外部機関の選定にかかる調整事項が多岐にわたり、調整が難航することが予想されるが、できる限り、速やかに実施できるように努めてまいりたい。

また、医療機器に関する先進医療の実施についても、医療上の必要性の高い抗がん剤と同様の枠組みを利用できないか、今後検討していくこととする。

第 30 回高度医療評価会議	資料4
平成 24 年3月 14 日	

(2) 「2. 中医協におけるこれまでの検討状況」の③について

先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化についても、臨床  
研究中核病院等における臨床研究の体制整備の状況などを踏まえ、先進医  
療のより柔軟な運用が可能となるよう検討を行うこととする。

以上

## 「新成長戦略」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

### ・ライフ・イノベーションにおける国家戦略プロジェクト

今後、飛躍的な成長が望まれる医薬品・医療機器・再生医療等のライフサイエンス分野において、我が国の技術力・創造力を発揮できる仕組みづくりに重点に置いたプロジェクトに取り組む。また、医療分野での日本の「安心」技術を世界に発信し、提供する。

#### 4. 医療の実用化促進のための医療機関の選定制度等

がんや認知症などの重点疾患ごとに、専門的医療機関を中心としたコンソーシアムを形成し、研究費や人材を重点的に投入するほか、先進医療に対する規制緩和を図ることにより、国民を守る新医療の実用化を促進する。

また、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続を簡素化する。

これにより、必要な患者に対し世界標準の国内未承認又は適応外の医薬品・医療機器を保険外併用にて提供することで、難治療疾患と闘う患者により多くの治療の選択肢を提供し、そのような患者にとってのドラッグ・ラグ、デバイス・ラグを解消する。

新たな医薬品・医療機器の創出、再生医療市場の顕在化などにより、2020年までに年間約7,000億円の経済効果が期待される。



## 「規制・制度改革に係る対処方針」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

### ・各分野における規制改革事項・対処方針

#### 2. ライフイノベーション

規制改革事項	保険外併用療養の拡大
対処方針	<p>・現在の先進医療制度よりも手続が柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討し、結論を得る。具体的には、例えば、再生医療等を含めた先進的な医療や、我が国では未承認又は適応外の医薬品を用いるものの海外では標準的治療として認められている療法、或いは、他に代替治療の存在しない重篤な患者に対する治験中又は臨床研究中の療法の一部について、一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこと等について検討する。 &lt;平成22年度中に結論&gt;</p>

## 医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について(案)

## (先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

我が国における、いわゆるドラッグラグ、デバイスラグや、我が国発の新医薬品の開発及び実用化の促進等といった課題については、研究開発の支援や、薬事承認の迅速化等が直接のアプローチとなるが、これに加えて、医療保険制度における先進医療制度についても、こうした課題に資するよう、その運用の見直しを以下のとおり行うこととする。

## 1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下「未承認薬等検討会議」という)において医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業により治験が着手され、又は薬事承認に係る公知申請がされることが原則であるが、これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、開発企業の公募中等、長期間治験が見込まれない場合に、これに係る技術を先進医療の対象とすることとする。

未承認薬等検討会議における開発要望の募集の際に、海外における標準的使用状況(米国の承認状況等)の記載欄を設けることとしているが、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、この海外における標準的使用状況の情報を活用し、先進医療としての適格性等を先進医療会議(仮称)において確認することにより、先進医療の対象技術として告示することとする。(中医協へ報告)

また、先進医療会議(仮称)において、当該抗がん剤を用いた先進医療を実施可能な医療機関の属性をあらかじめ特定し(医療機関群)、これに該当する医療機関については、実施計画書を審査することにより、実施可能とする。(中医協へ報告)

- ・ 医療機関の施設属性・・・臨床研究中核病院(ICH-GCP水準の臨床研究を実施) 都道府県がん診療連携拠点病院、特定機能病院等
- ・ 医療機関の施設要件・・・治験が適切に実施できる体制が整備されていること等
- ・ 当該実施計画書の審査については、先進医療会議(仮称)が適当と認めた場合には、一定の要件を満たす機関(がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関)に委託できるとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議(仮称)において適否を判断することができることとする。

