

第34回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成24年9月26日（水）16:30～18:30

場 所：中央合同庁舎第5号館 専用23会議室（19階）

（東京都千代田区霞が関1丁目2番2号 TEL：03-5253-1111）

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. 取り下げについて
4. 協力医療機関の追加について
5. 先進医療専門家会議の審議結果等について
6. 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048）
- 資料1-3 質問事項への回答
- 資料1-4 申請技術の概要及びロードマップ
- 資料2 試験実施期間の延長について（告示番号024）
- 資料3-1 第3項先進医療に係る取り下げ（告示番号010）
- 資料3-2 高度医療に係る申請書の取り下げ
- 資料4 協力医療機関の追加について
- 資料5 先進医療専門家会議の審議結果等
- 資料6 先進医療制度の見直しについて

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 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
上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて（平成24
年7月31日付医政研発0731第2号、医薬発0731第2号、保医発0731
第7号）

参考資料4 審査結果報告書（胎児シャント）

第34回 高度医療評価会議
平成24年9月26日(水) 16:30~18:30
中央合同庁舎第5号館 専用23会議室(19階)

山口 座長代理

猿田 座長

一色 構成員

伊藤 構成員

竹内 構成員

金子 構成員

佐藤 構成員

葉梨 構成員

関原 構成員

直江 構成員

村上 構成員

林 構成員

藤原 構成員

山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

松山 技術委員

医薬食品局審査管理課課長補佐

保険局医療課 専門官

保険局医療課 企画官

保険局医療課長

医政局研究開発振興課長

治験推進室長

医政局研究開発振興課

医政局研究開発振興課課長補佐

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 循環器内科 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 執行役員 企画戦略局長
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	
048	千葉頭頸部NKT療法	標準治療終了後の頭頸部扁平上皮癌	H24. 8. 22	未承認 医薬品 または 医療機器	α ガラクトシルセラミド パルス樹状細胞	千葉大学医学部附属病院	林	藤原	佐藤	松山	適

高度医療 評価表 (番号 048)

評価委員 主担当：林
副担当：藤原 副担当：佐藤 技術委員：松山

高度医療の名称	千葉頭頸部 NKT 療法
申請医療機関の名称	千葉大学医学部附属病院
医療技術の概要	標準治療終了後の頭頸部扁平上皮がんを適応症とした、末梢血単核球由来の培養細胞に NKT 細胞特異的リガントを提示させて鼻粘膜に投与し、内在性 NKT 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。

【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。） 実施体制等については、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。	
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。） 実施体制等については、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。	
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：佐藤

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。） 説明文書は適切に修正され、また、補償内容、患者相談等の対応は適切である。 （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：林

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。） 実施計画書における「標準治療」の定義について追加記載がなされ、目標症例数設定根拠、主要評価項目の解析の記述も妥当なものに修正がなされた。			
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	1 群 33 例、計 66 例	予定試験期間	7 年間 (登録 5 年間、追跡 2 年間)	
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（林構成員）に対する回答

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 9 月 11 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 実施計画書中、「標準治療」と記載している箇所があるが、何を指しているのか不明確のため、具体的な治療法名を記載するなど修正していただけないでしょうか。

特に、混乱を招くところとして、P13 目標症例数・試験期間の【設定根拠】d での「免疫療法」は α GalCer パルス樹状細胞投与、「標準治療」は非処理樹状細胞投与を指しているのでしょうか。そうでなければ、本試験におけるパルス樹状細胞投与群と非処理樹状細胞投与群との群間比較における、症例数設定の根拠にはならないかと思えます。

また、P15 12 の 12.6 解析項目・方法 12.6.1 主要評価項目の解析（無再発生存期間）においても、「標準治療に比べると」の箇所は、「非処理樹状細胞投与群に比べると」という意味でしょうか。ご教示のほど、よろしく申し上げます。

【回答】

御指摘の様に、「標準治療」の定義が曖昧でしたので、「2. 背景と根拠」中の上から 4 行目に記載していた「(1)化学放射線治療＋必要に応じてサルベージ手術、もしくは、(2)拡大根治切除術＋術後化学療法併用放射線療法」を標準治療と定義し、「標準治療として」という一語を加えました。

また、御指摘に従い、「10.1. 目標症例数」「12.6.1. 主要評価項目の解析」内の「標準治療」を「非処理樹状細胞投与」に変更致しました。

高度医療審査の照会事項（藤原構成員）に対する回答

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 9 月 11 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 無再発生存が primary endpoint に設定してあるのに、臨床研究実施計画書 9.2 では追跡期間中の画像診断等について「日常診療に準じる」との記載にしてあり、改訂が望ましい。

【回答】

御指摘を受け、追跡期間中の観察・検査項目に関して、一般的臨床所見/局所および頸部診察/採血検査の 3 項目については「1 ヶ月毎」、頸部・胸部 CT に関しては「3 ヶ月毎」に訂正致しました。

2. 先行する非小細胞肺癌の高度医療（告示番号 038）では樹状細胞静注で、今回が下鼻甲介粘膜に局注であるが、プロジェクトとしていかなる用法・用量に落ち着くことを想定されているのでしょうか？

【回答】

用法に関して、静注した場合には樹状細胞は肺で速やかにトラップされ、肺内で NKT 細胞を活性化させます。肺癌の患者を対象にした検討で、樹状細胞の静注後に肺内の腫瘍で NKT 細胞の著明な増加が認められました。したがって、肺癌に対しては静注が適当と考えています。

一方、頭頸部癌を対象とした検討では、樹状細胞は下鼻甲介粘膜投与後速やかに所属の頸部リンパ節へ効率よく遊走し、局所で NKT 細胞を活性化することが分かっています。また、この NKT 細胞の活性化反応は循環 NKT 細胞数と（NKT 細胞のリガンドである） α GalCer 反応性 IFN γ 産生細胞の増加という形で全身的に確認することができました。これらの反応は樹状細胞を静脈内に投与する細胞数の 10 分の 1 の量で発現しました。このことは粘膜免疫の特殊性に由来しているものと考えられます。つまり、静注ではなく下鼻甲介に局注することで、少ない細胞数でも同等の全身反応を誘導でき、また頭頸部癌の所属リンパ節でもある頸部リンパ節においては、さらにより強力な反応を誘導できることが期待されます。したがって、この樹状細胞の鼻粘膜投与は頭頸部癌においてのみ非常に有利な投与方法と考えられます。

用量に関しては、物理的要因により成人鼻粘膜下（下鼻甲介粘膜下）に投与しうる最大溶液量が 200 μ L であり、総量 200 μ L に懸濁しうる生細胞数の限界が

1x10⁸個であることから、本療法の最大容量は1x10⁸個と考えています。

以上より、頭頸部癌を対象としたプロジェクトでは、現在の用法・用量を今後も継続していくことを想定しております。

3. 国内未承認薬である GM-CSF 製剤、適応外のイムネースについては、将来、治験を経て薬事承認申請にいたる段階では、同時に薬事承認を取得されるのでしょうか？ 現段階で当該細胞療法についていかなる薬事戦略で承認取得を目指すのか計画があればご教示下さい。

【回答】

本試験では御指摘の GM-CSF とイムネースに関し、すべて GMP グレードの製剤を用いております。また、これらの薬剤は細胞調製時の洗浄作業でほぼ完全に除去され、患者本人に直接投与されることはありません。そこで現段階では、これら全ての製剤の薬事承認は計画しておらず、GMP グレードの細胞調製を行って行く予定です。

高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 9 月 11 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

【同意説明文書】

1. p. 2 「標準治療後の補助療法として、抗がん剤治療やキノコの成分を用いた民間療法などで再発を防げることは科学的に確認されていません。」

- ・後者はともかく、抗がん剤治療の効果が科学的に確認されていない、というのは、正しいのでしょうか。
- ・また、これらの場合の 5 年生存率と、本方法（パルス処理、パルス未処理それぞれ）の予期される効果とを説明書に明記すべきであると思います。

【回答】

現在の頭頸部癌に対する標準治療ではファーストラインまたはセカンドラインとして、ほぼ全例に放射線治療が施行されており、「標準治療後の」アジュバント療法として放射線療法を選択することは出来ません。その場合の追加治療として化学療法が生存に寄与したというエビデンスは現在のところ認められていません。本邦における「頭頸部癌診療ガイドライン」でも、頭頸部扁平上皮癌ハイリスク群における補助療法として、放射線療法を含めない化学療法は推奨しておりません。

本療法は標準治療として、手術療法＋術前または術後の放射線療法（化学療法併用もしくは単独）を行い完全奏功が得られたハイリスク群の患者を対象としており、従来ではこれらの患者に対しては多くの場合、追加治療は行っていませんでした。その場合の 2 年無再発生存率は 35%程度であると考えられ、 α GalCer パルス樹状細胞投与群では 65%程度に改善できることを期待しています。非処理樹状細胞投与群では、過去の報告がなく、改善率は不明です。

御指摘に従い、上記の内容を説明同意文書に修正・追加致しました。

2. p. 3 選択基準と除外基準

この二つの関係がわかりにくいと思います。

たとえば、(a) として選択基準を並べ、(b) として除外基準を並べ、「a に該当し、かつ、b には該当しない」などの説明ではいかがでしょうか

【回答】

御指摘の通り、選択基準を a、除外基準を b として、「この試験の対象になる

方は、a) を全て満たし、かつ b) に1つも該当しない方です。」という記載を加えさせて頂きました。御指摘ありがとうございました。

3. p.5 予想される効果

第Ⅰ相臨床試験、第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験という言葉が説明なく出てきていますが、これらの説明、また、本件との関係の説明が必要だと思います。

(対象等が違うのであれば、安全性については比較ができますが、有効性(縮小効果)の説明はミスリーディングではないかと思います。)

【回答】

御指摘に従い、平易な言葉に書き換えました。また、有効性に関しましても御指摘の通りと思われますので、過去の臨床研究の結果を客観的に述べる形に書き換えました。的確な御指摘ありがとうございました。

4. p.6 「ただし金銭的な補償は致しません。この臨床試験に参加されたことによって、万が一重い副作用などの不利益を被った場合には、賠償請求が可能な場合があります。」この2つの文の関係がわかりにくいと思います。

もし、補償と賠償とを説明すると、「金銭的な補償はありません。ただし、病院側の過失等がある場合には、賠償請求が可能な場合があります」になりますでしょうか。

【回答】

御指摘の通りと存じます。修正を加えました。

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 9 月 19 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 複数患者由来の樹状細胞の培養・調整を、同一 CPC 内で同時に実施していることはないか。

【回答】

千葉大学医学部附属病院内に設置されている CPC は、内部に 2 つの独立した細胞調製室を有しており、同時に異なる患者由来の樹状細胞を培養する際にはそれぞれ異なる調製室を用い、細胞調製担当者も別々に分けております。従って、同一 CPC 内では最大 2 例の培養を行いますが、同一調整室内で異なる患者由来の細胞培養を行うことはありません。

2. 培養終了後、次の培養を開始するまでに実施するクリーンアップなどどのようにしているのか。

【回答】

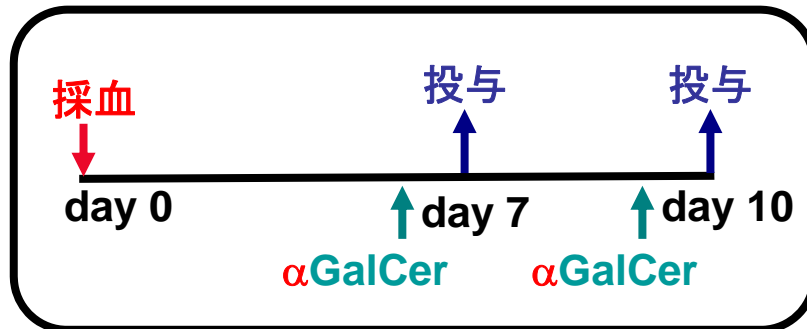
樹状細胞調製終了時には、「4-6 清掃・消毒に関する手順書」に沿って清掃を施行し、新規症例開始前には、「4-2 チェンジオーバー時の対応に関する手順書」に従って清浄度をチェックしております。「4-6 清掃・消毒に関する手順書」内の清掃手順に関しまして一部不備がありましたので、修正いたしました。

千葉頭頸部NKT療法

実施責任医師：千葉大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授 岡本美孝

目的：標準治療を終了し、Complete response (CR)を得た進行期頭頸部扁平上皮癌を対象として、 α -Galactosylceramide (α GalCer)パルス樹状細胞のアジュバント療法としての有効性を、 α GalCerパルス処理を行っていない非処理樹状細胞投与群を対照とした比較試験から無再発生存期間を用いて検討する。

治療計画：Day 0に静脈血採血を行い、GM-CSFとIL-2存在下に末梢血単核球を培養する。細胞調製を行ったあと、Day 7およびDay 10に α GalCerパルス樹状細胞または非処理樹状細胞を鼻粘膜下に投与する。Day 7, Day 10, Day 21に末梢血採血を行い、免疫学的反応を調べる。



