

第2回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成24年12月18日（火）16:30～18:30

場 所：航空会館 701+702 会議室（7階）

（東京都港区新橋1-18-1 TEL：03-3501-1272）

議 題

1. 先進医療会議及び先進医療技術審査部会の運営等について（報告事項）
2. 第2項先進医療及び第3項先進医療の先進医療A又は先進医療Bへの振り分けについて（報告事項）
3. 新規申請技術の評価結果について
4. 試験実施期間の延長について
5. 協力医療機関の追加について
6. 先進医療専門家会議の審査結果について
7. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

構成員及び技術委員名簿

- 資料1-1 「先進医療会議」開催要綱（案）
- 資料1-2 審査の迅速化のための先進医療A又は先進医療Bへの振り分け前の事前審査開始について（案）
- 資料2 第2項先進医療及び第3項先進医療の先進医療A又はBへの振り分けについて（案）
- 資料3-1 新規申請技術の評価結果
- 資料3-2 先進医療B評価表（番号001）
- 資料3-3 指摘事項への回答
- 資料3-4 高橋政代技術委員の意見書
- 資料3-5 高橋信一技術委員の意見書
- 資料3-6 新規申請技術の概要及びロードマップ
- 資料3-7 先進医療B評価表（番号002）
- 資料3-8 指摘事項への回答
- 資料3-9 新規申請技術の概要及びロードマップ
- 資料3-10 先進医療B評価表（番号003）
- 資料3-11 指摘事項への回答
- 資料3-12 新規申請技術の概要及びロードマップ
- 資料4 先進医療の実施期間延長について
- 資料5 協力医療機関の追加について
- 資料6 先進医療専門家会議の審査結果について

- 参考資料 1 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 2 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 3 「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 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）

第2回 先進医療技術審査部会
平成24年12月18日(火) 16:30~18:30
航空会館 701+702会議室(7階)

山口座長代理

猿田座長

一色 構成員

伊藤 構成員

金子 構成員

竹内 構成員

三上 構成員

田島 構成員

佐藤 構成員

関原 構成員

直江 構成員

藤原 構成員

山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

大門 構成員

北川 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

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

先進医療技術審査部会構成員

氏 名	役 職	分 野
一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器内科 教授	循環器内科
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	臨床評価・総合内科
金子 剛	国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部長	形成外科
佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授	倫理
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授	内科（内分泌）
柴田 大朗	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	生物統計
関原 健夫	CDI メディカル 顧問	一般
竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発）教授	生物統計
大門 貴志	兵庫医科大学医学部医学科数学教室 准教授	生物統計
田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士	倫理
直江 知樹	名古屋大学大学院医学系血液腫瘍内科学 教授	血液内科
藤原 康弘	国立がん研究センター 執行役員 企画戦略局長	臨床評価・腫瘍内科
三上 裕司	日本医師会 常任理事	内科
○ 山口 俊晴	がん研究会有明病院 副院長	消化器外科
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室長	生物統計
山本 晴子	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部長	臨床評価・神経内科

◎ 座長 ○ 座長代理

先進医療会議技術委員

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
渥美 義仁	東京都済生会中央病院糖尿病臨床研究センター 一長	内分泌・代謝
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医学部長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学名誉教授	皮膚科
磯部 光章	東京医科歯科大学循環器内科教授	循環器内科
岩中 督	東京大学小児外科学教授	小児外科
上田 孝文	国立病院機構大阪医療センター統括診療部入 院診療部長	骨軟部腫瘍
小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科教授	耳鼻咽喉科
越智 光夫	広島大学学長特命補佐	整形外科
川村 雅文	帝京大学呼吸器外科	呼吸器外科
○ 北川 雄光	慶應義塾大学外科学教授	消化器外科
斎藤 忠則	東京臨海病院副院長	泌尿器科
坂井 信幸	神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外 科部長	脳血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器外科
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓 血管外科学教授	心臓血管外科
珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科がんワクチン治 療学／遺伝子・免疫細胞治療学教授	がんワクチン 遺伝子・免疫 細胞療法
高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長	乳がん
高橋 信一	杏林大学医学部第三内科	消化器内科

氏名	役職	分野
高橋 政代	理化学研究所神戸研究所チームリーダー	眼科
田上 順次	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科研究科長	歯科
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田代 志門	昭和大学研究推進室講師	生命倫理
田中 憲一	新潟県厚生連新潟医療センター院長	産婦人科
田中 良明	川崎幸病院副院長・放射線治療センター長	放射線科
谷川原 祐介	慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教授	薬学
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
出口 修宏	東山医師会東松山医師会病院院長	泌尿器科
寺本 明	東京労災病院院長	脳神経外科
戸山 芳昭	慶應義塾大学教授	整形外科
長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学教授	呼吸器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経医療研究センター名誉総長	精神科
本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科教授	臨床放射線科学
松井 健志	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター予防医学・疫学情報部研究倫理研究室長	生命倫理
松原 和夫	京都大学医学部教授	薬学
松山 晃文	先端医療振興財団再生医療研究開発部門部門長補佐	再生医療
宮澤 幸久	帝京大学医療技術学部臨床検査学科長	臨床病理
村田 満	慶應義塾大学医学部臨床検査医学教授	臨床検査
山口 芳裕	杏林大学医学部救急医学	救急
山田 芳嗣	東京大学大学院医学系研究科麻酔学教授	麻酔科

○ 出席者

「先進医療会議」開催要綱（案）

1 目的

「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）、中央社会保険医療協議会での議論等を踏まえ、従前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等の効率化・重点化を図ることを目的として、平成24年7月31日に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（医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号。以下「先進医療通知」という。）を発出し、平成24年10月1日より両会議を一本化し、今後は、先進医療会議（以下「本会議」という。）において審査等を行うこととする。

本会議は、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った観点から、先進医療への対応として、厚生労働大臣が、先進医療を実施可能な保険医療機関の要件設定等を行うため、医療技術の審査等を行うことを目的とする。

また、本会議の下に先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）を設置し、主に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の審査等を行い、その結果を本会議に報告するものとする。

2 検討項目

（1）本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 先進医療通知第2の1又は2に掲げる先進医療（以下「先進医療A」という。）及び先進医療通知第2の3又は4に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）の振り分け
- ② 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Aの対象となる医療技術（共同実施分も含む。）に関する次のア及びイに掲げる事項
ア 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否
イ 当該医療技術を届出により実施可能とする場合の実施可能な保険医療機関の要件
- ③ 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する当該医療技術の効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否
- ④ 保険給付との併用が認められた先進医療Aの対象となる医療技術に関する次のアからオまでに掲げる事項
ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

- イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否
- ウ 当該医療技術と保険給付との併用を継続させることを適当とする場合の実施可能な保険医療機関の要件
- エ 当該医療技術の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性
- オ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

⑤ 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のアからエまでに掲げる事項

- ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価
- イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否
- ウ 当該医療技術（試験が終了し、総括報告書が提出されたものに限る。）の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性（但し、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を除く。）
- エ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件（但し、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を除く。）

⑥ その他、先進医療に関する事項

(2) 部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のア及びイに掲げる事項
 - ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性
 - イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性
- ② 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する実績報告・総括報告等に基づく確認及び評価
- ③ その他、先進医療Bに関する事項

3 組織

(1) 本会議は、先進医療に係る専門的学識経験を有し、かつ、保険診療に精通した者（以下「本会議の構成員」という。）により構成する。

部会は、先進医療に係る専門的学識経験を有する者（以下「部会の構成員」という。）により構成する。

本会議及び部会の審査のため、必要に応じ個々の医療技術について技術的な観点から検討する者（以下「技術委員」という。）を置く。

- (2) 本会議及び部会の座長（以下「座長」という。）は、検討のため必要があると認めるときは、技術委員及び個々の医療技術に精通する者（以下「有識者」という。）をそれぞれ本会議又は部会に参加させることができる。
- (3) 座長は、それぞれ各構成員の中から互選により選出する。
- (4) 座長は、それぞれ本会議又は部会の事務を総理し、それぞれ本会議又は部会を代表する。
- (5) 座長は、それぞれ各構成員の中から座長代理を指名する。
- (6) 座長代理は座長を補佐し、座長不在のときは、座長に代わってその職務を代行する。
- (7) 本会議及び部会の構成員並びに技術委員の任期は、2年以内とする。ただし、再任を妨げない。
- (8) 本会議及び部会の構成員又は技術委員に欠員を生じたとき新たに任命されたそれぞれの各構成員又は技術委員の任期は、前任者の残任期間とする。
- (9) 本会議及び部会の有識者は、その参加する検討事項に関する審査が終了したときに、解任されるものとする。

4 定足数

本会議及び部会は、それぞれの各構成員の総数の2分の1以上の出席がなければ、会議を開き、取りまとめを行うことができない。ただし、本会議及び部会の構成員については、8による意見書の提出があった場合は、出席したものとみなす。

5 議事の取りまとめ

本会議及び部会の議事は、座長を除く出席したそれぞれの各構成員及び技術委員並びにそれぞれの各構成員及び技術委員が8による意見書に議事の可否を記載したものを（但し、6（1）①及び②に該当するそれぞれの各構成員及び技術委員を除く。）の過半数をもって取りまとめ、可否同数のときは、座長の取りまとめるところによる。但し、技術委員については、検討のために関わった医療技術に係る議事に限る。

6 特定医療技術の検討

- (1) 本会議及び部会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。
- ① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術
 - ② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される医療技術
- (2) (1)にかかわらず、座長（3（6）によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認めた場合にあっては、当該構成員等は、特定医療技

術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあっては、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

7 審査の留意事項

構成員等は、担当する医療技術の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、担当する医療技術に使用される医薬品・医療機器等の開発企業及び担当する医療技術に係る保険医療機関から直接資料提供を受けることができない。

8 欠席構成員等の意見提出

本会議及び部会の構成員及び技術委員（座長が検討のため必要があると認めるときに限る。）は、やむを得ない理由により出席できない場合にあっては、議事となる事項について、予め意見書を提出することができる。ただし、座長が必要と認めた場合を除き、特定医療技術に係る意見書は提出することができない。

9 議事の公開

本会議及び部会は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定されるなど、個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあっては、会議を非公開とすることができる。

10 議事録の公開

- (1) 本会議及び部会における議事は、次の事項を含め、議事録に記載するものとする。
 - ① 会議の日時及び場所
 - ② 出席した構成員等の氏名
 - ③ 議事となった事項
- (2) 議事録は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定されるなど、個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあっては、議事録の全部又は一部を非公開とすることができる。
- (3) (2)の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合にあっては、座長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開するものとする。

11 庶務

本会議の庶務は、医政局研究開発振興課及び保険局医療課において処理する。必要に応じて、医薬食品局の協力を得る。

部会の庶務は、医政局研究開発振興課において処理する。必要に応じて、医薬食品局及び保険局の協力を得る。

12 補足

- (1) この要綱に定めるもののほか、本会議及び部会の議事運営に関して必要な事項は、座長がそれぞれ本会議又は部会に諮って定める。
- (2) この要綱は、平成24年10月1日から施行する。

審査の迅速化のための先進医療 A 又は先進医療 B への振り分け前の 事前審査開始について（案）

1. 背景等

- 第一回先進医療会議技術審査部会において、先進医療 A 又は先進医療 B の振り分けを行い、その後に審査を行うため、先進医療の届出を行ってから審査の開始までにタイムラグがあることについて、下記のような指摘があった。

・未承認又は適応外の医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術（人体への影響が極めて少ない検査等を除く。）等であって、先進医療 B で実施されることが明らかな場合等、先進医療 A 又は先進医療 B のいずれに振り分けられるのかが明らかな医療技術については、振り分けを行う前に審査を開始し、審査の迅速化を図ることとしてはどうか。

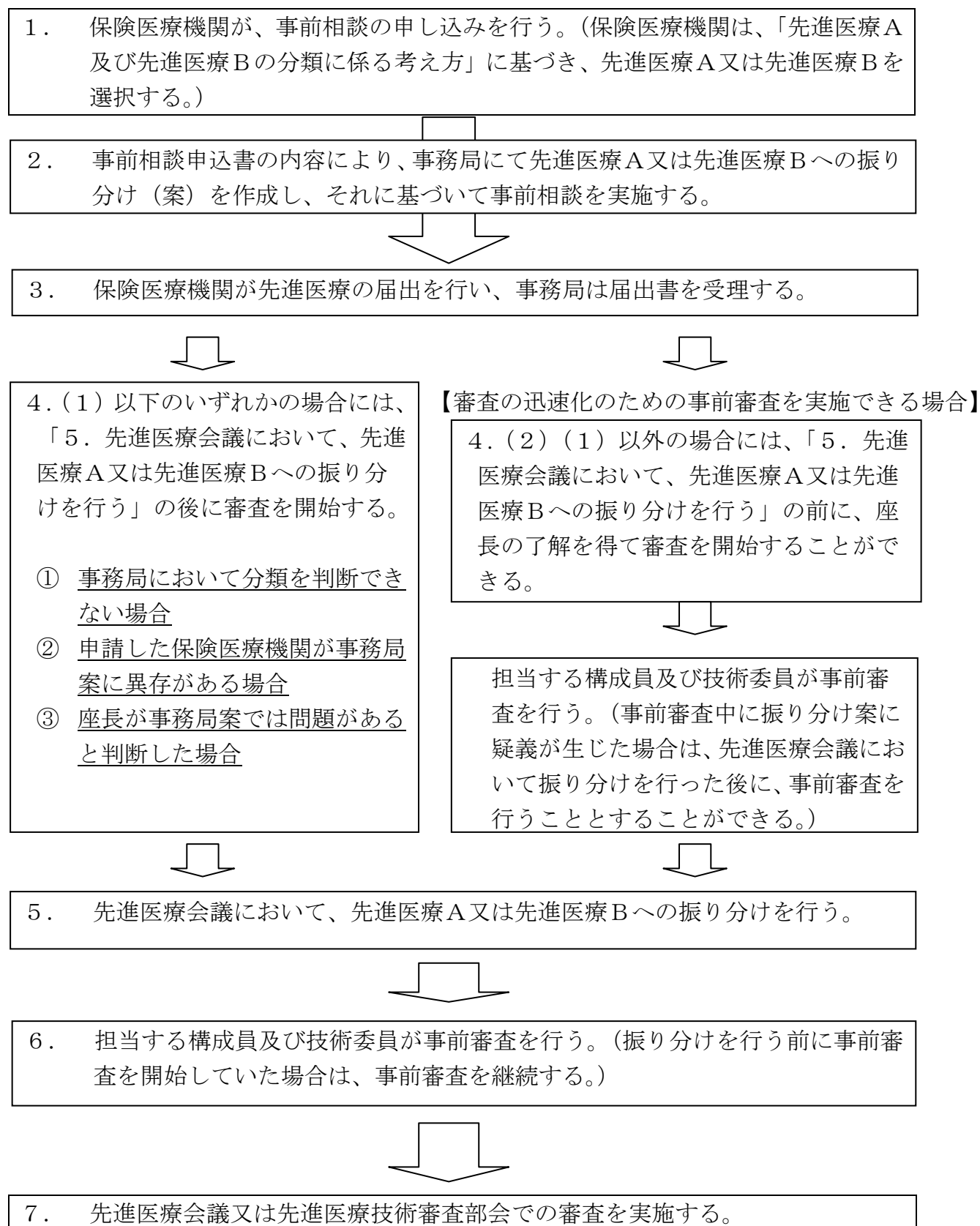
2. 対応等について（案）

- 第一回先進医療会議で提示した通り、先進医療会議において先進医療 A 又は先進医療 B への振り分けを行い、結果に基づき審査を実施するものとするが、下記の（1）～（3）のいずれにも該当しない場合には、座長の了解を得た上で、振り分けを行う前に、審査を開始することができることとしてはどうか。

- （1）事務局において分類を判断できない場合
- （2）申請した保険医療機関が事務局案に異存がある場合
- （3）座長が事務局案では問題があると判断した場合

※ 事前審査中に振り分け結果に疑義が生じた場合は、審査を担当する構成員及び技術委員は、先進医療会議において振り分けを行った後に、事前審査を行うことが出来ることとする。

先進医療 A 又は先進医療 B への振り分け及び審査のフローチャート



第2項先進医療及び第3項先進医療の 先進医療A又はBへの振り分けについて（案）

第2項先進医療（66技術）及び第3項先進医療（40技術）（平成24年11月30日時点）の先進医療A又はBへの振り分けについては、平成24年10月24日の第1回先進医療会議における「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」（別添資料 先-3（参考1））に基づき、下記I及びIIの通りとしてはどうか。

I 第2項先進医療（66技術）

1. 先進医療Aへ振り分ける技術（50技術）

- (1) 告示番号1：高周波切除器を用いた子宮腺筋症核出術
- (2) 告示番号2：膝靭帯再建手術における画像支援ナビゲーション
- (3) 告示番号4：造血器腫瘍細胞における薬剤耐性遺伝子産物P糖蛋白の測定
- (4) 告示番号5：悪性高熱症診断法（スキンドファイバー法）
- (5) 告示番号6：先天性血液凝固異常症の遺伝子診断
- (6) 告示番号7：三次元形状解析による体表の形態的診断
- (7) 告示番号8：陽子線治療（※先-5参照）
- (8) 告示番号9：成長障害の遺伝子診断
- (9) 告示番号10：経頸静脈肝内門脈大循環短絡術
- (10) 告示番号12：ミトコンドリア病の遺伝子診断
- (11) 告示番号13：神経変性疾患の遺伝子診断
- (12) 告示番号15：重粒子線治療（※先-5参照）
- (13) 告示番号16：硬膜外腔内視鏡による難治性腰下肢痛の治療
- (14) 告示番号17：重症BCG副反応症例における遺伝子診断
- (15) 告示番号19：マントル細胞リンパ腫の遺伝子検査
- (16) 告示番号20：抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査
- (17) 告示番号21：Q熱診断における血清抗体価測定及び病原体遺伝子検査
- (18) 告示番号22：家族性アルツハイマー病の遺伝子診断
- (19) 告示番号23：腹腔鏡下膀胱尿管逆流防止術
- (20) 告示番号24：泌尿生殖器腫瘍後腹膜リンパ節転移に対する腹腔鏡下リンパ節郭清術
- (21) 告示番号27：CYP2C19遺伝子多型検査に基づくテララメイドのヘリコバクター・ピロリ除菌療法
- (22) 告示番号29：X線CT画像診断に基づく手術用顕微鏡を用いた歯根端切除手術
- (23) 告示番号30：定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価
- (24) 告示番号31：歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法

- (25) 告示番号 32 : セメント固定人工股関節再置換術におけるコンピュータ支援フルオロナビゲーションを用いたセメント除去術
- (26) 告示番号 36 : EBウイルス感染症迅速診断（リアルタイムPCR法）
- (27) 告示番号 37 : 多焦点眼内レンズを用いた水晶体再建術
- (28) 告示番号 38 : フェニルケトン尿症の遺伝子診断
- (29) 告示番号 39 : 培養細胞によるライソゾーム病の診断
- (30) 告示番号 40 : 腹腔鏡下子宮体がん根治手術
- (31) 告示番号 41 : 培養細胞による脂肪酸代謝異常症又は有機酸代謝異常症の診断
- (32) 告示番号 42 : RET 遺伝子診断
- (33) 告示番号 43 : 角膜ジストロフィーの遺伝子解析
- (34) 告示番号 44 : 光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助
- (35) 告示番号 45 : 内視鏡下筋膜下不全穿通枝切離術
- (36) 告示番号 46 : 歯科用CAD・CAMシステムを用いたハイブリッドレジンによる歯冠補綴
- (37) 告示番号 47 : 実物大臓器立体モデルによる手術支援
- (38) 告示番号 48 : 単純疱疹ウイルス感染症又は水痘帯状疱疹ウイルス感染迅速診断（リアルタイムPCR法）
- (39) 告示番号 49 : 網膜芽細胞腫の遺伝子診断
- (40) 告示番号 50 : 胸腔鏡下動脈管開存症手術
- (41) 告示番号 51 : 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術
- (42) 告示番号 52 : IL28B の遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価
- (43) 告示番号 53 : 前眼部三次元画像解析
- (44) 告示番号 54 : 有床義歯補綴治療における総合的咬合・咀嚼機能検査
- (45) 告示番号 55 : 急性リンパ性白血病細胞の免疫遺伝子再構成を利用した定量的PCR法による骨髄微小残存病変（MRD）量の測定
- (46) 告示番号 56 : 最小侵襲椎体椎間板搔爬洗浄術
- (47) 告示番号 62 : 腹腔鏡下仙骨腔固定術
- (48) 告示番号 63 : 硬膜外自家血注入療法
- (49) 告示番号 65 : MEN 1 遺伝子診断
- (50) 告示番号 66 : 金属代替材料としてのグラスファイバー補強高強度コンポジットレジンブリッジの治療技術

2. 先進医療Bへ振り分ける技術（15技術）

- (1) 告示番号 3 : 凍結保存同種組織を用いた外科治療
- (2) 告示番号 11 : 骨髄細胞移植による血管新生療法
- (3) 告示番号 14 : 難治性眼疾患に対する羊膜移植術
- (4) 告示番号 18 : 自家液体窒素処理骨移植

- (5) 告示番号 25 : 末梢血幹細胞による血管再生治療
- (6) 告示番号 26 : 末梢血単核球移植による血管再生治療
- (7) 告示番号 28 : 非生体ドナーから採取された同種骨・靱帯組織の凍結保存
- (8) 告示番号 33 : 樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法
- (9) 告示番号 34 : 自己腫瘍・組織を用いた活性化自己リンパ球移入療法
- (10) 告示番号 35 : 自己腫瘍・組織及び樹状細胞を用いた活性化自己リンパ球移入療法
- (11) 告示番号 57 : 短腸症候群又は不可逆的な機能性小腸不全に対する脳死ドナーからの小腸移植
- (12) 告示番号 58 : 多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍の治療
- (13) 告示番号 59 : 短腸症候群又は不可逆的な機能性小腸不全に対する生体ドナーからの小腸部分移植
- (14) 告示番号 60 : 自家嗅粘膜移植による脊髄再生治療
- (15) 告示番号 64 : 食道アカラシア等に対する経口内視鏡的筋層切開術

3. 先進医療から削除する技術

- (1) 告示番号 61 : デキストラン硫酸を用いた吸着型血漿浄化器を使用した血漿交換療法 (※先-4 参照)

II 第3項先進医療 (40 技術)

第3項先進医療については、すべての技術が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に該当し、人体への影響が極めて小さい未承認等の体外診断薬又は検査薬を伴う医療技術には該当しないため、先進医療Bとして実施することとしてはどうか。

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

1. 背景等

- 「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。

○先進医療 A

- 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

○先進医療 B

- 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のではないか。

2. 「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」の考え方（案）

下記の①～②に該当する技術が考えられるのではないかと。

- ① 技術自体の成熟度が低い（有効性・安全性等に不明確な点が多い、手技手法の改善の余地がある、申請時点の実績症例数が少ない等）と考えられる技術等、施設を限定して実施すべき技術

- ② ガイドラインの遵守等による実施環境の詳細な条件設定や効果評価についての詳細な条件設定が必要な技術等、施設基準で設定可能な要因以外の要因が大きく影響するため、施設基準の設定だけでは適切な評価が可能なデータの入手が困難な技術等、詳細なプロトコルを定めて評価すべき技術

該当する技術には以下のような例が考えられる。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・がん免疫療法等の免疫療法を活用した治療技術・自家移植、同種・異種移植（臓器移植・組織移植）・幹細胞を用いる治療技術・遺伝子、ウイルス操作を用いる治療技術・ロボットを用いる手術 |
|--|

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)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 (先-5-2(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)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各医療技術の平成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

先-5-2 (別添)
24.9.27

平成24年10月1日

平成26年4月1日

平成28年4月1日

【移行期間】

先-5-2 (別添)
24.10.24

(先進医療A)

先進医療Aとして継続
することとされた技術

保険収載又は削除

保険収載又は削除

第2項
先進医療
65技術

先進医療Bとして実施
することとされた技術

保険収載又は削除

保険収載又は削除

先進医療Bとして
届出・承認

先進医療Bとして
届出・承認

先進医療
から削除

(先進医療B)