実施医療機関において、当該先進医療のデータの質を確保することにより、薬事承認の一定の効率化を図ることとする。

なお、データの質の確保のためには、一定の要件を満たすような臨床試験が実施される必要があり、具体的な要件については、今後関係部局と調整することとする。

次回の未承認薬等検討会議における要望募集が夏に行われる予定であるため、医療上の必要性の議論の結果や、企業による開発状況等に応じて適宜実施する。

## 2．先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

現在、先進医療の対象技術の申請においては、国内において数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

この場合には、申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととし、先進医療会議（仮称）において、この適否を判断する。

- ・安全性等の確認において必要な項目の例・・・臨床研究中核病院等であること、  
治験が適切に実施できる体制が整備されていること等

この申請方法により先進医療を実施することができる医療機関としては、特に臨床研究中核病院等の高度な臨床研究を、安全かつ有効に行うことができる機関とするよう適切に審査を行う。

当該スキームを認めるに当たっては、分野ごとに以下の取扱いとする。

- ・適応外薬、未承認薬

新薬の創出、実用化等の促進の観点を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別にこの取扱いの適用を検討すること。

- ・上記以外の医療技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ、医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

### 3．現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の整理について

現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の効率化、重点化を図ること、上記1の取扱いを迅速に行うことを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。

新たな会議体（「先進医療会議（仮称）」）においては、以下の項目について審査を行う

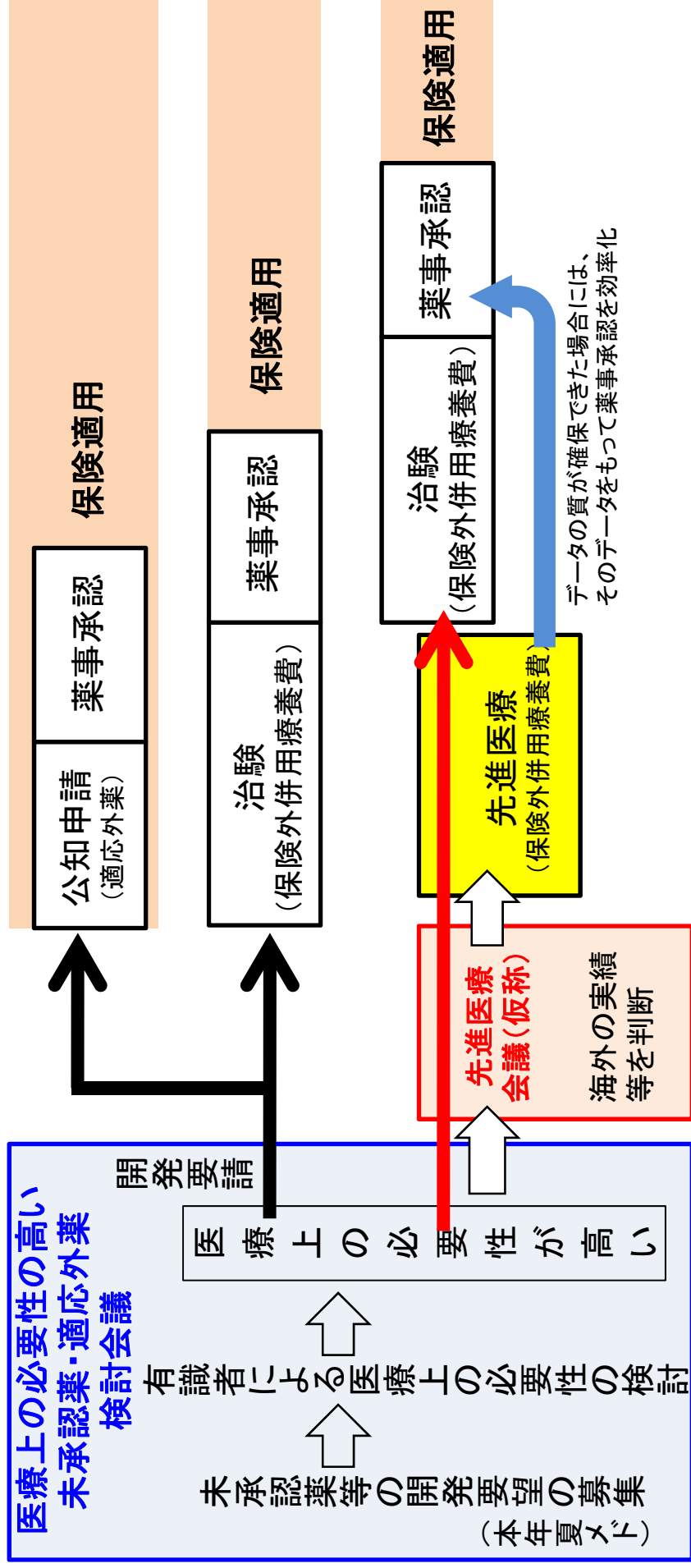
- ・ 個別の医療機関から申請のあった技術（未承認の医薬品、医療機器等を用いたものを含む。）について、倫理性、安全性、有効性、効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等を審査【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 当該技術を実施する医療機関について、実施機関の施設要件の設定又は個別の医療機関の実施の可否を審査。【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 上記1のスキームにおいて、未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等に鑑み、先進医療の対象とすることの可否の審査。実施可能な医療機関群の設定。また、当該技術を実施する医療機関の申請による実施計画書の審査。