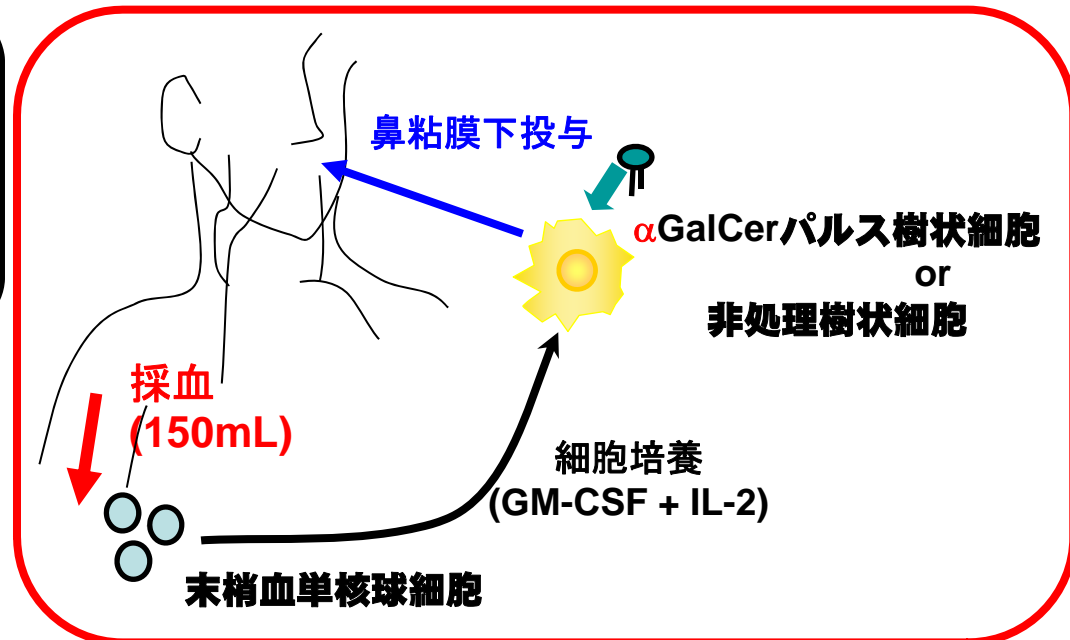
主要評価項目：無再発生存期間

副次評価項目：

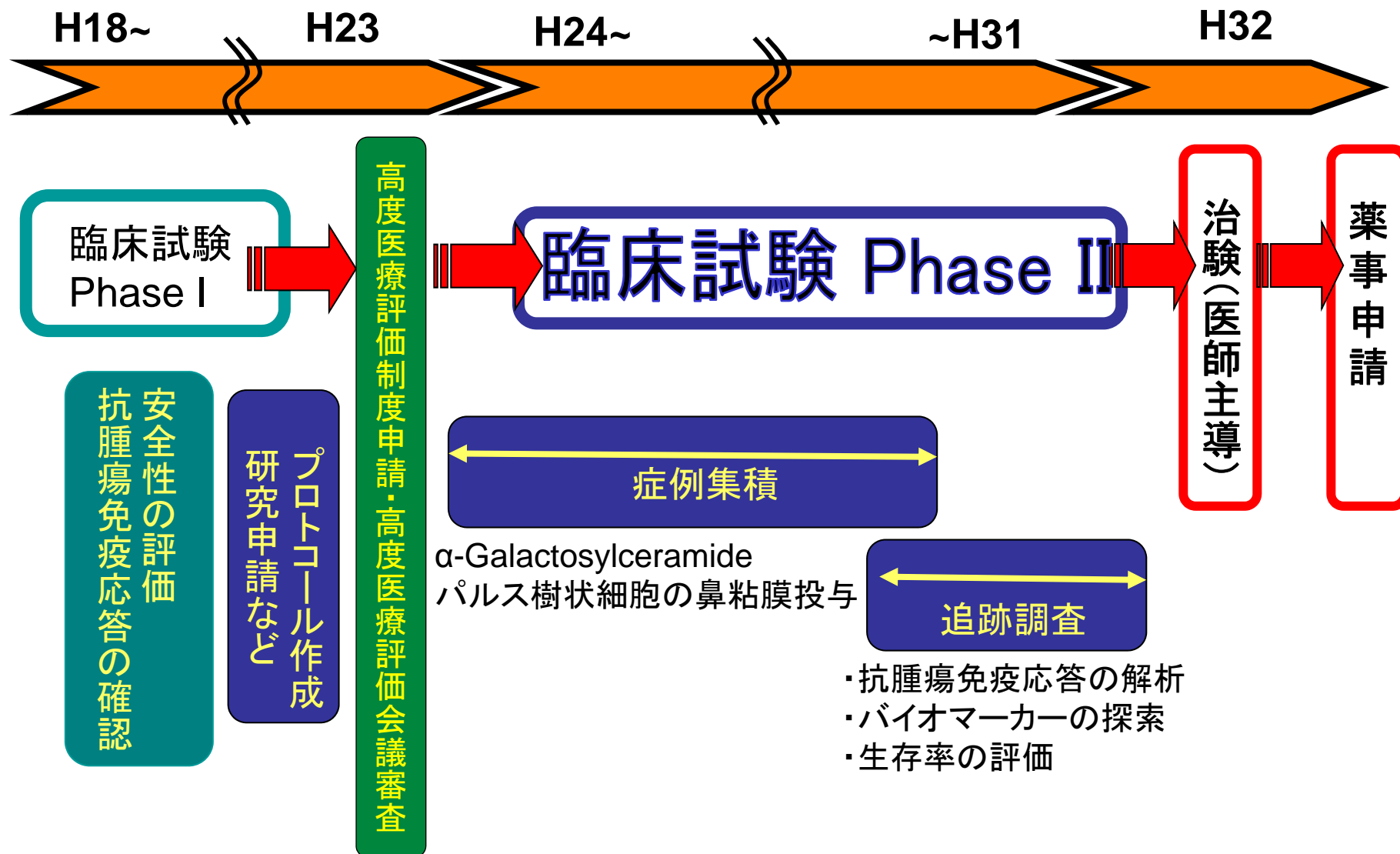
- ① 2年無再発生存率、2年全生存率
- ② 末梢血NKT細胞特異免疫反応評価
- ③ 有害事象頻度と重篤度

予定試験期間：7年間(承認時より)

予定症例数：66例



開発ロードマップ



高度医療の実施期間延長について

[申請医療機関]

名古屋大学医学部附属病院

[高度医療の名称]

【大臣告示 024】パクリタキセル腹腔内反復投与療法 胃切除後の進行性胃がん（腹膜に転移しているもの、腹腔洗浄細胞診が陽性であるもの又はステージⅡ若しくはⅢであって肉眼分類が3型（長径が八センチメートル以上のものに限る。）若しくは4型であるものに限る。）

[適応症]

腹膜転移高リスク進行胃癌(Stage Ⅱ/Ⅲの大型3型・4型胃癌および肉眼型を問わず腹腔内洗浄細胞診陽性の胃癌)および腹膜転移を有する進行胃癌

[実施期間]

平成22年7月1日～平成24年6月30日

[延長を希望する実施期間]

平成26年12月31日まで（2.5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11機関での本年8月2日現在の実施状況は以下の通りです。

実施医療機関	開始日	一次登録	二次登録
名古屋大学医学部附属病院	平成22年7月1日	14	7
近畿大学医学部附属病院	平成23年2月1日	9	2
市立伊丹病院	平成23年2月1日	3	2
慈恵医科大学附属柏病院	平成23年2月1日	17	7
神奈川県立がんセンター	平成23年2月1日	8	8
千葉県立がんセンター	平成23年2月1日	1	1
九州大学医学部附属病院	平成23年2月1日	0	0
金沢医科大学病院	平成24年1月1日	0	0
慈恵医科大学医学部附属病院	平成24年1月1日	0	0
兵庫県立淡路病院	平成24年1月1日	3	1
群馬大学病院	平成24年1月1日	2	2
計		57	30

[実施期間の延長を希望する理由]

平成 22 年 7 月より申請医療機関で症例登録を開始し、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、承認に至る機関が想定より少なく、症例集積に苦戦をしております。本医療技術においては、薬物の投与ルートが保険適応ではないという問題こそありますが、必要とされる技術そのものは高度なものではなく、関心をもつ多くの医療機関が参加可能な臨床試験であると考えております。技術の詳細も標準化され各協力医療機関に周知されており、現在に至るまで臨床上本医療技術に起因すると思われる大きな問題は生じておりません。その一方で、もともと胃癌手術症例の中のごく一部を占めるにすぎない少数の症例しか適格とならない試験であるため、まずは多数の協力医療機関の参加を得て、各協力医療機関が少数しかない適格症例をもれなく登録することによってはじめて目的症例数の集積に至るであろうことは予見できておりました。また実際に開腹しないと登録の可否が決定できないため条件を満たすと思われた 1 次登録例に比し実際に 2 次登録に至るのは約半数の症例という状況になっております。

また、多くの参加希望施設が申請に至るまでに時間を要しており、協力医療機関数が現行数に至った際には既に予定実施期間の 3/4 が経過しておりました。現在、目標症例集積数（80～100 例）にはまだ遠い状態ですが、協力医療機関が増えた平成 23 年 8 月以降は症例集積のペースが目に見えて上昇しております。協力医療機関および参加予定施設でミーティングを行い、現在の症例集積ペースを維持し、さらに今後追加される協力医療機関の申請手続きに要する時間も考慮して、約 2.5 年の追加集積期間で目標症例の集積を完了することができる見通しとの結論に至りました。すなわち、平成 26 年 12 月までの期間延長で本高度医療技術の予定症例数到達に必要な 60 例を集積できる見込みです。本医療技術については、現在適格基準の異なる別の臨床試験が 1 件平行して高度医療評価制度のもとに行われておりますが、当面、他に新たなエビデンスが生まれる見通しはなく、本医療技術および本臨床試験のニーズは変わっておりません。是非、実施期間の延長をお願いしたいと存じます。

[参考：申請準備中または施設用件充足する見込みの医療機関]

- ・愛知県がんセンター
- ・大阪府立急性期総合医療センター
- ・徳島大学医学部附属病院
- ・関西労災病院
- ・広島大学医学部附属病院
- ・NTT 西日本大阪病院
- ・東京労災病院
- ・横浜市立大学医学部附属病院

第3項先進医療に係る取り下げについて

告示番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
10	CT透視ガイド 下経皮的骨腫瘍 ラジオ波焼灼療法	転移性骨腫瘍（既存の治療法により制御不良なものに限る。）又は類骨腫（診断が確定したものに限る。）	適応外 医療機器	H24.9.18	高度医療評価制度として施行していた臨床試験（JIVROSG-0208）が完了したため。（薬事申請予定）	・ラジオ波発生装置 （製品名：Leveen針、RF2000、RF3000）ポストン・サイエンティフィック社 （製品名：Cool-tip針、RFジェネレーターCC-1）radionics社	国立がん研究センター中央病院	<ul style="list-style-type: none"> ・群馬大学医学部附属病院 ・大阪大学医学部附属病院 ・三重大学医学部附属病院 ・旭川厚生病院 ・栃木県立がんセンター ・茨城県立中央病院 ・聖マリアンナ医科大学病院 ・京都第一赤十字病院 ・関西医科大学附属 枚方病院 ・大阪市立大学医学部附属病院 ・岡山大学病院 ・琉球大学医学部附属病院 ・手稲溪仁会病院 ・防衛医科大学校病院 ・がん研究会有明病院 ・静岡県立静岡がんセンター ・愛知県がんセンター 中央病院 ・金沢大学附属病院 ・奈良県立医科大学附属病院 ・国立病院機構四国がんセンター ・高知医療センター ・福岡大学病院 ・敬愛会 中頭病院

高度医療に係る申請書の取り下げについて

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	高度医療評価会議開催日	評価結果	受付日(取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関
11	大腸癌に対するペプチドワクチン療法	切除不能大腸癌	未承認医薬品	H22.4.27(第16回)	条件付き適	H24.8.30	申請した治療レジメンが承認されなかったため。	オンコセラピーサイエンス(株) (腫瘍関連抗原エピソードペプチド) (Incomplete Freund's adjuvant)	山口大学医学部附属病院
24	再発予防を目的とした膀胱癌に対する腫瘍特異的ペプチドワクチン療法	膀胱癌	未承認医薬品	H22.4.27(第16回)	条件付き適	H24.9.10	本新規技術について治験が開始されたため。	腫瘍関連抗原エピソードペプチド オンコセラピーサイエンス(株)	岩手医科大学附属病院
28	再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン(トポテカン)を用いた化学療法	再発小児固形がん(神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫)	未承認医薬品	H22.6.25(第18回)	条件付き適	H24.9.24	小児科学会を通じて行った未承認薬・適応外薬検討会議への要望により、適応外薬塩酸ノギテカン(トポテカン)の再発小児がんに対するの開発要請が行われたため。	塩酸トポテカンもしくは塩酸ノギテカン(製品名:ハイカムチン) 日本化薬株式会社	国立がん研究センター中央病院

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
024	パクリタキセル腹腔内反復投与療法	胃切除後の進行性胃がん（腹膜に転移しているもの、腹腔洗浄細胞診が陽性であるもの又はステージII若しくはIIIであって肉眼型分類が3型（長径が8センチメートル以上のものに限る。）若しくは4型であるものに限る。）	適応外医薬品	H24.9.11	名古屋大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・愛知県立がんセンター中央病院 ・大阪府立急性期・総合医療センター
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	H24.9.11	大阪医科大学附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・岩手医科大学附属病院 ・東京大学医学部附属病院
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	H24.9.11	京都大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター ・社会福祉法人函館厚生院 函館五稜郭病院 ・独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター ・独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター ・独立行政法人 国立がん研究センター東病院 ・東京医科歯科大学医学部附属病院 ・独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 ・杏林大学医学部附属病院 ・国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 ・東京都立駒込病院 ・東京都立多摩総合医療センター ・横浜州市市民病院 ・新潟市民病院 ・信州大学医学部附属病院 ・金沢大学附属病院 ・独立行政法人労働者健康福祉機構 浜松労災病院 ・藤田保健衛生大学病院 ・独立行政法人国立病院機構 京都医療センター ・京都第一赤十字病院 ・大阪市立総合医療センター ・兵庫医科大学病院 ・松江赤十字病院 ・広島市立広島市民病院 ・独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター ・久留米大学病院 ・北九州市立医療センター
035	急性心筋梗塞に対するエボエチンベータ投与療法	急性心筋梗塞（再灌流療法の成功したものに限定。）	適応外医薬品	H24.9.7	大阪大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・国立循環器病研究センター
039	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法	肺がん（扁平上皮肺がん及び小細胞肺がんを除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）	適応外医薬品	H24.9.11	静岡県立静岡がんセンター	<ul style="list-style-type: none"> ・神戸市立医療センター中央市民病院 ・兵庫県立がんセンター

第3項先進医療（高度医療）の削除について

番号	12
高度医療名	胎児胸腔・羊水腔シャントチューブ留置術
適応症	原発性胎児胸水又は肺分画症による続発性胎児胸水（胎児水腫又は羊水過多であって、胸腔穿刺後に速やかな胸水の再貯蓄が認められるもの（妊娠二十週以上三十四週未満のものに限る。）に限る。）
承認状況	未承認医療機器
削除年月日	平成24年7月1日
削除理由	平成23年12月20日付にて、対象となる医療機器（製品名：胎児シャント）が薬事承認を取得し、平成24年7月1日付にて保険収載されるため。
医療機器情報	・胎児胸水排出用シャント（製品名：胎児シャント）八光社
申請医療機関	東京都 国立成育医療センター
協力医療機関	茨城県 筑波大学附属病院 神奈川県 神奈川県立こども医療センター 大阪府 国立循環器病センター 静岡県 聖隷浜松病院 山口県 山口大学医学部附属病院 岐阜県 長良医療センター

先 - 4 (別紙)
24.6.15

中医協 総 - 1
24.6.6

医療機器の保険適用について (平成24年7月収載予定)

区分C1 (新機能)

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均価格との比
①	トライタニウム 寛骨臼カップシステム	日本ストライカー株式会社	189,000 円	類似機能区分 比較方式	改良加算(へ)5%	1.00

区分C2 (新機能・新技術)

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均価格との比
①	胎児シャント	株式会社 八光	特定保険医療材料としては設定せず、 新規技術料にて評価する		なし	なし
②	PillCam パテンシーカプセル	ギブン・イメージング 株式会社	特定保険医療材料としては設定せず、 新規技術料にて評価する		なし	なし

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 胎児シャント
 保険適用希望企業 株式会社 八光

決定区分	主な使用目的
C 2 (新機能・新技術)	本品は、胎児の胸水を母体の羊水腔に持続的に排出することを目的として留置するシャントチューブとその付属品から構成される製品である。