先進医療Bとして
新たに承認された技術

第3項先進医療から先進医療B
として継続することとされた技術

○ 第3項先進医療

番号	先進医療医術名	適応症	技術の概要	適用年月日
1	頸部内視鏡手術	甲状腺濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫、パセドウ病又は原発性上皮小体機能亢進症	他の領域においては一般的になりつつある内視鏡下で行う手術を頸部良性腫瘍に対して応用する。	平11.6.1
2	削除	—	—	削除
3	化学療法に伴うカフェイン併用療法	悪性骨腫瘍又は悪性軟部腫瘍	骨軟部腫瘍等に対し、通常の化学療法の抗がん薬に加えて、カフェインを併用投与することにより、化学療法の効果を増強させる。	平16.1.1
4	胎児尿路・羊水腔シャント術	胎児閉塞性尿路疾患	拡張尿路—羊水腔間を、カテーテルを留置して貫通させる胎児手術を行う。	平16.12.1
5	筋過緊張に対する筋知覚神経ブロック治療	ジストニア、痙性麻痺その他の局所の筋過緊張を呈するもの	筋過緊張を来す部位に局所麻酔薬とエタノールを週2回の頻度で筋肉注射することにより症状を軽減する。合計10回を過ぎたところから2週間ないし1ヶ月に1度の治療とする。従来の治療法であるボツリヌス毒素注入と比較して、筋力低下が生じないという特徴がある。また、抗体産生によりボツリヌス毒素が使用できなくなったときの唯一の治療法。	平16.11.1
6	経皮的肺がんラジオ波焼灼療法	原発性又は転移性肺がん(切除が困難なものに限る。)	原発性・転移性の肺悪性腫瘍に対し、CTガイド下に経皮的に電極を刺入して誘電加熱により腫瘍を焼灼する。外科的治療と比較して患者への負担が少ないため、全身状態が悪く外科的治療の困難な症例でも施行可能であり、入院日数も短縮される。また、多発の悪性病変で外科的治療にて根治性が期待できない症例でも有効。さらに、マイクロ波凝固療法と比較して1回の穿刺での焼灼範囲が広く、刺し直しの回数が少なく済むという利点もある。	平16.12.1
7	経皮的乳がんラジオ波焼灼療法	早期乳がん	早期乳がんに対し、CTガイド下に経皮的に電極を刺入して誘電加熱により腫瘍を焼灼する。外科的治療と比較して患者への負担が少ないため、全身状態が悪く外科的治療の困難な症例でも施行可能であり、入院日数も短縮される。また、多発の悪性病変で外科的治療にて根治性が期待できない症例でも有効。さらに、マイクロ波凝固療法と比較して1回の穿刺での焼灼範囲が広く、刺し直しの回数が少なく済むという利点もある。	平16.12.1
8	経皮的腎がんラジオ波焼灼療法	原発性又は転移性腎がん(切除が困難なものに限る。)	原発性・転移性の腎悪性腫瘍に対し、CTガイド下に経皮的に電極を刺入して誘電加熱により腫瘍を焼灼する。腎機能低下症例、単腎症例で腎部分切除術の適応とならない例でも、腎機能を温存して治療が可能。	平16.12.1
9	内視鏡下甲状腺切除術	甲状腺乳頭癌	甲状腺悪性腫瘍の中でも最も頻度が高く、最も予後の良い甲状腺乳頭がんに対して、内視鏡を用いて手術を行う。	平17.2.1
10	削除	—	—	削除
11	削除	—	—	削除
12	削除	—	—	削除
13	腹腔鏡下センチネルリンパ節生検	早期胃がん	早期胃がんに対する胃切除術に際して、放射性同位元素と色素を用いて、がんから最初にリンパ流の流れ込むセンチネルリンパ節を同定し、腹腔鏡補助下に生検を行い、リンパ節郭清範囲の適正化を図る。	平17.4.1
14	副甲状腺内活性型ビタミンDアナログ直接注入療法	二次性副甲状腺機能亢進症(維持透析を行っているものに限る。)	副甲状腺に活性型ビタミンDを局所注入することにより、副甲状腺内の活性型ビタミンD濃度を極めて高くすることによって、副甲状腺機能亢進症に見られる高カルシウム血症の発現を抑制する治療法。	平17.6.1
15	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	4から5本のトコカーを用い腹腔鏡下に胆嚢摘出と後腹膜からの肝の剥離・授動を施行後、右肋弓下に約8cm-10cmの小開腹をおき、この部位から腹腔鏡補助下に肝実質切離操作を行う。創が小さく用手的な肝圧排操作ができないため、liver hanging maneuverを用いて肝切離操作を行う。これにより肝静脈系出血の軽減のみならず肝切離面の展開が容易となり、肝切離の目標ともなる。また、出血量を軽減し良好な視野で手術を行うため、肝切離前に肝離断面を必ずラジオ波前凝固する。肝静脈などの太い脈管の切離は主に自動縫合器を使用する。切除肝は小開腹創より回収する。基本的に従来の開腹肝切除手術の応用であり、小切開創から直視下に血管処理や肝切除を行うため、内視鏡外科手術につきまとう自由度の低下による危険は無い。逆に、腹腔鏡を用いることで良好な視野のもと細かな手術が可能となり、出血および術後合併症の発生を軽減する可能性がある。小開腹創から行う腹腔鏡補助下での肝切離操作は開腹手術手技と同様であり、安全性は保たれている。本手術を施行するにあたっては、本術式は保険収載されていない術式であること、肝切除が潜在的に持つ出血などのリスクは本術式でも同様であること、開腹術に移行した場合は内視鏡外科手術の利点は失われること等を患者に説明する。	平17.9.1
16	根治的前立腺全摘除術における内視鏡下手術用ロボット支援	前立腺がん	従来の前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術は開創手術であり、比較的血量が多く、また勃起神経の切除による術後勃起障害の出現等、侵襲性の高い、かつ術後の生活の質(QOL)を著しく低下させる術式であった。1990年初頭に内視鏡下手術の導入が模索され、開創手術に比し出血量が少ないこと、術後疼痛が軽微であることなど多くの利点が提唱されてきたが、二次元視野での難易度の高い術式であることは否めない。複数の手術補助機能を統合して開発された本機器の導入は、従来の内視鏡下手術における低侵襲性、確実性、機能性を飛躍的に向上させるものである。	平21.1.1
17	内視鏡下手術用ロボットを用いた冠動脈バイパス手術(一箇所のみを吻合するものに限る。)	虚血性心疾患	“内視鏡下手術用ロボット支援下に、下記の2術式を設定する。まず術式Aを実施し、予め目標とした技術水準に達していることを確認の上、手術見学を経て術式Bの実施を開始する。【術式A】ロボット支援下冠動脈バイパス手術(MIDCAB)…ロボットを使用して、内胸動脈グラフトを剥離・採取する。その後、ロボットを使用せずに、肋間開胸にてグラフトを冠動脈に吻合する。【術式B】ロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術…内胸動脈グラフト採取からグラフトの冠動脈への吻合までの全ての過程を、ロボットを使用して実施する。”	平21.8.1
18	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法	腹膜播種又は進行性胃がん(腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)	腹腔ポートより、パクリタキセルを腹腔内に直接投与する。また、全身化学療法として、経口抗悪性腫瘍剤であるS-1の内服及びパクリタキセル経静脈投与を併用する。この化学療法は21日間を1コースとして行い、S-1は標準量(80mg/m ²)を14日間内服し、7日間休薬する。パクリタキセルは第1日目及び第8日目に50 mg/m ² を経静脈投与、20 mg/m ² を腹腔内投与する。本療法は、(1)腫瘍の進行が確認される。(2)有害事象により継続困難となる。(3)治療が奏効して腹膜播種や腹腔内遊離がん細胞が消失する、のいずれかの状況に至るまで反復する。(3)の場合には、根治的手術の実施を考慮する。	平21.12.1
19	経カテーテル大動脈弁留置術	重度大動脈弁狭窄症(弁尖の硬化変性に起因するものに限る。)	術前に、患者の解剖学的特徴等を踏まえてA)経大腿アプローチ又はB)経心尖アプローチを選択する。A)の場合は、大腿動脈(又は総腸骨動脈)を直視下に穿刺してガイドワイヤを左心室まで進める。B)の場合は、第5又は6肋間を小切開し、心膜を切開して露出させた心尖部に穿刺してガイドワイヤを左心室内に挿入する。いずれの場合も、全身麻酔下とし、経食道心臓超音波検査及び体外ペーシングを併用する。こうして留置したガイドワイヤに沿って、まず、バルーンカテーテルを挿入し、通常バルーン大動脈形成術を実施した後、一旦カテーテルを抜去する。次に、カテーテルのバルーン周囲に、新たに留置する生体弁を圧縮して装着した上で、このカテーテルを再び挿入し、病的動脈弁の位置まで送達する。続いて、体外ペーシングで数秒間の心停止状態とし、その間にバルーンを拡張させて折り畳まれていた生体弁を展開して、病的動脈弁の弁口部に留置する。最後に、カテーテルを抜去して終了する。	平22.4.1
20	パクリタキセル静脈内投与(一週間に一回投与するものに限る。)	上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん	局所麻酔または硬膜外麻酔下の小開腹を行い、腹腔ポートを留置する。このポートより、カルボプラチンを腹腔内に直接投与する。また、全身化学療法としてパクリタキセル経静脈内投与を併用する。この化学療法は21日間を1コースとして行い、パクリタキセルは第1日目、第8日目及び第15日目に標準量(80mg/m ²)を経静脈投与、カルボプラチンを第1日目に標準量(※AUC6 (mg/L)・h)を腹腔内投与し、計6コースを行う。 ※AUC : area under the blood concentration time curve(薬物血中濃度-時間曲線下面積)	平22.5.1

番号	先進医療医術名	適応症	技術の概要	適用年月日
21	パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与及びペバシズマブ静脈内投与の併用療法(これらを三週間に一回投与するものに限る。)並びにペバシズマブ静脈内投与(三週間に一回投与するものに限る。)による維持療法	再発卵巣がん、卵巣がん又は原発性腹膜がん	この化学療法は21日間を1サイクルとして行い、パクリタキセルは第1日目に標準量(175mg/m ²)を経静脈投与及びカルボプラチンを第1日目に標準量(※AUC 5 (mg/L)・h)を経静脈投与に加えて、ペバシズマブを第1日目に標準量(15mg/kg)を経静脈投与し、計6サイクルを行う。その後、維持療法としてペバシズマブを3週間毎に標準量(15mg/kg)を経静脈投与する。 ※AUC : area under the blood concentration time curve(薬物血中濃度-時間曲線下面積)	平22. 5. 1
22	蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶解液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光学的診断	筋層非浸潤性膀胱がん	本診断法は、光感受性物質である5-アミノレブリン酸(5-ALA)溶解液を経口または経尿道的に投与し、蛍光膀胱鏡など光学診断システムを用いて表在性(筋層非浸潤性)膀胱がんを赤色に蛍光発光させることでより高い精度で検出しようとする診断方法である。 さらに、本診断法を併用して経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで、従来の白色光源下での経尿道的膀胱腫瘍切除術では検出・切除し得なかった平坦病変の残存およびその残存腫瘍の発育(再発)を回避することができ、その結果術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。実際に、これまで表在性膀胱がん患者115名に対し本診断法ならびに従来の膀胱鏡診断を施行し、平坦病変を有する患者を正しく陽性と診断した割合が、前者では94.5%、後者では78.9%と差が認められた。また、表在性膀胱がん患者のうち本診断法を用いて経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った57名の無再発率は術後12ヶ月で88%、術後24ヶ月ならびに48ヶ月で76%であったのに対し、従来の膀胱鏡診断後の経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った149名の無再発率は術後12ヶ月で60%、24ヶ月で44%、48ヶ月で32%と、本診断法の併用により再発率の減少が認められた。	平22. 6. 1
23	十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテラーメイドのがんワクチン療法	ホルモン不応性再発前立腺がん(ドセタキセルの投与が困難な者であって、HLA-A24が陽性であるものに係るものに限る。)	まず、血液検査にてヒト白血球抗原(HLA)のタイプがHLA-A24陽性であることを確認する。 次に、HLA-A24により特異的に抗原提示される12種類のがんペプチドに対する血液中の抗体量を測定し、抗体量の多い、つまり免疫反応性が高いと推測されるがんペプチドを最大4種類まで選択する。以上のように患者個別に選択したがんペプチドワクチンを、それぞれ週に1回の頻度で皮下注射し、計8回投与にて第1治療期間終了とする。第2治療期間以降は2週間に1回の頻度とし、1治療期間の投与回数は同様に計8回とする。	平22. 6. 1
24	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。)	まず、D2(第1群リンパ節及び第2群リンパ節)郭清を伴う幽門側胃切除術又は胃全摘術を行う。同時に腹腔内投与用の皮下埋め込み型腹腔用ポートを挿入し、また、閉腹時に1コース目(14日間)としてパクリタキセル(60mg/m ²)を腹腔内投与する。 2、3コース目(28日間)は第1日目、第8日目及び第15日目にパクリタキセル(60mg/m ²)を腹腔内投与し、終了とする。 なお終了後は、原則として標準療法である、S-1単剤療法又はS-1・シスプラチン併用療法を行う。	平22. 7. 1
25	生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法	慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病(いずれも従来の治療法による治療が困難なものに限る。)	トラフェルミン(塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF※1))を生食塩水で溶解し、濾過滅菌後にゼラチンハイドロゲルに浸潤させ、注射剤を用時調整する。 腰麻神経下にて、この塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲル1mlずつを虚血下肢の腓腹筋に40箇所(計40ml、bFGFとして計200μg)注射する。 ※1 basic fibroblast growth factor	平22. 7. 1
26	経胎盤的抗不整脈薬投与療法	胎児頻脈性不整脈(胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。)	本治療は入院、24時間の安全管理のもとで行われる。 まず、胎児心エコーにて、上室性頻脈、心房粗動等の頻脈性不整脈の分類を行う。各胎児診断と胎児水腫の有無により、抗不整脈薬であるジコキシ、ソタロール、フレカイニド又はその組み合わせの中から使用薬剤及び投与量を選択する。胎児心拍モニタリング下で、母体に対し経口又は経静脈的に抗不整脈薬を投与し、胎盤を介した胎児への効果を期待する。	平22. 7. 1
27	低出力体外衝撃波治療法	虚血性心疾患(薬物療法に対して抵抗性を有するものであって、経皮的冠動脈形成術又は冠動脈バイパス手術による治療が困難なものに限る。)	治療には心臓超音波装置を内蔵した体外衝撃波治療装置を用いる。 まず、患者を仰臥位とする。次に、体外衝撃波治療装置に内蔵した超音波プローブを前胸壁に当て、虚血部位の心筋に照準を合わせ低出力衝撃波(約0.1mJ/mm ² 、尿路結石破砕に用いられている出力の約10分の1)を照射する。照射部位数は虚血範囲に応じて40~70カ所とし、1カ所につき200発照射する。この衝撃波治療を1~2日おきに計3回行い終了とする。	平22. 7. 1
28	残存聴力活用型人工内耳挿入術	両側性感音難聴(高音障害急墜型又は高音障害漸傾型の聴力像を呈するものに限る。)	本先進医療を実施するに際し、過去の文献データを基に検討を行い、統計的に検討可能な症例数として目標症例数を24例に設定した。また、研究期間は、自由音場閾値検査および語音弁別検査を術後12ヶ月の時点で実施するため、患者選定等の期間も加味して3年間とした。本研究における主要評価項目としては、手術前、手術後6ヶ月および12ヶ月時点での自由音場閾値検査及び語音弁別検査の結果に基づき評価を行う。自由音場閾値検査では、手術前と比較して、装用後6ヶ月および12ヶ月の時点で、2000Hz、4000Hz、8000Hzの平均聴力閾値が30dB以上改善した例を改善例と判断する。また、語音弁別検査に関しては、術前および装用開始後6ヶ月及び12ヶ月の時点で、日本聴覚医学会の語音聴力検査用語表(67S)語表を使用し、静寂下で語音弁別検査を行ない、手術前より最高明瞭度(語音弁別能)が改善した場合を改善例と判断するものとした。 手術に関しては、全身麻酔下で耳後部を切開し側頭骨を削開、蝸牛を開窓し電極アレイを挿入、固定する手法にて行う。手術手法自体は、電極挿入の手法が異なる以外は既に保険診療下にて実施されている通常の人工内耳挿入術とほぼ同様であるが、通常の人工内耳挿入術と比較し、蝸牛の回転軸に沿った方向から電極を挿入するround windowアプローチを用いることで、低音部の残存聴力を維持・活用することが可能となる。	平22. 8. 1
29	脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法	脂肪萎縮症	本疾患は、脂肪組織の消失あるいは減少を特徴とする遺伝性あるいは後天性の疾患である。本疾患は脂肪組織の消失とともにインスリン抵抗性が生じ、高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝など様々な代謝異常を発症する。本高度医療では、metreleptinを1日1回の自己注射にて皮下投与し、本疾患に対する長期安全性及び安定した臨床効果を確認する。本試験の実施期間は4年間とし、目標症例数は12例とする。主要エンドポイントは有害事象及び副作用とし、副次エンドポイントはHbA1c、空腹時血糖、空腹時血中中性脂肪濃度、空腹時血中インスリン濃度とする。	平22. 8. 1
30	重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する心停止ドナーからの膵島移植	重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病	膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して、他人より提供された膵臓から分離した膵島組織を移植することで血糖の安定性を取り戻すことを可能とする医療である。局所麻酔下にて膵島組織を門脈内に輸注する方法で移植され、低侵襲かつ高い安全性を有することが特徴である。本治療法においては、血糖安定性を獲得するまで移植は複数回(原則3回まで)実施でき、免疫抑制法は新たに有効性が確認されているプロトコルが採用されている。	平22. 11. 1
31	転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導γδ型T細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法	サイトカイン不応性の転移性又は再発の腎細胞がん	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有するγδ型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。γδ型T細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。	平22. 11. 1
32	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ペ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。)	脳放射線壊死ではMRI上で壊死巣の周囲に著明な浮腫を認め、この浮腫によって何らかの症状を呈する場合が多い。脳放射線壊死では、抗VEGF抗体であるペバシズマブの投与により、周囲から放出されるVEGFを抑えることで浮腫の軽減が期待できる。投与量や投与期間は不明であるが、この浮腫は持続するものではないので、ある一定期間をこの治療にて凌げば脳放射線壊死患者のADLを維持することが可能と考える。	平23. 4. 1

番号	先進医療医術名	適応症	技術の概要	適用年月日
33	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。)	対象症例は、組織学的に浸潤性乳癌と診断された女性(病期Stage~ⅢA及びⅢB)で根治手術及び標準的な術前又は術後化学療法が施行された(対象によっては標準的化学療法の省略を可とする)、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性で、再発リスクが中間以上である患者とする。本試験に登録された症例は、標準的術後ホルモン療法単独、又は標準的術後ホルモン療法とTS-1の併用療法のいずれかに割り付けられ、両群ともに標準的術後ホルモン療法5年間を実施、併用療法群は標準的術後ホルモン療法と同時にTS-1を1年間投与する。TS-1体表面積及びクリアチンクリアランスによって規定された投与量を朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして、投与開始から1年間、投与を繰り返す。	平23. 4. 1
34	血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗がん剤投与及び放射線治療の併用療法	局所浸潤性膀胱がん(尿路上皮がんを組織型とするものであって、従来の治療法による治療が困難なものに限る。)	2本の血流塞栓用バルーン付のカテーテルを両側の大腿動脈からのアプローチで左右の上殿動脈にそれぞれ挿入し、遠立側および近立側のバルーンが標的血管である膀胱動脈を挟み込む位置でバルーンを拡張・固定して、膀胱動脈に選択的に非常に高濃度のシスプラチンを投与する。またそれと同時に、内腸骨静脈に留置した透析用のカテーテルから膀胱還流後の血液を透析にかけることによって、シスプラチンの95%を除去する。さらに、放射線照射治療を骨盤域に50Gy(2Gy×25days)、膀胱各所に10Gy加えることによって、極めて高い殺細胞効果がもたらされる。	平23. 7. 1
35	急性心筋梗塞に対するエポ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る。)	本治療では、急性心筋梗塞患者の急性期に対して、経カテーテル的に再灌流療法が成功した後、可及的速やかに試験薬(エポエチンベータ)(0.5 mL)を9.5 mLの生理食塩水に混入したものを静脈内に1分間以上かけて単回投与する。エポエチンベータは、人間の体内で分泌されているエリスロポエチンというホルモンを人工的に合成した薬剤で、細胞保護作用や血管新生作用が知られている。現在までの研究で、通常治療に比べエポエチンベータを投与した場合は慢性期に心臓の機能が良好に回復することがわかってきており、その至適用量の存在もある程度分かってきた。そこで、本治療においては、急性心筋梗塞に対するエポエチンベータ投与が有効かつ安全であることをさらに多くの症例で確認することと同時に至適用量を探索する。本治療は、世界的標準治療法が未確定の急性心筋梗塞患者の慢性期心不全改善を図るものである。	平23. 8. 1
36	ボルテゾミブ静脈内投与、メルフェラン経口投与及びデキサメタゾン経口投与の併用療法	原発性ALアミロイドーシス	ボルテゾミブ(B)、メルファラン(M)をデキサメタゾンに併用して用いる。ボルテゾミブ(B)、メルファラン(M)をBは1.0~1.3mg/m ² を第1日目、4日目、8日目、11日目に静脈投与、Mは8mg/m ² を第1日目~4日目に経口投与、この治療を28日間ごと(休薬期間16日を含む1サイクル)に最大4回繰り返すことで早期にアミロイド蛋白の前駆体である血中のM蛋白濃度(M蛋白軽鎖:FLC)を下げ病勢の進行を抑える。	平23. 9. 1
37	培養骨髄細胞移植による骨延長術	骨系統疾患(低身長又は下肢長不平等である者に係るものに限る。)	骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて3週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離法により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨形成を促す治療法である。	平23. 11. 1
38	NKT細胞を用いた免疫療法	肺がん(小細胞肺がんを除き、切除が困難な進行性のもの又は術後に再発したものであって、化学療法が行われたものに限る。)	NKT細胞は特異的リガンドであるαガラクトシルセラミドにより活性化すると腫瘍に対して直接的に、もしくは他の免疫担当細胞を活性化して間接的に強力な抗腫瘍効果を発揮する。体内NKT細胞の活性化を誘導するために、末梢血より成分採血にて単核球を採取して樹状細胞を誘導し、αガラクトシルセラミドを添加した後に、本人に点滴静注にて投与する。	平24. 1. 1
39	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。)	PEM+CCDD併用療法は、1日目にPEMは500mg/m ² とCCDDは75 mg/m ² を投与し、3週毎に4回投与する。進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効性、および安全性が確立した治療であり、さらには術後補助化学療法としても期待されている治療法である。	平24. 1. 1
40	ゾレドロン酸誘導γδT細胞を用いた免疫療法	非小細胞肺がん(従来の治療法に抵抗性を有するものに限る。)	患者末梢血から単核細胞(PBMC)を採取し、その中に含まれるγδT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。γδT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。	平24. 6. 1
41	解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術	保存治療が困難なスタンフォードB型解離性大動脈瘤	保存的治療が困難である偽腔開存型Stanford B型大動脈解離に対し、通常遠位弓部に存在するエントリロー、大腿動脈(腸骨動脈)より挿入した解離対応型デバイスCTAGを用いて閉鎖する。デバイス留置に伴う左鎖骨下動脈もしくは左総頸動脈の閉鎖の必要性に応じ、適宜頸部血管バイパス術を施行する。	平24. 6. 1
42	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法	コレステロール塞栓症	動脈硬化性プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢小動脈を塞栓し、他臓器に重篤な障害が発生するコレステロール塞栓症のうち、血管内操作および血管外科的手術が誘発因子となり、腎機能障害を示した患者を対象とし、リポソーパーLA-15を用いた血液浄化療法と薬物治療の併用により、腎機能を改善させられるかを検証する。	平24. 11. 1
43	慢性心不全に対する和温療法	慢性心不全	和温療法には、遠赤外線均等乾式サウナ治療器(和温療法器)を用いて、60℃の乾式サウナ浴を15分間施行した後、出浴後30分間の安静保温を行う。遠赤外線は熱透過性に優れており、効率よく深部体温を上昇させる。さらに乾式サウナ浴は温水欲と異なり、静水圧の影響がなく、心臓に対する前負荷・後負荷はむしろ減少する。上記の方法により和温療法を施行すると、患者の深部体温は約1℃上昇し、この体温上昇により和温効果が発揮される。出浴後30分間の安静保温により、和温効果はさらに維持・増強される。その間、心拍数や体血圧の変化は少なく、拡張期血圧は有意に低下する。60℃・15分間の遠赤外線均等乾式サウナ浴による体酸素消費量の増加はわずか0.3mets程度であり、和温療法は心臓に対して負荷のない治療法である。したがって、重症心不全にも和温療法は応用可能で著大な効果を発揮する。和温療法前後に体重を測定し、発汗量に見合った量(通常約150~300ml程度)を飲水させ脱水の予防を行う。	平24. 11. 1
44	標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法	心抑制性抗心筋自己抗体が陽性である重症心不全	治験対象外に限定した、病因自己抗体除去を目的としたアフエーシス治療 他疾患で実施されている免疫吸着療法と同様の方法で、体外循環を用いて心抑制性抗心筋自己抗体を吸着・除去する。具体的には、患者血液を静脈より採取し、血漿分離機を用いて血球と血漿に分離した後、血漿をイムソーバTRへ流し、自己抗体が除去された後の血漿を血球とともに静脈から体内へ戻す。1回当たりの血漿処理量は1.5リットル、治療時間は2~3時間程度である。自己抗体の再上昇現象が認められることから、3~6か月ごとに、1クール当たり3~5回の治療が望まれる。	平24. 12. 1

「デキストラン硫酸を用いた吸着型血漿浄化器を使用した血漿交換療法」について

1. 概要

「デキストラン硫酸を用いた吸着型血漿浄化器を使用した血漿交換療法」は、平成23年12月15日第2項先進医療として申請され、平成24年3月16日の先進医療専門家会議において、第2項先進医療として「適」とされた。しかし、今般、使用する医療機器（一般的名称：吸着型血漿浄化器）について薬事法上の整理を行ったところ、承認事項に含まれない効能効果等を目的とした使用（以下「適応外使用」という。）を伴うことが判明した。

2. 適応症

閉塞性動脈硬化症

フォンタン分類Ⅱ度以上の患者（20歳以上80歳未満の者であって、血中総コレステロール値が220mg/dl未満であり、かつ、LDLコレステロール値が140mg/dl未満であるものに限る。）に係るものであって膝窩動脈若しくは膝窩動脈より遠位の動脈の閉塞又は広範囲な部位にわたる動脈の閉塞がある等の理由により外科的治療が困難であり、かつ、従来の薬物療法では十分な効果が認められないものに限る。

3. 当該技術で使用される薬事法上の適応外の医療機器

①「セレソープ」

一般的名称：吸着型血漿浄化器

適応疾患：全身性エリテマトーデス

②「リポソーパーLA-15」

一般的名称：吸着型血漿浄化器

適応疾患：難治性高コレステロール血症

4. 今後の対応について（案）

当該技術は治療用の医療機器の適応外使用を伴う技術であるため、第2項先進医療としては「否」とする。そのため、先進医療A又は先進医療Bへの振り分けは行わない。

なお、当該技術を医療機器の適応外使用を伴う技術として先進医療Bや治験において実施することについて、今後、申請施設と協議を進める予定。

先進医療として実施されている粒子線治療への今後の対応について（案）

1. 現状

- (1) 粒子線治療については、陽子線治療（告示番号8）及び重粒子線治療（告示番号15）が、第二項先進医療として実施されている。（平成13年から陽子線治療が、平成15年から重粒子線治療が実施されている。）
- (2) 陽子線治療及び重粒子線治療の適応症は、限局性固形がんとなっている。
- (3) 平成24年度診療報酬改定時、陽子線治療及び重粒子線治療は先進医療として継続することが妥当とされた。

2. 課題

- (1) 平成24年度診療報酬改定時における検討では、良好な成績を収める臓器や組織型等が明らかになりつつあるとされているものの、有効性・効率性について、手術等の有効な既存治療や近年普及しつつあるIMRT等の放射線治療との比較検討を行うこと等が保険適用に向けての課題として指摘されている。（先-5（参考1）、先-5（参考2）、先-5（参考3））
※ IMRT … 強度変調放射線治療
- (2) 効率性の評価について、中医協費用対効果評価専門部会において、粒子線治療を具体的技術例として取り上げるとされているため、議論の行方を注視する必要がある。
- (3) 陽子線治療及び重粒子線治療の適応症は、限局性固形がんとなっているが、臓器や組織型等毎に有効性・効率性の状況が異なることが明らかになりつつあり、保険適用の適否の検討は、臓器や組織型等毎に行うことが望ましいという意見がある。

3. 今後の対応（案）

- (1) 本日の本会議においては、陽子線治療及び重粒子線治療は、当面の対応として、先進医療Aへ振り分けることとしてはどうか。
- (2) 今後、診療報酬改定時等の適切な時期において、臓器や組織型等毎に保険適用の適否を判断し、先進医療として継続することが妥当とされたものについては、その時点での状況を踏まえ、安全性・有効性等が一定程度明らかになりつつあり、先進医療Aとしての実施が望ましい臓器や組織型等と、安全性・有効性等に不明確な点が多く先進医療Bとしての実施が望ましい臓器や組織型等とに振り分けてはどうか。

前回改定時の陽子線治療及び重粒子線治療の評価

1. 先進医療専門家会議での検討

(1) 評価結果

- ・悪性腫瘍に対する陽子線治療（固形がんに係るものに限る。）

一次評価結果 総合C

二次評価結果 先進医療として継続することが妥当

- ・重粒子線治療（固形がんに係るものに限る。）

一次評価結果 総合C

二次評価結果 先進医療として継続することが妥当

(2) 課題

①有効性・効率性

- ・前立腺がん、肺がん、頭頸部がん、肝がん等については、手術等の有効な既存治療も存在するが、これらの既存治療との比較検討結果は示されていない。
- ・近年普及しつつある IMRT 等の放射線治療との比較が十分に検討されていない。

②技術的成熟度

- ・放射線治療の専門医等が不足している。また、人材育成を促進した場合も、より普及性の高い IMRT 等と競合する可能性がある。

③普及性

- ・巨額な建設費を伴う施設の適正配置等、国内整備の在り方に関して更なる検討が必要。

2. 中医協での検討

- ・中医協総会（平成 22 年 1 月 20 日）

先進医療専門家会議での評価結果を踏まえ、保険導入について検討を行ったが、有効性、安全性に加え、効率性等についてもさらなる検討を求める意見が示された。

- ・中医協総会（平成 22 年 1 月 27 日）

当該技術の実施状況等（参考資料 1）を踏まえさらなる検討を行った結果、先進医療で継続することとされた。

3. 実施状況

- ・実施件数推移

件数/年	18年	19年	20年	21年	22年	23年
陽子線	533	678	611	821	1225	1508
重粒子線	453	557	634	779	729	873

- ・実施施設等で得られたエビデンス（参考資料 2）

個々の医療技術が保険適用されるまでの基本的な流れ

臨床研究
研究データの蓄積

通常、
保険診療との
併用が不可
(自由診療)