当該会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

現行の評価療養の枠組みを変更するものではない。

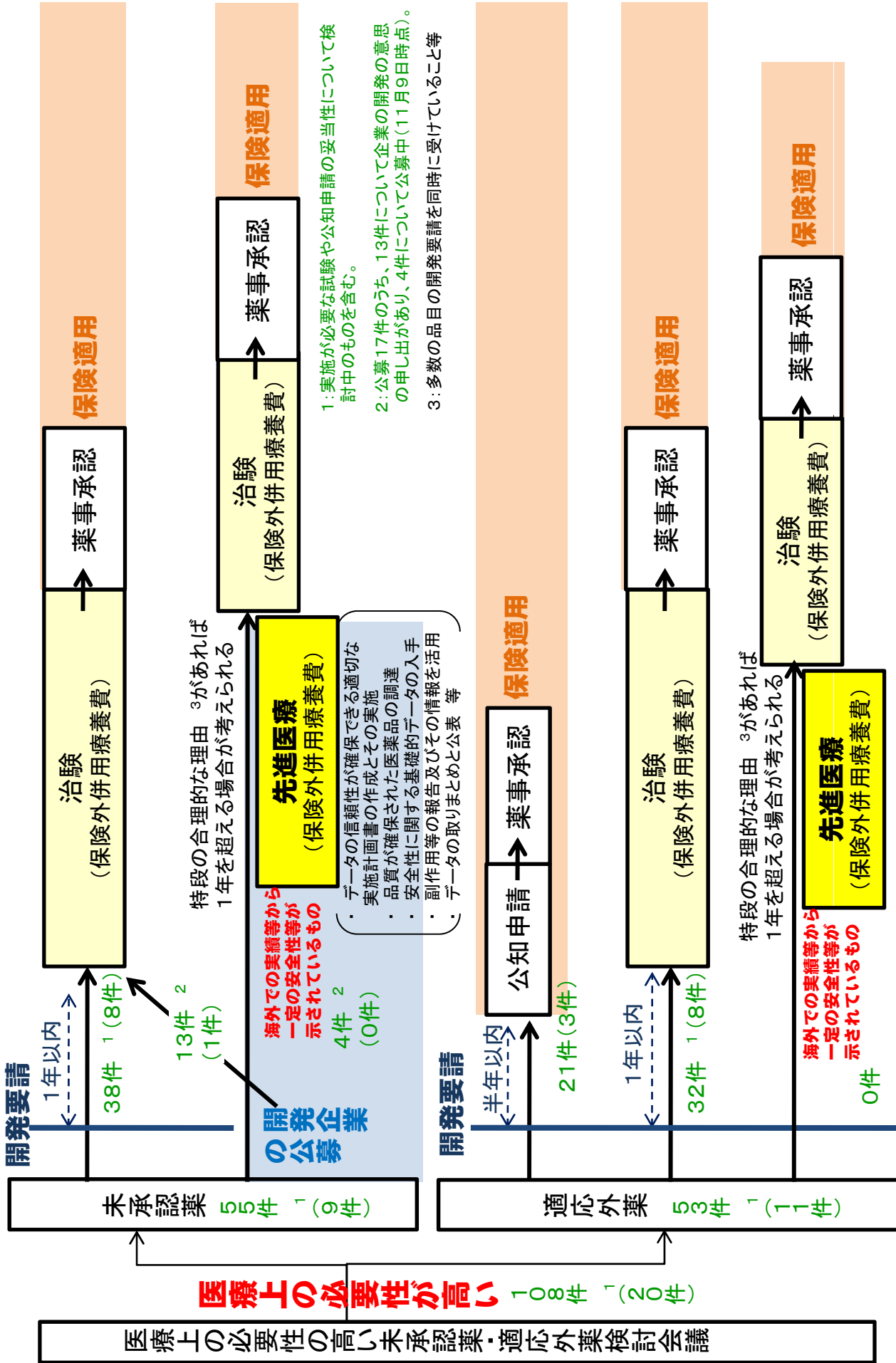
# 医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について (先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