○ 保険償還価格

	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	暫定価格
胎児シャント	特定保険医療材料としては設定せず、新規技術料にて評価する。		なし	なし

[参考]

○ 企業希望価格

	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	暫定価格
胎児シャント	220,000 円	原価計算方式	なし	なし

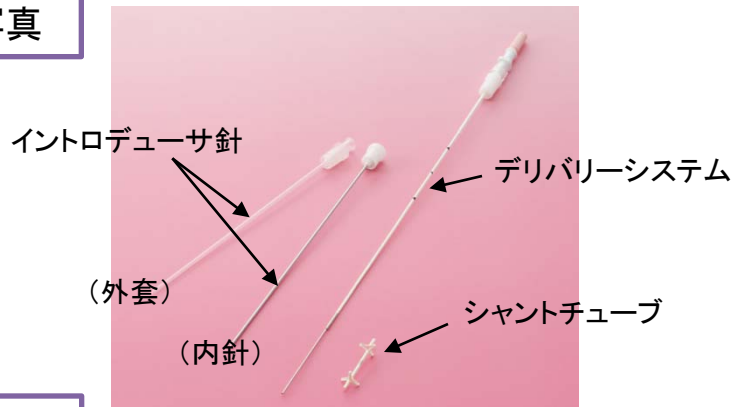
○ 諸外国におけるリストプライス

アメリカ合衆国	連合王国	ドイツ
販売実績なし	販売実績なし	販売実績なし
フランス	オーストラリア	外国平均価格
販売実績なし	販売実績なし	なし

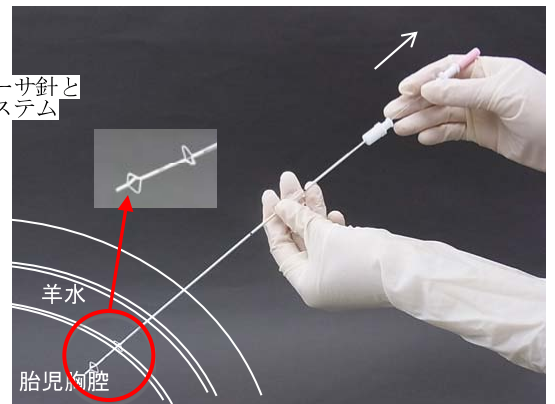
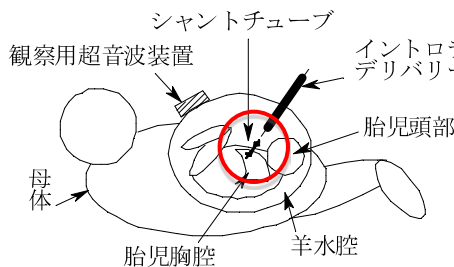
製品概要

1 販売名	胎児シャント
2 希望業者	株式会社 八光
3 使用目的	本品は、胎児の胸水を母体の羊水腔に持続的に排出することを目的として留置するシャントチューブとその付属品から構成される製品である。

本品写真



使用方法



4 構造・原理

- ①イントロデューサ針を経皮的に胎児胸腔まで穿刺
- ②内針を抜去し、残った外套内腔にシャントチューブ及びデリバリーシステムを挿入。
- ③シャントチューブを胎児胸腔から母体羊水腔にかけて留置し、デリバリーシステム等を抜去する。

本品の臨床上的有用性

海外文献

Primary Fetal Hydrothorax: A Literature Review and Proposed Antenatal Clinical Strategy. Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM Fetal Diagn Ther, 1998 Nov-Dec; 13(6):325-33

(64文献をレビューし、出生前に発見された胎児胸水への臨床的治療戦略を提案)

水腫有無	TC療法後の生存率 (n=29)	シャント術後の生存率 (n=80)	無治療での生存率 (n=85)
水腫あり%	10% (2症例/19症例)	66.6% (42症例/63症例)	23.5% (4症例/17症例)
水腫なし%	60% (6症例/10症例)	100% (17症例/17症例)	21.3% (10症例/48症例)

()内は症例数 ・本製品以外の医療機器を使用

国内文献

日本胎児治療学会が 2002～2006 年に実施した後ろ向き実績調査結果

	TC療法後の生存率	シャント術後の生存率	無治療での生存率
合計	-----	59% (42症例/71症例)	-----

()内は症例数。合計:水腫あり+水腫なし。本製品を使用。有意差検定は行っていない。

TC療法:
一時的胸
腔穿刺術

先進医療制度の見直しについて

- 平成24年10月1日より、先進医療の対象となる医療技術は、先進医療 A 又は先進医療 B に分類されるため、現行の第二項先進医療及び第三項先進医療として実施している医療技術について、先進医療 A 又は先進医療 B への振り分け等が必要になる。
- まず、「現行の第二項先進医療及び第三項先進医療の平成24年10月1日以降の運用方法（案）」（別紙1）のとおり、今後の具体的な運用方法について、とりまとめることとする。
- 第二項先進医療及び第三項先進医療として実施している医療技術を、実際に先進医療 A 又は先進医療 B へ振り分ける際等に必要となる分類の考え方については、「新たな先進医療制度における先進医療 A 及び先進医療 B の分類に係る考え方について（案）」（別紙2）に基づき、平成24年10月1日以降の先進医療会議でとりまとめることとする。

現行の第二項先進医療及び第三項先進医療の各医療技術の 平成24年10月1日以降の運用方法(案)

平成24年10月1日より、先進医療の対象となる医療技術は、先進医療A又は先進医療Bに分類されることとなるため、下記のような取り扱いとする。

1. 平成24年9月30日時点で、現行の第二項先進医療として取り扱っている各医療技術についての運用方法

(1) 「新たな先進医療制度における先進医療A及び先進医療Bの分類に係る考え方(案)」(別紙2)を踏まえ、先進医療A又は先進医療Bへの振り分けを実施する。
(平成24年10月1日以降、速やかに実施する。)

A. 現行の第二項先進医療のうち、先進医療Aに分類すべきと評価された技術

(2) 振り分け後より先進医療Aとして実施する。

B. 現行の第二項先進医療のうち、先進医療Bに分類すべきと評価された技術(別添参照)

(2) 振り分け後より、暫定的に先進医療Aとして実施する。ただし、振り分け後～平成28年3月31日を移行期間として設定する。

(3) 実施医療機関は、移行期間内に先進医療Bとして改めて申請するものとする。

(4) 移行期間内に先進医療Bとして試験実施計画書等の科学的評価を終了していない技術(先進医療Bに移行できなかった技術)は、先進医療から削除することとする。

2. 平成24年9月30日までに現行の第二項先進医療としての届出があり、10月1日以降に新規技術として実施することとなる医療技術の取り扱い

- 先進医療会議で科学的評価を行う際に、先進医療 A 又は先進医療 B に振り分けを行う。
- 運用方法については、1. に沿って行うこととする。

3. 平成24年9月30日時点で、現行の第三項先進医療として取り扱っている各医療技術についての運用方法

(1) 「新たな先進医療制度における先進医療 A 及び先進医療 B の分類に係る考え方(案)」(別紙2)を踏まえ、先進医療 A 又は先進医療 B への振り分けを実施する。
(平成24年10月1日以降、速やかに実施する。)

A. 現行の第三項先進医療のうち先進医療 A に分類すべきと評価された技術

(2) 振り分け後より先進医療 A として実施する。

B. 現行の第三項先進医療のうち先進医療 B に分類すべきと評価された技術

(2) 振り分け後より先進医療 B として実施する。

4. 平成24年9月30日までに現行の第三項先進医療としての届出があり、10月1日以降に新規技術として実施することとなる医療技術の取り扱い

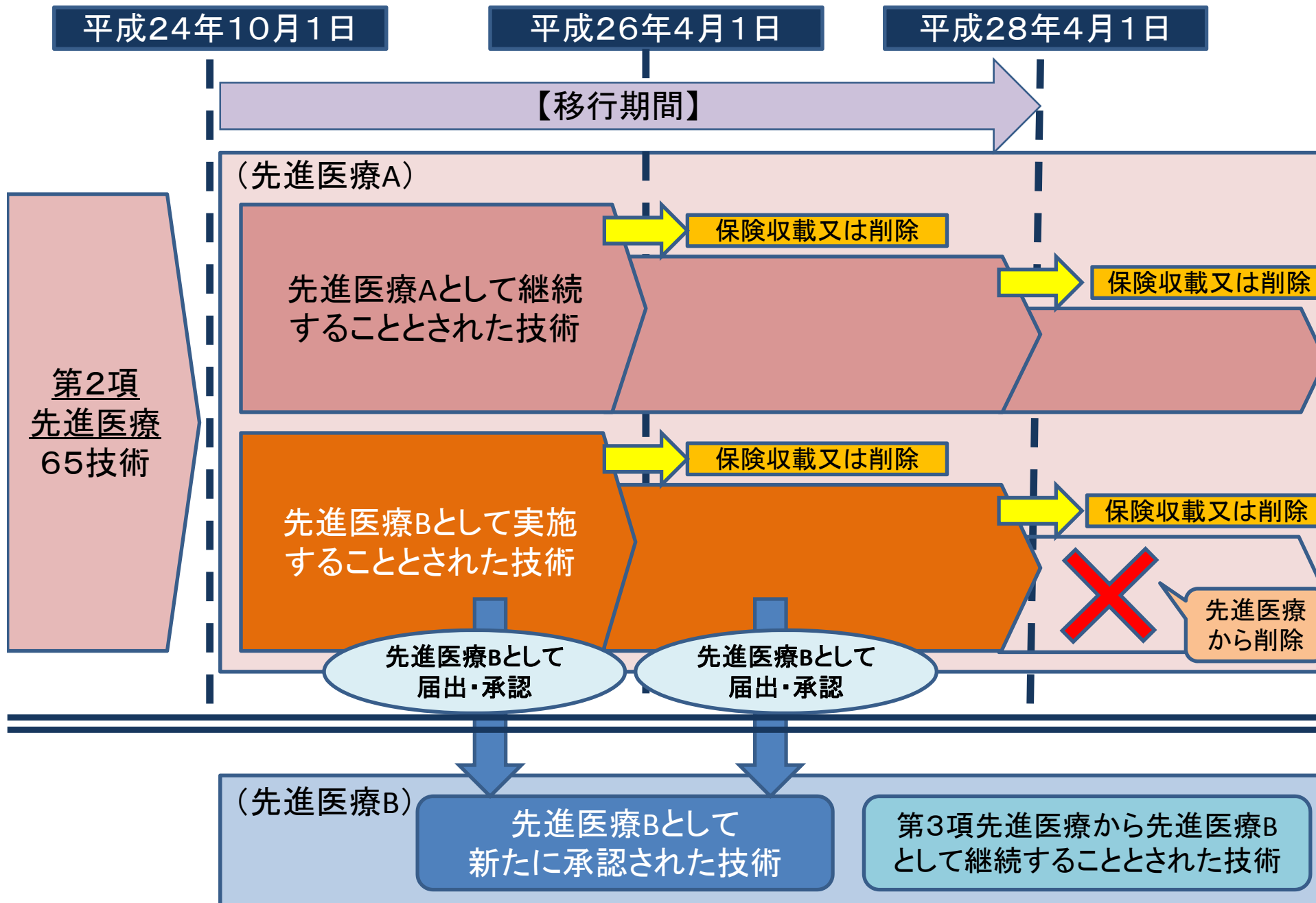
- 先進医療会議で科学的評価を行う際に、先進医療 A 又は先進医療 B に振り分けを行う。
- 運用方法については、3. に沿って行うこととする。

5. 当面のスケジュール

- 9月26日(水) 第34回高度医療評価会議
- 9月27日(木) 第68回先進医療専門家会議
 - ・現行の第二項先進医療及び第三項先進医療の平成24年10月1日以降の運用方法を決定
- 10月1日(月)
 - ・新たな先進医療制度の開始
- 10月下旬 第1回先進医療会議、第1回先進医療技術審査部会
 - ・新たな先進医療制度における先進医療A及び先進医療Bの分類に係る考え方を決定
- 10月会議終了後
 - ・先進医療A又は先進医療Bへの振り分けの事務局案を作成。
- 11月 第2回先進医療会議、第2回先進医療技術審査部会
 - ・先進医療A又は先進医療Bへの振り分け案を報告し、決定する。

現行の第2項先進医療の技術の平成24年10月1日以降の運用方法

(別 添)



新たな先進医療制度における先進医療 A 及び先進医療 B の 分類に係る考え方について (案)

- 「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及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」(平成24年7月31日付医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号)においては、先進医療Aについては、下記の1又は2に掲げるもの、先進医療Bについては、下記の3又は4に掲げるものとされている。

「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及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」(平成24年7月31日付医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号) (抄)

第2

- 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)
- 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
 - (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
 - (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
- 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。)
- 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。

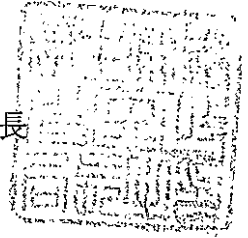
- 特に、上記4における、「当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの」については、具体的にどのような技術が該当するのか、わかりやすく整理する必要がある、平成24年10月1日以降の先進医療会議で決定することとする。

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られる場合には、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。

平成24年9月26日

医政発0731第2号

薬食発0731第2号

保発0731第7号

平成24年7月31日

各都道府県知事 殿

地方厚生（支）局長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

日本製薬工業協会会長 殿

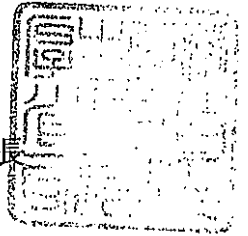
日本医療機器産業連合会会長 殿

独立行政法人国立高度専門医療研究センター理事長 殿

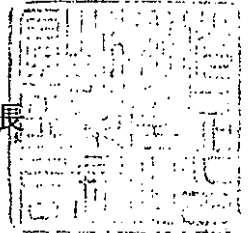
独立行政法人国立病院機構理事長 殿

文部科学省高等教育局医学教育課長 殿

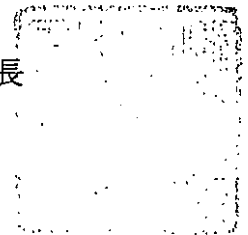
厚生労働省医政局長



厚生労働省医薬食品局長



厚生労働省保険局長



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及び先進医療に係る届出等の取扱いについて

先進医療に係る実施上の留意事項や届出等の取扱いについては、「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及び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日保医発第0331003号。以下「先進医療通知

」という。)及び「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。以下「高度医療通知」という。)において示しているところである。今般、これまでの先進医療専門家会議等における構成員等からの問題提起、新成長戦略(平成22年6月18日閣議決定)、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)等を受けての中央社会保険医療協議会における検討結果及びこれを踏まえた先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における検討結果等を受けて、先進医療に係る実施上の留意事項や届出等の取扱いについて下記のとおりとし、平成24年10月1日より適用することとしたので、その取扱いに遺漏のないよう関係者等に対し、周知徹底を図られたい。なお、先進医療通知及び高度医療通知は、平成24年9月30日限り廃止する。