医療機関
からの提案

関係学会

- 学会内で合意形成
- 要望とりまとめ

先進医療専門家会議

- 有効性や安全性等の観点で検討し、総合評価として適否を判断
- 安全な実施のため、施設基準を設定

関係学会
からの提案

先進医療

- 実施医療機関でのデータ蓄積
- 定期的な実績報告

保険診療
との併用
が可能*

(中医協 調査専門組織)
医療技術評価分科会
保険適用の是非について議論

先進医療専門家会議
保険適用の是非について議論



中医協
個々の医療技術の保険導入・点数設定について議論



すべて
保険適用

保険診療

先進医療専門家会議における粒子線治療に関する検討について

粒子線治療は、陽子線治療が平成 13 年から、重粒子線治療が平成 15 年から保険との併用が承認され、現在はともに先進医療として実施されている。

平成 22 年度診療報酬改定に合わせて、他の技術と同様に、保険導入の適否を含めた再評価が行われた結果、「先進医療として継続することが妥当」と判断された。

検討の概要は以下の通り。

1. 現状

- (1) 粒子線治療は、骨軟部腫瘍、小児がん、悪性黒色腫、前立腺がん、肺がん、頭頸部がん、肝がん等について良好な治療成績を収めている。特に、骨軟部腫瘍、小児がん、悪性黒色腫、頭蓋底腫瘍等については、従来の治療法より成績が良好とされている。
- (2) 1施設当たりの年間症例数は、陽子線 約 160 件、重粒子線 約 400 件であり^{※1}、着実に増加している。（※1 平成 21 年度実績報告より）
- (3) 実施医療機関は、陽子線 5 施設、重粒子線 2 施設に限られている。
- (4) 先進医療に係る費用（自己負担）は、1 患者につき約 300 万円にのぼる。

2. 課題

- (1) 有効性・効率性
 - ①前立腺がん、肺がん、頭頸部がん、肝がん等については、手術等の有効な既存治療も存在するが、これらの既存治療との比較検討結果は示されていない。
 - ②近年普及しつつある IMRT^{※2}等の放射線治療との比較が十分に検討されていない。

※2 強度変調放射線治療。腫瘍病巣に最適な線量を照射し、正常組織への線量を大幅に低減することができる照射技術。
- (2) 技術的成熟度
放射線治療の専門医等が不足している。また、人材育成を促進した場合も、より普及性の高い IMRT 等と競合する可能性がある。
- (3) 普及性
巨額な建設費を伴う施設の適正配置等、国内整備の在り方に関して更なる検討が必要。

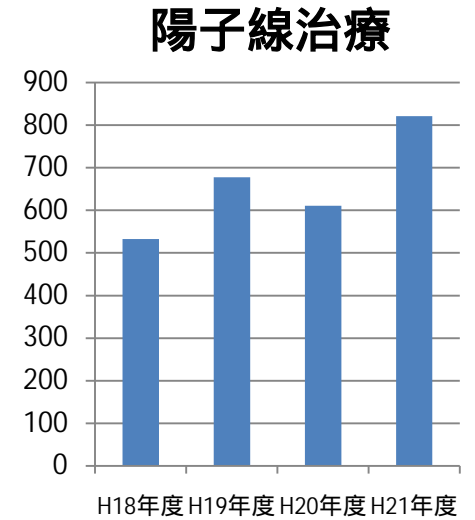
3. 評価結果

保険導入については、上記のような課題を踏まえた更なる検討が必要と判断され、粒子線治療については「先進医療として継続することが妥当」と判定された。

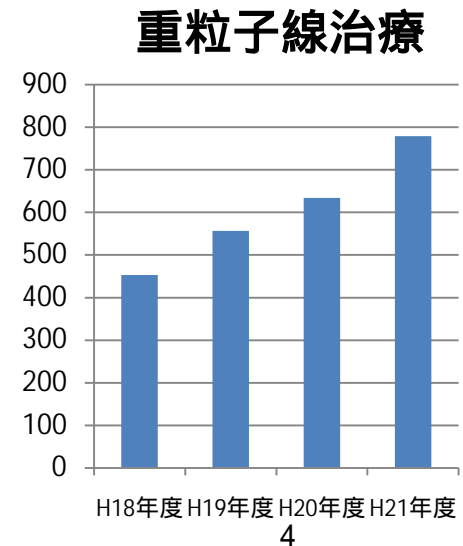
粒子線治療の現況について (参考資料)

先進医療における粒子線治療の実績

陽子線治療	20年度 (H20.6.30時点)	21年度 (H21.6.30時点)
実施施設数	3施設	5施設
年間実施件数	611件	821件
1件当たり先進医療費用	2,850,879円	2,756,454円
1件当たり保険外併用療養費	215,457円	319,037円



重粒子線治療	20年度 (H20.6.30時点)	21年度 (H21.6.30時点)
実施施設数	2施設	2施設
年間実施件数	634件	779件
1件当たり先進医療費用	3,080,412円	3,023,297円
1件当たり保険外併用療養費	410,507円	341,538円

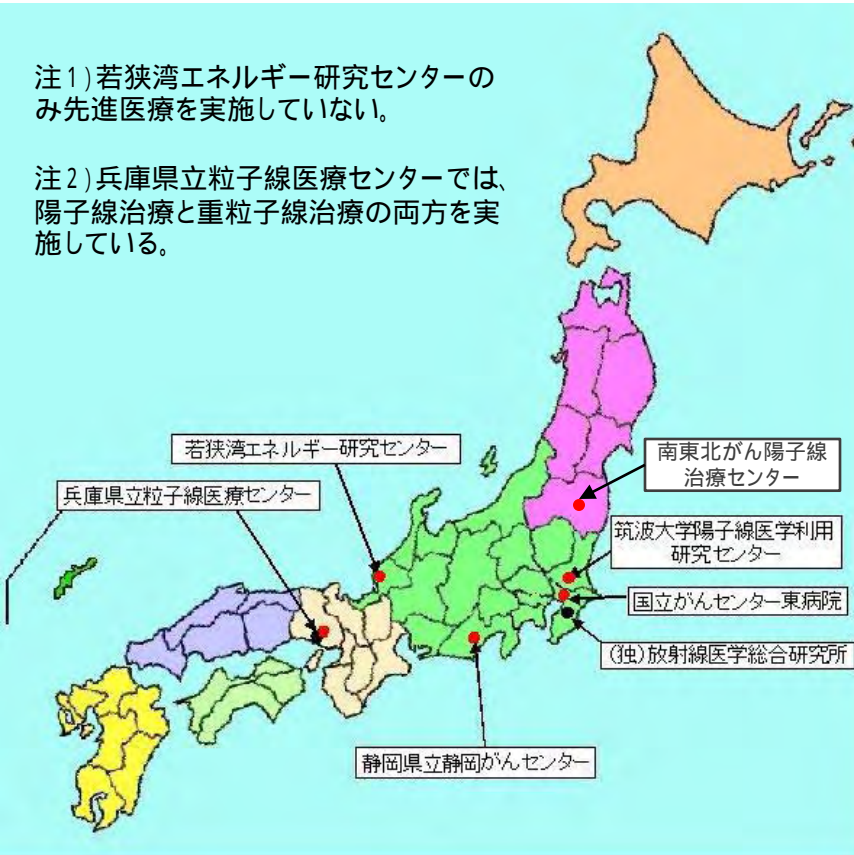


国内の粒子線施設の現況

先進医療実施医療機関 (平成22年1月現在)

注1) 若狭湾エネルギー研究センターのみ先進医療を実施していない。

注2) 兵庫県立粒子線医療センターでは、陽子線治療と重粒子線治療の両方を実施している。



陽子線治療	千葉県	国立がんセンター東病院
	兵庫県	兵庫県立粒子線医療センター
	静岡県	静岡県立静岡がんセンター
	茨城県	筑波大学附属病院
	福島県	(財)脳神経疾患研究所附属南東北がん陽子線治療センター
重粒子線治療	千葉県	(独)放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター病院
	兵庫県	兵庫県立粒子線医療センター

平成21年11月時点

出典: (財)医用原子力技術研究振興財団

http://www.juryushi.org/hospital_jpn/hospital.html

(一部改変)

(参考) 建設中の施設一覧

陽子線治療	福井県	福井県陽子線がん治療センター(仮称)
	鹿児島県	がん粒子線治療研究センター
重粒子線治療	群馬県	群馬大学重粒子線医学研究センター

先進医療の施設基準

告示番号33 重粒子線治療(固形がんに係るものに限る。)の施設基準

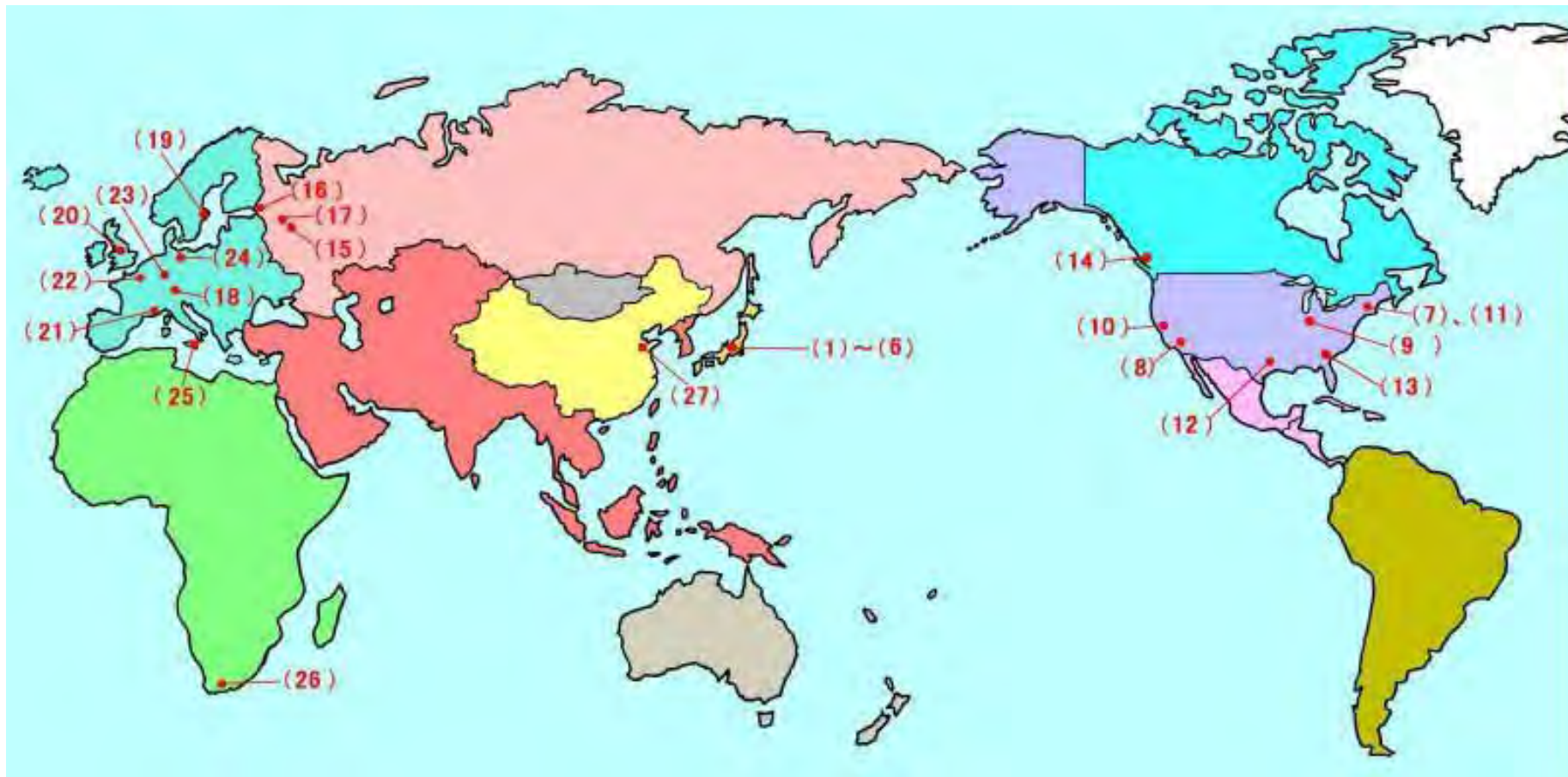
イ 主として実施する医師に係る基準

- (1) 専ら放射線科に従事し、当該診療科について十年以上の経験を有すること。
- (2) 放射線科専門医であること。
- (3) 当該療養について二年以上の経験を有すること。
- (4) 当該療養について、当該療養を主として実施する医師又は補助を行う医師として十例以上の症例を実施しており、そのうち当該療養を主として実施する医師として五例以上の症例を実施していること。

ロ 保険医療機関に係る基準

- (1) 放射線科を標榜していること。
- (2) 実施診療科において、常勤の医師が二名以上配置されていること。
- (3) 診療放射線技師が配置されていること。
- (4) 医療機器保守管理体制が整備されていること。
- (5) 倫理委員会が設置されており、必要なときは必ず事前に開催すること。
- (6) 医療安全管理委員会が設置されていること。
- (7) 当該療養について十例以上の症例を実施していること。

海外の粒子線施設の現況



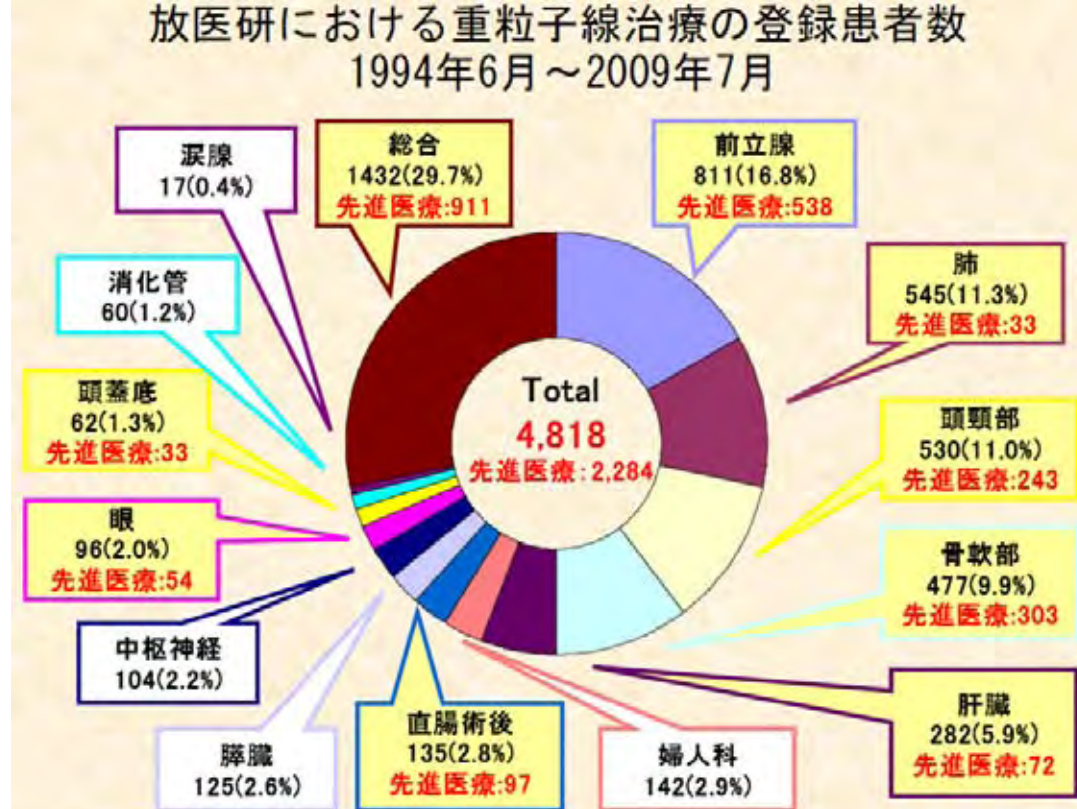
平成21年11月時点

出典: (財)医用原子力技術研究振興財団

http://www.juryushi.org/hospital_jpn/hospital.html

平成20年2月時点

重粒子線治療の 対象となっている がんの種類



<http://www.nirs.go.jp/hospital/result/pdf/200907.pdf>

先進医療の実績報告に
みられる主ながん種

- ・前立腺がん 約160例
- ・肝がん 約120例
- ・肺がん 約80例

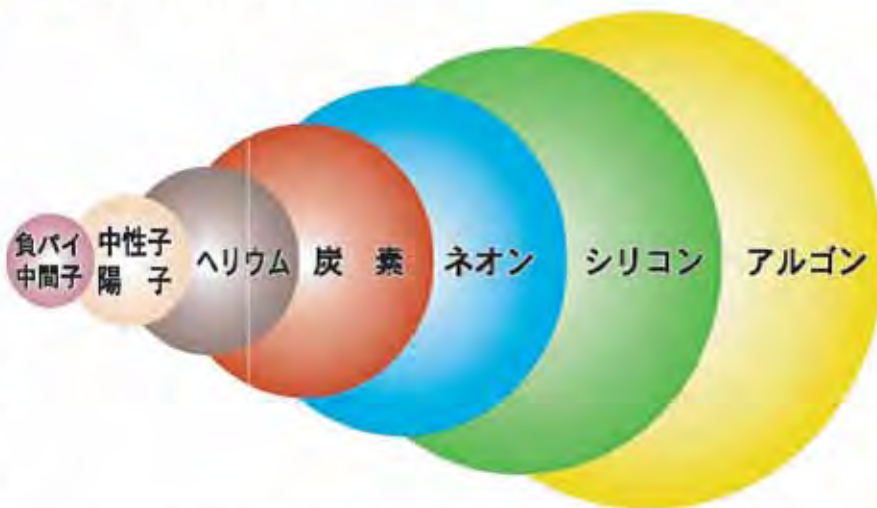
注1) 20年7月1日～21年6月30日の期間を
対象とした実績報告における症例数。

注2) 当該期間の報告症例数は計779症例。

固形がんであれば、先進医療として保険併用が可能。
(現行の先進医療では、がんの種類について特段の限定をしていない)

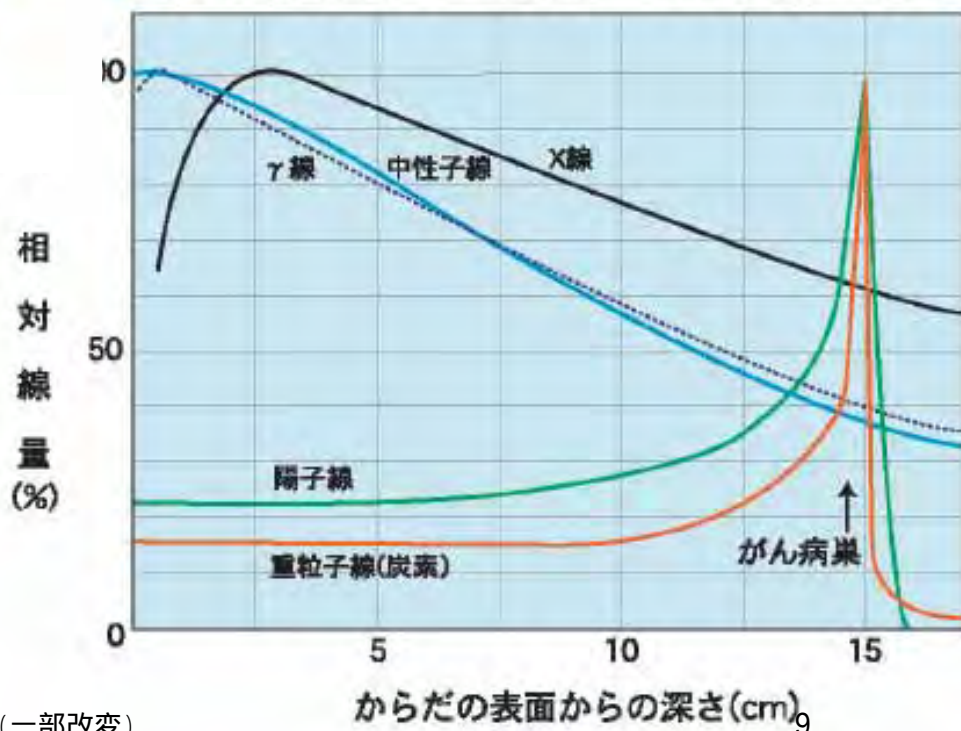
【参考】粒子線治療とは

■粒子の大きさ



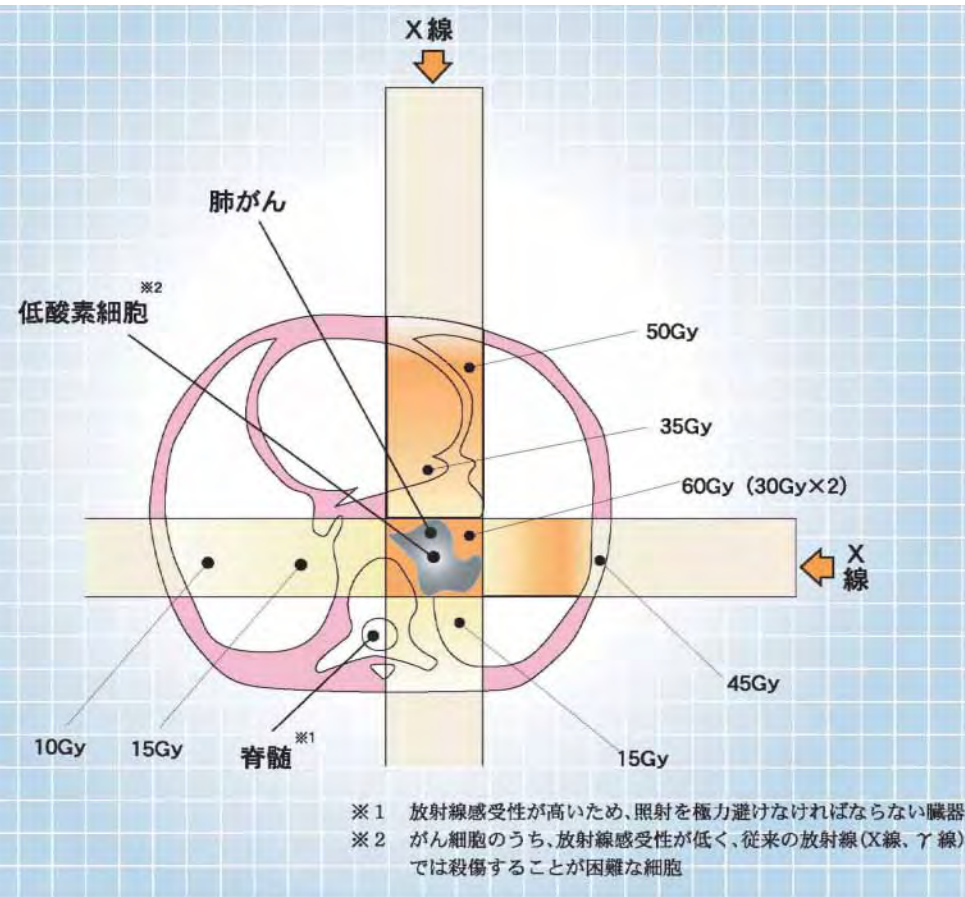
電子よりも重い粒子を加速器で高速に加速したものを重粒子線という。重粒子線は、中性子線、陽子線、重イオン(炭素、ネオン等のイオン)線等に分けられる。

■各種放射線の生体内における線量分布

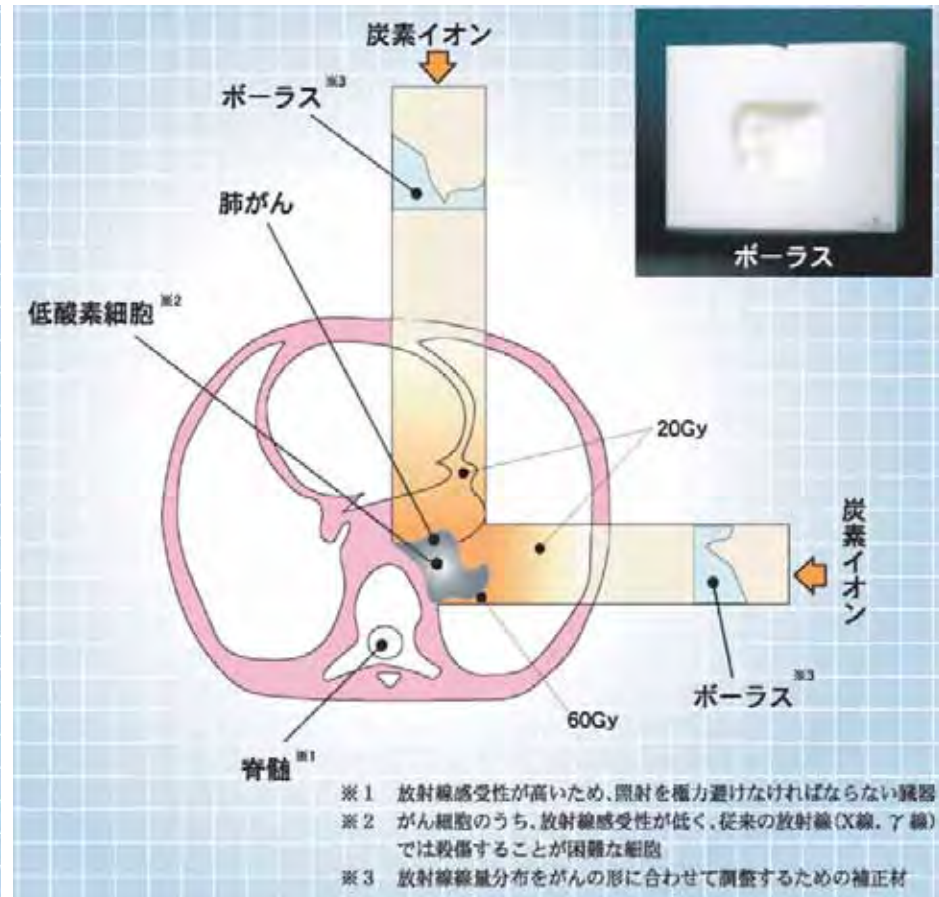


【参考】従来法との比較

従来の放射線治療 (X線2門照射の場合)



重粒子線治療 (炭素イオン水平垂直2門照射の場合)



粒子線治療の費用対効果に関する過去の報告のまとめ

日本放射線腫瘍学会 粒子線治療アドホック委員会抄訳作成

<陽子線治療>

1. がんの陽子線治療：臨床的利点の可能性と費用対効果 (Proton Therapy of Cancer : Potential clinical advantages and cost-effectiveness) .

リンドクヴィスト、カロリンスカ研究所 Lundkvist J, et al. Karolinska Institutet, Stockholm.