## 1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に係る先進医療の実施について



- ① 医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等を判断した上で、あらかじめ先進医療の対象として告示
  - ② 実施可能な医療機関の属性(医療機関群)をあらかじめ特定
  - ③ 医療機関は、実施計画書(プロトコル)審査のみで実施可能(外部機関の審査を活用可能)
- 【①～③は先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

# 未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の活用のイメージ



数字は、検討会議に要望として集まったものうち医療上の必要性が高いとされたものとして第1弾として5月に開発要請等したものの。( )内は抗がん剤。年内を目標に第2弾として74件(うち、抗がん剤は22件)を開発要請等予定。



## 現行の第3項先進医療の手続

未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の手続（案）

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
○医療上の必要性が高い

先進医療会議（仮称）  
○海外の実績等から技術の安全性等を確認  
○実施可能な機関群を設定

## 医療機関の申請

高度医療評価会議  
○実施技術の適否  
○実施機関の適否  
○実施計画書の適否  
安全性、有効性等の観点

先進医療専門家会議  
○実施技術の適否  
将来の保険導入の必要性等の観点

先進医療として実施可能

## 設定された機関群に該当する医療機関の申請

先進医療会議（仮称）  
○実施計画書の適否

外部機関

当該会議が適切と認めた場合には  
審査を外部機関に委託可能

先進医療として実施可能

まずは、抗がん剤から当該運用を適用  
外部機関は、当該分野について高度な知見等を有する機関とする。

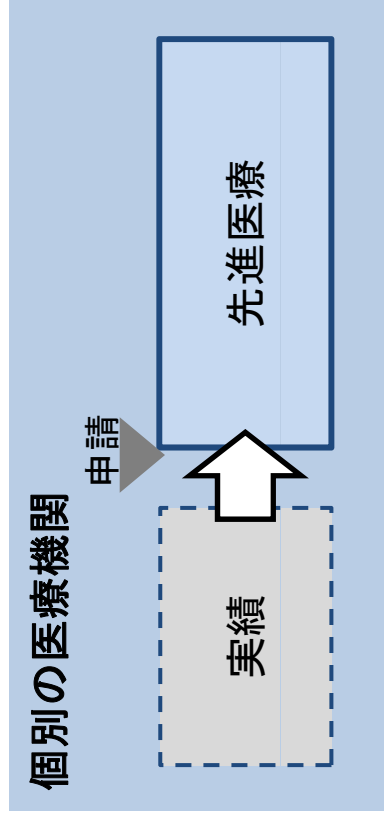
## 2. 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