記

第1 先進医療に係る基本的な考え方

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(以下「未承認等」という。)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法・用量、又は効能・効果、性能等(以下「適応外」という。)を目的とした使用を伴う先進的な医療技術

また、先進医療は、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号において、健康保険法(大正11年法律第70号)第63条第2項第3号に掲げる評価療養とされ、将来的な保険導入のための評価を行うものとして位置付けられており、実施保険医療機関から定期的に報告を求めることとしている。

第2 先進医療の対象となる医療技術の分類

先進医療の対象となる医療技術については、以下のとおり分類する。

- 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。）
- 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
 - （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
 - （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
- 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。）
- 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。

第3 先進医療告示第2各号に掲げる先進医療に係る実施上の留意事項、届出等の取扱い

1 実施上の留意事項

厚生労働大臣の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。）第2各号に掲げる先進医療（以下「先進医療A」という。）については、以下の点に留意すること。

- （1） 取り扱う医療技術は、第2の1又は2に掲げるものであること。
- （2） 保険医療機関において実施することとし、原則として、先進医療の一部を当該保険医療機関以外の場で実施することは認められないこと。
- （3） 実施に当たり責任を有し、主として当該療養を実施する医師（以下「実施責任医師」という。）は、当該療養を実施する診療科において常勤の医師であること。
- （4） 実施するに当たっては、当該先進医療に係る施設基準に適合する体制で行うこと。
- （5） 先進医療告示第2各号に掲げる施設基準の細則は次のとおりである。
 - ① 実施責任医師は、実施診療科に現に所属していること。なお、実施診療科における責任者は、実施責任医師の要件を満たしていなくても差し支えない。
 - ② 医師に関する経験年数及び経験症例数については、現に当該医師が所属

している保険医療機関以外の医療機関における経験を含めたものであること。

- ③ 倫理審査委員会については、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）第1の3(16)に規定する「倫理審査委員会」に準ずるものであること。
- ④ 遺伝カウンセリングについては、遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」に則した遺伝カウンセリングであること。

第2第44号(2)①及び②の要件については、うつ症状に関する適切な鑑別診断を実施できる体制を有していることを担保するために設けられたものであり、精神科又は心療内科の常勤医師が1名以上配置されており、かつ、神経内科又は脳神経外科の常勤医師が1名以上配置されていることを求めるものであること。

2 新規技術に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

新規技術について、先進医療Aとして保険診療との併用を希望する保険医療機関の開設者は、別紙1の様式第1-1号による先進医療実施届出書（厚生労働大臣あて。正本1通及び副本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を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

また、提出の際には、別紙1の様式第1-2号による新規施設届出書（地方厚生（支）局長あて。正本1通及び副本1通（添付書類を含む。以下同じ。））を同封すること。

(2) 届出書の添付書類

- ① 先進医療実施届出書については、別紙1の様式第2号から第9号までによる書類を添付するとともに、以下の書類についても添付すること。
 - ア 実施計画書
 - イ 同意・説明文書
 - ウ 医療技術の概要図（1枚程度）
 - エ 薬事承認又は保険収載までのロードマップ
 - オ 倫理審査委員会の開催要項
- ② 新規施設届出書については、別紙1の様式第3号、第5号、第7-1号、第7-2号、第8-1号、第8-2号による書類を添付すること。また、先進医療実施届出書に倫理審査委員会の開催要綱を添付する場合には、新規施設届出書にも当該開催要綱を添付すること。

(3) 先進医療実施届出書の添付文献

① 先進医療実施届出書には、次の文献を添付すること。

- ア 先進医療の内容を論述した論文（実施結果の分析について言及しているものに限る。）1本以上
- イ 先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文（著者自らの研究結果に基づく論文をいう。）1本以上
- ウ 先進医療実施届出書を提出する保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書（実施結果の評価について言及しているものに限る。）1本以上

② 添付文献に関する留意事項

- ア 添付文献については、当該技術が個人的な研究段階ではなく、学会等で評価されているものであることを示すものでなければならないこと。
このため、査読のある雑誌に掲載された原著論文であることが望ましい。
- イ 先進医療の内容を論述した論文及び先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文については、教科書の抜粋、学会抄録及び研究費の報告書は認められないこと。
- ウ 論文に示された技術は、当該技術と同一の内容でなければならないこと。

(4) 届出書提出後の手続

- ① 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。
- ② 地方厚生（支）局長は、提出された新規技術に係る科学的評価の結果が「適」であって、届出書を提出した保険医療機関が当該新規技術について設定された施設基準に適合している場合には、当該新規技術が先進医療告示に規定された日に新規施設届出書を受理したものとし、届出書を提出した保険医療機関に対して文書により受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写し及び新規施設届出書の副本1通を厚生労働省保険局医療課に送付すること。
- ③ 当該通知を受けた保険医療機関は、地方厚生（支）局長が新規施設届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より、当該新規技術について保険診療と併用できるものとする。
- ④ 提出された新規技術に係る科学的評価の結果が「適」であっても、届出

書を提出した保険医療機関が当該新規技術について設定された施設基準に適合していない場合には、地方厚生（支）局長は、適合していない旨を当該保険医療機関に対して文書により速やかに通知すること。

- 3 先進医療告示において既に規定されている先進医療（以下「既評価技術」という。）の適応症の変更に係る手続
「2 新規技術に係る手続」と同様に取り扱うこと。

- 4 既評価技術（検体検査に係る技術に限る。）の新規共同実施に係る手続
対象技術については、各先進医療に係る施設基準に適合している保険医療機関において当該先進医療に関する医療技術のすべてを実施することを原則としているが（1の（2））、検体検査に係る医療技術については、例外的に、あらかじめ連携した保険医療機関間で業務委託契約を締結することにより、複数の保険医療機関において共同で実施をすることができるものとする。

以下、既評価技術を従前より実施し、かつ、当該技術に係る業務受託に同意した保険医療機関を「受託側医療機関」といい、受託側医療機関との共同実施を希望する保険医療機関を「委託側医療機関」という。

（1）委託側医療機関による手続

委託側医療機関の開設者は、別紙2の様式第1-1号による委託側新規共同実施届出書（厚生労働大臣あて。正本1通及び副本9通（添付書類を含む。））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。

また、提出の際には、別紙2の様式第1-2号による委託側新規共同実施施設届出書（地方厚生（支）局長あて。正本1通及び副本1通（添付書類を含む。））を同封すること。

（2）委託側医療機関が提出する届出書の添付書類

- ① 委託側新規共同実施届出書については、別紙2の様式第2号から第11-2号までによる書類を添付するとともに、以下の書類についても添付すること。

ア 実施計画書

イ 同意・説明文書

ウ 医療技術の概要図（1枚程度）

エ 薬事承認又は保険収載までのロードマップ

オ 倫理審査委員会の開催要項

- ② 委託側新規共同実施施設届出書については、別紙2の様式第3号、第5

号、第6-1号、第6-2号、第7-1号、第7-2号、第8号、第9号、第10-1号、第10-2による書類を添付すること。また、倫理審査委員会の開催要綱も併せて添付すること。

(3) 受託側医療機関による手続

委託側新規共同実施届出書を提出する委託側医療機関と共同実施を予定している受託側医療機関の開設者は、別紙2の様式第1-3号による受託側新規共同実施施設届出書（正本1通及び副本1通（添付書類を含む。））を地方厚生（支）局長に提出すること。

(4) 受託側医療機関が提出する届出書の添付書類

受託側新規共同実施施設届出書には、共同実施を予定している委託側医療機関が提出する届出書の添付書類のうち別紙2の様式第9号による書類に添付すべき書類（委託業務の実施方法について委託側及び受託側医療機関で取り交わした文書）を添付すること。

(5) 届出書提出後の手続

① 提出された新規共同実施の医療技術については、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、届出書を提出した委託側医療機関及び受託側医療機関にその結果を速やかに通知すること。

② 地方厚生（支）局長は、提出された新規共同実施の医療技術に係る科学的評価の結果が「適」であって、届出書を提出した委託側医療機関が当該医療技術について設定された委託側医療機関の施設基準に適合している場合には、当該施設基準が先進医療告示に規定された日に委託側新規共同実施施設届出書を受理したものとし、届出書を提出した委託側医療機関に対して文書により受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写し及び委託側新規共同実施施設届出書の副本1通を厚生労働省保険局医療課に送付すること。

③ 当該通知を受けた委託側医療機関は、地方厚生（支）局長が委託側新規共同実施施設届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より、当該医療技術について共同実施により保険診療と併用できるものとする。

④ 提出された新規共同実施の医療技術に係る科学的評価の結果が「適」であっても、届出書を提出した委託側医療機関が当該医療技術について設定された委託側医療機関の施設基準に適合していない場合には、地方厚生（支）局長は、適合していない旨を当該委託側医療機関に対して文書により速やかに通知すること。

- ⑤ 地方厚生（支）局長は、提出された新規共同実施の医療技術に係る科学的評価の結果が「適」であって、届出書を提出した受託側医療機関が当該医療技術について設定された受託側医療機関の施設基準に適合している場合には、当該医療技術が先進医療告示に規定された日に受理したのとし、届出書を提出した受託側医療機関に対して文書により受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写し及び受託側新規共同実施施設届出書の副本1通を厚生労働省保険局医療課に送付すること。
- ⑥ 当該通知を受けた受託側医療機関は、地方厚生（支）局長が受託側新規共同実施施設届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より、当該医療技術に係る業務の受託を開始できるものとする。
- ⑦ 提出された新規共同実施の医療技術に係る科学的評価の結果が「適」であっても、届出書を提出した受託側医療機関が当該医療技術について設定された受託側医療機関の施設基準に適合していない場合には、地方厚生（支）局長は、適合していない旨を当該受託側医療機関に対して文書により速やかに通知すること。

5 既評価技術の実施に係る手続

(1) 既評価技術施設届出書の提出

既評価技術について保険診療との併用を希望する保険医療機関の開設者は、別紙3の様式第1号による既評価技術施設届出書（正本1通及び副本1通（添付書類を含む。））を当該保険医療機関の所在地の地方厚生（支）局長に提出すること。

なお、受託側医療機関との共同実施による既評価技術の保険診療との併用を希望する場合には、既評価技術施設届出書に代えて、別紙4の様式第1号による委託側共同実施施設届出書（正本1通及び副本1通（添付書類を含む。））を提出すること。

また、共同実施による既評価技術の保険診療との併用を希望する受託側医療機関の開設者は、別紙4の様式第1-2号による受託側共同実施施設届出書（正本1通及び副本1通（添付書類を含む。））を提出すること。

(2) 届出書の添付書類

- ① 既評価技術施設届出書については、別紙3の様式第2号から第5-2号までによる書類を添付すること。また、倫理審査委員会の開催要綱も併せて添付すること。
- ② 委託側共同実施施設届出書については、別紙4の様式第2号から第8-

2号までによる書類を添付すること。また、倫理審査委員会の開催要綱も併せて添付すること。

- ③ 受託側共同実施施設届出書には、共同実施を予定している委託側医療機関が提出する届出書の添付書類のうち別紙4の様式第7号による書類に添付すべき書類（委託業務の実施方法について委託側及び受託側医療機関で取り交わした文書）を添付すること。

(3) 届出書提出後の手続

- ① 地方厚生（支）局長は、届出書の提出があった場合には、当該届出書の記載事項及び当該届出書を提出した保険医療機関が保険診療との併用を希望する先進医療に係る施設基準に適合していることを確認した上で、届出書を受理することとし、届出書を提出した保険医療機関に対して文書により受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写し及び当該届出書の副本1通を厚生労働省保険局医療課に送付する。
- ② 当該通知を受けた保険医療機関は、地方厚生（支）局長が当該届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より当該既評価技術について保険診療と併用できるものとする。

6 届出書の取下げに係る手続

- (1) 保険医療機関が先進医療実施届出書又は委託側新規共同実施届出書を提出後、先進医療会議における科学的評価が行われるまでの間に、何らかの理由により届出書を取り下げる場合には、別紙5の様式第1号による書類を、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。
- (2) 保険医療機関が新規施設届出書、委託側新規共同実施施設届出書、受託側新規共同実施施設届出書、既評価技術施設届出書、委託側共同実施施設届出書又は受託側共同実施施設届出書を提出後に、何らかの理由により届出書を取り下げる場合には、別紙5の様式第2号による書類を、当該保険医療機関の所在地を管轄する地方厚生（支）局長に提出すること。

また、先進医療の実施体制に変更が生じ、当該先進医療に係る施設基準を満たさなくなった場合においても、別紙5の様式第2号により地方厚生（支）局長に提出すること。

7 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

既に届出書が受理されている保険医療機関において、届け出ている先進医療について次に掲げる事項に変更が生じた場合には、別紙6の様式による書類を用い

て、変更する旨の届出を前記5に準じて行うこと。

- (1) 先進医療の実施体制
- (2) 使用する医療機器又は医薬品
- (3) 先進医療に係る費用

なお、届出に係る添付書類、添付文献及び提出部数については、次のとおりであること。

変更届出の事由	添付書類	添付文献	提出部数
実施体制の変更	別紙3の様式第3-1号又は別紙4の様式第3-1号 別紙3の様式第3-2号又は別紙4の様式第3-2号	不要	正本1通 副本1通
使用する医療機器又は医薬品の変更	別紙3の様式第4号又は別紙4の様式第4号 別紙3の様式第5-1号又は別紙4の様式第5-1号 別紙3の様式第5-2号又は別紙4の様式第5-2号	医療機器の説明書、医薬品の添付文書	正本1通 副本1通
先進医療に係る費用の変更	別紙3の様式第5-1号又は別紙4の様式第5-1号 別紙3の様式第5-2号又は別紙4の様式第5-2号	不要	正本1通 副本1通
共同実施の内容・方法は実施体制に係る変更	別紙4の様式第6号、様式第7号及び様式第8号	不要	正本1通 副本1通

8 先進医療の実績報告等

(1) 定期報告

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。

なお、保険医療機関が実施している先進医療が当該年4月1日以降保険導入された場合又は削除された場合には、前年の7月1日から当該年3月31日までの間の実績について、当該年5月末までに地方厚生（支）局長に報告すること。

また、新規施設届出書、委託側新規共同実施施設届出書、受託側新規共同実施施設届出書、既評価技術施設届出書、委託側共同実施施設届出書又は受託側共同実施施設届出書を提出後に届出書を取り下げた場合、又は、当該届出に係る先進医療の取消しがあった場合には、当該年7月1日（取下げ又は取消しが1月1日から6月30日までの間に行われた場合にあっては、前年の7月1日）から取下げ又は取消しまでの間の実績について、遅滞なく地方厚生（支）局長に報告すること。