Acta Oncologica 2005; 44 : 850 -861.;

【要旨】

陽子線治療は、通常の放射線治療に比較して、多くのがん患者に対して臨床的に優位性を提供するかもしれない。しかし、陽子線治療施設の建設費用が高いために、陽子線治療費が通常放射線治療よりも高い。したがって、医学的な効果が、高額な費用に見合うかどうかは、重要である。我々は、4種の癌；左乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、小児髄芽腫に関して、費用対効果分析を行った。マルコフ・コーホートシミュレーションモデルをそれぞれの癌種に対して作り、放射線治療を実施された患者の生活をシミュレーションした。コストと「生活の質に関して調整した生存年数(QALYs: 質調整生存年)を主計測項目とした。結果として、陽子線治療は、適切なリスクグループを選ぶことで、費用に見合う効果が得られることが示された。上記4種のがんに関して、陽子線治療で得られる1 QALYあたりの平均費用(cost-effectiveness ratio)は、約10130ユーロであった。仮に、得られるQALYが55000ユーロだとすると、一陽子線治療施設で治療すると仮定した925名の4種のがん患者の治療によって、年間に2.08千万ユーロ(QALYの総価値 - 総費用)の年間総利益が得られる。よって、このことは、陽子線治療装置への投資は、費用対効果が良いことを示唆している。しかし、データ不足やそれによる仮定の不確かさがあるので、この結果は注意して解釈されなければならない。

文献1 表 A. QALY 算出に用いた有害事象のコストと効用値のモデル、および陽子線治療と X 線治療の相対リスクを示す。過去の文献から割り出された値では、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、髄芽腫すべてにおいて、陽子線治療で相対リスクが低下している。

項目	従来の X 線治療でのリスク	年間コスト(€)	効用値低下率	相対リスク**** (X 線治療を 1 とした場合の陽子線でのリスク)
乳癌				
虚血性心疾患増加	43% ¹	初年度 6466, 次年度以降 616 [*]	10%	0.24
他の心血管系疾患増加	27% ¹	初年度 4265, 次年度以降 796 [*]	20%	0.24
放射線肺臓炎	14% [*]	1706 [*]	-	0.04
前立腺癌				
前立腺癌関連死	2.5% (15 年間)	-	-	0.8
軽度放射線腸管障害	14% [*]	105.2 [*]	7% [*]	0.6
重度放射線腸管障害	4% [*]	1774.9 [*]	7% [*]	0.6
軽度放射線泌尿器障害	9% [*]	242.2 [*]	7% [*]	0.6
重度放射線泌尿器障害	0.5% [*]	571.3 [*]	7% [*]	0.6
頭頸部癌				
総死亡率	16%(8 年間) *****	-	-	0.76
歯科処置	-	初年度 1608.7、次年度以降 271.7	-	-
髄芽腫				
放射線二次癌による死亡	0.11% ^{**}	-	-	0.48
心臓病や他因死	0.056% ^{**}	-	-	0.77
聴力低下	13%	5054 [*]	18%	0.12
IQ 低下	4.25 点	2448 ^{***}		0.12
甲状腺機能低下	33%	114 [*]	10%	0.12
成長ホルモン不足	18.7%	19 歳まで 13478、その後 1348 ^{***}	20%	0.12
骨粗鬆症	2.4%	50 歳以降 363 ^{***}	2%	0.12
致命的でない癌	0.32%	19565 [*]	-	0.12

1. 一般人との比較。心疾患のリスクは放射線治療後 10 年以降の生涯リスク。

* 1 事象毎あるいは 1 年のみ

** 1 事象毎、診断後 10~20 年間

*** 1 年毎、生涯に渡り

**** 陽子線治療対従来 X 線治療

***** 平均値。診断後数年間が高い。

文献1 表 B. 陽子線と従来 X 線治療との比較

	乳癌 ¹	前立腺癌	頭頸部癌	髄芽腫	計
年間患者数	300	300	300	25	925
Δ 費用*	5920.0	7952.6	3887.2	-23646.5	
Δ QALY*	0.1726	0.297	1.02	0.683	
費用/QALY	34290	26776	3811	費用削減	
総費用差(€) **	1.8M	2.4M	1.2M	-0.6M	4.7M
総 QAL 差**	51.8	89.1	306.0	17.1	464.0

1. 心疾患のリスクが高いグループを治療したと仮定。

*患者一人あたり、陽子線治療 — 従来 X 線治療。

** 1年間治療された総患者に対して。

2. 小児髄芽腫の陽子線治療の費用対効果 (Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma), Lundkvist J, et al. Karolinska Institutet, Stockholm. Cancer 103; 793-801, 2005

背景：放射線治療は髄芽腫治療で重要な位置を占めているが、多くの患者が晩期障害のリスクを伴っている。陽子線治療は、従来の放射線よりも有害事象のリスクを減らせる可能性がある一方、コストが高くなる。この研究は、小児の髄芽腫の治療における陽子線治療と従来のX線治療の費用対効果の比較することを目的とした。

方法：マルコフシミュレーションモデルを使って放射線治療の結果を評価した。5歳の髄芽腫の患児を経過観察した。患児は、聴力低下、知能低下、甲状腺機能低下、成長ホルモン低下、骨粗鬆症、心臓病、二次がんなど多様な合併症のリスクがある。患者は、死亡のリスクもあり、通常の死、腫瘍再発による死、治療関連心臓疾患による死、治療関連二次がんによる死、他の治療関連死のリスクグループに分類された。モデル内のパラメーター決定のために文献がレビューされた。

結果：モデルとなった症例に関する解析では、陽子線治療は、23600ユーロの費用削減になり、患者あたり QALY(Quality-adjusted life-years, QOL 質調整生存年)が 0.68 延長することがわかった。解析は、IQ 低下と成長ホルモン低下の減少が、費用削減に一番大きく貢献し、費用対効果にとって重要であることが示された。

結果：陽子線治療は、小児髄芽腫の治療において、適切な患者選択をすることによって、従来の放射線治療に比べて、費用対効果が優れ、費用削減効果もあることが示された。しかし、長期生存の研究は少なく、放射線治療の長期成績に関するさらなる情報収集が必要である。

文献2 表 A. 患者 100 人あたりの放射線誘発有害事象

変数	聴力低下	甲状腺機能低下	骨粗鬆症	成長ホルモン不足	非致命的二次がん	致死的事象
従来の X 線治療	11.9	16.3	0.4	17.1	1.2	1.91
陽子線治療	1.4	2.7	0.1	2.0	0.7	0.38
差	10.5	13.6	0.3	15.1	0.5	1.53

*過去の報告から、患児の QOL が陽子線治療で改善が期待できる 100 人当たりの人数。

文献2 表 B. 5歳の髄芽腫を基本例として計算した費用と結果

変数	陽子線治療	従来の放射線治療	差
放射線治療費用 (€)	10217.9	4239.1	5978.8
副作用費用(€)	4231.8	33857.1	-29625.3
総費用 (€)	14449.7	38096.2	-23646.5
LYG	13.866	13.600	0.266

QALY	12.778	12.095	0.683
LYG: 生存年数の延長 ; QALY: 生活の質 (QOL) 質調整生存年			

*それぞれの有害反応に対する薬剤費や、有害反応による患者の能力低下による生産性の低下を考慮すると、陽子線治療のほうが対費用効果も優れていることがわかった。

*一つの陽子線治療施設が、髄芽腫だけで施設を維持するためには、年間110例の髄芽腫を治療する必要がある。

*しかし、仮に髄芽腫だけの治療で施設維持が不可能であって、費用節約(cost-saving)にならなくても、陽子線治療は明らかに対費用効果が優れている(cost-effective)。

文献2 表 C. 費用と活動性の差：陽子線治療と従来 X 線治療

費用発生源	費用の差 (€)	効用値の差
全体の差	-23646.5	0.683
放射線治療	5978.8	-
知能指数低下	-12206.9	-
聴力低下	-2735.5	0.057
成長ホルモン不足	-14263.2	0.367
甲状腺機能低下	-202.0	0.009
骨粗しょう症	-18.3	0.001
致命的+非致命的二次がん	95.6	0.021
他の致命的有害事象	-	0.230

参考資料

髄芽腫への放射線治療による内分泌機能障害発生率に関する陽子線治療の従来 X 線治療への優位性（米国臨床腫瘍学会 ASCO 2010 より）

線種	施設・出典	解析対象数	内分泌障害発生頻度 (%)
X 線	Ribi, et al. Zurich University Neuropediatrics, 2005, 36(6), 357-65	51	31 (61%)
X 線	Yasuda, et al. 北海道大学 Jpn J Clin Oncol, 38(7), 486-492	16	8 (50%)
陽子線	Yock et al. Massachusetts General Hospital ASCO Proceedings, 2010	59	17 (29%)

<炭素線治療>

文献 3. 直腸癌再発に対する炭素イオン放射線治療の費用対効果(Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for local recurrent rectal cancer)

モバラキ、大野、山田、櫻井、中野. 群馬大学、放医研

Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, Nakano T.

Gunma University & NIRS

Cancer Science 101: 1834 – 1839, 2010.

[要旨] 診断、再発治療、経過観察、患者移動、補完療法、合併症、入院に関して個々の患者 25 名について検討。患者は、直腸の腺癌の原発部の再発に対して根治的手術のみを行い摘出不能の骨盤再発を起こしている。治療は炭素線治療あるいは、3次元原体照射+化学療法+温熱療法の比較を行った。2年生存率は、炭素線で85%、化学放射線治療で55%であった。平均的な費用は、炭素線治療で480万3946円、従来治療法で461万1100円であった。炭素線の incremental cost-effectiveness ratio (ICER)を調べると、1%の生存率増加を期待するのに6428円の増加であった。必要入院期間は炭素線で37日、化学放射線治療で66日であった。炭素線治療は、費用対効果の優れた治療方法であると結論された。

文献 3. 表. 局所直腸癌再発への従来化学放射線治療と重粒子線治療の増分費用効用比

治療方	著者	年	症	5年生	5年局所	再再発に	無病生存	1%生存率増
-----	----	---	---	-----	------	------	------	--------

法			例数	存率 (%)	制御率 (%)	よる費用 (¥)	率の ICER(¥)	加あたりの ICER(¥)
従来治療法	Willet et al	1991	30	27	38	1752218	10424	12205
	Bussierse et al	1996	73	31	29	1337219	20300	16343
	Valentini et al.	1999	47	22	31	1429441	16769	9271
	Wing et al	2000	107	30	50	2305550	6323	15066
平均			64	27.5	37	1706107	13454	13221
炭素線	Tsujii et al	2008	90	42.8	19.5	936770		

ICER, Incremental cost-effective ratio (増分費用効果比)

新規申請技術の評価

整理番号	先進医療名	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	
001	肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変	H24. 10. 24	適応外医療機器	血液成分分離装置 株式会社アムコ	山口大学医学部附属病院	柴田	伊藤	佐藤	高橋信一 高橋政代	条件付き適
002	早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法	早期乳がん	H24. 10. 29	適応外医療機器	Cool-tip RFAシステムシリーズ Cool-tip RF システム コヴィディエン ジャパン(株)	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 (協力医療機関) ・群馬県立がんセンター ・岡山大学病院 ・広島市立広島市民病院 ・独立行政法人国立病院機構四国がんセンター ・千葉県がんセンター ・独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター ・独立行政法人国立がん研究センター東病院	竹内	山口	田島		適
003	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄	H24. 11. 2	未承認医療機器	biodegradable stent (BD-stent) 株式会社バイオラックス メディカルデバイス デバイス	独立行政法人国立がん研究センター東病院	大門	山本	田島	北川	適

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 001）

評価委員 主担当：柴田
副担当：伊藤 副担当：佐藤 技術委員：高橋政、高橋信

先進医療の名称	肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法
申請医療機関の名称	山口大学医学部附属病院
医療技術の概要	全身麻酔下で患者の腸骨より骨髄液を約400ml採取の上、骨髄採取キットにより骨片を除去し（血液疾患の骨髄移植に準じて）、無菌的に単核球分画の分離精製を行い、末梢静脈から約2-3時間かけて投与する。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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>提出された参考文献で対照のある比較試験は山形大学のアルコール性肝硬変を対象にした5例（無治療群5例、STEM CELLS AND DEVELOPMENT 20:1503-1510, 2011）とB型肝炎に起因する肝硬変を対象にした53例（対照は105例）の試験（Hepatology 54:820-828, 2011）だけである。アルコール性肝硬変については ABMi 治療群は6か月の経過で改善していたが、無治療群は変化がないとする結論である。B型肝炎由来の肝硬変はアルブミンなどは3週から24週まではABMi群で有効であるが、コントロール群も改善しており、36週以降についてはほとんどの指標で差がないばかりでなく長期生存率では差がないというデータがでていいる。C型肝炎を対象にした試験はABMi実施前後での比較しかなく、このB型肝炎由来の肝硬変の結果を勘案するとC型肝炎を対象とした試験でも対照群をおいていたとすると前後で改善していた可能性もある。一方、申請者が回答するように、培養した細胞であること、投与経路が異なること、医療環境が異なることなど外挿しがたい部分がある。この治療法は全身麻酔による骨髄採取という身体的負担を伴うものであるが、費用の自己負担部分は研究費で支弁されることになったことも勘案し、対照群をおいた比較試験を実施することは必要と判断した。</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> <p>対照群となった被験者が本治療法を望まれた場合の先進医療の取り扱いを明確にして下さい。</p>	

【実施体制の評価】 評価者：高橋政

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
<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>投与した単核球のうち末梢静脈投与でどの程度の細胞が肝臓に生着しているか不明であり、適量が病変部に到達しているか心もとないです。さらに大量の細胞が有効である場合もあり、今後もっと投与細胞量を増やすことも必要かと思われます。また、投与ルートについても侵襲は大きいですが肝動脈投与の方が確実で、有効性も高いという可能性はないかなどを、検討していく必要があると考えます。</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>	

【実施体制の評価】 評価者：高橋信

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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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>中等度に進行した Child-Pugh B 以上の C 型肝硬変症の診療において、現状では根本的な治療はなく、分岐鎖アミノ酸製剤や利尿剤投与などの対処療法が行われている現実があります。そのため「自己骨髄細胞投与療法」は大変魅力ある新規治療法です。</p> <p>しかし、本研究の主要評価が、細胞投与後 24 週において Child-Pugh Score の 1 点以上の改善とされていますが、これは臨床的には到底改善とは呼べないものです。すなわち Child-Pugh Score には、「肝性脳症の程度」、「腹水の量」など定量的でなく、主観が入りやすい項目が 5 項目のうち 2 項目有り、評価者によって 1 点程度の相違は出現する可能性があります。また、臨床経験から、患者の診療経過中において Child-Pugh Score の 1 点程度は容易に変動するものです。</p> <p>従って、本研究は治療法を有効とする評価が過大であり、真の臨床的有効性を示すものではなく、このままの評価法では先進医療として不適と考えます。</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>	

【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。） 相談窓口の担当課名など、疑義がある点については適切に修正された。		
（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。）		

【試験実施計画書等の評価】 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。） 一般に対照群との間に統計学的に有意差が示されたとしても、それが臨床的に意義のある差であるとは限らない。本申請に関しては、現在設定されている有効性の評価方法・主要評価項目によって臨床的に意義のある差・本技術のリスクや身体的負担に見合う有用性を示したことになるのか否かについて、再考が必要。		
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。） 有効性の評価方法・主要評価項目の設定の妥当性を再検討し、臨床的に意義のある差・本技術のリスクや負担に見合う有用性を示したことになるものを設定する必要があると考える（なお、主要評価項目を変更する場合には、予定症例数等、関連する事項を併せて修正する必要がある）。		

第2回先進医療技術審査部会	資料3-2
平成24年12月18日	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	34例		予定試験期間	～2015年3月31日
<p>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。）</p> <p>各評価者の指摘を踏まえ、試験実施計画書等の内容が適切に修正・変更されることが必要と考える。</p>				
<p>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。）</p>				

先進医療審査の照会事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年11月30日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 本臨床試験の主要評価項目は Child-Pugh Score が 1 点以上改善した場合に改善とし、その改善割合を群間で比較するものとなっている。Child-Pugh Score が 1 点改善したと言っても、ベースラインの点数によってその意義は変わってくるとも考えられる。ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会での評価時には score がどのように経過観察中に変動するかという観点からの本主要評価項目の妥当性について回答がなされているが、score の変動の大きさの臨床的な意義を考慮して、例えば Child-Pugh Score が一定の値以下（6 点以下、など）になった場合に改善とするなどの定義を採用されなかった理由について、申請者の見解を示されたい。

（回答案）

ご指摘の通り、「Child-Pugh Scoreが一定の値以下（6点以下、など）になった場合に改善とする」といった定義も検討いたしました。今回は選択基準で「Child-Pugh Scoreが7点（Child-Pugh B）以上の状態」としているため、ベースラインの点数が一定とはならず、このため、scoreの変動の観点から「Child-Pugh Scoreが1点以上改善した場合に改善とする」定義を採用しております。

2. 研究実施計画書・申請様式第 3 号先進医療の実施計画の予定症例数の箇所
で、必要症例数が合計 30 例と記されているが、（算出方法によって多少のぶ
れは生じるものの）記載されている条件では必要症例数は 40 例弱となるの
ではないか。記載事項に齟齬がないか改めて確認されたい。

（回答案）

この部分に関しては、先端医療振興財団 臨床研究情報センターと共同で作成
しておりますが、以下、計画書 21 ページに記載しておりますように考えており
ます。

「Child-Pugh Score 7 点（Child-Pugh B）以上の肝硬変を有する患者に対して
自己骨髄細胞投与療法の効果を評価した先行の臨床研究によると、治療 6 ヶ月
後に Child-Pugh Score が 1 点以上改善した割合は、治療群（自己骨髄細胞投与
療法群）で 53.3% (8/15), historical control 群で 6.2% (2/33) であった。こ

のため、本研究では Child-Pugh Score 1 点以上の改善割合を治療群で 50%、対照群で 5%と想定した。このとき、これらの 2 群の想定改善割合の差を片側有意水準 0.025、検出力 0.80 以上で有意差として検出するのに必要な症例数は各群 15 例、合計 30 例となる。各群で 2 例程度の解析除外例ができることを想定すると各群 17 例、合計 34 例が必要となる。」

3. 研究実施計画書・申請様式第 3 号先進医療の実施計画において、主要評価項目は「細胞投与群は細胞投与後、標準的治療群は登録後 24 週の時点で Child-Pugh Score の 1 点以上改善する割合」とされているが、これは細胞投与群においては細胞投与後の score ではなく細胞投与後 24 週の時点でのデータを主たる解析の群間比較に用いることを意図しているものであることを念のために確認したい（そうであれば問題無い）。

(回答案)

ご指摘の通り、細胞投与後 24 週の時点でのデータを主たる解析の群間比較に用いることを意図しております。

4. 先進医療の内容(概要)(様式第 5 号)に記載のある「19 例の患者に本治療が施行され、ドロップアウト症例 2 例を除いた 17 例で経過観察が可能であった」との点について、ドロップアウトとなった理由を明らかにされたい。

(回答案)

1 例は細胞投与後にアルコール摂取ありドロップアウトとなり、1 例は 6 ヶ月目の受診がなくドロップアウトとなっております。

5. 研究実施計画書にプロトコル治療を中止した被験者における、主要評価項目の扱いを定めておく必要がある(非改善扱いにされるのではないかと推察するが、その旨 14.3 節に明らかにしておく必要がある)。

(回答案)

ご指摘を受け、計画書 22 ページ「14.3 解析項目・方法」の項に、「以下を主要評価項目、副次評価項目とする。なお、プロトコル治療を中止した被験者については非改善とする。」と追記しております。

先進医療審査の照会事項（伊藤構成員1）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年11月28日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 標準治療群とされた患者さんも悪化して、経過中に Child-Pugh Score が 2 点以上悪化した場合は中止となって、細胞投与群になることが可能？しかしながら、24 週まで標準治療群として経過観察されて、Child-Pugh Score が 1 点悪化して、2 週間後に Child-Pugh Score が 2 点悪化していたら、細胞治療が受けられないというように研究計画書は読み取れるが（計画書 13 ページ、9.7 標準的治療群における細胞投与の検討）、こういう理解でよいのか。

（回答案）

ご指摘の通り、計画書 13 ページ「9.7 標準的治療群における細胞投与の検討」において、標準的治療群において細胞投与を検討する場合には、以下の基準を満たしていることを条件としているため、経過中に Child-Pugh Score が 2 点以上悪化し中止となった場合は、細胞投与群になることはできません。

(1) 「6.1 選択基準」をすべて満たし、かつ、「6.2 除外基準」のいずれにも該当しない症例

(2) 登録から 24 週後までの経過中に Child-Pugh Score が 1 点以上悪化した症例の場合、2 週間後に Child-Pugh Score に関する再評価を行い、結果的に 2 点以上の悪化が観察されない症例

2. C 型肝炎に関するインターフェロン治療などを継続中の被験者も参加できるように読めるが、2 群に分ける際に調整割付を行わないという理解でよいのか（調整因子の記載がないので）。

（回答案）

8 ページ「6.1 選択基準」(2)において、「90 日以上離れた 2 点において、Child-Pugh Score が 7 点（Child-Pugh B）以上の状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例」を選択することとしているため、インターフェロン治療を継続中の被験者は対象となりません。

3. 骨髄液を400ml採取することになっているが、治療として投与に必要な骨髄液はどれぐらいか。保管サンプルや研究用に故意に余剰細胞を多く採取することになっていないか。

(回答案)

まず採取した骨髄液のうち、10mL程度を保管サンプルとし、コムテックを用いて調整した最終産物100mLより、感染症チェックや研究目的で5mL程度を保管します。他は全て治療に用います。

4. 補償については保険会社4社から引き受け不能との返事があったが、採取した骨髄液の調整時の感染などの製造物責任などの賠償については担保されているという理解でよいか。

(回答案)

本治療法では、現在医療として行われている骨髄移植と同様の手法で採取した自己骨髄液を、骨髄移植と同様に同日に投与します。また使用する血液成分分離装置も、ABO不適合骨髄移植の際に用いられているものです。

このため、感染などが起こるリスクは非常に少ないと考えています。

5. 標準治療群で中止後あるいは24週後以降に細胞治療を受ける被験者も医療保険上は先進医療の適応になるという理解でよいのか。もしそうであるなら、標準治療⇒細胞治療あるいは中止後細胞治療の被験者の評価ならびに統計的処理をどうするのか(計画書に記載がない)。

(回答案)

標準治療群で24週後以降に細胞治療を受ける被験者は、今回の先進医療の適応にはなりません。計画書13ページ「9.7 標準的治療群における細胞投与の検討」に記載しておりますように安全性を確認します。

先進医療審査の照会事項（伊藤構成員2）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月13日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 提出された参考文献で対照のある比較試験は山形大学のアルコール性肝硬変を対象にした5例（無治療群5例、STEM CELLS AND DEVELOPMENT 20:1503-1510, 2011）とB型肝炎に起因する肝硬変を対象にした53例（対照は105例）の試験（Hepatology 54:820-828, 2011）だけである。アルコール性肝硬変についてはABMi治療群は6か月の経過で改善していたが、無治療群は変化がないとする結論である。B型肝炎由来の肝硬変ではアルブミンなどは3週から24週まではABMi群で改善しているが、対照群も改善しており、36週以降についてはほとんどの指標で差がないばかりでなく長期生存率は差がないというデータがでている。C型肝炎を対象にした試験はABMi実施前後での比較しかなく、このB型肝炎由来の肝硬変の結果を勘案すると対照群も前後で改善していた可能性もあり（提出された資料は後ろ向き調査なので判断しがたい）、この治療法が全身麻酔による骨髄採取と高額な自己負担を伴う治療法として先進医療の適応とするのを妥当とは判断しがたい。

（回答）

まず、引用した中国のグループからのHepatologyの論文は、培養した間葉系幹細胞を用いたものであり、我々の非培養単核球細胞投与とは異なります。ただし、この論文で強調したいことは、長期観察群においても肝がんの発生率に差がないことであり、この部分に注目し引用しております。

また、コントロール群を長期観察したデータで肝機能は改善しており、薬物等を用いずに肝硬変症が改善することは、通常では考えら難い状況です。そこで再度オリジナルのClinical trialを確認致しました。

すると、この論文の臨床研究のデザインは、

・ Primary Outcome Measures:

Short-term therapeutic effects of transplantation. [Time Frame: 1 to 4 weeks after transplantation] [Designated as safety issue: Yes]

Biochemical indexes [alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), prothrombin time (PT) and Model for End-stage Liver Disease (MELD)] were compared 1 to 4 weeks after transplantation.

・ Secondary Outcome Measures:

Long-term outcomes of transplantation. [Time Frame: 3 ~ 48 months years after transplantation] [Designated as safety issue: Yes]

In 3 ~ 48 months of follow-up, incidence of HCC (hepatocellular carcinoma) and mortality were compared between two groups.

となっており、肝機能の評価は行わず、肝がんの発生率、死亡率のみをみたものであり、肝機能評価を評価するプロトコールにはなっておりませんでした。

肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与（ABMi）療法は、世界に先駆けて2003年より山口大学医学部附属病院で臨床研究として開始し、ご指摘の通り、ABMi実施前後の比較ではありますが、重篤な副作用がなく肝硬変症例の肝機能が改善したことを示しました。その後共同研究を行い、山形大学ではアルコール性肝硬変症に対し、また韓国の延世大学ではB型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に対してABMi療法を実施し、その有効性を明らかにしてきました。

再生医療の領域、特に重症患者に対し、最初からランダム化比較試験を実施することは困難でしたが、今回、「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」（多施設共同ランダム化比較試験）について、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく審査を受け、昨年12月に承認を得ております。

本邦では、肝炎ウイルスによる肝炎が国内最大の感染症であることより、2009年12月に「肝炎対策基本法」が公布され、国をあげてその対策に取り組んでいる状況です。本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因しており、状態によっては治癒が可能となってきておりますが、すでに進行してしまった肝硬変患者に対して、十分な治療法がない現状があります。実際に移植医療を実施した場合と比べ、ABMi療法の費用は20分の1程度です。これらのことより、今回、全身麻酔による骨髄採取と自己負担を伴う事含め、説明文書を用いて丁寧に説明を行い同意の得られた場合のみ、対照群をおいた比較試験を実施し、その有効性及び安全性について評価を行うということで、先進医療での実施は妥当性があると考えております。

なお、先進医療にかかる費用（約90万円）につきましては、研究費負担とさせていただきます。

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員 1）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月07日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 患者説明文書 P6 6.2.2 細胞投与に骨髄液約 400ml を採取するとあります。

このうち、目標とする細胞数（骨髄液のなかにどれぐらいの割合で標的細胞がふくまれると予想されるか？）、実際に得られる細胞数はこれを超える場合があること、についてご教示をお願いします。

（回答）

計画書 4 ページ「4. 薬物情報」の「6. 仕様」の項目には記載しておりますが、これまでの経験より、細胞分画に依存はしますが、最終的に「概ね 2×10^9 個以上の単核球が含まれる」と想定しています。またご指摘の通り、実際に得られる細胞数はこれを超える可能性があるため、計画書の記載として「概ね 2×10^9 個以上の単核球が含まれる」としております。

2. 研究計画書

「保存必要量」とありますが、どれぐらいの量が保存に必要なかわかるように記載すること。

（回答）

計画書 12 ページ「9.3. 保管サンプルおよび余剰細胞の取扱い」の部分を、「余剰細胞は、保存必要量を超える細胞数が余剰し、」→「余剰細胞は、保存必要量（概ね 2×10^9 個以上の単核球が含まれる最終産物 100mL より 5mL 程度）を超える細胞数が余剰し、」と追記しております。

3. 患者説明文書 相談窓口について

27. 連絡先・相談窓口の欄「研究責任者以外に、付属病院等の相談窓口の担当課・担当者等を具体的に記載すること」

(回答)

以下のように具体的な担当者を追記しております。

医療機関

山口大学医学部附属病院

所在地：山口県宇部市南小串1-1-1

電話：0836-22-2111 (代)

山口大学医学部医事課医事係 安永 渉

電話：0836-22-2487

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員 2）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012 年 12 月 07 日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 患者向け説明文書において、

『採取される 400ml の骨髄液に含まれる細胞数はケースによって異なること』を、『目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、同意が得られた場合に、研究目的で保存する』の説明の前に加えること。（試験実施計画書は変更されているが、同意説明文書が変更されていない。）

（回答）

ご指摘の通り、説明文書 6 ページ「6. 2. 2. 細胞投与◆単核球細胞を投与する処置」の 2 行目を、「また、採取される 400ml の骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なりますが、目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、」と追記しております。

2.