- 先進医療の対象技術の申請においては、数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。
- 申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととする。

【先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

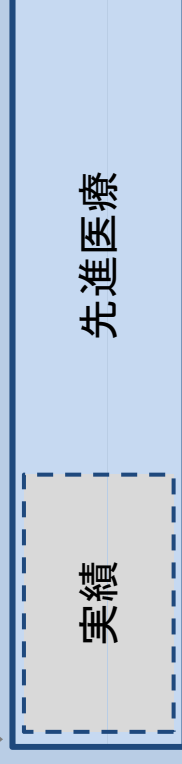
### 【通常の先進医療】

申請に当たっては、国内における実績が必要



### (例) 臨床研究中核病院

申請



### ① 未承認薬、適応外薬

新薬の創出、実用化等の促進の観点を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別に当該スキームの適用を検討すること。

### ② 上記以外の技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。

なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。



### 3. 先進医療会議（仮称）の審査体制等について

#### 従来の審査体制

#### 新たな審査体制

① 通常の先進医療に係る審査

② 医療上の必要性の高い抗がん剤に係る先進医療の審査

個別の医療機関からの申請  
未承認薬、適応外薬等の使用を伴わない技術  
(高度医療)  
(第2項先進医療)

**高度医療評価会議**  
① 技術の審査  
安全性、有効性等を審査  
② 実施機関の審査  
個別の実施機関の適否を審査

**先進医療専門家会議**  
① 技術の審査  
効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等を審査  
② 実施機関の審査  
実施機関の要件を設定

個別の医療機関からの申請  
・未承認薬、適応外薬等の使用を伴う技術  
・未承認薬、適応外薬等の使用を伴わない技術

**先進医療会議（仮称）**  
① 技術の審査  
倫理性、安全性、有効性、効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等を審査  
② 実施機関の審査  
・実施機関の要件を設定  
・実施機関の適否を個別に審査

未承認薬等検討会議  
(医療上の必要性が高いとされた抗がん剤)

**先進医療会議（仮称）**  
① 技術の審査  
海外等の実績から適否を審査  
② 実施機関の審査  
実施可能な医療機関の属性  
(医療機関群)を設定

設定された医療機関群に該当する  
個別の医療機関からの申請

**先進医療会議（仮称）**  
実施計画書（プロトコール）審査

当該会議が適切と認めた場合には  
審査を外部機関に委託可能

新たな会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家の等により構成する。

臨床試験、生物統計に精通した者、

## 高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 形成外科医長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授
さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がん研究センター がん対策情報センター 臨床試験支援部 薬事安全管理室長
せきはら たけお 関原 健夫	CDI メディカル 顧問
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにひこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
ほった ともみつ 堀田 知光	国立病院機構名古屋医療センター 院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 専務理事
やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター 臨床研究センター 臨床研究部 腫瘍統計学研究 室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長