地方厚生（支）局長は、当該定期報告について速やかに厚生労働大臣に報告すること。

（2） 先進医療ごとの施設基準に基づく実績報告

保険医療機関が実施する先進医療の施設基準として、別途の実績報告が定められている場合は、当該基準に従い、別紙7の様式第1号及び第2号（様式第2号を用いて報告する症例については、（3）の安全性報告において報告がなされたものを除く。）を用いて、当該保険医療機関の所在地を管轄する地方厚生（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。

（3） 安全性報告

先進医療の実施に伴う重篤な有害事象及び不具合（以下「重篤な有害事象等」という。）により、次に掲げる症例（①又は②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①又は②に掲げる期日までに別紙7の様式第2号により地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告すること。

① 死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より7日以内に届け出ること。

② 次に掲げる症例（①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実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より15日以内に届け出ること。

ア 重篤な有害事象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、重篤な有害事象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、重篤な有害事象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、重篤な有害事象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永続的または顕著な障害・機能不全に陥る症例（先天異常を来すもの、機器の不具合を含む）

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

、①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重篤な有害事象等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。

(4) 健康危険情報に関する報告（（3）安全性報告で報告しているものは除く。）

先進医療を実施している保険医療機関は、国内外を問わず、自ら実施する先進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、別紙7の様式第3号により、直ちに地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告すること。

9 先進医療の取消しに係る手続

地方厚生（支）局長は、既評価技術について、厚生労働大臣から取り消す旨の通知を受けた場合は、当該既評価技術に係る届出を行っている保険医療機関に対して文書によりその旨を速やかに通知すること。なお、保険医療機関への通知に当たっては、先進医療告示から当該既評価技術に係る規定が取り消された日から、保険診療との併用ができない旨を併せて通知すること。

10 先進医療において使用される未承認等又は適応外使用の医薬品等について薬事承認があった場合の取扱い

先進医療A（第2の2に該当する場合に限る。）において使用される医薬品・医療機器のすべてについて薬事法上の承認等が得られた結果、当該技術が保険適用の対象となる場合には、当該先進医療について、先進医療告示から取り消すものとする。

11 その他

上記の各届出書等の提出に当たっては、別添の「先進医療に係る届出書等の記載要領等について」を参考にすること。

第4 先進医療告示第3各号に掲げる先進医療に係る実施上の留意事項、届出等の取扱い

1 実施上の留意事項

先進医療告示第3各号に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）につ

いては、以下の点に留意すること。

(1) 取り扱う医療技術は、第2の3又は4に掲げるものであること。

(2) 次の①から⑤までの要件を満たす保険医療機関において実施すること。

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実施に当たり必要な次のア及びイの体制を有する保険医療機関であること。なお、その具体的な内容については、先進医療会議において、医療技術ごとに要件を設定する。

ア 緊急時の対応が可能な体制を有すること。

イ 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等については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）に適合する実施体制を有する等、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 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 実施医療機関の開設者は、院内で行われる全ての先進医療B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。

⑤ 臨床研究のデータの信頼性確保のため、次の体制の確保に努めていること。

ア データマネジメント体制

イ 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

(3) 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。

① 国内外の使用実績、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 試験計画が、次の内容をすべて満たすこと。

ア 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。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。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術等については、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等、医療技術に応じた指針に適合していること。

- イ 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、重篤な有害事象等の可能性、費用等について、事前に患者及びその家族に説明し文書により同意を得ること。
- ウ 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、実施する医師が管理されていること。
- エ 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であること。
- オ 多施設共同研究の場合は、先進医療Bに係る協力を行う医療機関（以下「協力医療機関」という。）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。

2 新規技術に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

新規技術について、先進医療Bとして保険診療との併用を希望する保険医療機関（以下「申請医療機関」という。）の開設者は、別紙1の様式第1-1号による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。

ただし、多施設共同研究を行う場合、申請医療機関の開設者は、協力医療機関分もとりまとめの上、提出すること。

(2) 届出書の添付書類

別紙1の様式第2号から様式第9号を添付するとともに、以下の書類についても添付すること。

- ① 文献情報に記載した全ての原文及び和訳概要
- ② 試験実施計画書
- ③ 同意・説明文書
- ④ 医療技術の概要図（1枚程度）
- ⑤ 薬事承認又は保険収載までのロードマップ
- ⑥ 症例報告書（CRF）
- ⑦ 医薬品・医療機器の概要書
- ⑧ 倫理審査委員会の開催要綱

(3) 届出書提出後の手続

- ① 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、厚生労働省保険局医療課から送付される届出書の正本をも

- とに、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。
- ② 地方厚生（支）局長は、提出された新規技術に係る科学的評価の結果が「適」である場合には、当該新規技術が先進医療告示に規定された日に先進医療実施届出書を受理したものとし、届出書を提出した保険医療機関に対して文書により受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写しを厚生労働省保険局医療課に送付すること。
 - ③ 当該通知を受けた保険医療機関は、地方厚生（支）局長が先進医療実施届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より、当該新規技術について保険診療と併用できるものとする。

3 既評価技術の実施に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

既評価技術について保険診療との併用を希望する保険医療機関の開設者は、別紙1の様式第1-1号による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。））を、申請医療機関の開設者に提出し、当該申請医療機関の開設者は、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。

(2) 届出書の添付書類

別紙1の様式第2号、第4号、第6号、第7-1号、第7-2号、第8-1号、第8-2号、第9号及び倫理審査委員会の開催要項を添付すること。

(3) 届出書提出後の手続

- ① 既評価技術については、当該届出書を提出した保険医療機関が先進医療Bを実施する医療機関として認められた場合に、先進医療実施届出書を受理したものとする。
- ② 届出書を受理した旨の通知を受けた地方厚生（支）局長は、厚生労働省保険局医療課から送付される届出書をもとに、届出書を提出した保険医療機関宛に対して文書により受理した旨を速やかに通知すること。
- ③ 当該通知を受けた保険医療機関は、厚生労働大臣が当該届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より当該既評価技術について保険診療と併用できるものとする。

4 届出書の取下げに係る手続

先進医療実施届出書を提出後に、何らかの理由により届出書を取り下げる場合には、先進医療Bを実施しないこととなる日の60日前までに、別紙5の様式第1

号（添付書類を含む。）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。

5 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

既に届出書が受理されている保険医療機関において、届け出ている事項に変更が生じた場合には、別紙6の様式第1号（添付書類を含む。）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。

なお、次に掲げる事項に変更が生じた場合には、別紙6の様式第2号（添付書類を含む。）を、届出書を提出した保険医療機関の所在地を管轄する地方厚生（支）局長に送付するものとする。

- (1) 先進医療の実施責任者
- (2) 先進医療に係る費用

6 先進医療において使用される未承認等又は適応外使用の医薬品若しくは医療機器について薬事承認があった場合の取扱い

(1) 先進医療B（第2の3に該当する場合に限る。）において使用される医薬品・医療機器のすべてについて、薬事法上の承認等が得られた結果、当該先進医療が先進医療Bの対象ではなくなる場合であって、引き続き先進医療Aとして継続することが適当な場合には、当該先進医療について先進医療会議において科学的評価を行い、先進医療Aとして施設基準を設定することとする。この場合において、当該先進医療を実施していた保険医療機関については、第3に規定されている手続は要しないが、先進医療会議における科学的評価を適切に行うことを目的として、書類等について当該保険医療機関に対し適宜提出を求める場合があるので、留意すること。

(2) 先進医療B（第2の3に該当する場合に限る。）において使用される医薬品・医療機器のすべてについて薬事法上の承認等が得られた結果、当該技術が保険適用の対象となる場合には、当該先進医療について、先進医療告示から取り消すものとする。

7 先進医療の定期・総括報告、立ち入り調査等

(1) 実績の公表

先進医療Bを実施している医療機関（以下「実施医療機関」という。）は、先進医療Bに係る実施状況等について公表すること。なお、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の実績の公表方法を準用すること。

(2) 定期報告

定期報告については、第3の8の(1)の例によること。

(3) 実績報告

先進医療会議等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、求められた試験期間又は症例数に達した場合、速やかに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。

(4) 総括報告

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。

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。

(5) 安全性報告

安全性報告については、第3の8の(3)の例によること。

(6) 健康危険情報に関する報告

健康危険情報に関する報告については、第3の8の(4)の例によること。

(7) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

第2の2又は3に該当する先進医療に係る医薬品・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及び厚生労働省保険局長に報告すること。

(8) 立入調査

実施医療機関は、試験実施中の試験実施計画書、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立入調査等に応じること。

(9) 説明責任

実施医療機関は、先進医療Bの個別の医療技術に関する説明責任は、実施医療機関にあるものとし、当該実施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。

(10) その他

厚生労働省からの指示等があった場合には、実施医療機関は、当該指示等に従うこと。

8 先進医療技術審査部会による技術的妥当性、試験実施計画等の審査等

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評価を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。

9 実施後の取扱い

先進医療会議等においては、実施医療機関からの報告等に基づき、計画の実施状況、試験結果等について検討を行う。実施医療機関は、先進医療会議等における当該試験結果等の検討を踏まえた新たな試験計画に基づく先進医療B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日付研発第4号厚生労働省医政局研究開発振興課長、医薬審発第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、先進医療会議等における検討の結果、当該先進医療Bの実施が不相当と判断された場合には、先進医療告示から取り消すものとする。

10 取消しに係る手続

地方厚生（支）局長は、厚生労働大臣から先進医療Bを先進医療告示から取り消す旨の通知を受けた場合は、当該先進医療Bに係る届出を行っている保険医療機関に対して文書によりその旨を速やかに通知すること。なお、保険医療機関への通知に当たっては、先進医療告示から取り消された日から、保険診療との併用ができない旨を併せて通知すること。

11 未承認若しくは適応外の医薬品又は医療機器を用いる医療技術に係る留意事項

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。

12 その他

上記の各届出書等の提出に当たっては、別添の「先進医療に係る届出書等の記載要領等について」を参考にすること。

第5 先進医療実施届出書の提出に係る留意事項

保険医療機関が先進医療実施届出書を提出するに当たっては、事前に厚生労働省に相談することとし、医政局研究開発振興課に事前相談申込書を提出すること。

第6 医薬品及び医療機器の入手等

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）の考え方にに基づき、適切に行うこと。

第7 先進医療による成果の活用

- 1 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。
- 2 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。
- 3 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。

第8 既評価技術の再評価

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、薬事承認の状況等を踏まえ、必要に応じて保険導入、先進医療告示からの取消等（試験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。

第9 経過措置

平成24年9月30日までに、先進医療として申請された新規技術に係る取扱いにつ

いては、なお従前の例によることとする。ただし、当該技術の科学的評価等については、先進医療会議において行うものとする。

平成23年11月18日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] 胎児胸水排出用シャント
[販売名] 胎児シャント
[申請者] 株式会社 八光
[申請日] 平成22年11月25日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成23年11月18日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を7年間として承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 適応領域の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた手技に伴う緊急時の対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査により、本品の使用による有効性及び安全性に関する情報を収集し、必要により適切な措置を講じること。

審査報告書

平成 23 年 10 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[類 別]: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一 般 的 名 称]: 胎児胸水排出用シャント（新設予定）

[販 売 名]: 胎児シャント

[申 請 者]: 株式会社 八光

[申 請 年 月 日]: 平成 22 年 11 月 25 日

[審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審査結果

平成 23 年 10 月 31 日

[類 別]: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: 胎児胸水排出用シャント (新設予定)

[販売名]: 胎児シャント

[申請者]: 株式会社 八光

[申請年月日]: 平成 22 年 11 月 25 日

審査結果

「胎児シャント」(以下、「本品」という。)は、胎児胸水を母体の羊水腔に持続的に排出することを目的として、胎児胸腔に超音波ガイド下で留置するシャントチューブ及びデリバリーシステムである。

非臨床試験として、安全性、性能及び安定性等に関する試験成績が提出され、臨床使用において特段の問題はないことを確認した。臨床評価として、重症の胎児胸水に対する胎児胸腔-羊水腔シャント術(以下、「胎児シャント術」という。)の有効性及び安全性を評価した、海外文献、国内臨床経験及び国内での臨床研究結果が提出され、胎児胸水に対する胎児シャント術が海外で確立したものであるかどうか(公知性)、本品とは異なる製品を用いた海外の臨床成績が本邦へ外挿できるかどうか、国内外の文献により胎児シャント術の安全性が許容範囲にあるかどうか、の観点から検討を行った。胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性については、提出されたレビュー文献等により、胎児胸腔穿刺術で繰り返し再貯留が認められる重症例に最も施行されている介入治療は胎児シャント術であること、水腫併発例に対する胎児シャント術の生存率は 44~66%であること、英国における胎児シャント術に関するガイドラインにより胎児シャント術の有効性及び安全性は実証されているとしていることが示されたことから、重症の胎児胸水における胎児シャント術は海外で一定の治療上の評価を得ていることが確認できたと考えた。海外成績の本邦への外挿性については、胎児治療学会が実施した後ろ向き実績調査結果及び高度医療評価制度下で実施された前向き臨床研究結果より児の生存率が海外成績と同等あるいはより良好であることを確認し、海外成績を外挿することは可能と判断した。本治療に関わるシャントチューブの移動、偏位、脱落等の有害事象については、添付文書において適切に情報提供し、十分なインフォームドコンセントの上で、リスク低減及び有害事象発生時に速やか

に適切な処置を講じることのできる専門の医師及び管理体制のもとで、本治療を実施することが重要と考えた。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

胎児胸水に対し、胸腔穿刺術が奏効しなかった場合に、胸水を羊水腔に持続的に排出することを目的とする。

承認条件

1. 本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 適応領域の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた手技に伴う緊急時の対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査により、本品の使用による有効性及び安全性に関する情報を収集し、必要により適切な措置を講じること。

以上

審査報告

平成 23 年 10 月 31 日

1. 審議品目

[類 別]: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: 胎児胸水排出用シャント（新設予定）

[販売名]: 胎児シャント

[申請者]: 株式会社 八光

[申請年月日]: 平成 22 年 11 月 25 日

[申請時の使用目的]: 本品は内腔を有するシャントチューブを胎児の胸腔から母体の羊水腔まで通して留置し、胎児胸腔に貯留した胸水を羊水腔へ持続的に排出することを目的とする。これにより胎児水腫を改善し、肺低形成を予防し、妊娠期間を延長させる。

[特記事項]: 希少疾病用医療機器

2. 審議品目の概要

本品は、胎児胸水を母体の羊水腔に持続的に排出することを目的として留置するシャントチューブと、シャントチューブを留置部位まで送るデリバリーシステム等から構成される胎児シャントシステムである。シャントチューブ（留置部 1.5mm ϕ 、長さ 50～70mm）は両端がダブルバスケット形状を有しており（図 1）、胎児胸腔－母体羊水腔間の留置に適した形状となっている。超音波ガイド下でデリバリーシステム（1.5mm ϕ ）を用いて経皮的に子宮を通し留置される。今般、胎児胸水の患者に対する胎児水腫の改善、肺低形成の予防及び妊娠期間の延長を使用目的として株式会社 八光より承認申請がなされた。