・骨髄液 400ml のうち 10ml は保管サンプルとする（同意の有無に拘らず保管。ということは研究利用ではないのか？）

・ここから最終サンプルが 100ml 程度得られるが、このうち 5ml は感染症チェックおよび研究用に保管（後者のみ同意をとるのか？）

というデザインなのでしょうか。感染症の有無のための保管には別途の同意は不要と思いますが、研究用利用のための保管には、本件のように別途同意が必要だと思います。

また、目標とする細胞数が得られなかった、あるいは余剰がない場合、5ml の保管はどうかされるのでしょうか。

さらに、保管のために同意が必要のものと不要のものとを一緒に取り分けるというデザインではなく、たとえば、3ml と 2ml と別に扱うことをご検討ください。

（回答）

・骨髄液 400ml のうち、5ml は製造工程のサンプルとして採取のため同意の有無に拘わらず保管します。5ml は説明文書 6 ページ「6. 2. 2. 細胞投与◆単核球細胞を投与する処置」の 2 行目以降に記載しておりますように同意が得られた場合のみ保管します。（骨髄液採取に関する同意書に別途チェックボックスを設け

ております。)

・最終サンプルのうち、3mL は感染症チェック用に用いるため同意の有無に拘わらず保管します。また、2mL は研究用の保管となります。最初にご指摘頂いた細胞保存と同様の研究目的の保存のため、説明文書 6 ページ「6.2.2. 細胞投与◆単核球細胞を投与する処置」の 2 行目以降の記載で説明しているものと理解しております。(骨髄液採取に関する同意書に別途チェックボックスを設けております。)

また、目標とする細胞数が得られなかった、あるいは余剰がない場合でも、感染症チェックのサンプルは必須と考えております。含まれる細胞数が少ない最終産物の上清でも感染症の検査は可能であり、この場合研究用の保管は行わない事となります。

ご指摘を踏まえ、計画書 12 ページ「9.3 保管サンプルおよび余剰細胞の取扱い」の 1 行目を「保管サンプル（骨髄液 400ml のうち製造工程サンプルとして 5mL，被験者の同意を得られている場合 5mL の計 10mL，また最終産物 100mL のうち感染症チェックのサンプルとして 3mL，被験者の同意を得られている場合 2mL の計 5mL）および余剰細胞は、」と追記しております。

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員3）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月06日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 骨髄液400mlの内、5mlは同意の有無に拘わらず保管、さらに5mlは同意があった場合にのみ保管、ということなのですが、採取後廃棄するというのは適切ではないと思いますので、同意が得られていない場合、骨髄採取量は395mlになる、と理解してよろしいでしょうか。

（回答）

本治療では、計画書4ページ「4. 薬物情報」の「6. 仕様」の項目に記載しておりますが、これまでの経験より、細胞分画に依存はしますが、最終的に「概ね 2×10^9 個以上の単核球が含まれる」と想定しています。

今回、説明文書6ページ「6.2.2. 細胞投与◆単核球細胞を投与する処置」の2行目を、「また、採取される約400mLの骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なりますが、目標とする細胞数よりも多くの細胞が摂取され、」と追記いたしておりますが、採取される約400mLの骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なるため、同意が得られなかった場合にも骨髄液の採取は約400mLとし、同意の有無に拘わらず保管する5mLを除いた約395mLで最終産物を調整する計画となっております。

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員 4）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月11日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 「採取される約 400mL の骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なるため、同意が得られなかった場合にも骨髄液の採取は約 400mL とし、同意の有無に拘わらず保管する 5mL を除いた約 395mL で最終産物を調整する計画となっております」とのご回答なのですが、以下のように理解してよろしいでしょうか。可能性として以下の 2 × 2 の 4 パターンがあり得ます。

- 1) 保管への同意があり、かつ最終産物中に十分な細胞数がある場合：この場合、390ml のみを最終産物用、5ml は研究用（+5ml はチェック用）で問題ありません
- 2) 保管への同意があり、かつ最終産物中に十分な細胞数がない場合：この場合、保管用の 5ml は最終産物用に回す、あるいは、（十分な細胞数はないけれども）390ml のみを最終産物用で 5ml は研究用に回す、の 2 つの可能性が 있습니다。
- 3) 保管への同意が得られず、かつ最終産物中に十分な細胞数がある場合：結果論としては、採取量は 395ml で足りたはず、という評価になるはずですが（これが先の指摘です）
- 4) 保管への同意が得られず、かつ最終産物中に十分な細胞数がない場合：この場合はご回答の通りです

3 と 4 のどちらが多いかと、2 をどう考えられるかに依るのだろうと思います。

2 の場合には研究用保管はしない（395ml すべてを最終産物用に回す）のであれば、一定程度の無駄は当初には分からないので約 400ml を採取する、ということは許容できるものと思われます。おそらくそのようなご回答であると理解をいたしました。よろしいでしょうか。

そうでしたら、計画書にその旨を記載ください。また、3 の場合、395ml 全体を最終産物用にすること（5ml 増えること）のメリットはまったくないものではないでしょうか。

（一方、2 であっても研究用保管をする、というのであれば、細胞数が足りない場合があることを一定程度許容しているものと思われますので、4 の場合

も、採取量は 395ml であるべきだ、ということになるように思います。)

400ml の骨髄の採取に、5ml の誤差、ということは当然あり得ると思うので、純理論的な指摘になっているだろうと思いますが、被験者に必要以上の害を与えない、という観点から指摘をさせて頂いております。

(回答)

まず、本計画では「最終産物中に 2.0×10^9 個以上の単核球が含まれる」事を前提にしており、2) 及び 4) となる可能性は過去の経験上低いと想定しております。

2) に関しましては、最終産物をチェックした後に、当初、研究用に保管した 5ml の検体を最終産物として調整することは用いることは、使用する機器では 5ml の検体から単核球細胞を分離することは不可能なので無理な状況です。このため、当初研究用に保管した検体はそのまま保管とし、同意が得られている場合であっても、最終産物からの研究用保管は行わず、最低限の感染症等チェック用の検体のみ保管することになります。

また、3) の場合、ご指摘頂いた通り、結果的に振り返ってみれば、395ml で足りたことになりましたが、本計画では、全身麻酔を行った上で骨髄液を採取致します。全身麻酔を行った上で行う骨髄液採取というリスクが 0 でない中で「最終産物中に 2.0×10^9 個以上の単核球が含まれる」ために約 400ml の骨髄液を採取する計画としております。全身麻酔をかけて採取した骨髄液を使用し治療するわけなので、少ない細胞数しかとれないとあって、もしも治療ができない事態だけは回避しないとイケないため（この場合患者さんは、全身麻酔をかけ、骨髄液を採取しただけの状況になります）、約 400ml と規定しています。

先進医療審査の照会事項（高橋政代技術委員）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月07日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 単核球の投与量と投与ルート（抹消静脈 vs 肝動脈）について、これが最適と考える根拠を教えてください。

（回答）

最適な投与方法が、末梢静脈投与あるいは肝動脈投与のどちらかは現在のところ不明です。しかし、今回の方法では、全身麻酔下に患者をうつぶせ状態で骨髄液を採取し、全身麻酔終了後、病室にて末梢静脈から単核球を投与する、というものです。全身麻酔をかけた後、同日にさらに造影剤を用いた血管造影を行う必要がある肝動脈からの投与方法は、被験者負担が多く適当ではないと考えております。

肝動脈からの投与方法が検討される場合として、事前に採取した骨髄細胞を培養など行い、後日投与する場合は考えられますが、今回は、採取した同日に投与を行うため、前述のような被験者負担の観点から困難であると考えます。

投与細胞量に関しては、過去に行った臨床研究では、骨髄液400mLより最低 2.2×10^9 個以上の単核球細胞を確保し、投与の上有効性を得ております。さらに少ない細胞量で有効かは、細胞量を変えた比較試験により明らかになると考えますが、被験者ごとに無作為に投与量を分ける方法は、今後の課題になると考えております。

先先進医療審査の照会事項（高橋信一技術委員）に対する回答

進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月06日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 本研究の主要評価として、最終的に Child-Pugh score の1点以上の改善を挙げておられますが、この score には主観的で定量化できない点数、すなわち「肝性脳症の程度」と「腹水の量」が含まれております（研究実施計画書 5 page）。臨床的にも肝硬変患者の Child-Pugh score の1点程度は、状態によってよく動くことを経験します。なぜ、アルブミン値などの定量化できる指標により最終評価されないのか理由をお伺いしたい。

(回答)

Child-Pugh score は項目の中に定量化の難しい指標が入っておりますが、肝臓の機能は多岐に渡っているため肝硬変症の評価には全身の総合評価が必要となります。同 score は日常臨床で広く用いられている総合指標であり主要評価項目としております。別途、副次評価項目として、個々の定量化できる項目を評価することとしており、さらに腹水に関しても CT 画像を用いて客観的に評価することとしております。

また、本臨床研究は、研究実施計画書P. 1の1. 概要 適格基準【選択基準】(2) 及び、P. 8の6. 1選択基準(2)において、“90日以上離れた2点において、Child-Pugh Scoreが7点 (Child-Pugh B) 以上の状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例”としております。

一般臨床では、このような状態にある患者においてChild-Pugh Scoreが改善する見込みは少なく、むしろ悪化するケースが殆どと考えられます。以上のことから、主要評価項目をChild-Pugh Score1点以上改善した割合としております。また、これに加え、本研究はランダム化比較試験で行うこととしており、変動も含めて、対照群との比較で検証できると考えております。

平成24年12月18日

B001「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」（山口大学医学部附属病院）について実施体制に係るコメント

高橋 政代

本日の先進医療技術審査部会を欠席させていただきますので、書面にて、実施体制に係るコメントを提出させていただきます。

1. 実施責任医師等の体制
2. 実施医療機関の体制
3. 医療技術の有用性等

について、全て「適」と判断いたします。

投与した単核球のうち末梢静脈投与でどの程度の細胞が肝臓に生着しているか不明であり、適量が病変部に到達しているか心もとないです。さらに大量の細胞が有効である場合もあり、今後もっと投与細胞量を増やすことも必要かと思われます。また、投与ルートについても侵襲は大きい肝動脈投与の方が確実で、有効性も高いという可能性はないかなどを、検討していく必要があると考えます。

以上

平成 24 年 12 月 18 日

B001「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」（山口大学医学部附属病院）について実施体制に係るコメント

高橋 信一

本日の先進医療技術審査部会を欠席させていただきますので、書面にて、実施体制に係るコメントを提出させていただきます。

1. 実施責任医師等の体制

本療法に関して、実施責任医師等により、すでに多くの臨床適用がなされており、「適」と判断します。

2. 実施医療機関の体制

本療法に関して、実施医療機関において、すでに多くの臨床実施がなされており、「適」と判断します。

3. 医療技術の有用性等

以下の理由により「不適」と判断します。

中等度に進行した **Child-Pugh B** 以上の **C** 型肝硬変症の診療において、現状では根本的な治療法はなく、分岐鎖アミノ酸製剤や利尿剤投与などの対処療法が行われている現実があります。そのため「自己骨髄細胞投与療法」は大変魅力ある新規治療法です。

しかし、本研究の主要評価が、細胞投与後 24 週において **Child-Pugh Score** の 1 点以上の改善とされていますが、これは臨床的には到底改善とは呼べないものです。すなわち **Child-Pugh Score** には、「肝性脳症の程度」、「腹水の量」など定量的でなく、主観が入りやすい項目が 5 項目のうち 2 項目有り、評価者によって 1 点程度の相違は出現する可能性があります。また、臨床経験から、患者の診療経過中において **Child-Pugh Score** の 1 点程度は容易に変動するものです。

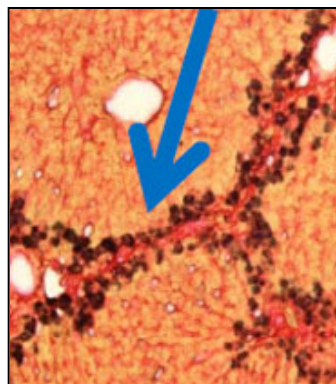
従って、本研究は治療法を有効とする評価が過大であり、真の臨床的有効性を示すものではなく、このままの評価法では先進医療として不適と考えます。

以上

肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の概要

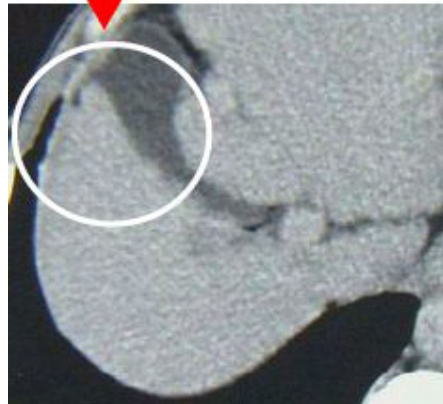
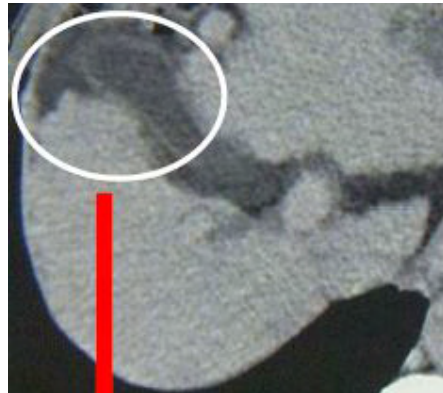


自己骨髄細胞採取(手術室)



投与された細胞が
肝臓に定着
(写真はマウスでの実験結果)

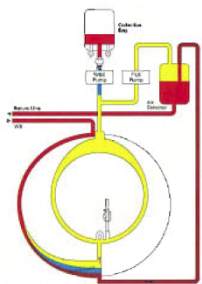
肝線維化が改善



有効例の肝CT像の変化:
実施後(下)に腹水が減少し、
肝臓の形態も正常に近付いた(山口大学)



血液成分分離装置を用いて
閉鎖回路内で単核球分画の
分離を施行



同日中に
静脈から投与



薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または機器：自己骨髄細胞投与療法
先進医療での適応疾患：肝硬変症

臨床研究

試験名：肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究

試験デザイン：Phase-II

期間：2003年11月1日から

被験者数：19例(山口大学)

6例(山形大学)

結果の概要：

Stem Cells. 2006 Oct;24(10):2292-8.

Stem Cells Dev. 2011 Sep;20(9):1503-10.

先進医療

試験名：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究

試験デザイン：多施設・ランダム化比較試験

期間：先進医療承認時から2015年3月31日まで

被験者数：34例

評価項目：細胞投与群は細胞投与後、標準的治療群は登録後24週の時点でChild-Pugh Scoreの1点以上改善する割合

使用機器：血液成分分離装置 ※

1)自己骨髄細胞投与療法

2)適応拡大
→細胞療法

薬事承認申請

当該先進医療における
選択基準

1. C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症例
2. 90日以上離れた2点において、Child-Pugh Scoreが7点(Child-Pugh B)以上の状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例
3. 20歳以上75歳以下の症例 など

除外基準

1. C型肝炎ウイルス以外の原因で肝硬変へ至った症例、もしくは肝硬変へ至った原因が不明の症例
2. 悪性新生物を合併する、または既往を有する症例 など

予想される主な有害事象

- 骨髄液採取：穿刺部位疼痛、感染、出血 など
- 細胞投与：注射部位疼痛、発熱 など

※血液成分分離装置 コムテック

欧米での現状

- 薬事承認：
米国 **有**・無・申請中
→2006年9月承認(510(K)取得済)
- 欧州 **有**・無・申請中
→1999年7月にCE Mark取得
- ガイドライン記載：(有 **無**)
- 進行中の臨床試験：(有 **無**)

申請に至らなければ



先進医療制度下での新デザイン
の臨床研究又は治療の実施等を検討

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 002）

評価委員 主担当：竹内
副担当：山口 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>全身麻酔導入後、通常は、RFA 治療前にセンチネルリンパ節生検を施行する。RFA の手技は US で腫瘍を確認し穿刺部位を決定したのち、穿刺予定部位を消毒、局所麻酔を行なう。US 画像をガイドとして電極針を腫瘍に刺入して、ジェネレーターというラジオ波発生装置に接続し、通電を開始する。1 回の通電につき通常 10 分前後でインピーダンスが上昇し、通電完了する。通電終了後は電極針を抜去する。US を再度撮像し、治療効果および合併症の有無を観察し、治療終了となる。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。</p> <p>RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。</p>

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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>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。</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>	

【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。） 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。 （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。） 患者相談の対応は整備されている。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内

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。）	

【1～16の総評】

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			予定試験期間	
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。） 本研究の観察期間は5年と長期にわたること、本試験は参考にした海外の大規模臨床試験の対象患者と相違していることから、漫然と患者登録を行うのではなく、有害事象発生等の観察および推定したイベント発生率と実際のそれとの間に大きな差異がないかについてを絶えず念頭におきながら実施していただきたい。				

先進医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

日付 2012年12月10日

所属、氏名 国立がん研究センター中央病院 木下貴之

1. 症例数設定の根拠ですが、主要評価項目である5年温存乳房内無再発生存割合になっていますが、国内では、5年でのデータがなく、海外での臨床試験、NSABP-B06試験を参考にしており、期待割合を93.7%としております。海外臨床試験においては、患者層が1.5cm以上の患者が多くリクルートされていると想定できるため、期待割合は、93.7%以上になるのではないかと想像できます。

この期待割合の設定根拠をお示しして頂ければ幸いです。

まず、大規模臨床試験であるNSABP B-06試験では、5年温存乳房内再発割合は5.7%と報告されています。ただし、この臨床試験は、標準治療である乳房温存手術が施行されており、全例で断端陰性が確保されています。ご指摘の通り、腫瘍径1.5cm以上の患者が多くリクルートはされていますが、腫瘍径が大きい分だけ大きく切除もされていますので、腫瘍径の大小は温存乳房内再発割合に影響を及ぼしません。

これに対しRFA治療では、焼灼範囲に限りがありますので、その分腫瘍径の制限が必要になります。また、ある程度制限を行っても、切除をしない分、温存乳房内再発割合は不利になることが予想されます。一方、RFAは乳房温存手術に対し、整容性に優れるという利点があります。そこで、整容性に優れるというメリットに対し、倫理的に許容される温存乳房内再発割合の増加はどの程度かを検討した結果、10%の増加＝5年間の温存乳房内再発割合で6.3%（無再発生存割合では93.7%）まで許容しうると判断し、そこから腫瘍径を1.5cmまでと制限して非劣性試験を計画しました。よろしく願いいたします。

先進医療審査の照会事項（山口構成員1）に対する回答

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

日付 2012年11月29日

所属、氏名 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 木下貴之

1. 既に本邦で行われた研究2（早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価に関する多施設共同研究）で、4例に遺残が認められ手術が施行されているが、そのうち3例は参加施設の初例であったとの記載があります。これについては高度医療における実績まとめに、各施設の実績として表で示されています。手術した初例3例がどの施設のものであるのかわかるようにしてください。

別紙「乳癌ラジオ波熱焼灼療法実績資料」に記載の通りです。

2. 今回の参加施設のうち、広島市立市民病院、岡山大学病院、今後参加予定の大阪医療センターの、担当者のラジオ波治療の実績（乳癌、肝がんなど）はどれくらいあるのでしょうか？もし経験がないのであれば、その技術的成熟度を高め、評価することはされるのでしょうか？参加施設の技術習熟度をどのように判定したか示してください。

乳癌 RFA に関しては 岡山大学医学部 12 例、広島市立市民病院 34 例の自費診療での実績があります。大阪医療センターに関しては肝臓がんに対しては多くの実績がありますが乳癌に関しては 0 例です。施設要件のごとく 5 例実施までは、経験医師を招聘しその監督・指導のもとで実施することとしております。

3. 副作用について対極版による火傷が文献5で報告されています。これは機器が不良なのでしょうか、あるいは使用法の問題でしょうか？決して低い頻度ではありませんのでその原因と対策についてお考えをお示してください。

火傷の原因としては対極版の貼り方が不適切であることが第一です。適切な貼り方を正しく実施することと、RFA 中も対極版の状態を確認することにより予防することができます。

高度医療における実績まとめ

ー乳癌ラジオ波熱焼灼療法実績資料ー

臨床研究 1：早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性の評価（臨床使用確認試験～旧高度医療評価制度にて実施）

早期乳癌症例（腫瘍径 2cm 以下）に対し、RFA を施行し、焼灼後ただちに乳房部分切除術を施行し、RFA による治療効果を病理学的に HE 染色および NADH 染色で判定した。結果、超音波検査と MRI 検査で腫瘍径 2cm 以下の 33 症例中 28 例 (85%) において切除検体に viable な腫瘍細胞の遺残は認めず、RFA による 100% 熱焼灼効果が確認された。乳腺組織に対する RFA の効果を切除検体で判定したところ長径 3cm x 短径 2cm であった。また、焼灼による有害事象は認めなかった (Kinoshita T et al, Tsuda H et al)。

臨床研究 2：早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価に関する多施設共同研究（旧高度医療評価制度にて実施）

RFA 施行後、切除を行わない代わりに、RFA 施行後 1 年間に頻回の画像検査と針生検を行い、適切な経過観察法と術後の整容性を評価する目的で行った。平成 24 年 4 月 9 日の登録で予定症例 40 例中 40 例に対する治療が終了し、登録は完了した。現在はプロトコールに従い経過観察中である。術後の 3 ヶ月目の針生検において、40 例中 36 例は完全焼灼が確認されたが、4 例では、組織の NADH 染色で viable な腫瘍細胞の遺残が疑われたため、乳房部分切除が行われた。4 例中 3 例は参加施設の初例であった。残りの 36 例に関しては局所および遠隔再発を認めていない。整容性については、全例で良好な結果が得られた。

研究班各施設の実績

施設	RFA 施行数（自費診療も含む）	高度医療下施行数	再発（不完全焼灼）例
北海道がんセンター	24	2	0
群馬県立がんセンター	11	11	0
千葉がんセンター	41	7	1
国がん中	13	13	1
国がん東	4	4	1
大阪医療センター	0	0	0
四国がんセンター	3	3	1
計	108	40	4 (10%)

4. 欧米における現状：薬事承認までのロードマップの中段（黄色の部分）に、欧米の現状として薬事承認も、ガイドライン記載もなく、進行中の臨床試験もないのはなぜでしょうか？

肝臓がん治療を背景に本治療が開発されてきたことから、肝臓がんの罹患率が本邦よりも高くはない欧米では RFA 装置自体の普及率は高くはありません（RFA 装置に関しては日本が全世界の 50%弱のシェア）。また、本邦では乳癌術前診断において CT, MRI を標準的に使用しており、欧米と比較しても試験対象である限局性の小さな乳癌を発見する機会は多いと考えます。このような背景で欧米においては RFA を用いた乳癌に対する臨床試験は一部の施設（米国のミネソタ、アーカンソーがんセンター、MD アンダーソンがんセンターなど）でしか実施されてきませんでした。前述した理由より乳癌に対する RFA 療法が本邦発、世界初となる乳癌局所療法となることを期待しております。

先進医療審査の照会事項（山口構成員2）に対する回答

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

日付 2012年12月4日

所属国立がん研究センター中央病院、氏名 木下 貴之

1. 乳癌の遺残（つまり不十分な焼灼が原因と考えられる）が初例で認められたことは、当該技術には一定の技量が求められると考えられます。5例の経験で十分と考えられた根拠、理由を示してください。また、経験医師を招聘するとありますが、経験医師とはどのような経験技量をもつ医師か明確にしてください。

RFAの手技は乳腺外来の日常診療で行われている針生検と全く同じ手技ですので高度な技量は必要としません。実施するに当たっては手技よりも画像、病理検査などを含めた環境整備が大切です。特に Phase I および II 試験の結果より不十分な焼灼の原因は主として術者の因子よりも腫瘍の側にありますので、適応症例を絞り込むことが重要です。今回は術後針生検と画像診断にて不十分な焼灼に関しては早期に標準治療に切り替えて対応いたします。研究班のメンバーとしては自由診療での手技も含めて RFA の手技を熟知した施設に限定しております。外科的な手技に関して5例という厳密な根拠はありませんが、日常診療で慣れた針生検の手技と同じであること、および前回までの試験ですでに環境が整っている施設で実施することから5例で十分と考えます。経験医師の定義に関しても日常診療において針生検を実施し、RFA 術者5例以上で良いと考えます。

2. 欧米では我が国より限局性の小さな乳癌が少ないので、本技術の必要性が低いからという回答だと思えます。日本の方が限局性の小さな乳癌の割合が高いというデータを示してください。また、欧米で本技術の対象となると考えられる症例数が、実数としてどれくらいと推定されるのか回答してください。

RFAの良い適応となる乳がんは、乳管内進展の少ない、「限局型」の乳癌です。真に「限局型」の乳がんであるかどうかを、RFA前に正確に診断するためには、詳細な画像検査による検討（拡がり診断）が必要になります。

拡がり診断の精度に関して、いくつかの文献報告があります。まず、乳房切除症例での病理学的腫瘍径と画像上での腫瘍径を比較すると、マンモグラフィ

および超音波ではそれぞれ14%と18%の過小評価でしたが、MRIでは誤差はなかったとの報告があります(Boetes C et al. Radiology 1995; 197(3): 743-747)。また、乳がんの広がり診断精度においてMRIとマンモグラフィを比較したところ、MRIでは98%の診断精度が得られたのに対し、マンモグラフィ55%であったとの報告があります(Esserman L et al. J Clin Oncol 1999; 17(1): 110-119)。このようにMRIは真に「限局型」の乳がんを発見するのに最適な画像診断手法であります。

このMRIの普及率に関しては、2008年の統計において、OECD加盟国中、わが国は第1位であり(人口100万人対43.1台)、米国(同25.9台)や英国(同5.5台)に比べて圧倒的に高い普及率となっております(OECD Health politics and dataより)。国民皆保険制度やfree accessの医療体制であることを併せると、わが国は欧米に比較してRFAの対象としてふさわしい、真の「限局型」乳がんを発見しやすい環境にあるといえます。

なお、欧米で本技術の対象となる症例数に関しては、今回の先進医療Bで申請を行っている腫瘍径1.5cm以下に限ったデータはないため、不明であります。しかし、腫瘍径2cm以下の乳がんの発見頻度に関しては、米国でのデータがあり(Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012, American Cancer Society)、それによれば、人口10万人対約70人となっております。

3. 対極版による熱傷は頻繁に起こりうべきことではないと思います。原因を「対極版の貼り方が不適切である」とされていますが、文献で報告された例について調査(有害事象ですから当然施設として検証されたものと推定されますが)された結果を踏まえての回答と思います。具体的に対極版の貼り方がどのように悪かったのか、それはどのように改善したら解決できるのか明確にしてください。また、対極版による熱傷が起きた際に使用した機器は同一の機器でしょうか?同じとしたら機器の不良の可能性はないのでしょうか、合わせて回答してください。

対極版による熱傷は当研究グループでは報告がありません。

また、本機器は肝臓がんの治療においては、既に保険診療として非常に多くの実績があり、新旧機器は異なりますが安全性についても検証されていると考えます。熱傷の原因としては対極版が密着していない、貼る部位に凹凸がある場合など一部にエネルギーが集中して熱傷の原因になるとされており機器不良が原因との報告はありません。熱傷に関しては貼り方や術中もしっかり確認することのより対応可能と考えます。

先進医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

日付 2012 年 11 月 29 日

所属、氏名 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 木下貴之

【同意説明文書】

1. ラジオ波熱焼灼療法について、一般人が理解出来る程度に、より丁寧に説明して下さい。

2 ページ第 3 項 5-6 行目に追記しました。（網掛け部分）

2. センチネルリンパ節生検について、一般人が理解出来る程度に説明して下さい。

2 ページ第 2 項 11-13 行目に追記しました。（網掛け部分）

3. 説明文書 2. の末尾にある海外の試験結果、同 3. の 2 段落目にある日本に於ける研究結果、同 5. の副作用発現割合、同 7. の 1 段落目にある各治療成績、について、それぞれ申請書の何処に記述があるのか教えて下さい。

説明文書 2. の末尾にある海外の試験結果：

申請書 11 ページ、症例数設定根拠の 1-4 行目に記載がございます。

同 3. の 2 段落目にある日本に於ける研究結果：

申請書 11 ページ、症例数設定根拠の 5-6 行目に記載しておりましたデータは、説明同意文書の内容に比べて古いものでありましたので、申請書 11 ページになる内容を、説明同意文書に記載された最新のデータに変更させて頂きたいと存じます。変更内容に関しましては、新旧対照表の 4-5 ページをご覧ください。

同 5. の副作用発現割合：

申請書への記載を忘れておりましたため、申請書第 15 項「技術的成熟度」に追記しました（網掛け部分）

同 7. の 1 段落目にある各治療成績：

申請書第 15 項「技術的成熟度」の最終段落に記載がありましたが、具体的な数値に関しては記載漏れがございましたので修正いたしました（網掛け）。

4. 「4. この試験の方法」の最終段落の冒頭にある「手術」はRFAのことですか？

そうであればここで突然「手術」という言葉を使うと乳房温存手術等と紛らわしいので誤解の無いような表現に改めて下さい。そうでなければ何の手術か明記して下さい。

記載を変更しました

5. 本治療により予想される副作用が5. に記載されていますが、副作用の一部の記載に止まっています。総て記載して下さい。

説明同意文書の5. の記載を改めました。また、これに合わせて申請書の「技術的成熟度」の最終段落の修正いたしました(網掛け)。

6. 「3. この試験の目的と意義について」の最終段落に、「わきの下に異常がなく」と書かれていることと、「4. この試験の方法」の1段落目の検査結果でがん細胞が認められることに、矛盾があるように思われます。異常がないということは、がん細胞がないことと理解されるからです。このような矛盾が生じないように表現を改めて下さい。