座長

座長代理

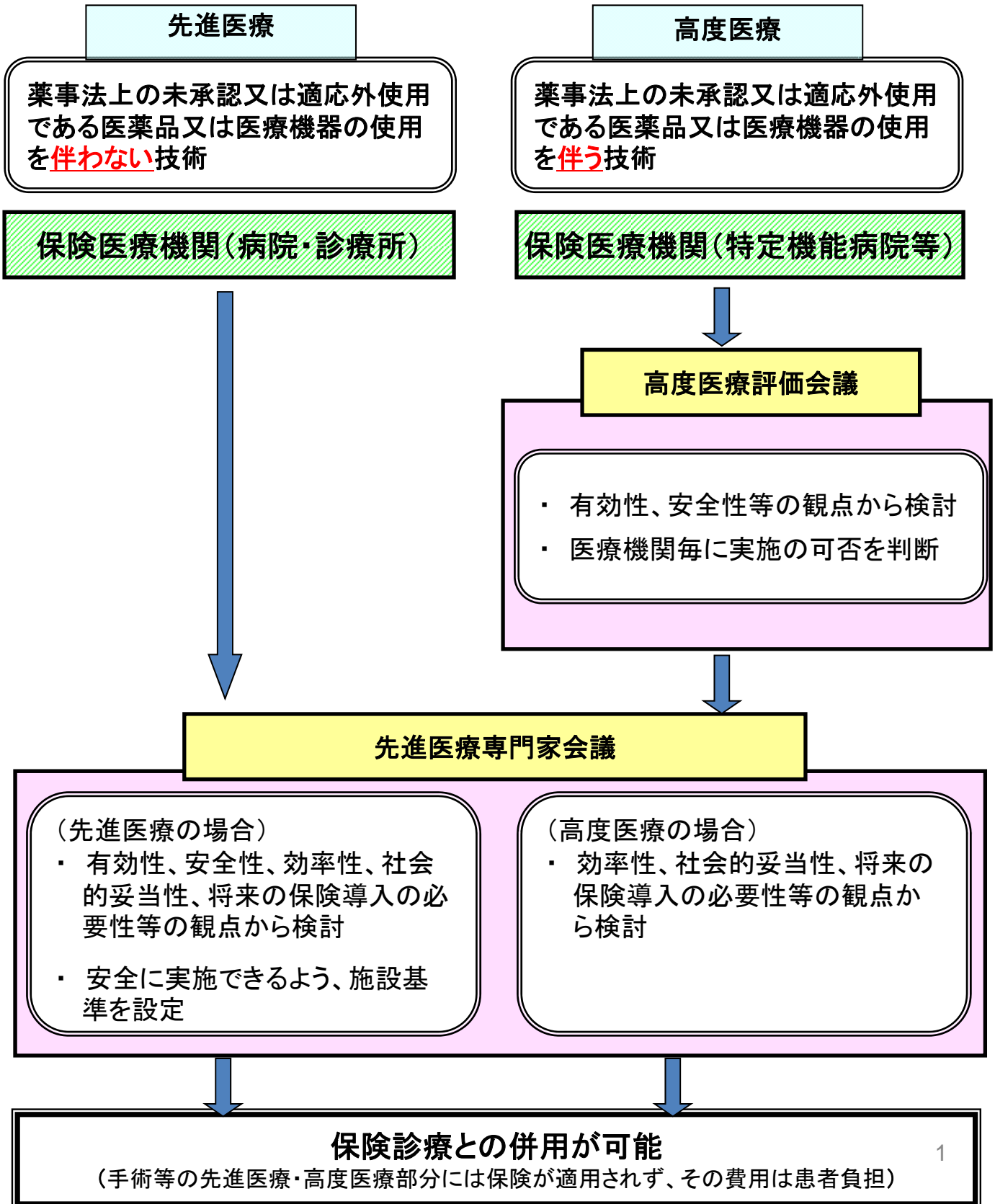
## 先進医療専門家会議構成員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授	歯科
天野 史郎	東京大学教授	眼科
新井 一	順天堂大学医学部附属順天堂医院長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学教授	皮膚科
加藤 達夫	国立成育医療研究センター総長	小児科
金子 剛	国立成育医療研究センター医長	形成外科
北村 惣一郎	国立循環器病研究センター名誉総長	心臓血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器科
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授	内科（内分泌）
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田中 憲一	新潟大学教授	産婦人科
田中 良明	日本大学客員教授	放射線科
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
戸山 芳昭	慶應義塾大学教授	整形外科
中川 俊男	新さっぽろ脳神経外科病院理事長・院長	治験
永井 良三	東京大学教授	循環器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経研究センター総長	精神科
福井 次矢	聖路加国際病院長	医療経済
松原 和夫	旭川医科大学医学部教授	薬学
○ 吉田 英機	昭和大学名誉教授	泌尿器科
渡邊 清明	国際医療福祉大学教授	臨床検査