図 1 シャントチューブ及びデリバリーシステム（左）、シャントチューブ拡大図（右）

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下の通りであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

胎児胸水は、胎児の胸腔に体内分泌物が貯留する症状を示す疾患である。胎児胸水は原発性と続発性に大別でき、原発性胎児胸水は胸水以外に異常を認めないもので、発症率は10000人から15000人の妊婦に1人の割合とされており¹⁾²⁾、通常は先天性乳び胸による。続発性は、他の疾患の一部分症として胸水がみられるものであり、原疾患として心疾患、血液疾患、感染症、染色体異常、肺嚢胞性疾患などが知られている。原発性胎児胸水は、自然寛解するものも認められ、Aubardらは、22%が自然寛解したと報告している³⁾。一方、胸腔内の体液貯留によって肺低形成、心臓の圧迫及び静脈環流の閉塞が引き起こされ、水腫、羊水過多に至る重篤なケースも見られる。原発性胎児胸水の自然予後については、文献によるばらつきが見られるものの、全体で22～53%の周産期死亡率が報告されている⁴⁾。そのうちで、水腫胎児の周産期死亡率は52%²⁾、75%⁵⁾との報告があり、水腫を伴う胎児胸水の重篤性を示している。

従来の胎児胸水の治療方法としては、胸腔穿刺術（Thoracocentesis：以下、「TC療法」という。）が挙げられる。TC療法は穿刺針が細いため、1回の穿刺による侵襲性が低く、1982年Petreらによって超音波ガイド下で穿刺針により母体表面から胎児胸水を吸引して取り除く方法が試みられて以来、胎児胸水に対する標準的な治療方法として施行されてきた。一方、TC療法後短時間で体液再貯留が発生するケースにおいては、複数回のTC療法による穿刺の刺激、感染による破水や切迫早産のリスクを回避するため、1986年Seedsらにより、胎児胸腔－羊水腔シャント術（以下、「胎児シャント術」という。）が報告され、以来、その有用性が多数の文献により報告されてきた。本邦では、2005年に国立循環器病センターで胎児胸水に対する胎児シャント術が高度先進医療として認定され、その後4施設が承認を受けた。2008年4月より、本品は、高度医療評価制度へ移行し、（平成20年厚生労働省告示第129号第3項先進医療（高度医療）に掲げる胎児胸腔－羊水腔シャントチューブ留置術）本制度下で本邦における臨床研究が行われた（2008～2011年）。

なお、本品は、2010年3月19日に希少疾病用医療機器に指定されている（平成22年3月19日薬食機発0319第1号）。

【外国における使用状況】

本品の外国における認可及び臨床使用実績はない。なお、「起原又は発見の経緯」の項に記載のとおり、胎児胸水に対する胎児シャント術に使用する類似品として、海外では Rocket double pigtail silastic catheter (Rocket 社)、Harrison shunt (COOK 社)、Angiographic single pigtail catheter (Johnson & Johnson 社) 等のピグテール型のカテーテルが挙げられるものの、胎児胸腔-羊水腔シャント術を適応として認可されたものではなく、本品とは、形状、材質等に相違がある。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の仕様として、シャントチューブについては展開性、外観、デリバリーシステムについては引張強さ、外観、操作性が、シャントチューブ及びデリバリーシステムについては溶出物試験、生物学的安全性が、イントロデューサ針については外観、曲げ強さ、引張強さ、溶出物試験、生物学的安全性、操作性が設定された。また、製品全体に対して無菌性保証、残留エチレンオキサイドが設定された。

総合機構は、シャントチューブについては、胎児に留置した後、①ドレナージ効果を持続的に発揮するために開存性を維持すること、②活動性のある胎児に対して用いることから、力学的な強度を維持していることが重要であると考えた。また、シャントチューブを胎児胸腔までガイドするにあたり、スタイレット針についても力学的な強度を有することが必要であると考えた。以上をふまえ、品目仕様を見直すよう申請者に求めた。

これに対し、申請者は、以下の通り回答した。

シャントチューブの開存性担保として、展開性及びつぶれを設定する。展開性については申請時には「開き部が展開すること」を目視にて確認する試験方法であったが、より定量的な管理とするため、展開時のダブルバスケット部の長さを測定し、申請書に記載の寸法となることを確認するものに変更した。つぶれについては、1N の荷重を加えた際にシャントチューブ内腔が閉塞しないことを確認する。チューブへの接触面積を考慮すると、1N の荷重は mmHg となり、一般的な胸水貯留患者の胸腔内圧が 39mmHg であることと、羊水腔が 21mmHg であることを踏まえ、それよりも大きな荷重を設定することで本品の荷重に対する開存性は十分に担保できると考える。また、シャントチューブの力学的強度担保として引張強さを設定し、15N の荷重を加えたときに破断しないことを確認する。荷重設定については、「JIS T 3269 胆膵管用ステント及びドレナージカテーテル」で定められた引張強さの値が 4.9N であること、また、「JIS T 3270 長期使用尿管用チューブステント」で定められた引張強さの値が 3.9N であることを踏まえ、胆膵管用ステント及びドレナージカテーテルの約 3 倍の強度を設定した。これらのデバイスはその留置環境、留置期間、臨床使用条件等を考慮しても本品よりも苛酷な条件であると判断し、その 3 倍の強度を担保する

ことで本品の引張強さの設定値としては十分であると考え。また、デリバリーシステムのスタイレットに対する力学的強度担保として曲げ強さを「JIS T 3209 滅菌済み注射針」に準拠して試験方法及び規格を設定した。またシャントチューブ及びデリバリーシステムは同一原材料であり、同一径であるため、共通試験項目としてキンク試験を設定し、「JIS C 6851 光ファイバケーブルの特性試験方法」を参考に試験方法及び規格値を設定した。なお、上記の品目仕様に適合する本品を用いた臨床研究において、各試験項目に係る重篤な有害事象はこれまで見られておらず、品目仕様の設定は総合的に妥当であると判断した。

総合機構は、後述する「性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

シャントチューブ及びデリバリーシステムに関しては自社既承認品「内瘻化カテーテルセット」(20100BZZ01274000)と、イントロデューサ針については自社既承認品「エラストマー注入穿刺針」(16300BZZ01584000)と原材料、製造方法及び滅菌方法が同一である旨の陳述書が提出された。内瘻化カテーテルセットのチューブは胆道ドレナージを目的とするデバイスであり、その留置環境、留置期間、臨床使用条件等を考慮しても本品よりも苛酷な条件であると判断し、またイントロデューサ針は本品と同一製品であり、本品においてもその使用目的を逸脱するものではないことから、改めて試験を行わずとも本品の安定性は担保されていることが説明され、総合機構はこれを了承した。

なお、本品の使用前及び使用後のシャントチューブを用いて外観、破断強度、及びチューブの変質について試験が行われ、使用後も両端の開きが保たれていること、破断強度が同等であったこと、及びフーリエ変換赤外分光法 (FTIR) にて測定の結果、チューブに変質が認められなかったことが参考資料として示された。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第41条第3項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準：平成17年3月29日 厚生労働省告示 第122号、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令：平成16年12月17日 厚生労働省令 第169号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

シャントチューブ及びデリバリーシステムに関しては上述の自社既承認品と原材料、製造方法及び滅菌方法が同一であり、使用状況等を考慮した上で、改めて試験を行わずとも

本品の生物学的安全性は担保されていることが説明され、総合機構はこれを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

性能を裏付ける資料として、以下の試験が行われた。

(1) シヤントチューブ

シヤントチューブに関して、品目仕様に設定した試験項目について規格を満たすことが確認された。

総合機構は、展開性試験について、本品が羊水腔内に留置されることに鑑み、内圧等を考慮した試験系であるか、また当該試験の適合基準については「開き部が展開すること」を目視にて確認する試験であるが、判断基準が主観的であると考えられ、その妥当性について追加の説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

当該試験は 37℃の生理食塩水中にて 10 分間形状を維持することを確認するものであるが、この試験の他、実使用時の胸腔内圧は 39mmHg、羊水内圧は 21mmHg としたとき、39mmHg に相当する水圧 (530mmH₂O) 下において本品が圧力の影響を受けず展開することを確認した。また、適合基準については、展開時のダブルバスケット部の長さを測定し、申請書に記載の寸法となることを確認するものに変更することにより、定量的な適合基準とした。

(2) その他の項目

品目仕様に設定されたその他の項目については、規格を満たすことを示す資料が提出された。

【効能を裏付ける試験に関する資料】

本品の効能を裏付ける資料として、前記「ホ.性能に関する資料」の【性能を裏付ける試験に関する資料】における展開性の試験結果により、本品留置後の開存性が示された。また、使用後の本品を回収し、外観を確認しても開存性の維持を確認できたことから、ドレナージ効果が十分期待できるものであると説明された。

【使用方法を裏付ける資料に関する資料】

本品の使用方法を裏付ける資料として、「粗面加工付シヤントチューブの視認性確認」が提出された。本品のチューブ中央には超音波ガイド下にて視認できる粗面加工が施されており、その性能は 37℃水中の本品を超音波にて視認できることで確認された。

【臨床評価に関する資料】

本品の臨床評価に関する資料として、海外における胎児胸水治療に対する胎児シャント術に関する文献、及び本邦における臨床研究結果に関する文献等が提出された。文献検索は以下のように行った。データベース MEDLINE を用い「fetal pleural effusion」「shunt」のキーワードで検索し、360 文献を抽出した。ここから公的なガイドライン、及び後の JMEDPlus における国内文献検索との重複を排除した上で、胎児シャント術施行の症例報告が行われており、不具合事象の記載がある文献に絞ったところ、14 件が該当した（表 1）。同様に JMEDPlus を用いて「胎児水腫」「羊水腔シャント」「胎児胸腔穿刺」のキーワードを用いて検索し 130 文献を抽出し、さらに 2000 年以降の文献について、胎児シャント術施行の症例報告が行われており、不具合事象が記載されている条件として絞り込んだ結果、15 件が該当し、これを臨床評価に供した（表 2）。

表 1 臨床評価に用いた海外文献 14 報のリスト

No.	要約／タイトル／著者／出典
1	シャント術を施行した胎児胸水の周産期転帰の報告 Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusions. Yoav Yinon MD, Sorina Grisaru-Granovsky MD, Vandana Chaddha MD, Rory Windrim MB, P Gareth R. Seaward MB, Edmond N. Kelly MB, Olena Beresovska MD, Greg Ryan MB Ultrasound Obstet Gynecol , 2009;Dec 9
2	胎児胸水に対するシャント術の有効性及びアプローチの説明 Fetal pleural effusions. Yoav Yinon MD, Edmond Kelly MD, Greg Ryan MD Best Pract Res Clin Obster Gynaecol, 2008;Vol.22, No.1, pp77-96
3	胎児胸水に対する介入治療（治療方法：胸腔穿刺、シャント術、胸膜癒着術）の有効性 Fetal pleural effusion. Maria Angela Rustico, Maroano Lanna, Dario Coviello, John Smoleniec and Umberto Nicolini Prenat Diagn, 2007;27:793-799
4	出生前治療により、水腫を伴う胎児胸水を合併した場合の周産期転帰の報告 Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. K.L.Deurloo, R.Devlieger, E.Lopriore, F.J.Klumper, D.Oepkes Prenat Diagn, 2007;27:893-899
5	双胎妊娠の胎児胸水に対するシャント術の報告 Intrathoracic Pressure in Congenital Chylothorax: Keystone for the Rationale of Thoracoamniotic shunting ? Masami Yamamoto, Alvaro Insunza, Jorge Carrillo, Luis Alberto Caicedo, Enrique Paiva, Yves ville Fetal Diagnosis Therapy, 2007;22:169-171
6	NHS によるシャント術に関する介入治療報告 Interventional procedure overview of insertion of pleural-amniotic shunt for fetal pleural effusion. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE NHS march 2006
7	NHS のシャント術に対するガイドライン Insertion of pleuro-amniotic shunt for fetal pleural effusion. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE Interventional procedure guidance 190, september 2006

8	<p>シャント術を施行した胎児胸水 3 症例の長期追跡評価報告 Intrathoracic dislodgement of pleuro-amniotic shunt.three case reports with long-term follow-up. Waldo Sepulveda, Alberto Galindo, Alberto Sosa, Luis Diaz, Ximena Flores, Pedro de la Fuente Fetal Diagn Ther, 2005; 20:102-105</p>
9	<p>胸水又は嚢胞型先天性嚢胞性腺腫様形成の患者にシャント術を施行した場合と、無治療の場合の転帰を報告 Thoracoamniotic Shunts:Fetal Treatment of Pleural Effusions and Congenital Cystic Adenomatoid Malformations. R.Douglas Wilson, Jason K. Baxter, Mark P. Johnson, Mary King, Stefanie Kasperski, Timothy M. Crombleholme , Alan W. Flake, Holly L.Hedrick, Lori J. Howell, N. Scott Adzick Fetal Diagn Ther, 2004; 19:413-420</p>
10	<p>胎児水腫を呈する胎児胸水に対するシャント術の周産期転帰を報告 Thoracoamniotic Shunting for fetal pleural effusions with hydrops. Olivier Picone MD, Alexandra Benachi MD PhD, Laurent Mandelbrot MD, Rodrigo Ruano MD, Yves Dumez MD, Marc Dommergues MD American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004; 191:2047-2050</p>
11	<p>肺分画症患者に対するシャント術施行の転帰を報告 Fetal thoracoamniotic shunting as the only treatment for pulmonary sequestration with hydrops: favorable long-term outcome without postnatal surgery. L. J.SALOMON, F.AUDIBERT, M.DOMMERGUES, M.VIAL, R.FRYDMAN Ultrasound Obstet Gynecol, 2003; 21:299-301</p>
12	<p>64 文献をレビューし、出生前に発見された胎児胸水への臨床的治療戦略を提案 Primary Fetal Hydrothorax:A Literature Review and Proposed Antenatal Clinical Strategy. Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM Fetal Diagn Ther, 1998Nov-Dec; 13(6):325-33</p>
13	<p>胎児胸水患者に対する自然史と管理の転帰の報告 Primary Fetal Hydrothorax: Natural History and Management. Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, Langer JC, Crombleholme TM, Callen PW, Golbus MS, Harrison MR Journal of pediatric surgery, 1989 Jun; 24(6):573-576.</p>
14	<p>両側胎児胸水に対するシャント術施行の転帰の報告 Case Reports:Results of Treatment of Severe Fetal Hydrothorax with Bilateral Pleuroamniotic Catheters. John W.Seed MD, Watoson A.Bowes,jr MD Obstetrics&Gynecology, Vol. 68,No.4,October 1986</p>