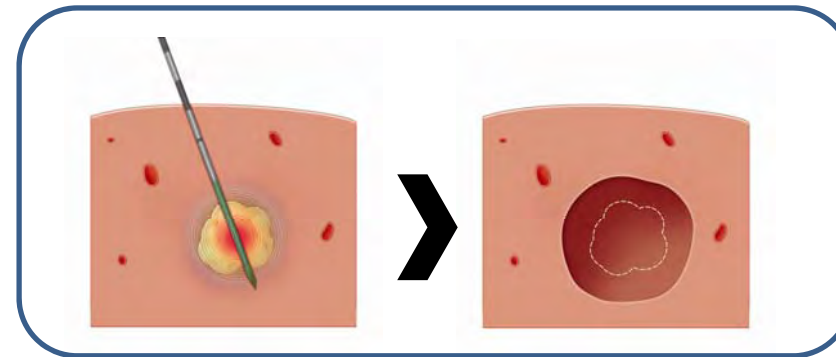
第3項最終段落、ならびに第4項3行目に示す網掛け部分のごとく修正を行いました。

医療技術の概要図

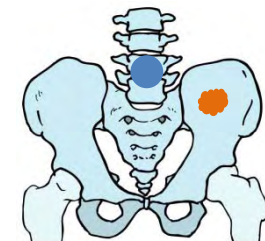
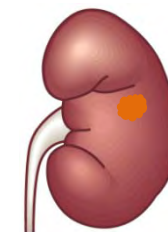
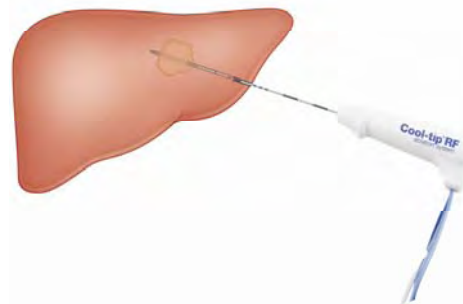
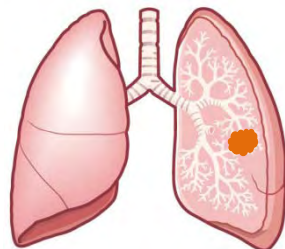
Cool-tip RFシステム/Cool-tip RFAシステム Eシリーズ

特徴

皮膚表面から肝がん等の患部に電極を刺入し、ラジオ波帯の高周波電流により腫瘍組織を焼灼凝固する。

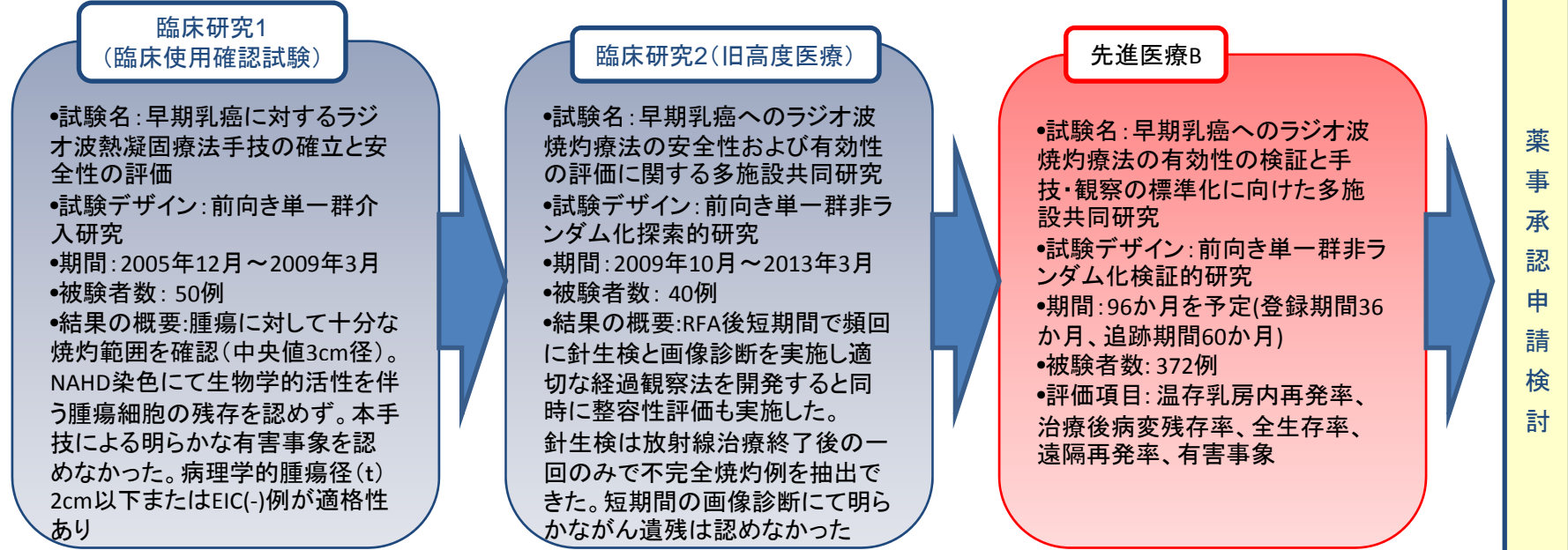


現在、承認・保険収載されている肝臓がんの他に、これまでに先進医療として乳がん、肺がん、腎臓がん、良性骨腫瘍、転移性骨腫瘍に対して使用されている。



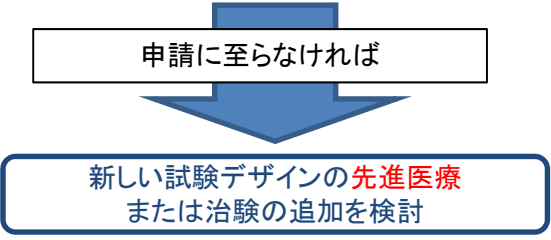
薬事承認までのロードマップ

試験機器名 : Cool-tip RFAシステム Eシリーズ・Cool-tip RFシステム
適応疾患 : 乳癌



欧米での現状
薬事承認: 米国 無、欧州 無
ガイドライン記載: 無
進行中の臨床試験: 無

当該先進医療における
選択基準: 浸潤性または非浸潤性乳管癌、長径1.5cm以下、年齢20-80歳、放射線治療耐術可能、腋窩リンパ節転移がない等
除外基準: 悪性腫瘍(乳癌以外)またはその既往を有する、広範囲の乳管内病変や多発病変、広範な石灰化、同時両側乳癌等
予想される有害事象: 皮膚・大胸筋熱傷、止血困難な出血、病変部血腫、局所感染、制御不能の疼痛、乳頭・乳輪の変形等



先進医療 B 実施計画等評価表（番号 003）

評価委員 主担当：大門
副担当：山本 副担当：田島 技術委員：北川

先進医療の名称	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術
申請医療機関の名称	国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	BD-stentは外科吸収糸で使用されるpolydioxanone を素材としており、内視鏡的に留置後約1.5-3か月程度でステント構造が分解・吸収されるという特性を持つ。バルーン拡張術などの既存治療を繰り返しても効果不十分な食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対して、BD-stent留置術によって狭窄改善状態が長期間続くことが期待される。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 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>実施責任医師の要件として、申請書（p23）には記載があるが、研究計画書中に記載がない。医療機器の臨床試験であるため、研究計画書中にも記載すべきと考える。</p> <p>→ 指摘により記載されたので、問題はない。</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>		

【実施体制の評価】 評価者：北川

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 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>上記3項目ともおおむね適と判定しますが、下記コメントを追記させていただきます。</p> <p>1) 先行研究である BEST study において有害事象として重度の疼痛が比較的高</p>		

頻度（14%）であることが報告されています。一般に食道ステント挿入に伴う疼痛、違和感は装填部位が頸部に近づくほど多いことが知られており、本試験の適格規準に記載された「食道入口部から狭窄までが2cm以上である」（届出書 p8）は、やや懸念を抱きます。すなわち食道入口部から十分な距離が確保された症例を対象とすることが望ましいと考えます。

- 2) ヨーロッパの CE マークは届け出制で、ある程度の基準を満たしていれば比較的容易に取得できますので、市販後の臨床データが重要です。米国 FDA では phase III study を実施中の段階であり、真の意味での安全性・有効性が確認されていないものと判断します。先行研究の対象症例数も限られており、販売元企業側からもう少し詳細な臨床データを提出してもらいたいと思えます。
- 3) 被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処（届出書 p13）の記載として適切な医療を速やかに行うが、医療費の減免やその他の手当はなし、という解釈でよろしいでしょうか？
- 4) 届出書 p23 の医療機関としての当該技術の実施症例数を消化管ステント留置術として5例は妥当でしょうか？少ない印象を受けます。
- 5) 食道良性狭窄は術後狭窄、内視鏡治療狭窄、化学放射線療法後狭窄など多岐にわたり、それぞれにおいて本法の安全性、有効性は異なる可能性があります。登録症例数を背景因子別に設定する必要はないでしょうか？
- 6) 試験実施計画書 p15 に多施設ランダム化比較試験の可能性について言及されていますが、実施可能性、予定するデザインについてももう少し記載が必要です。
- 指摘により記載されたので、問題はない。

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。）

【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。）

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。

（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。）

患者相談の対応は整備されている。

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。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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。）		
試験実施計画書等の評価については、資料4-11に示すとおり、主に、主要評価項目の dysphagia score の信頼性の担保のための対応策及びその評価方法、症例数設計における閾値・期待値設定のために用いた根拠データ、拡張処置や狭窄原因の主要評価項目への影響について、確認・指摘を行いました。結果としましては、これら及びその他の点に関して修正がなされ、「適」と判断します。		
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。）		

【1～16の総評】

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	20名		予定試験期間	24カ月
<p>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。）</p> <p>各委員からの指摘に対して修正が行われ、「適」と判断します。ただし、以下の点で注意を要します：</p> <ol style="list-style-type: none"> 本試験は、食道癌根治後の難治性良性狭窄患者を対象として、生分解性ステント留置術において相応の効果を見込めるか否かを評価することを主たる目的とされています。そこでは、本邦において、現時点では、いくつか存在する狭窄原因の種類によって有効性・安全性の違いがあるか否かについて定かではないだけに、この種類による患者集団の不均一性を許容しながら難治性良性狭窄患者として一括りにして対象集団として設定されています。ただし、数人の委員から指摘があったように、この狭窄原因の違いによって主要評価項目の成績が異なる可能性があります。本試験は、この成績の違いを検証することを主たる目的としているわけではないので、当然のことながら、その検証を可能にする症例数は確保できていないこととなります。狭窄原因の種類ごとのサブグループ解析の必要性も指摘しましたが、本試験の症例数では、このサブグループ解析も事実上集計レベルであるので、本試験の範囲内では、むしろ臨床的な観点からの詳細な検討がウェイトを占めてくると考えられます。狭窄原因の違いについて有効性・安全性をより適切に評価するためには、当然のことながら、相応の症例数が必要になると考えます。 症例集積の結果、狭窄原因の種類において症例数が偏る可能性があります。上記の1の点に留意すると、このことは、本試験の結果を実地へ還元する際のlimitationにもなり得ます。この点にはくれぐれもご留意ください。 				
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。）				

先進医療審査の照会事項（大門構成員 1）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012 年 12 月 7 日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 主要評価項目の dysphagia score の信頼性は事前の検討ですでに担保されているか、また、実際の試験の実施においてその信頼性が担保されるような評価手順が採用されるか（例えば、評価者は単独か複数か、プロトコル治療前後で各被験者に対して評価者は固定されているか否か、評価の際の食事介入の仕方など）について、実施計画書から読み取ることができませんでした。これらの点について記述すべきと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

dysphagia score は、嚥下困難や食事の通過障害を評価する指標であり、食道癌患者を対象とした多くの前向き試験の primary endpoint として広く使用されています¹⁾。BEST study においても primary endpoint として使用されており、本試験も同様の設定といたしました。

dysphagia score 評価の信頼性を担保するため、評価者間の一致度を解析する目的で、dysphagia score の中央判定を実施いたします（解析の詳細は統計解析計画書に記載します）。primary endpoint に用いる dysphagia score は患者の自己評価ではなく、担当医師・施設研究責任医師のそれぞれの評価結果（評価が食い違った場合は施設責任医師の評価を優先）に基づきます。なお、評価者間のずれを回避するため、本試験の CRF に来院時点直近の食事内容入力項目を追加いたします。

dysphagia score の中央判定は、本試験の主たる解析実施時点までに全例を対象に実施します。主たる解析結果とともに、補助的な解析結果として中央判定と担当医判定・施設責任医師判定の一致度および中央判定に基づく endpoint の解析結果を報告します。

参考文献

- 1) Barr H, Krasner N, Raouf A, et al. Prospective randomised trial of laser therapy only and laser therapy followed by endoscopic intubation for the

palliation of malignant dysphagia. Gut. 1990; 31(3): 252-8.

2. 症例数の設定根拠における帰無仮説におけるパラメータの値(閾値)は、申請者の自施設の(おそらく未公表の)データの retrospective 解析に基づいて設定されていますが、そのデータは 2005 年から 2007 年のものであり、抽出期間からすると最新の治療成績を反映していない可能性があるのではと危惧されます。本試験の予定登録症例数に影響を及ぼす材料であるので、このデータが最新の動向を反映していることを示していただくか、望ましくは最新のデータによって置き換えていただく必要があると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

2005-2007 年時¹⁾と 2012 年を比較して、EBD での使用する機器および方法に変化はありませんので、最新の動向を反映していると考えています。

また、2011 年の新規食道良性狭窄患者 37 名についても同様の検討を行っておりますので、下表に 2005-2007 年のデータとあわせてご報告いたします。2011 年のデータも同程度の成績であると考えております。

表 難治性狭窄患者に対する追加の EBD1 回の狭窄改善割合

	2005-2007 年 ¹⁾		2011 年	
6 回目の EBD での改善割合	10.4%	7/67 名	11.1%	2/18 名
7 回目の EBD での改善割合	10.0%	6/60 名	12.5%	2/16 名
8 回目の EBD での改善割合	9.3%	5/54 名	14.3%	2/14 名

参考文献

- 1) Yoda Y, Yano T, Kaneko K, et al. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer. Surg Endosc. 2012; 26(10): 2877-83.

3. 「狭窄が強くデリバリーデバイスが通過しないと予測される場合、留置前にデリバリーデバイスが通過するための拡張処置として、EBD、ブジーもしくは RIC を行うこと」が許容されていますが、プロトコル治療実施のための前処置とはいえ、この拡張処置が主要評価項目へ影響を及ぼす可能性はないでしょうか(例えば、当該処置を行った被験者とそうでない被験者とで 3 か月 dysphagia score に違いが出るようなことはないでしょうか)。そのような可能性がないにしても、当該処置を必要とする被験者とそうでない被験者とで

は狭窄の程度が異なるはずで、そのような違いが主要評価項目へ影響を及ぼす可能性はないでしょうか。いずれかの可能性がありこれらが重要な検討項目となり得るのであれば、APC 焼灼術実施例が相当数確保された場合の探索的解析と同様の解析が実施計画書又は統計解析計画書内で規定される必要があると考えます。その他の患者背景因子として、実施計画書の p. 9, 2. 1. 4 1) で記述されているように、食道癌に対する根治的治療法の種類も評価項目へ影響を及ぼす可能性があると考えられます。この点についても探索的解析として実施計画書へ反映するか否かをご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

拡張処置および根治的治療法の種類はサブグループ解析による探索的な検討ができるよう、統計解析計画書に規定させて頂きます（統計解析計画書はデータベースのスナップショットを作成する前に固定いたします）。

ご指摘の通り、拡張処置の有無が主要評価項目に影響を及ぼす可能性はありますが、欧州からの報告や自由診療で行った 2 例の経験では、殆どの症例で留置前に何らかの拡張処置を必要としています。本試験の対象となる食道癌根治的治療後難治性狭窄例の殆どが内腔 5mm 以下であり、生分解性ステントのデリバリーデバイスの外径が 9. 4mm であることを鑑みると物理的にも何らかの拡張処置を行わなければ通過しないと考えております。拡張処置を必要としない症例は殆どないと想定していますが、相当数確認される場合には、主要評価項目に影響を及ぼす可能性もあるため、サブグループ解析を統計解析計画書に規定いたします。

根治的治療法の種類については、指摘事項 1-5 においてもご質問頂きました。登録症例数の最低目標を設けさせて頂いたものの、主要評価項目に影響を与える可能性が示唆されますので、サブグループ解析を統計解析計画書に規定いたします。

4. 実施計画書の p. 39, 11. 3. 5 において「イベントが観察されていない死亡例」において、ここでのイベントは 1) から 3) を指す（「4）あらゆる原因による死亡（死亡日をもってイベントとする）」を含まないという理解でよいでしょうか。説明を加えていただく必要があると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

「4）あらゆる原因による死亡（死亡日をもってイベントとする）」は競合リスクによる問題を避ける目的でイベントとさせて頂きます。本試験の追跡期間における評価は来院のタイミングに限られるため、臨床的に明らかに狭窄イベン

ト（イベント 1）～3）を経た後に死亡に至った症例が確認される可能性があります。これを避けるため、11.3.5 の最後の箇条書きを記載しておりましたが、当該記載に至った経緯が記載されておりましたので、イベント 4) の定義を「4) あらゆる原因による死亡」と変更（括弧書きを削除）した上で、実施計画書 11.3.5 を以下のように変更させていただきます。

（変更前）

- ・ イベントが観察されていない死亡例は一覧表にまとめ、来院頻度および死亡状況を総合的に判断した上で、イベント日について研究代表者とデータセンターが協議の上でデータ固定前に判断する。

（変更後）

- ・ 本試験の追跡期間における評価は来院のタイミングに限られるため、イベント 1)～3) を経た後に死亡に至ったことが臨床的に明らかである症例が確認される可能性がある。したがって、死亡例は一覧表にまとめ、来院頻度および死亡状況を総合的に判断した上で、イベント日について研究代表者とデータセンターが協議の上でデータ固定前に判断する。

5. 実施計画書の p14, 2.3.2: 「また、それ以降についても、追加の EBD1 回の狭窄改善割合はいずれも 10%以下であった」具体的な数値を表などで示されるとよいと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 2.3.2 に、指摘事項 2 の回答中の表を追記させていただきます。

6. 実施計画書の p14, 2.3.2: 「本臨床試験の仮説は、「難治性狭窄に対する生分解性ステント留置術の有効性と安全性を確認すること」である」については、「本臨床試験の仮説は、「難治性狭窄に対して生分解性ステント留置術の有効である」である」又は「本臨床試験の仮説は、「難治性狭窄に対して生分解性ステント留置術の有効かつ安全である」である」に修正するとよいと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、実施計画書 2.3.2 の記載を「本試験の臨床的仮説は、「難治性狭窄に対して生分解性ステント留置術が有効かつ安全である」である」に修正させていただきます。

7. 提出資料1(先進医療実施届出書), p.10:「6ヶ月および無症状生存期間の設定根拠」については、「6ヶ月 dysphagia score 改善割合および無症状生存期間の設定根拠」に修正するとよいと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「6ヶ月 dysphagia score 改善割合および無症状生存期間の設定根拠」に修正させていただきます。

8. 実施計画書の p23, 5.1:「独立行政法人国立がん研究センター東病院 臨床試験支援室」は「独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター 臨床試験支援室」に修正すること。

また、申請者の施設の「重篤な有害事象に関する報告」様式:「対象群」は「対照群」に修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター 臨床試験支援室」、「対照群」に修正させていただきます。

以上

先進医療審査の照会事項（大門構成員2）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月10日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 試験実施計画書 p. 14, l. 9, 10:

「BEST study においても primary endpoint として使用されており、本試験も同様の設定といたしました」を、例えば、「BEST study においても primary endpoint として使用されており、本試験も同様に設定した」と修正してはどうでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「…、本試験も同様に設定した」と修正させていただきます。

2. p. 14, l. 11-18:

l. 11-15 の「dysphagia score 評価の信頼性を担保するため、… 評価を優先に基づく。」を、例えば、「dysphagia score は患者の自己評価ではなく、担当医師・施設研究責任医師のそれぞれの評価結果(評価が食い違った場合は施設責任医師の評価を優先)に基づく。また、dysphagia score の評価の食い違いによるバイアスを担保するため、dysphagia score の中央判定を実施する。dysphagia score の中央判定は、本試験の主たる解析実施時点までに全例を対象に実施する。」と修正して、l. 17-l. 18 の「dysphagia score の中央判定は、… 全例を対象に実施する。」を削除してはどうでしょうか。

また、このような修正を行ったもとの一連の文言は、この箇所(dysphagia score の設定根拠)で言及するのではなく、エンドポイントの定義の節へ移動してはいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のように修正させていただきます。

実施計画書「2.3.1. エンドポイントの設定根拠」

dysphagia score の設定根拠

dysphagia score は、嚥下困難や食事の通過障害を評価する指標であり、食道癌患者を対象とした多くの前向き試験の primary endpoint として広く

使用されている¹²⁾。BEST study においても primary endpoint として使用されており、本試験も同様の設定とした。

(以下、削除)

実施計画書「11.3.1. 3か月 dysphagia score 改善割合」

全治療患者を分母とし、3か月時点の観察で dysphagia score ≤ 1 が認められた患者数を分子とする割合を「dysphagia score 改善割合」とする。何らかの理由により、3ヶ月時点の観察が不可能だった場合は分子には含めない。

dysphagia score は患者の自己評価ではなく、担当医師・施設研究責任医師のそれぞれの評価結果(評価が食い違った場合は施設責任医師の評価を優先)に基づく。また、dysphagia score の評価の食い違いによるバイアスを担保するため、dysphagia score の中央判定を実施する。dysphagia score の中央判定は、本試験の主たる解析実施時点までに全例を対象に実施する。

3. 1.11 の「評価者間の一致度を解析する目的で、」、1.12 の「(解析の詳細は統計解析計画書に記載)」、1.18-20 の「主たる解析結果とともに、補助的な解析結果として...」といった文言はすべて統計解析に関する文言であり、統計解析の節で整理して言及すべきです。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のように追記させていただきます。

実施計画書「12.4.3. 探索的解析」

また、中央判定による dysphagia score と担当医師・施設責任医師による dysphagia score の一致度を評価する。dysphagia score は 1 以下/2 以上の二値データに分類し κ 係数を算出する。また順序データとみなし重み付き κ 係数を算出する。評価者の違いが本試験の endpoint に与える影響を評価する目的で探索的評価指標として以下の 2 つの endpoint を算出する。

5) 中央判定による 3 ヶ月 dysphagia score 改善割合

6) 中央判定による 6 か月 dysphagia score 改善割合

いずれの endpoint についても担当医師・施設責任医師による dysphagia score 改善割合と同様の解析を実施する。

以上に挙げた 6 つの探索的評価指標の解析は全登録例・全治療例に対して実施する。

4. 1.15-16 の「なお、評価者間のずれを回避するため、... CRF に来院時点直近の食事内容入力項目を追記する」という文言は、本試験の「実施」に関する

るものではなくデータ収集に関わる項目ですので、ここで言及するのではなく、例えば、表 8.3.1 内の「摂食状況」という文言に「来院時点直近の食事内容についてデータを収集する」といった注釈をつけるなどして言及してはどうでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のように追記させていただきます。

実施計画書「8.3.1. 生分解性ステント留置術後の評価項目」

自他覚症状：dysphagia score、摂食状況の確認*

*来院時点直近の食事内容についてデータを収集する

5. 症例数の設計における 3 カ月 dysphagia score の期待値の根拠として、今回の指摘事項に対するご回答の中でご提示いただいた以下の欧州の最新の治療成績も活用できるのであれば、反映させる必要があると考えます。

10) Hirdes MM, Siersema PD, van Boeckel PG, et al. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study. Endoscopy 2012; 44(7): 649-54.

11) Griffiths EA, Gregory CJ, Pursnani KG, et al. The use of biodegradable (SX-ELLA) oesophageal stents to treat dysphagia due to benign and malignant oesophageal disease. Surg Endosc 2012; 26(8): 2367-75.

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のように追記させていただきます。

実施計画書「2.3.2. 臨床的仮説と予定登録数設定根拠」

Hirdes らの前向き試験¹⁰⁾では、28 名における 6 ヶ月 dysphagia score 改善割合は 25%であったと報告している。無症状生存期間中央値は 90 日であったことから、3 ヶ月 dysphagia score 改善割合は約 50%と推測される。

以上

先進医療審査の照会事項（大門構成員3）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月10日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 試験実施計画書

「14. モニタリングと監査」という標題は、（監査実施に関する記述はないため）「14. モニタリング」と修正。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「14. モニタリング」と修正させていただきます。

2. dysphagia score に関して中央判定を行うことが追記されましたが、これに伴い、誰が行うか（研究代表者なのか、試験実施に関与しない第3者なのか）など体制に関する記述を追記した方がよいです。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のとおり実施計画書「15.1. dysphagia score の中央判定」に具体的に追記させていただきます。

実施計画書

15.1 dysphagia score の中央判定

時期：本試験の主たる解析実施時点まで

対象：全例

判定委員：研究代表者が試験実施に関与しない第三者（医師・看護師・栄養士など）を2名、判定委員として指名する。

方法：判定委員がCRFに記載された食事内容に基づいてdysphagia scoreを再評価する。判定委員の意見が異なった場合は協議し決定する。

3. 「術後狭窄・内視鏡治療後狭窄・CRT後狭窄の患者をそれぞれ4例以上登録する」に関して、Step1と2を通じて術後狭窄患者8例、内視鏡治療後狭窄患者8例がすでに登録されていたとして、術後狭窄患者や内視鏡治療後狭窄患者のエントリーが考えられる場合、「4例以上登録する」という縛りを設けると、それらの患者は登録することができずCRT後狭窄患者を待つことになると思

ます。いずれかの治療の狭窄患者のエントリーが少ない（例えば、極端な場合には0例となる）（このことは、各狭窄原因の治療成績を把握できない方向になり、結果の一般化可能性において本試験の limitation となる）ことも許容できるようであれば、症例集積の迅速性を重視して「それぞれ4例以上」を「可能なかぎりそれぞれ4例以上」と文言を変更することも視野に入るかもしれません。すなわち、症例集積の迅速性を優先させるか、各狭窄原因の治療成績を少しでも「把握」すること（この場合の把握は、いずれかの原因をもつ患者が4例しかエントリーできなかったとしたら、サブグループ解析といっても事実上集計程度に相当すると考えられます）を優先させるかになると考えられます。この点をご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

症例集積の迅速性を優先させて、「可能なかぎりそれぞれ4例以上登録する」に修正させていただきます。

以上

先進医療審査の照会事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月7日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 治療者の技術上の要件を、申請書だけでなく、試験実施計画書にも明記すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、実施計画書 6.1.1 に「初めて本ステント留置術を行う医師は、本ステント留置術の経験のある医師の指導のもとに行うか動画による研修を受けることを必須とする。」を追記させていただきます。

以上

先進医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月7日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

【同意説明文書】

- 1.
3. この臨床試験の参加対象となる患者さんの病状と治療について
- 2) 良性狭窄の治療について
- E B Dを受けた者のうち狭窄改善しない患者さんの割合61%について、110人中67人という実数を記載せず、5人に3人としている理由は何ですか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

当初「5人に3人」という記載の方が患者さんに理解しやすいと考え当該記載としておりました。再度検討した結果、「110人中67人」に修正させていただきます。

- 2.
9. 予想される副作用と、それらへの対応
- 欧州で実施された臨床試験で認められた副作用の他に、悪心・嘔吐・発熱のみが記載されています。予想される有害事象の一部しか記載していない理由は何ですか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書7.2 予想される有害事象（29頁）については、これまでに報告がなくても理論上予想される事象も含めて記載しております。説明同意文書には、既に報告がある事象について記載させていただきました。

なお、説明同意文書中、「その他、悪心・嘔吐・発熱が起こる可能性があります」を「その他、悪心・嘔吐・発熱が報告されています」に修正し、より正確な記載にさせていただきます。

3.