◎ 座長

○ 座長代理

### 先進医療・高度医療の審査の流れについて

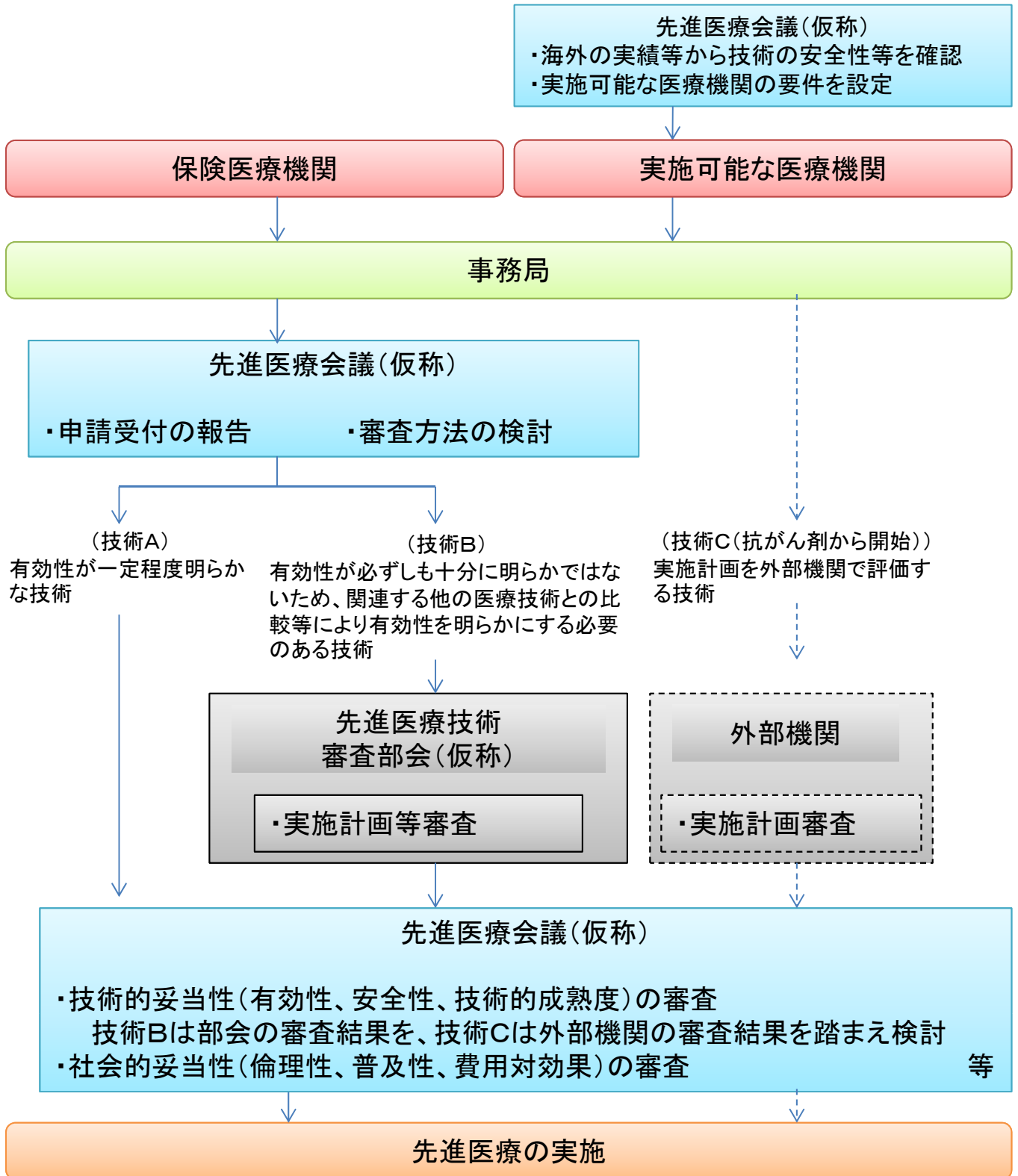


今後の対応案

先進医療会議(仮称)における審査の流れについて

左記以外の現行の第2項、第3項案件

未承認薬等検討会議において医療上の  
必要性が高いとされた抗がん剤



(次ページに続く)

# 先進医療実施後の技術の評価について

(前ページからの続き)