表 2 臨床評価に用いた国内文献 15 報のリスト

No.	要約／タイトル／著者／出典
15	<p>胎児胸水に対する胸腔穿刺術及びシャント術の有効性及び安全性の報告 胎児胸水に対する胎児治療の検討 三浦裕美子、左合治彦、高橋宏典、林聡、中村知夫、伊藤裕司、久保隆彦、北川道弘 日本周産期・新生児医学会雑誌 第 45 巻 4 号 2009 p1311-1316</p>
16	<p>「胎児輸血」「胎児胸水」「胎児頰脈性不整脈」「無心体双胎」「下部尿路閉塞」の治療法及び有効性の説明 アウトカムからみた周産期管理 胎児治療 左合治彦、林聡、青木宏明 周産期学会 第 39 巻 10 号 2009 p1381-1385</p>

17	肺葉外肺分画症に対しシャント術を施行後、カテーテル脱落が起きた症例の報告 出生前診断され新生児期に手術された肺葉外肺分画症の1例 加藤充純、日比将人、奥村尚威、冨重博一、原普二夫、橋本俊 日本小児外科学会雑誌 第45巻 2号 2009 p249
18	シャント術に対する説明及び国立病院機構長良医療センターの臨床結果報告 クリニカルカンファレンス6 胎児治療の最近の進歩 1) 子宮内シャント術による胎児胸水の治療 高橋雄一郎 日本産科婦人科学会雑誌 第60巻 9号 2008 N.278-281
19	聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターにおいて胸腔穿刺術又はシャント術を施行した胎児胸水の症例報告 胎児胸水症12例の臨床的検討 上田敏子、村越毅、沼田雅裕、坪倉かおり、松本美奈子、安達博、渋谷伸一、成瀬寛夫、鳥居裕一、上田昌代 日本周産期・新生児医学会雑誌 第43巻 4号 2007 p1043-1047
20	肺分画症に対するシャント術の有効性の評価報告 胎児外科の up-to-date 肺分画症による胎児胸水症に対する胸水羊水腔シャント 窪田昭男、奥山宏臣、高橋剛、池上玲一、川原央好、中井弘、吉田英樹、高間勇一、末原則幸 小児外科 第37巻 6号 2005 p674-679
21	シャント術施行患者が出生後、気胸を発生した事例報告 胸腔—羊水腔シャント不全により生後胸腔に free air を残した原発性胎児胸水の1例 倉辻言、北東功、飛弾麻里子、池田一成、松本直、田中守 日本周産期・新生児医学会雑誌 第41巻 2号 2005 p231
22	本邦における胎児治療の歴史及びシャント術の紹介 胎児診断と胎児治療 千葉喜英 日本小児泌尿器科学会雑誌 第13巻 2号 2004 p107-111
23	神奈川県立こども医療センターにおいてシャント術を施行した胎児胸水の症例報告 胸腔—羊水腔シャントにて胎内治療を行った胎児左乳糜胸水の1例 橋本栄、瀬戸山琢也、平吹知雄、豊島勝昭、川滝元良、猪谷泰史、山中美智子 日本周産期・新生児医学会雑誌 第40巻 第1号 2004 p81-85
24	神奈川県立こども医療センターにおいてシャント術を施行した胎児胸水の症例報告 胎児胸水例に対する胎児胸腔—羊水腔シャント術における合併症 山中美智子、平吹知雄、橋本栄、瀬戸山琢也、青山美加、猪谷泰史 日本新生児学会雑誌 第39巻 2号 2003 p347
25	シャントチューブを介して羊水腔から胸腔へ羊水の逆流を認めた症例報告 バスケットカテーテル挿入により羊水胸腔内逆流を認めた胎児乳び胸の一例 島田勝子、鈴木則嗣、亀山良亘、菅原準一、岡村州博 日本新生児学会雑誌 第39巻 2号 2003 p347
26	両側胎児胸水患者へシャント術を施行した症例報告 ダブルバスケットカテーテルにて胎内治療を行った両側胎児胸水の1例 鈴木大輔、塩崎有宏、酒井正利、田畑実香、佐々木泰、米田哲、吉田丈俊、二谷武、斎藤滋 日本新生児学会雑誌 第39巻 第2号 2003 p346
27	本邦における胎児治療の現状紹介 これからの胎児管理 胎児医療の現状と将来 千葉喜英 産婦人科治療 第84巻 1号 2002 p1-9
28	OK-432を使用し、胸腔膜を癒着する治療方法の報告 A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432

	Tanemura M, Nishikawa N, Kojima K, Suzuki Y, Suzumori K Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Oct;18(4):p371-375
29	OK-432 を使用し、胸腔膜を癒着する治療方法の報告 A new fetal therapy for chylothorax: pleurodesis with OK-432 Okawa T, Takano Y, Fujimori K, Yanagida K, Sato A Ultrasound Obstet Gynecol 2001 Oct;18(4):376-377

提出資料のうち、文献4、12はシステマティックレビュー、文献2、3はレビュー（システマティックに文献を検索したものではない）であり、文献7は英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Clinical Excellence；以下、NHSという。）における胎児胸水シャント術に関するガイドライン及び文献6はその処置概要書である。以下にこれらの文献を中心にその概要を記載する。また、本邦での臨床研究結果概要も記載した。なお、その他の論文は臨床試験、症例報告であるが、それらの結果は、以下の内容を否定するものではないと考えられた。安全性については、提出された資料から有害事象を評価した。

<海外文献の概要>

文献4

水腫を伴う孤立性胎児胸水を合併した妊娠の周産期転帰に対する出生前治療法の効果を評価することを目的に、1982年1月～2006年1月の文献のシステマティックレビューをおこなったものである。選択基準に適合した44報をもとに調査した結果、治療法としては、TC療法（1回：n=13、反復：n=18）、胎児シャント術（n=100）、TC療法と胎児シャント術併用（n=36）であったことから、胎児シャント術が最も多く報告され、生存率はTC療法後で67%、胎児シャント術単独で61%とされている。胎児シャント術に伴うリスクとしては、留置失敗、再インターベンション、シャントの偏位、移動、まれではあるが、胎児の四肢又は臍帯の拘縮としている。一方、文献検索において無作為化試験や対照比較試験は認められなかったことは待機的管理での生存率が低いことからやむを得ないものの、出版バイアスもあること等を考慮すると、信頼性の高い転帰データを収集するには限界があることも考察されている。以上より、観察された生存率の解釈には注意が必要としたうえで、水腫を伴う孤立性胸水胎児の出生前治療には一定の役割があること、胎児シャント術などの侵襲的胎児療法は経験のある専門医療機関で行うことを推奨するとしている。

文献12

原発性胎児胸水の予後因子を調査し、臨床的戦略を提案すること目的に、1977年から1996年にフランス語又は英語で発表された原発性胎児胸水の症例を対象とし、システマティックレビューを実施したものである。選択基準に適合した64報をもとに、予後因子の評価、子宮内治療（TC療法、胎児シャント術、胸腔皮膚ドレナージ等の治療成績の評価）がなされているが、ここではそのうち無治療の予後因子及び水腫の有無と使用された治療について以下に結果を示す。胸水が悪化し、予後因子が不良である場合（水腫の存在等）管理法は

妊娠期間により異なるものの、32 週以前であれば、胎児シャント術によって最も高い胎児生存率が得られるとしている。また、不具合として、カテーテル偏位、カテーテル閉塞、シャント逆流、留置後の母胎の腹水の報告があるとされている。

表 3 (文献 12) 無治療原発性胎児胸水 (PFHT) の予後因子

	周産期死	新生児の生存	p
診断時平均在胎期間(週)	28.25(4.79)	27.02(7.63)	NS
水腫あり(%)	76	24	
水腫なし(%)	25	75	<0.001
自然寛解	0	100	
自然寛解せず	51	49	<0.001
両側性	47	53	
片側性	23	77	<0.05
分娩時平均在胎期間(週)	31.97(4.04)	34.78(2.56)	<0.001

表 4 (文献 12) 水腫の有無と使用された治療の関数としてみた胎児の転帰

	胸腔穿刺後の生存	シャント後の生存	無治療での生存	p
水腫あり %	10(19)	66.6(63)	23.5(17)	<0.01
水腫なし %	60(10)	100(17)	21.3(48)	<0.05
※カッコ内は症例数				

文献 2

原発性胎児胸水の治療に関する総論であり、両側性胸水、水腫、早産及び出生前治療の欠如は予後不良に結びつくとし、構造異常及び染色体異常が除外された場合、最適な治療は、在胎齢、進行の割合、水腫の発症、及び関連する母体の症状に異存する。縦隔偏位、水腫及び/又は羊水過多を伴う大量の胸水に対して、もしくは胸水が急速に増加している場合、胎児への介入が正当化され、胎児シャント術による周産期生存率は、水腫なしで 60~100%、水腫ありで 44~66%と報告している (表 5 参照)。一方、Rustico らが報告した胎児シャント術を受けた 53 例の胎児に関する報告によれば、追跡調査 (1~7 年の範囲) で、乳児 10 例に臨床的異常が認められ、異常なく生存した乳児は 24 例であったとしている。

表 5 (文献 2) 大規模単施設における胎児シャント術の結果

実施施設	年	症例数		シャント挿入時の在胎期間(中央値)	分娩時の在胎期間(中央値)	水腫の寛解	周産期生存率	
		水腫あり	水腫なし				水腫あり	水腫なし
ロンドン[1]	1997	41(59%)	28(41%)	29	36	19(46%)	19(46%)	28(100%)
パリ[2]	2004	47	0	30.5	34		31(66%)	
ブリストル[3]	2005	16(76%)	5(24%)	24	32		7(44%)	3(60%)
ミラノ[4]	2007	43(81%)	10(19%)	NA	NA	NA	25(58%)	9(90%)

[1]Pattersen HN & Nicolaides KH. Pleural effusions. In Fisk NM & Moise KJ(eds). Cambridge: Cambridge University Press, 1997, pp. 261-272
[2] Picone O, Benachi A, Mandelbrot L et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 2047-2050
[3] Smith RP, Illanes S, Denbow ML et al. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26: 63-66
[4] Rustico MA, Lannna M, Coviello D et al. Fetal pleural efusion. Prenat Diagn 2007 Jun 29

文献3

持続性胸水を呈する胎児における子宮内インターベンション（反復的 TC 治療、胎児シャント術、胸膜癒着術）による生存率の改善を評価するレビュー。原発性胸水で水腫がある胎児の生存率は、子宮内治療を施行していない場合が 35%であり、胎児シャント術を行った場合が 62%であった。（表 6 参照）無水腫胎児及び水腫胎児のいずれも最良の転帰は胎児シャントで得られているとしている。結論として、胎児シャント術の無作為化試験は実施されていないが、蓄積された文献の情報から、この手術は特に水腫を有するか発現する胎児の転帰を改善すると推測されるとしている。

表 6（文献 3） 異なる治療法を施行した原発性胸水とみられる胎児 203 例（文献報告）の転帰(症例数及びパーセンテージ) 並びに初回観察時の在胎期間（平均及び範囲）

	水腫あり	水腫なし	計
胸腔穿刺	n=22	n=13	n=35
治療時の在胎期間(週)	-	-	29(17-36)
妊娠中絶	3(14%)	-	3(9%)
子宮内死	1(4%)	-	1(3%)
新生児死	7(32%)	3(23%)	10(28%)
生存	11(50%)	10(77%)	21(60%)
胸腔一羊水腔シャント術	n=125	n=33	n=158
治療時の在胎期間(週)	-	-	26(16-35)
妊娠中絶	4(3%)	3(9%)	7(4%)
子宮内死	20(16%)	-	20(13%)
新生児死	24(19%)	3(9%)	27(17%)
生存	77(62%)	27(82%)	104(66%)
胸膜癒着術	n=6	n=4	n=10
治療時の在胎期間(週)	-	-	25(14-31)
妊娠中絶	-	-	-
子宮内死	2	-	2(20%)
新生児死	1	1	2(20%)
生存	3	3	6(60%)

文献 6、7

英国 NHS インターベンション処置に関するプログラム（胎児胸水の胸腔一羊水腔シャント挿入に関するインターベンション処置概要書）及びそのガイダンスである。

2006 年に発出された当該ガイダンスにおいて、「胎児胸水の水抜きをする胸腔一羊水腔シャントの安全性及び有効性は実証されているが、胎児性胸水の自然経過及び患者選択については不確定要素がある」としており、自然経過及び症例選択の不確定要素を理解するように親族等への明確な書面での情報提供と同意取得、胎児治療をする医師と多くの専門家チームのいる状況下で専門のセンターで実施されなければならないこと等が盛り込まれている。また、NHS のインターベンション処置に関するプログラム（胎児胸水の胸腔一羊水腔シャント挿入に関するインターベンション処置概要書）においては、現行の治療法の選択肢として、出生前インターベンションには、正常な肺の発育を可能にし、水腫を予防するための胸腔穿刺及び胸水ドレナージなどがあること、最初の治療は穿刺吸引ドレナー

ジであり、再スキャンで再貯留が認められれば、シャントの挿入を検討している。

<本邦における使用実績及び高度医療制度下における臨床研究>

本邦における本品を用いた胎児シャント術の実績として、胎児治療学会が公表する、2002～2006年の胎児シャント術に対する後ろ向き実績調査の結果が引用された。期間中に5例以上の胎児シャント術を施行した施設は7施設のみであった。71症例が集積され、このうち42例が生存し生存率は59%であった。

また、国立成育医療センター日本胎児治療グループのホームページにおいて公表されている、高度医療評価制度下にて実施された臨床研究結果も示された。当該臨床研究は2008年から2010年にかけて行われ、多施設共同単群試験、主要評価項目は児の出生後28日間生存率として評価された。患者選択基準は妊娠18週0日から妊娠33週6日までの単胎患者であり、片側または両側に大量胸水を発症し、TC療法を施行後7日以内に再貯留を来した症例とされた（胎児水腫の有無は問わない）。また、生命予後に影響する形態異常、胎児不整脈、頭蓋内石灰化、胎児貧血、重篤な染色体異常、母体間クームス陰性、Mirror症候群、妊娠高血圧症候群、重症切迫早産（頸管長10mm以下、破水症例）兆候の患者は除外された。2年間で24例が集積され、治療を拒否した1例を除く23例に対して本品を用いた胎児シャント術が施行された。結果の概要は表7示す。

表7 高度医療評価制度下臨床研究結果概要

周産期情報			有害事象概要	
術前背景			術当日	
治療週数	27週3日(20週6日-32週6日)		疼痛	軽度12例/中等度1例
児推定体重	1311g(383-2348)		胎児出血	軽度2例
			母体出血	軽度6例
生後28日生存率			胎児徐脈	0例
水腫あり	12/17(70.6%)		破水	0例
水腫なし	7/7(100%)		切迫早産管理	17/24(71%)
計	19/24(79.2%)			
			分娩まで	
出生時平均体重(SD)	2272g(553.7)		実施後の羊水過多	6/11(54.8%)
			子宮内感染	0/22(0%)
シャント術施行後の皮膚浮腫変化(出産前)		新生児死※	妊娠高血圧症候群	1/22(4.5%)
完全寛解	7(43.8%)	0	常位胎盤早期剥離	0/22(0%)
部分寛解	4(25%)	1	胎児機能不全	0/22(0%)
変化なし	2(12.5%)	0	カテーテル脱落	4/42手技(9.5%)
進行	3(18.8%)	3	Mirror症候群	3/24(13%)
		※脱落例を除く	早期破水(施行後7日以内)	0/24(0%)
			早期破水(施行後28日以内)	1/24(4.2%)