12. 費用について

無償提供を受けるステントそのものの費用の具体的金額を記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「ステントそのものの費用 (780 ユーロ (およそ8万円))」と修正し、金額を追記させていただきます。

4.

13. 補償について (別紙「臨床試験に係る補償の概要について」)

- ① 補償の対象とならない場合を、「この臨床試験と直接関係のないことが明かな健康被害」に限定して記載していますが、賠償責任保険の契約条項(第6条)には、他にも保険金が支払われない場合が列記されています。第6条各号に該当する場合も補償金を支払わないのであれば、「その他、あなたが医師の指示に故意に反して行った行為に起因する身体障害等、補償の対象とならない場合があります。」等の記述を付加して下さい。
- ② 補償の内容についての記述が分かりにくいので、「補償の内容は下表に記載された定額の補償金で、医療費(・・・)、医療手当(・・・)、交通費(・・・)、休業補償金(・・・)等の実費が支払われるものではありません。」といった表記(これは一例で、このとおりである必要はありません。)に改めて下さい。
- ③ 補償金の説明について、後遺障害3級以下は補償されないことが分かりにくいので、医薬品副作用被害救済制度に定める障害の程度に該当する健康被害(後遺障害1級及び2級相当)と括弧書きを加えて下さい。
- ④ 補償内容の留意点中、「補償金を受け取られる方は1名のみとなります。」の意味が分かりません。遺族補償金の受領者が1名に限定されるという意味であれば、そのことは直前に記載されているので、重ねて記載する必要はなく、重複記載すると却って意味が分からなくなります。
- ⑤ 「補償の申し出から補償手続まで」の記述中、「補償金に関する保険商品の支払い」を、「補償金に関する賠償責任保険の保険料の支払い」に訂正して下さい。

①-⑤ ご指摘に従い、すべて修正させていただきます。

以上

先進医療審査の照会事項（北川技術委員）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月7日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 先行研究である BEST study において有害事象として重度の疼痛が比較的高頻度（14%）であることが報告されています。一般に食道ステント挿入に伴う疼痛、違和感は装填部位が頸部に近づくほど多いことが知られており、本試験の適格規準に記載された「食道入口部から狭窄までが 2cm 以上である」（届出書 p8）は、やや懸念を抱きます。すなわち食道入口部から十分な距離が確保された症例を対象とすることが望ましいと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘のとおり、頸部食道ではステント留置に安全性の懸念があるため「食道入口部から狭窄までが 2cm 以上であること」を適格規準にしていました。再検討した結果、より一層安全性を担保するため「食道入口部から狭窄までが 3cm 以上である」に修正させていただきます。

「3cm」とした根拠は、①外科手術による吻合は入口部から 3cm 程度であるため、②「3cm」より長く設定した場合に術後狭窄症例が登録されない懸念があるためです。

入口部からの距離が 3cm 以上あれば、技術的にも安全に施行できると考えています。

2. ヨーロッパの CE マークは届け出制で、ある程度の基準を満たしていれば比較的容易に取得できますので、市販後の臨床データが重要です。米国 FDA では phase III study を実施中の段階であり、真の意味での安全性・有効性が確認されていないものと判断します。先行研究の対象症例数も限られており、販売元企業側からもう少し詳細な臨床データを提出してもらいたいと思っております。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

製造元の ELLA-CS 社によれば、2012年12月現在で、約 3,700 本の生分解性ステントを世界へ配給しているとのことですが、生分解性ステント留置症例の実数

は不明です。

欧州からの最新の報告としては、2012年に、Hirdesら¹⁾は食道良性狭窄患者28名に対する治療成績を報告しています。1回もしくは複数回の生分解性ステント留置術を行い、安全性・有効性を前向きに評価しています。有効性は無症状期間中央値90日でした。ステント留置7日以内の合併症は、胸部痛+嘔吐2名(4%)、胸部痛1名(4%)、悪心1名(4%)、出血1名(4%)、誤嚥性肺炎1名(4%)でした。また、留置7日以降の合併症は、胸部痛1名(4%)、出血1名(4%)でした。穿孔・食道気管瘻孔に関して、頻度は低いものの報告がなされています。2012年にEwenら²⁾は、良性狭窄患者7名中1名において食道気管瘻を認めたと報告しています。また、論文報告はなされていないものの、ELLA-CS社によれば、2012年12月現在で、これまでの臨床使用において2名の食道穿孔の報告を得ているとのことでした(1名は放射線治療後狭窄患者、1名は低栄養状態であった消化性狭窄患者)。

参考文献

- 1) Hirdes MM, Siersema PD, van Boeckel PG, et al. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study. *Endoscopy* 2012; 44(7): 649-54.
- 2) Griffiths EA, Gregory CJ, Pursnani KG, et al. The use of biodegradable (SX-ELLA) oesophageal stents to treat dysphagia due to benign and malignant oesophageal disease. *Surg Endosc* 2012; 26(8): 2367-75.

3. 被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処(届出書p13)の記載として適切な医療を速やかに行うが、医療費の減免やその他の手当はなし、という解釈でよろしいでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘のとおり、被験者に対して重大な事態が生じた場合には適切な医療を速やかに行います。1級及び2級相当の後遺障害や死亡の場合の補償金は準備しておりますが、医療費や医療手当等のお支払いはございません。

4. 届出書 p23 の医療機関としての当該技術の実施症例数を消化管ステント留置術として5例は妥当でしょうか？少ない印象を受けます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い再検討した結果、医療機関としての当該技術の実施症例数を消化管ステント留置術として 20 例に修正させていただきます。

5. 食道良性狭窄は術後狭窄、内視鏡治療狭窄、化学放射線療法後狭窄など多岐にわたり、それぞれにおいて本法の安全性、有効性は異なる可能性があります。登録症例数を背景因子別に設定する必要はないでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

食道癌根治的治療後の良性狭窄は、術後狭窄・内視鏡治療後狭窄・化学放射線療法（CRT）後狭窄と狭窄原因が多岐にわたります。実施計画書 2.1.4 に記載したとおり、内視鏡的バルーン拡張術（EBD）に関しては、安全性は変わらないものの有効性において狭窄原因による違いが認められました。本ステントに関して、狭窄原因の違いによる有効性・安全性についてはまだ明らかにされていません。そのため、本試験では狭窄原因別のサブグループ解析も念頭に置き、術後狭窄・内視鏡治療後狭窄・CRT 後狭窄患者をそれぞれ 4 例以上登録するよういたします。

6. 試験実施計画書 p15 に多施設ランダム化比較試験の可能性について言及されていますが、実施可能性、予定するデザインについてももう少し記載が必要です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本試験で生分解性ステントが食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対して有効で安全な治療法であることが明らかになった場合には、現在の標準的な治療である EBD 単独を対照群とした数 100 例規模の検証的な多施設ランダム化比較試験を計画できればと考えております。primary endpoint は本試験の成績に応じて最も適切な指標に設定する予定です。

本試験の登録見込みが 4 施設で年間 20 例程度であることを鑑みますと、JCOG 消化器内視鏡グループ等の多施設臨床試験グループで実施できれば、2～3 年程度の登録期間で症例集積可能と見込んでおります。

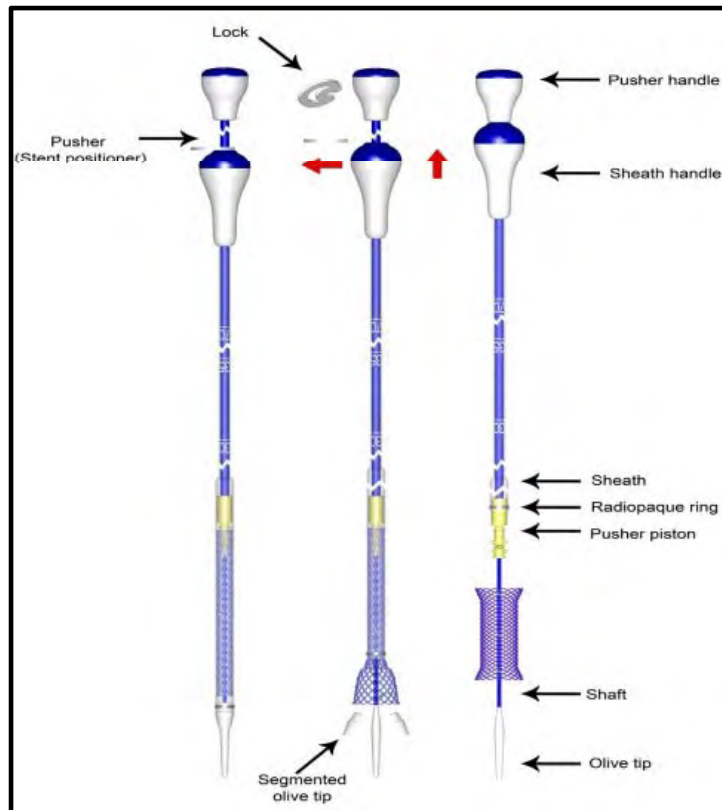
以上

食道癌根治治療後の良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

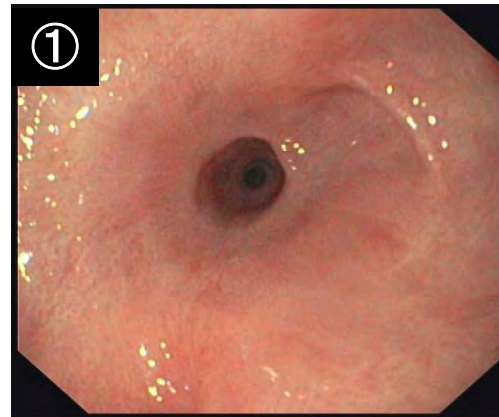


素材: Polydioxanone

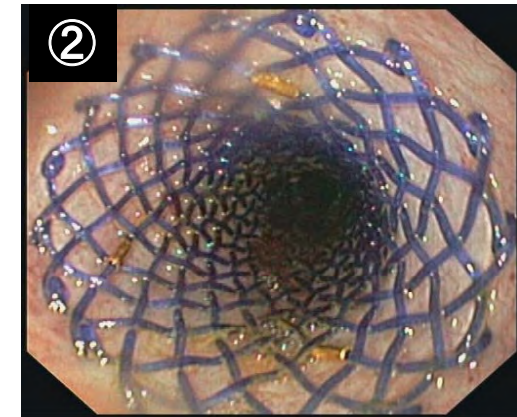
特性: Polydioxanoneが加水分解反応することにより、留置後約1.5-3か月程度でステント構造が分解・吸収される。



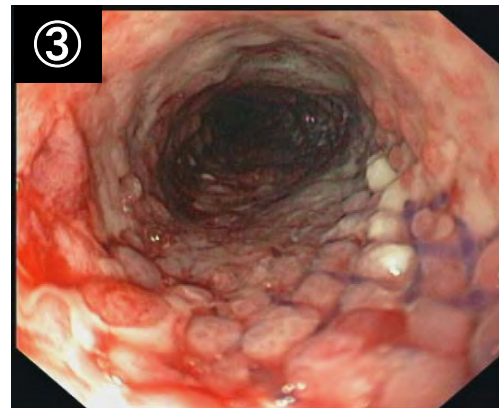
ステント留置デリバリーシステム



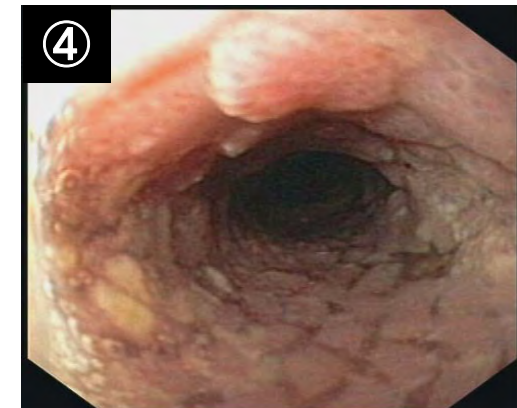
留置前の食道狭窄



ステント留置直後



3ヶ月後（狭窄改善）



6ヶ月後（狭窄改善）

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名 : 生分解性ステント (biodegradable stent : BD-stent)

適応疾患 : 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄

【試験名】 食道癌根治的治療後の良性狭窄に対する生分解性ステント
(BD-stent)留置術の有効性評価試験

【試験デザイン】 単群第Ⅱ相試験

Step 1(臨床研究)

【期間】2012年5月～2012年12月

【患者数】2名

【評価項目】3ヶ月 dysphagia score改善割合

Step 2(先進医療)

【期間】先進医療承認後～2014年4月

【患者数】18名

【評価項目】3ヶ月 dysphagia score改善割合

欧米での現状

薬事承認: 米国・無 欧州・有(2007年12月CEマーク取得) ガイドライン記載: 無

進行中の臨床試験: 米国にて食道良性狭窄患者を対象としてBD stentとEBD(内視鏡的バルーン拡張術)を比較する第Ⅲ相試験を実施中

当該先進医療における

【選択規準】 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄を有する

【除外規準】 狭窄部周囲にヨード不染帯を有するもしくは食道全体に多発ヨード不染帯を有する

【予想される有害事象】 食道穿孔、食道痛、食道出血、食道瘻など

薬事承認申請の参考資料として活用を検討

先進医療の実施期間延長について

[申請医療機関]

福島県立医科大学附属病院

[先進医療の名称]

大臣告示番号 030

重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する心停止ドナーからの膵島移植

[適応症]

インスリン依存状態糖尿病

[医薬品・医療機器情報]

導入療法用

一般名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

製品名：サイモグロブリン（サノフィ）

一般名：バシリキシマブ

製品名：シムレクト（ノバルティスファーマ）

一般名：エタネルセプト

製品名：エンブレル（ファイザー）

維持療法用

一般名：タクロリムス

製品名：プログラフ（アステラス製薬）

一般名：サイクロスポリン

製品名：ネオーラル（ノバルティスファーマ）

一般名：タクロリムス水和物徐放性カプセル

製品名：グラセプター（アステラス製薬）

一般名：ミコフェノール酸モフェチル

製品名：セルセプト（中外製薬）

[実施期間]

平成 23 年 2 月から 4 年 3 ヶ月間

[延長を希望する実施期間]

平成 29 年 5 月まで（2 年間の延長）

（登録期間を 2 年間延長し、試験開始より 4 年間とする。評価期間も含めた試験実施期間は 6 年 3 ヶ月となる。）

[現在の実施状況]

既にご承認をいただいております6医療機関での本年12月1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	一次症例 登録	膵島分離	膵島移植
福島県立医科大学附属病院	平成 23 年 2 月	1 例	0 例	0 例
東北大学病院	平成 23 年 2 月	3 例	0 例	0 例
独立行政法人 国立病院機構 千葉東病院	平成 23 年 2 月	3 例	0 例	0 例
京都大学医学部附属病院	平成 23 年 2 月	2 例	0 例	0 例
大阪大学医学部附属病院	平成 23 年 2 月	0 例	0 例	0 例
福岡大学病院	平成 23 年 2 月	3 例	2 例	0 例
計		12 例	2 例	0 例

[実施期間の延長を希望する理由]

本臨床試験は薬事法の承認等が得られていない医薬品の使用を伴い、先進医療制度のもとで実施されるため、詳細なレシピエント選択条件、厳格な登録基準、高いクオリティのデータ管理を目指して実施体制を整備してきました。平成 22 年 11 月に高度医療としての承認を受け、平成 23 年 2 月に臨床試験参加施設のデータセンターへの施設登録が完了し、試験が開始されました。その後、これまで 100 例を超える待機患者に対して、臨床試験参加希望者を募り、適格と推測できる症例に対して、約 1 ヶ月の糖尿病の治療経過とともに、入院を必要とする詳細な登録前検査を実施し、十数名の一次症例登録が完了し移植待機の状態となっております。新規免疫抑制療法を用いるという臨床試験であることから、レシピエントの安全性及び本治療法の有効性を確保するために選択基準及び除外基準の厳格化をデータセンターとともに各参加施設で確認・実施したため、想定以上の遅れが生じました。この間、膵島移植に対するコーディネーションへの協力について、関係機関である日本臓器移植ネットワークおよび組織移植ネットワークと協議を進めてまいりました。その結果、臓器・組織移植コーディネーターの参加・協力体制が確立され、平成 24 年 6 月 1 日よりドナーが発生し次第、臨床膵島移植が実施できることとなりました。しかし、その後、10 例のドナー情報のうち、膵臓提供から膵島分離に至った症例が 2 例あるものの、その 2 例は移植基準を満たさず、現時点まで膵島移植に至った症例がありません。試験開始はレシピエント登録時ではなく、データセンターへの施設登録時とすることから、平成 25 年 2 月で 2 年を迎えることとなり、その時点での目標症例数 20 例の達成は難しく、更に時間を要することが明らかな状況となりました。

これは、当初、この臨床試験が心停止ドナーを対象にしていたため、臓器移植法改正後の心停止ドナーの減少にともなう膵臓提供減少の影響を受けてきたことも要因と考

えられます。すなわち、臓器移植法改正後、ドナーの総数はあまり変わっていないものの、これまで心停止で提供されていたものが脳死提供が可能な場合は脳死提供となり、状態が悪くそれが不可能な場合は心停止ドナーとなっている状況が背景にあると推測されており、このため脳死ドナーの増加は得られたものの、一方で心停止ドナーが減少したものと思われます。このことは、ドナー情報は多く得られましたが、実際に提供に至った症例が少ないことから理解できます。このような状況を勘案し、ドナーソースの拡大を目的に、脳死ドナーから提供された膵臓で、膵臓移植に適さない場合に、その臓器を膵島移植に用いることができるよう臨床試験のプロトコールを変更する予定です。これら変更点については高度医療評価会議で再審議され、平成 24 年 8 月に承認をいただいたところであります。脳死ドナーを含めた膵島移植として臨床試験を実施することにより、これまでと比較し、分離・移植症例数の増加が見込まれます。

2004 年から 2007 年 3 月まで、膵島移植を各施設の臨床試験として実施してきた際には、34 回の膵島移植を 18 症例に実施してまいりました。現在進めている脳死ドナーへのドナーソースの拡大が得られますと、この延長期間で目標症例数が達成しうることが期待できるため、2 年間の試験期間延長を希望いたします。

以上

追加協力医療機関について

番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
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	原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍	未承認医療機器	H24.11.8	岩手医科大学附属病院	・群馬大学医学部附属病院 ・慶應義塾大学病院
020	パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法	上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん	適応外医薬品	H24.12.13	埼玉医科大学国際医療センター	・慶應義塾大学病院 ・東京女子医科大学東医療センター ・東海大学医学部附属病院 ・愛知県がんセンター中央病院 ・三重大学医学部附属病院 ・大阪医科大学附属病院 ・大阪大学医学部附属病院
021	パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与及びペバシズマブ静脈内投与の併用療法（これらを三週間に一回投与するものに限る。）並びにペバシズマブ静脈内投与（三週間に一回投与するものに限る。）による維持療法	再発卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん	適応外医薬品	H24.12.12	埼玉医科大学国際医療センター	・慶應義塾大学病院
026	経胎盤的抗不整脈薬投与療法	胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）	適応外医薬品	H24.12.13	国立循環器病研究センター	・北海道大学病院
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ペ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	H24.12.10	大阪医科大学附属病院	・東北大学病院
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	H24.12.13	京都大学医学部附属病院	・山形県立中央病院 ・群馬県立がんセンター ・独立行政法人国立病院機構 高崎総合医療センター ・さいたま赤十字病院 ・川口市立医療センター ・独立行政法人国立病院機構 千葉医療センター ・医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 ・東京女子医科大学附属八千代医療センター ・慶應義塾大学病院 ・東京女子医科大学病院 ・東京医科大学病院 ・JR東京総合病院 ・東京女子医科大学東医療センター ・石川県立中央病院 ・浜松医科大学医学部附属病院 ・大垣市民病院 ・国立大学法人 三重大学医学部附属病院 ・香川大学医学部附属病院 ・医療法人財団博愛会 博愛会病院 ・熊本市立熊本市民病院 ・医療法人 うえお乳腺外科 ・医療法人プレストピア なんば病院 ・社会医療法人仁愛会 浦添総合病院
039	ペマ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	H24.12.13	静岡県立静岡がんセンター	・大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

高度医療の名称	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法
適応症	コレステロール塞栓症 (CCE)
内容	<p>(先進性)</p> <p>コレステロール塞栓症の生命予後は不良とされており、欧米での死亡率は 21～81%と報告されている。主たる病像は急性進行性腎障害であり、救命し得た症例においても維持透析が必要になるか、もしくは高度の腎不全と他臓器にわたる障害が残る。従って、本症の治療目的は生命予後を改善させることに加え、さらに後遺症としての臓器障害をいかに軽減させるかという2点になる。また、腎臓に関しては透析を免れるか否かに加え、残された腎不全の程度を通常の治療で経過をみた場合と比べ、より軽くさせ、透析導入までの腎生存期間を延長させることも重要である。</p> <p>国内では、論文、学会におけるコレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の症例報告から、安全性・有効性を示すことが報告されている。一方、海外における報告は、これまでには認められていない。</p> <p>血液浄化療法を行うことにより、上述した目的が達せられると我々は考えており、それを証明する為にこの研究を行いたい。</p> <p>(概要)</p> <p>動脈硬化性プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢小動脈を塞栓し、他臓器に重篤な障害が発生するコレステロール塞栓症のうち、血管内操作および血管外科的手術が誘発因子となり、腎機能障害を示した患者を対象とし、リポソームLA-15 を用いた血液浄化療法と薬物治療の併用により、腎機能を改善させられるかを検証する。</p> <p>(効果)</p> <p>インターベンションを契機として発症した CCE35 例のうちステロイドなどの薬物治療を行った 15 例と薬物治療に加え血液浄化療法を行った 20 例とを後ろ向きに調査した。両群での背景因子には特別の有意差を認めていない。透析導入率は血液浄化療法併用群2例(10%)に対し、薬物治療群は6例(40%)で統計的にも有意であった(p=0.046)。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>一症例あたりの費用:約 94 万円</p> <p>注:治療デバイスは株式会社カネカが負担し、血液浄化療法に使用する薬剤、臨床検査に関わる保険適用外の臨床検査費用等は財団法人宮城県腎臓協会の研究費を用いるため、患者負担はありません。</p>
申請医療機関	社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院
協力医療機関	なし

【別添】「コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

(1) 選択基準

以下の(i)～(iv)を全て満たす患者を対象とする。

- (i) 同意取得時から遡り、24週以内に血管内操作、血管外科的手術を施行した。
- (ii) 下記のa～cの全ての臨床症状を示しコレステロール塞栓症(CCE)と診断された、あるいは生検(皮膚生検、腎生検)によりCCEと診断された。
 - a. 数週間から数ヶ月の経過で急速に腎機能障害が進行している^{注1}。(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)
- (iii) 同意取得時に20歳以上、85歳以下である。

〈高齢者を入れる理由〉

本臨床研究が対象とする症例は、高齢であることが危険因子の一つとなっており、仙台社会保険病院におけるCCE症例(49例)の平均年齢は、67.0±7.6歳(75歳以上:29%(14例/49例)、最高齢:83歳)である。

また、国内におけるCCE症例の年齢は、平均69±7歳(75歳以上:16%(4例/25例)、JACC 2003; 42:211-6)、平均71±8歳(75歳以上:30%(3例/10例)、最高齢:86歳、Circ J 2010; 74: 51-58)等の報告がある。

以上の背景をもとに、本臨床研究の登録期間内に対象患者を集めるため、高齢者(85歳以下)を加えた。

- (iv) 本人あるいは代諾者が本臨床研究の内容を理解し、文書同意が得られた。

(2) 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外する。

- (i) 抗凝固薬(メシル酸ナファモスタット)の投与が禁忌である。
- (ii) 重症の心不全、急性心筋梗塞、重症の不整脈、急性脳卒中、または重症の管理困難な高血圧又は低血圧などを有し、実施責任医師、または分担医師が血液浄化療法の実施が困難と判断した。
- (iii) 同意取得時の体重が40kg以下である。
- (iv) 血液浄化療法に対してアレルギーの既往症や過敏反応の経験がある。
- (v) アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)の休薬ができない。
- (vi) CCEの治療に使用する薬物(副腎皮質ステロイド薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬等)の投与が禁忌とされる疾患を有する。
- (vii) 同意取得時に、他の臨床研究または治験に参加している。
- (viii) 維持血液透析患者である。
- (ix) その他、実施責任医師、または分担医師が臨床研究の対象として不適切と判断した。

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	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法
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、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 今回先進技術として 35 症例について行われる結果が、これまでの論文で発表された薬物療法のみでの結果を有意に優っていることが必須条件になると思われる。 </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:

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。

平成 24 年 7 月 27 日

「コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法（高度医療整理番号043）」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

社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険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：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法	
適応症：コレステロール塞栓症（CCE）	
内容： （先進性） コレステロール塞栓症の生命予後は不良とされており、欧米での死亡率は21～81%と報告されている。主たる病像は急性進行性腎障害であり、救命し得た症例においても維持透析が必要になるか、もしくは高度の腎不全と多臓器にわたる障害が残る。従って、本症の治療目的は生命予後を改善させることに加え、さらに後遺症としての臓器障害をいかに軽減させるかという2点になる。また、腎臓に関しては透析を免れるか否かに加え、残された腎不全の程度を通常の治療で経過をみた場合と比べ、より軽くさせ、透析導入までの腎生存期間を延長させることも重要である。 国内では、論文、学会におけるコレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の症例報告から、安全性・有効性を示すことが報告されている。一方、海外における報告は、これまでには認められていない。 血液浄化療法を行うことにより、上述した目的が達せられると我々は考えており、それを証明するためにこの研究を行いたい。	
（概要） 動脈硬化性プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢小動脈を塞栓し、多臓器に重篤な障害が発生するコレステロール塞栓症のうち、血管内操作および血管外科的手術が誘発因子となり、腎機能障害を示した患者を対象とし、リポソームLA-15を用いた血液浄化療法と薬物治療の併用により、腎機能を改善させられるかを検証する。	
（効果） インターベンションを契機として発症したCCE 35例のうちステロイドなどの薬物治療を行った15例と薬物治療に加え血液浄化療法を行った20例とを後ろ向きに調査した。両群での背景因子には特別の有意差を認めていない。透析導入率は血液浄化療法併用群2例（10%）に対し、薬物治療群は6例（40%）で統計的にも有意であった（ $p=0.046$ ）。	
（高度医療に係る費用） 一症例当たりの費用：約94万円 注：治療デバイスは株式会社カネカが負担し、血液浄化療法に使用する薬剤、臨床検査に関わる保険適用外の臨床検査費用等は財団法人 宮城県腎臓協会の研究費を用いるため、患者負担はありません。	
申請医療機関	社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院
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24年5月21日(水) 16:30～17:40
(第31回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険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31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31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

社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険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 043)

評価委員 主担当：山本
副担当：林 副担当：田島 技術委員：一色

高度医療の名称	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法
申請医療機関の名称	社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院
医療技術の概要	動脈硬化性プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢小動脈を塞栓し、多臓器に重篤な障害が発生するコレステロール塞栓症のうち、血管内操作および血管外科的手術が誘発因子となり、腎機能障害を示した患者を対象とし、リポソームLA-15を用いた血液浄化療法と薬物治療の併用により、腎機能を改善させられるかを検証する。

【実施体制の評価】 評価者：山本

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。） 実施医療機関の体制について、特に問題はない。対象疾患の治療経験も十分有していると思われる。	
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：一色

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。） 実施医療機関の体制について、特に問題はない。	
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。）	

【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：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
<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>研究計画書の上記項目についての疑問点について回答が得られ、適と判断した。ただし、本申請研究の研究デザインは対照のない血液浄化療法単群試験であり、2007年に発表された後ろ向き研究と同様に、薬物療法のみでのヒストリカル・コントロールとするものである。そのため、研究計画書「研究背景」の最終行で申請者が述べる「しかし、それぞれの治療方法を前向きで比較した報告がないため、血液浄化療法を併用することがどの程度有効なのか正確にわかっていない。」といった状況について、本申請研究からは答えることはできない。評価者らは、対照群を設ける、ベストメディカル治療不応例を対象とする、高度医療としての研究ではなく治験を行う等の代替案について質問したが、申請者はいずれも否定的なものであった。既存情報を前向き研究で確認することが、高度医療の試験において意義があり倫理的観点から妥当と判断されるのであれば、プロトコールは適とする。</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>		

【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	35 例	予定試験期間	3 年 6 ヶ月	
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。）				
特になし				
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。）				
<p>研究デザインが非対照単群試験であるため、本治療方法の有効性を十分検証できるかについて、担当委員より申請者の考え方を確認したが、デザイン変更はなかった。対象疾患が腎不全に至る重篤な疾患であること、患者数がかなり少なく症例集積があまり見込めないこと、現時点で標準治療といえるものがなく、既存治療の有効性も確立していないこと、本試験が医療機器の有効性を検討する目的であることなどを考え合わせ、現時点の研究計画で「適」とした。</p>				

高度医療 043 に対する第 31 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 24 年 6 月 18 日

高度医療技術名：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

説明文書

「1 回の治療で約 3 リットルの血漿を浄化し、所要時間は 2～3 時間程度です。」と記載されているが、1 度に 3 リットルの血漿が体外で処理されるという誤解を与える可能性があるため、「透析の総時間 2～3 時間かけて合計約 3 リットルの血漿を浄化する。」など、患者によりわかりやすい説明となるよう記載を変更すること。

(回答)

説明文書「3. 今回の臨床研究で使用していただく医療機器について」の血液浄化療法の説明（該当箇所）の記載を以下の通り変更致しました（下線部分）。また、第 31 回高度医療評価会議にて、血液浄化療法の処理量についてご質問頂きましたので、括弧書きで補足説明を加えました。

「3. 今回の臨床研究で使用していただく医療機器について

リポソーバークラムは 2 本用意されており、一方が飽和して吸着力が低下する前に、自動的にカラムを他方に切替え、その間に使用済みカラムは再生されま
す。治療は 2～3 時間かけて、合計約 3 リットルの血漿を循環し、浄化します。
（体重 65kg の人の全血漿量は約 3 リットルです。治療では、ほぼ全血漿量に当
たる血漿を処理しますが、実際には、患者様の体重や状態で調節を行います。）
治療は、最大 6 回実施します。」

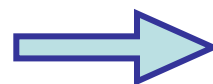
コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の有用性に関する臨床研究 (試験デザイン：単群前向き介入多施設共同研究)

コレステロール塞栓症(CCE)は大動脈プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢の小動脈に塞栓症を起し、腎機能障害などの重篤な障害が発生する疾患である。ステロイド治療が奏功する場合があるなどのことから、発症機序に炎症も関与すると考えられている。

本研究は、炎症抑制効果も報告されているリポソバーLA-15を用いた血液浄化療法とステロイドなどの薬剤の併用治療のCCEに対する有効性を確認することを目的としている。

コレステロール塞栓症(CCE)

血管内操作、血管外科的手術を受け、CCEによる腎機能低下と診断された患者



薬物治療 + 血液浄化療法 (3~6回/月)

症例数：35例

主要評価項目：透析導入率

試験期間：3年6ヶ月

(登録期間：3年、フォローアップ：6ヶ月)

高度医療技術：血液浄化療法

リポソバーLA-15システムを用いて、体外循環による血液浄化療法を施行する。

リポソバーLA-15システムについて

心血管疾患の原因となるLDL等のリポ蛋白を吸着除去します。さらに、炎症性サイトカインやフィブリノーゲン等を吸着することも報告されています。

適用疾患

家族性高コレステロール血症(1回/1週あるいは2週、継続)
閉塞性動脈硬化症(1~2回/週、3ヶ月間に10回まで)
巣状系球体硬化症(1~2回/週、3ヶ月間に12回まで)

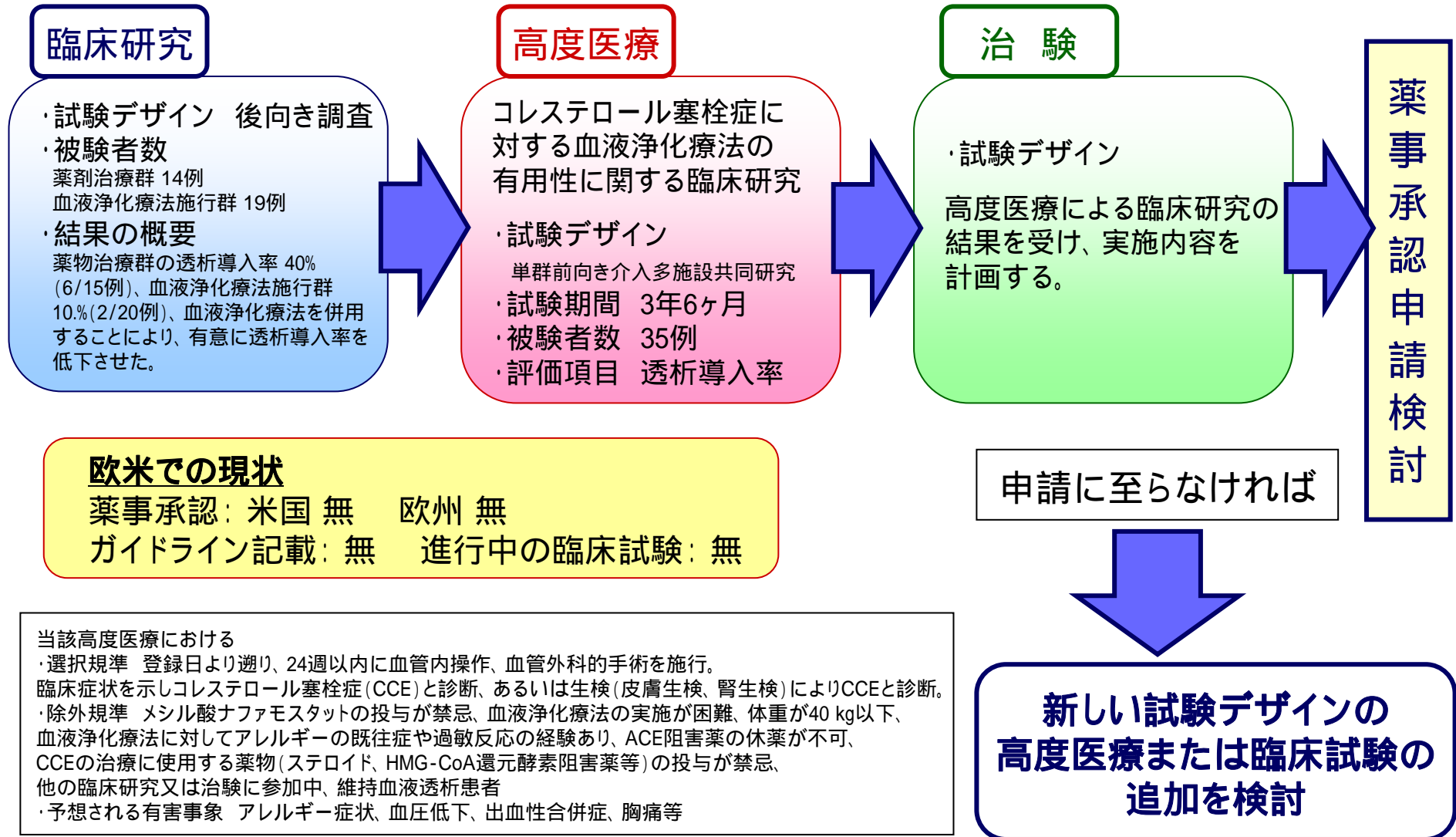


リポソバーLA-15を2本使用し、吸着、賦活を交互に繰り返すことにより、連続して血漿処理が可能である。

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名:リポソーバー LA-15

適応疾患:コレステロール塞栓症による腎機能低下ならびに下肢壊疽



高度医療の名称	慢性心不全に対する和温療法
適応症	
	慢性心不全
内容	
	<p>(先進性)</p> <p>心不全治療には、薬物療法と非薬物療法がある。保険適用が認められているとして承認されている内科的非薬物療法には、運動療法と心臓再同期療法がある。我々が独自に開発した遠赤外線乾式サウナ浴による和温療法は、我が国初の独創的かつ先進的な治療法で、これまで 20 年の間に 1,000 例以上の慢性心不全患者に施行してきたが、慢性心不全に対する非薬物療法として安全に施行できる有効な医療技術である。</p> <p>(概要)</p> <p>和温療法には、遠赤外線均等乾式サウナ治療器(和温療法器)を用いて、60℃の乾式サウナ浴を 15 分間施行した後、出浴後 30 分間の安静保温を行う。遠赤外線は熱透過性に優れており、効率よく深部体温を上昇させる。さらに乾式サウナ浴は温水浴と異なり、静水圧の影響がなく、心臓に対する前負荷・後負荷はむしろ減少する。上記の方法により和温療法を施行すると、患者の深部体温は約1℃上昇し、この体温上昇により和温効果が発揮される。出浴後 30 分間の安静保温により、和温効果はさらに維持・増強される。その間、心拍数や体血圧の変化は少なく、拡張期血圧は有意に低下する。60℃・15 分間の遠赤外線均等乾式サウナ浴による体酸素消費量の増加はわずか 0.3mets 程度であり、和温療法は心臓に対して負荷のない治療法である。したがって、重症心不全にも和温療法は応用可能で著名な効果を発揮する。和温療法前後に体重を測定し、発汗量に見合った量(通常約 150～300ml 程度)を飲水させ脱水の予防を行う。</p> <p>(効果)</p> <p>心機能の改善・末梢循環不全の改善・交感神経緊張や自律神経異常の是正・神経体液性ホルモンの是正・不整脈の改善ならびに心身のリラクゼーション効果を有する。息切れ、呼吸困難などの左心不全症や、浮腫、食欲不振などの右心不全症状を軽減させる。また抑うつ気分、不眠、便秘など心不全に随伴する臨床症状を改善する。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>和温療法1回当たり 11,400 円 ※基本的な患者1人当たりの療法の回数は 10 回で、その場合の費用は 114,000 円</p>
申請医療機関	鹿児島大学病院
協力医療機関	東京大学医学部附属病院 国立大学法人富山大学附属病院 福岡大学病院 兵庫医科大学院長 東京都健康長寿医療センター 東邦大学医療センター佐倉病院

【別添】「慢性心不全に対する和温療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

選択基準：以下の適格基準をすべて満たす患者を対象とする。年齢・性別・人種は問わない

- 1) 拡張型心筋症、虚血性心筋症など心筋障害による慢性心不全と診断されている患者
- 2) 入院加療中であり、入院時 BNP が 500pg/ml 以上の患者
なお、他院より転院してきた患者の場合、転院元における入院時 BNP で判断する。
- 3) 登録前の NYHA 心機能分類がⅡ度～Ⅳ度の患者
- 4) 運動療法を実施していない患者
- 5) 歩行あるいは車いすで移動可能な患者（持続点滴管理や酸素吸入を受けている患者であっても登録可能とする）
- 6) 登録前 1 週間以内の最新のデータで、以下の項目を満たす患者
 - ①血清クレアチニン：2.0mg/dl 以下
 - ②尿蛋白：1+以下
- 7) 本試験の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

除外患者：以下のうち 1 つでも該当する患者は対象として除外する

- 1) 未治療の心不全患者
- 2) 重症の大動脈弁狭窄症患者（圧較差 50mmHg 以上）
- 3) 高度の流出路圧較差を有する閉塞性肥大型心筋症患者（圧較差 50mmHg 以上）
- 4) 活動性の感染症を合併している患者及び 37 度以上の発熱がある患者
- 5) 発症 6 ヶ月以内の急性心筋梗塞や脳血管障害患者
- 6) 担癌患者（但し、治癒 5 年以上経過したものは可）
- 7) 血液透析療法を受けている患者
- 8) 体重 135kg 以上の患者
- 9) 研究者が不適切と判断した患者

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	慢性心不全に対する和温療法
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、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 保険併用で行われる(高度医療として)ランダム臨床試験の結果による。 </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: 本試験申請書はよく出来ている。ランダム臨床試験を行うにあたっての保険医療との併用が主たる目的で、患者負担分は¥0 となっている。エンドポイントやサロゲートも分りやすく、患者数を約 150 人としていることや、除外・禁忌例も納得がゆくものである。 但し、当然のことながら、本治療法の保険導入については臨床研究の成果を科学的にレビューした結果に基づいて、改めて検討されるべきである。すなわち、従来法(薬物単独、リハビリテーション等)に比して、優れた利点とその持続期間、科学的指標の有意の改善期間等から最適の適応症、適応条件を慎重に決定してから保険収載を検討すべきであろう。安易な適応症では(副作用は少ないことから)、乱用される可能性も考えるからである。

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。

「慢性心不全に対する和温療法（高度医療整理番号 045）」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

鹿児島大学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：慢性心不全に対する和温療法	
適応症：慢性心不全	
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>心不全治療には、薬物治療と非薬物治療がある。保険健適応が認められているとして承認されている内科的非薬物療法には、運動療法と心臓再同期療法がある。我々が独自に開発した遠赤外線乾式サウナ浴による和温療法は、我が国発の独創的かつ先進的な治療法で、これまで20年の間に1,000例以上の慢性心不全患者に施行してきたが、慢性心不全に対する非薬物療法として安全に施行できる有効な医療技術である。</p> <p>（概要）</p> <p>和温療法には、遠赤外線均等乾式サウナ治療器（和温療法器）を用いて、60℃の乾式サウナ浴を15分間施行した後、出浴後30分間の安静保温を行う。遠赤外線は熱透過性に優れており、効率よく深部体温を上昇させる。さらに乾式サウナ浴は温水浴と異なり、静水圧の影響がなく、心臓に対する前負荷・後負荷はむしろ減少する。上記の方法により和温療法を施行すると、患者の深部体温は約1℃上昇し、この体温上昇により和温効果が発揮される。出浴後30分間の安静保温により、和温効果はさらに維持・増強される。その間、心拍数や体血圧の変化は少なく、拡張期血圧は有意に低下する。60℃・15分間の遠赤外線均等乾式サウナ浴による体酸素消費量の増加はわずか0.3 mets程度であり、和温療法は心臓に対して負荷のない治療法である¹⁾。したがって、重症心不全にも和温療法は応用可能で著明な効果を発揮する。和温療法前後に体重を測定し、発汗量に見合った量（通常約150～300 ml程度）を飲水させ脱水の予防を行う。</p> <p>（効果）</p> <p>心機能の改善・末梢循環不全の改善・交感神経緊張や自律神経異常の是正・神経体液性ホルモンの是正・不整脈の改善ならびに心身のリラクゼーション効果を有する。息切れ、呼吸困難などの左心不全症状や、浮腫、食欲不振などの右心不全症状を軽減させる。また抑うつ気分、不眠、便秘など心不全に随伴する臨床症状を改善する。</p> <p>（高度医療に係る費用）</p> <p>和温療法1回あたり11,400円</p> <p>※基本的な患者1人当たりの療法の回数は10回で、その場合の費用は114,000円</p>	
申請医療機関	鹿児島大学病院
協力医療機関	東京大学医学部附属病院 国立大学法人富山大学附属病院 福岡大学病院 兵庫医科大学病院 東京都健康長寿医療センター 東邦大学医療センター佐倉病院

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成24年5月21日(月) 16:30～17:40
(第31回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

鹿児島大学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) 第31回高度医療評価会議資料1-9 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

鹿児島大学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、出席構成員等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 045)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：一色 副担当：佐藤 技術委員：

高度医療の名称	慢性心不全に対する和温療法
申請医療機関の名称	鹿児島大学病院
医療技術の概要	和温療法は、遠赤外線均等乾式サウナ治療器（和温療法器）を用いて、60℃の乾式サウナ浴を15分間施行した後、出浴後30分間の安静保温を行う。遠赤外線は熱透過性に優れており、効率よく深部体温を上昇させる。和温療法前後に体重を測定し、発汗量に見合った量（通常約150～300 ml 程度）を飲水させ脱水の予防を行う。

【実施体制の評価】 評価者：一色

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。） 特に問題となることはありません。	
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。） 上記	

【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。） 説明同意文書については別紙意見書をご参照ください。患者相談等の対応も適切と判断いたしました。 （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：伊藤

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>慢性心不全を対象にしているが、10回の和温療法の短期効果で有効性を判断しており、効果の持続、リバウンドなどの長期予後については臨床試験が進行中であることが同意説明文書に追記された。60℃、15分というサウナ浴の設定も開発の初期段階で患者を対象に深部体温0.8～1.2℃（平均1.0℃）上昇させる温度として設定したと回答され、重症度に応じた設定条件については今後の課題であると回答されたので了承した。</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>			

【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	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	152 例	予定試験期間	6ヶ月	
<p>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。）</p>				
<p>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。）</p> <p>結果解析時の統計学的手法については竹内委員の指摘に適切に対応された。</p>				

重症例を含む慢性心不全に有効な和温療法

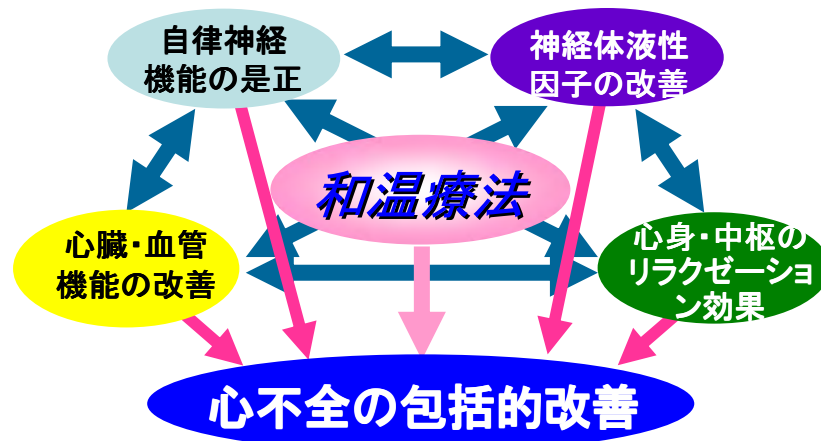
[概要]

和温療法（60℃・15分間の遠赤外線乾式均等サウナ浴と浴後30分間の安静保温）は、慢性心不全に対して安全、有効、低コスト、患者に優しい治療法である。通常治療は患者に痛み・がまん・ストレスを強いるが、和温療法は治療自体が患者にとって爽快で、心地良さを与える「和む・温もり」療法である。

和温療法は Systemic Adaptation をもたらす。和温療法の治療対象は、拡張型心筋症や虚血性心筋症などによる軽症～重症の慢性心不全で、難治性の重症心不全患者にも有効である。心不全に対する和温療法の有効性は、臨床症状（自覚症状）の改善、予後の改善、BNPの改善、心拡大の縮小で容易に評価できる。

和温療法の継続は、**下図**に示す如く、心不全の心臓・血管機能の改善、自律神経機能の是正、神経体液性因子の改善、心身のリラクゼーション効果など多彩な効果を引き出し、さらに各々の改善は相互に効果を増幅させ、心不全を包括的に改善する。その結果、心筋の繊維化・変性が広範囲で、難治性重症不全の患者さんに対しても、和温療法の継続は、日常生活を普通に過ごせるほど回復させることも稀ではない。

和温療法は、薬物療法に治療抵抗性の難治性心不全患者に対しても有効で、心不全を包括的に治療する日本発の革新的治療法といえる。



点滴加療中の重症心不全患者
均等 60℃・15分間のサウナ浴



小型の移動可能な場所をとらない
遠赤外線乾式均等サウナ治療装置



毛布による30分間の安静保温



薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：和温療法器（製品名：CTW-5000）

適応疾患：慢性心不全（拡張型心筋症や虚血性心筋症などの心筋障害による心不全）

臨床研究

- ・ 試験名：慢性心不全患者に対する和温療法の前向き多施設共同研究
- ・ 薬事未承認の温熱機器を使用
- ・ 試験デザイン：二群無作為化比較試験
- ・ 期間：2005年～2007年
- ・ 被験者数：NYHA II～IVの188例
- ・ 結果の概要：和温療法の慢性心不全に対する安全性と有用性を確認。
[Journal of Cardiology](#) 2008; 52: 79-85

高度医療

- ・ 試験名：慢性心不全患者に対する和温療法の短期効果と安全性の検討：多施設前向き共同研究
- ・ 薬事承認を得た温熱機器を使用
- ・ 試験デザイン：二群無作為化比較試験
- ・ 期間：2012年4月～2012年12月
- ・ 被験者：NYHA (III～IV), BNP>500 の70例
- ・ 評価項目：NYHA分類、心胸郭比、左室径、BNP、6分間歩行距離など

薬事承認申請検討

欧米での現状:薬事承認：米国(無)、欧州(無)、ガイドライン記載：無

臨床試験：Mayo Clinic (米国) で慢性心不全 (NYHA III) 9例を用いたCross-Over試験 (週 3回・4週間の加療) で安全性と有効性を確認 ([Archives of Physical Medicine and Rehabilitation](#) 2009; 90: 173-177)

国内での現状:ガイドライン記載：日本循環器学会慢性心不全治療ガイドライン(2010年度改訂版)

- ・ 使用実績：22年間で1,000例以上の慢性心不全患者に和温療法(60°C・15分の乾式サウナ浴)を実施し、重篤な不具合を発現した症例はなし。ただし起立性低血圧を有する例で、まれに軽い立ちくらみあり。
- ・ 和温療法の禁忌：発熱や細菌感染の合併時
- ・ 進行中の臨床試験：
 - ・ 慢性心不全患者に対する和温療法の長期臨床効果(予後)の検討
 - ・ 二群無作為化比較試験により外来での6ヶ月間の効果を検討

当該高度医療における

- ・ 選択基準：慢性心不全(NYHAのIII～IV度)
- ・ 除外基準：活動性の感染合併患者
- ・ 予想される有害事象：出浴後の軽い立ちくらみ

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

平成24年10月24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

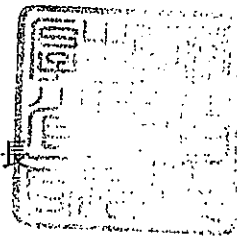
日本医療機器産業連合会会長 殿

独立行政法人国立高度専門医療研究センター理事長 殿

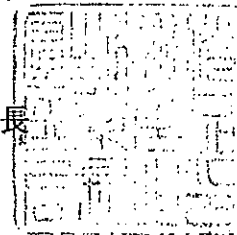
独立行政法人国立病院機構理事長 殿

文部科学省高等教育局医学教育課長 殿

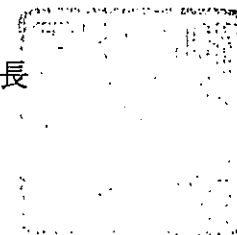
厚生労働省医政局長



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・方法又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。

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^{しゅよう}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^{しゅよう}
- ④ 重篤な代謝内分泌疾患
- ⑤ 膠原病^{こう}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、臨床上的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、個人情報保護等の保護等、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。

「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

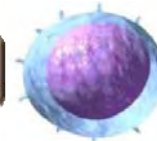
造血幹細胞



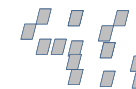
赤血球



白血球

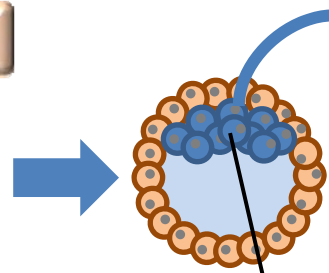
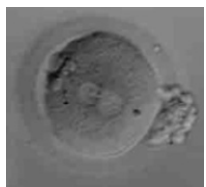


血小板



- 胚性幹細胞 (ES細胞)

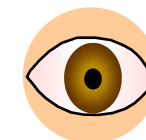
受精卵



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



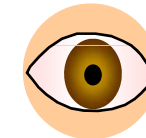
皮膚細胞



4つの遺伝子

iPS細胞

目



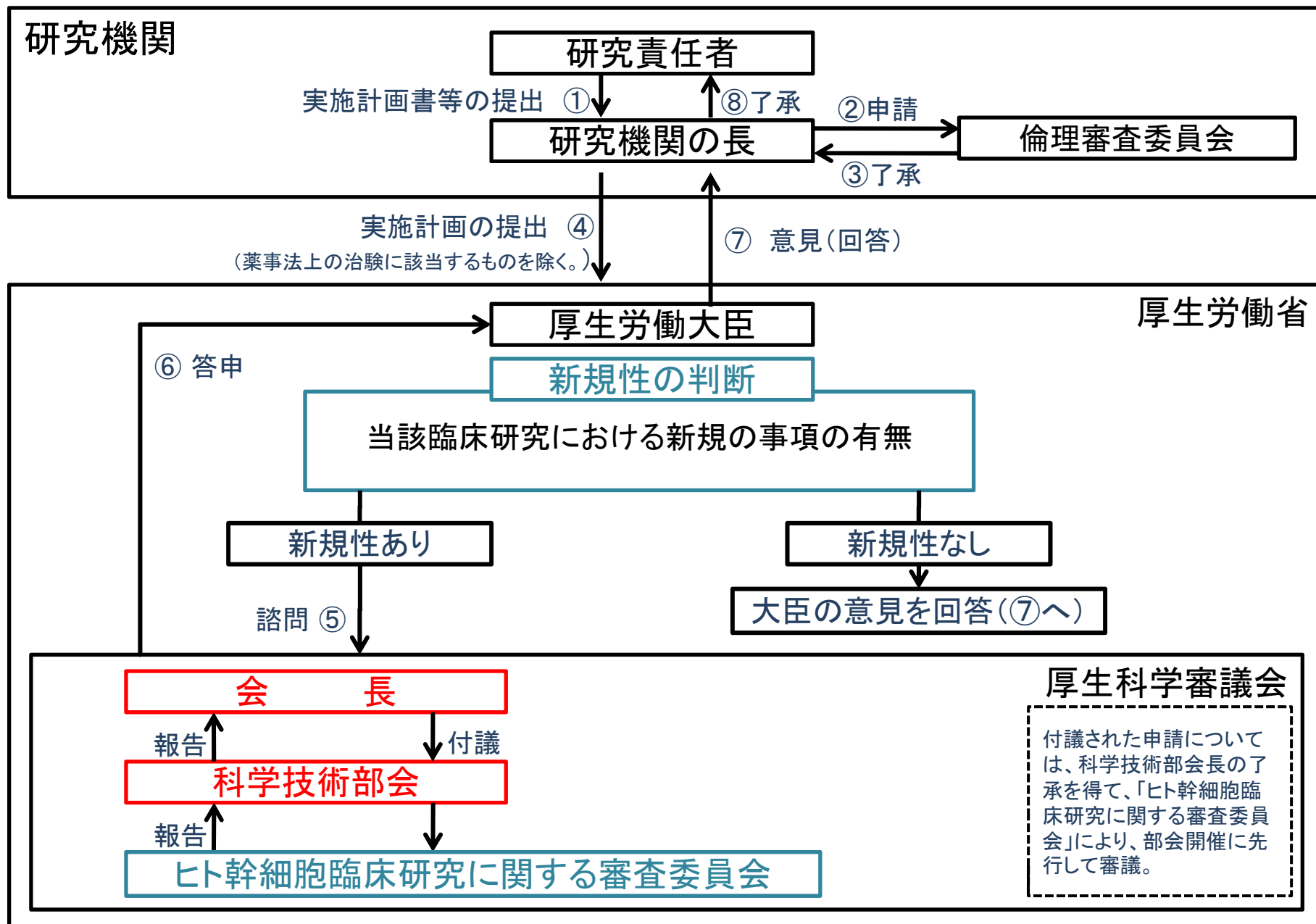
筋肉



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

◎部会長 ○部会長代理

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)

平成24年12月18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。