28日後の児の生存は19/24例(79.2%)であった。そのうち、治療前の胎児水腫合併例は12例/17例(70.6%)、水腫非合併例は7例/7例(100%)の生存率であった。胎児水腫合併例においては、子宮内での胎児水腫改善が11例(69%)（皮下水腫の完全消失7例、皮下水腫の改善4例）に認められたが、3例で増悪を認めた。治療週数の中央値は27週3日であり、出生週数の中央値は34.8週であった。有害事象として28日以内(7日以降)前期破水

が 1 例、胎児胸腔へのカテーテル脱落が 4 例にみられたがいずれも重篤ではなく、死亡の原因に繋がるものではなかった。

手技当日の有害事象として軽度疼痛 (12/24 例)、切迫早産管理 (17/24 例)、中等度疼痛 (1/24 例)、胎児出血 (2/24 例)、母体出血 (6/24 例)、手技当日以降分娩までの有害事象として前期破水 (1/24 例)、羊水過多 (6/24 例)、妊娠高血圧症候群(1/24 例)、ミラー症候群 (3/24 例) が報告された。また、カテーテル脱落は 42 手技のうち 4 回であった。子宮内感染、常位胎盤早期剥離、胎児機能不全、手技当日の胎児徐脈、手技当日の破水は予想される有害事象として挙げられてはいたが、本研究結果においてはみられなかった。これらの有害事象のうち本品に関連する致死的な有害事象はみられなかった。

<国内外文献における安全性の概要>

提出された国内外 29 文献全てから不具合情報が抽出された。

表 8 有害事象一覧

有害事象(合併症)	文献 No.	
	海外	国内
閉塞	1, 5	15, 18, 20, 21, 24
カテーテル脱落(子宮内脱落)	1, 10	15, 19
カテーテル脱落(胎児胸腔内脱落)	1, 8, 10	15, 19, 20, 17, 24, 26
母体腹壁内脱落		20
子宮前壁筋層内留置		23
子宮外留置		23
膀胱子宮窩に迷入		24
母体子宮壁に迷入		24
前期破水	1, 10	19, 24
シヤントチューブ留置 4 週以内の前期破水		15
気胸	10	20, 23
胎児胸腔の血管損傷	8, 9	
絨毛膜羊膜炎	10	

表 9 有害事象発生率

文献	シャント術施行症 例者数	発症例数 (発生率)	有害事象 (合併症)	
国内	15	2 例 (14%)	胎児胸腔内脱落	
		2 例 (14%)	閉塞	
		1 例 (7%)	子宮内脱落	
		4 例 (29%)	シャントチューブ留置 4 週以内の前期破水	
	17	1 例	1 例 (100%)	胎児胸腔内脱落
	18	8 例	2 例 (25%)	閉塞
	19	11 例	1 例 (9%)	前期破水
			1 例 (9%)	子宮内脱落
			1 例 (9%)	胎児胸腔内脱落
	20	2 例	1 例 (50%)	胎児胸腔内脱落
			1 例 (50%)	腹腔内脱落
			1 例 (50%)	閉塞
			1 例 (50%)	気胸
	21	1 例	1 例 (100%)	閉塞
23	1 例	1 例 (100%)	子宮前壁筋層内留置	
		1 例 (100%)	子宮外留置	
		1 例 (100%)	気胸	
24	9 例	2 例 (22%)	前期破水	
		1 例 (11%)	胎児胸腔内脱落	
		1 例 (11%)	膀胱子宮窩に迷入	
		1 例 (11%)	母体子宮壁に迷入	
		1 例 (11%)	閉塞	
26	1 例	1 例 (100%)	胎児胸腔内脱落	
海外	1	9 例 (10%)	閉塞	
		5 例 (6%)	前期破水	
		4 例 (5%)	子宮内脱落	
		1 例 (1%)	胎児胸腔内脱落	
	5	1 例	1 例 (100%)	閉塞
	8	3 例	1 例 (33%)	胎児胸腔の血管損傷
			3 例 (100%)	胎児胸腔内脱落
	9	19 例	1 例 (5%)	胎児胸腔の血管損傷
	10	54 例	5 例 (9%)	絨毛膜羊膜炎
			9 例 (17%)	前期破水
9 例 (17%)			気胸	
1 例 (2%)			胎児胸腔内脱落	
1 例 (2%)			子宮内脱落	

本品を用いた胎児シャント術の有害事象は母体、胎児、新生児に発生するものに分類され、提出された文献より有害事象を抽出した。母体に発生する有害事象はカテーテル脱落（子宮内脱落）、母体腹壁内脱落、子宮前壁筋層内留置、子宮外留置、膀胱子宮窩に迷入、母体子宮壁に迷入、前期破水、シャントチューブ留置 4 週以内の前期破水である。胎児に発生する有害事象は閉塞、カテーテル脱落（胎児胸腔内脱落）、胎児胸腔の血管損傷が報告されている。新生児に発生する有害事象としては気胸が報告されている。

総合機構は、本品について、提出された資料に基づいて臨床評価を行うことについて、

1.胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性、2. 海外臨床成績の本邦への外挿性、3. 国内外文献による安全性評価を踏まえ以下の通り評価した。

1. 胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性について

総合機構は胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性について、以下のよう
に考える。

本品の使用対象となる重症胎児胸水患者に対する治療法として、胎児シャント術は、1986年 Seed らが報告して以来、多くの症例に実施されており、申請者は本申請において、英国における胎児シャント術に関するガイドラインを含む海外 14 文献を用いてその公知性を説明している。提出された海外文献のうち、文献 4、12 はシステムティックレビューで、文献 2、3 はレビューである。いずれの文献も胎児胸水に対する胎児シャント術を含めた介入治療の成績をレビューしており、①胎児胸水は自然治癒するものが一定程度あるものの、重症なケースでは転帰が悪く、特に水腫併発例では生存率が 23.5～35%であること、②重症例については、介入治療が正当化されること、③最も施行されている介入治療は胎児シャント術であり、水腫併発例に対するシャント後の生存率は 44～66%であること、④有害事象としてシャント留置不成功、シャント偏位、脱落等が認められること、⑤胎齢、重症度等により適切な治療法が異なり、適応を適切に判断する必要があることから、専門医が行う必要があること、⑥胎児胸水の介入治療に対するエビデンスは限られており、無作為化試験等のエビデンスレベルの高い文献がないことから、介入治療の成績に関する精度、質については一定の限界があること、がまとめられている。さらに、NHS ガイダンス(2006)においても、当時公表されていた文献レビューをもとに、胎児シャント術に関する有効性及び安全性は実証されているとしたうえで、胎児胸水の自然経過及び患者選択には不確定要素があることから、親族等への同意取得、専門医・専門の実施施設で行うことの重要性を指摘している。総合機構は、以上の結果をもって、胎児胸水における胎児シャント術は特に水腫併発等の重症例において、海外で一定の治療上の位置づけであることが確認できたと考えることから、海外におけるこれらの結果を日本へ外挿可能であるのであれば、改めて前向きの臨床試験を実施する必要はないと考えた。

2. 海外臨床成績の本邦への外挿性について

海外での臨床成績の本邦への外挿可能性について、総合機構は以下の通り考察する。本邦における胎児シャント術の報告は、胎児治療学会が 2002～2006 年に実施した後ろ向き実績調査の結果が同学会より公表されており、5 年間に 71 例の症例が報告されている。後ろ向きの調査であることから、患者背景や選択基準等にばらつきが認められるものの、その結果としては 59%の生存率であった。海外臨床試験成績も多くの場合、後ろ向き観察研究であることを踏まえ、これらの成績を比較すると、胎児生存率に関して大きな相違は認められないと考える。さらに、高度医療評価制度下において患者選択、除外基準等を定めた

前向き臨床研究結果が示され、生存率として全体 79.2%、水腫併発例で 70.6%が示されている。これらの成績は、海外成績及び国内の後ろ向き調査の成績に比べ良好であり、患者選択、留置手技、術後管理等においてコントロールされた場合に、成績の向上が期待できると考える。

以上より、総合機構は、本邦の臨床成績は限られたものではあるものの、海外臨床成績と大きな相違はなく、海外成績を本邦へ外挿することは可能であると考えた。また、前向き臨床研究において良好な結果を得たことから、本邦においても、NHS ガイドラインが述べているとおり、適応患者の適切な選択、有害事象回避のための専門知識等は重要であり、専門の医師が十分な設備のもと実施することが必要であると考えた。なお、対象としては原発性胎児胸水を原則とするものの、続発性であっても肺分画症等の胸腔内に限局した異常であれば、本品の効果が十分に期待でき、医師の慎重な判断のもと使用することが妥当と判断した

3. 国内外文献による安全性評価

本品の安全性について、総合機構は以下のように評価した。

胎児シャント術における母体に発生する有害事象は、いずれも手技関連であると考えられ、超音波ガイド下における手技について熟練した医師もしくはその指導下にて行うことが必要と考える

胎児に発生する有害事象のうち、カテーテル脱落に関しては、母体側、胎児側問わずある一定程度のリスクがあると考えられることから、申請者に脱落時の対応について確認した。申請者より、①胎児側については、出生後、超音波診断装置でシャントチューブを確認後、外科的または内視鏡的にシャントチューブを取り出す。②羊水腔へ脱落した場合、出生児に羊水と一緒に体外へ排出されることがあるが、排出されない場合、子宮鏡又は超音波診断装置を使用し、子宮内に留置されたシャントチューブを取り出す旨の回答を得た。

また、胎児シャント術を施行した児の管理は、気胸に代表されるシャントチューブを留置したことに伴う有害事象の発生リスク低減のためにも、新生児の管理が適切に行える施設にて行うことが重要であると考えた。

以上より、本品に比較的高頻度で認められるシャントチューブに関わる有害事象（脱落、閉塞、前期破水、穿刺による出血等）については、添付文書において適切に情報提供し、リスク低減及び有害事象発生時に速やかに適切な処置を講じることのできる専門の医師及び管理体制のもとで本手技を実施することを条件に、本品の安全性については許容できると判断した。

以上、本品の臨床評価として提出された文献と専門協議の結果を踏まえ、総合機構は臨床評価に関する資料を了承した。

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971に基づいたリスクマネジメントの組織体制、SOPに関する資料及びリスク分析の実施状況を示す資料が添付された。なお、本品の類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

製造工程と製造施設に関する情報、滅菌方法に関する情報、品質管理に関する情報の資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法第14条第5項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMSに係わる書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、TC療法が奏効しない胎児胸水に対して胸水を母体の羊水腔に持続的に排出することを目的として、胎児胸腔に超音波ガイド下で留置するシャントチューブ及びデリバリーシステムである。本品の臨床評価として提出された資料は、胎児胸水患者に対する胎児シャント術における有効性、安全性を評価した海外文献、国内臨床経験及び国内での臨床研究結果であった。本審査における論点は、これらの限られた知見から、本品の本邦における有効性及び安全性が評価できるかどうかであった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

総合機構は、(1)胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性(2)海外臨床成績の本邦への外挿性(3)国内外文献による安全性評価の観点から検討を行った。

胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性については、提出されたシステムティックレビュー及びレビュー文献、英国における胎児シャント術に関するガイドライ

ンから、重症な胎児胸水患者においては介入治療が正当化され、TC療法で繰り返し再貯留が認められる重症例に最も施行されている介入治療は胎児シャント術であること、水腫併発例に対する胎児シャント術の生存率は44～66%であること、英国における胎児シャント術に関するガイドラインでも胎児シャント術の有効性及び安全性は実証されていること等を勘案し、重症の胎児胸水における胎児シャント術は海外で一定の治療上の評価を得ていることが確認できたと考える。

一方、これらの成績は海外で本品とは異なる製品を使用したものであることから、海外成績の本邦への外挿性を確認する必要がある。総合機構は、胎児治療学会が実施した後ろ向き実績調査結果より児の生存率が海外成績と同等であることを確認した。さらに、本邦において高度医療評価制度下で実施された前向きの臨床研究結果から、患者選択、留置手技、術後管理等のばらつきを小さくすることで、治療成績の向上が期待されると考えた。以上より、限られたものではあるものの、本邦において本品を使用した場合であっても、海外と大きな相違はないものと判断した。

安全性評価は国内外の文献を用いて評価した結果、本治療に関わる有害事象については、添付文書において適切に情報提供し、十分なインフォームドコンセントの上で、リスク低減及び有害事象発生時に速やかに適切な処置を講じることのできる専門の医師及び管理体制のもとで、本治療を実施することが重要と考えた。

以上より、総合機構は提出された臨床評価資料から、本品の臨床上的有効性及び安全性が評価可能と判断した。なお、胎児胸水は希少疾病であり、症例の集積が困難であることから、その自然経過及び患者選択には不確定な要素があること、有害事象への適切な対応が必要であることから、専門医、専門の実施施設で本治療を行うために、後述の承認条件1及び2を、長期成績を含めた本邦での症例集積の必要性から承認条件3を付すこととした。

総合機構は、提出された資料による上述の審査及び専門協議の議論を踏まえ、使用経験の少ない本品の使用は慎重に行う必要があり、一般的な治療法であるTC療法で治療可能な例において本品の使用を行う必要は認められないため、使用目的を以下のとおりとしたうえで、本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

胎児胸水に対し、胸腔穿刺術が奏効しなかった場合に、胸水を羊水腔に持続的に排出することを目的とする。

承認条件

1. 本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。

2. 適応領域の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた手技に伴う緊急時の対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査により、本品の使用による有効性及び安全性に関する情報を収集し、必要により適切な措置を講じること。

なお、本品は新使用方法医療機器であり希少疾病用医療機器に指定されていることから、再審査期間は7年とすることが適当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

-
- 1) Eddleman KA, Levine AB, Chitkara U, Berkowitz RL: Reliability of pleural fluid lymphocyte counts in the antenatal diagnosis of congenital chylothorax. *Obstet Gynecol* 1991; 78:530-532
 - 2) Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, Langer JC, Cromblehome TM: Primary fetal hydrothorax: Natural history and management. *J Periatr Surg* 1989; 24: 573-576
 - 3) Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM: Primary Fetal Hydrothorax: A Literature Review and Proposed Antenatal Clinical Strategy. *Fetal Diagn Ther.* 1998; 13(6): 325-33
 - 4) Yoav Yinon MD, Edmond Kelly MD, Greg Ryan MD: Fetal pleural effusions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008; 22(1): 77-96
 - 5) Vaughan J, Pisk NM, Rodeck CH 1995; Fetal pleural effusion. In *invasive Fetal Testing and Treatment*, Harman CR(ed.). Blackwell Scientific Publications: Boston, MA: 219-239