

第5回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成25年3月26日（火）17:00～19:00

場 所：中央合同庁舎第5号館 専用12会議室（12階）

（東京都千代田区霞が関1丁目2番2号 TEL：03-5253-1111）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果について
2. 試験実施期間の延長について
3. 協力医療機関の追加について
4. 先進医療Bにおける事前の数例以上の臨床使用実績の免除について
5. 先進医療会議の審査結果について（報告事項）
6. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料1-1 新規申請技術の評価結果

資料1-2 先進医療B評価表（番号008）

資料1-3 指摘事項への回答

資料1-4 新規申請技術の概要及びロードマップ

資料1-5 先進医療B評価表（番号009）

資料1-6 指摘事項への回答

資料1-7 新規申請技術の概要及びロードマップ

資料1-8 佐藤構成員意見書

資料2 試験実施期間の延長について

資料3 協力医療機関の追加について

資料4 先進医療Bにおける事前の数例以上の臨床使用実績の免除について

資料5 先進医療会議の審査結果について

参考資料 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）

第5回 先進医療技術審査部会
平成25年3月26日（火）17:00～19:00
中央合同庁舎第5号館 専用12会議室（12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

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

山口 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

医政局研究開発振興課長

医政局研究開発振興課
治験推進室長

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

「先進医療会議」開催要綱

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（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たときに限る。）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。

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/生物統計学 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

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	
008	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験	特発性肺線維症の急性増悪	H25. 1. 28	適応外医療機器	・エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器、トレミキシ 東レ株式会社	日本医科大学付属病院 (協力医療機関) 神奈川県立循環器呼吸器病センター	大門	伊藤	田島	山口	条件付き適
009	腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止	冠動脈形成術、末梢動脈形成術などカテーテル治療を受ける造影剤使用患者で、腎機能が中等度、高度障害	H25. 1. 31	未承認医療機器	・リーナルガード ・リーナルガードセット P L Cメディカルシステムズ	国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院 (協力医療機関) 一般財団法人厚生会仙台厚生病院	山本	一色	佐藤	/	条件付き適

※ 新規申請医療技術は、先進医療会議において予め先進医療A又は先進医療Bへの振り分けを実施することとしておりました。しかし、3月に開催を予定しておりました先進医療会議が中止となったため、座長と相談し、今回は特例として先進医療会議の構成員に書面にて、先進医療A又は先進医療Bへの振り分けを依頼し、2月受理分である新規技術2件の振り分けを行いました。その結果、構成員全員が先進医療Bへの振り分けという意見であったため、先進医療Bとして振り分けることとし、本日、この2案件を先進医療技術審査部会にて審査していただくこととなりました。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B008)

評価委員 主担当：大門
副担当：伊藤 副担当：田島 技術委員：山口

先進医療の名称	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験
申請医療機関の名称	日本医科大学付属病院
医療技術の概要	全ての患者に対し、薬物治療（ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、トレミキシンを用いたPMX（ポリミキシンB固定化繊維カラム）療法を施行する。

【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 ・ <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。） 指摘事項に対する回答についても問題なく、実施体制の評価としては、全て「適」とする。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者：山口

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。） 日本医科大学呼吸器内科の阿部らは、2004年ステロイドパルス療法を2回施行するも人工呼吸器装着となった特発性肺線維症（IPF）の急性増悪症例に対しPMXカラムによる血液浄化療法を試みた。敗血症に準じPMXカラム1本につき2時間の施行であったが、PMX後に徐々に酸素化の改善を認め、最終的に5回の施行の後に人工呼吸器からの離脱が可能となり退院に至ったこと、その後もステロイドパルス療法が無効と判断されたIPF急性増悪症例に対してPMX療法を施行し、計6症例中	

5例で酸素化能の改善を認め、4例が呼吸器から離脱できたことを報告した1)。2005年に日本医科大学の工藤らを中心にDAD(びまん性肺胞障害)-PMX研究会が設立され、全国規模でDAD病態に対するPMX療法が試みられた。その後榎本らはIPF3例を含む5例の間質性肺炎の急性増悪例にPMX療法を施行し、酸素化能と画像所見の改善を報告した2)。吉田らはステロイドパルス療法が無効であった2症例にPMX療法を施行し、酸素化の改善と末梢血好中球数の減少に着目した3)。宮本らは血清SP-D値がPMX施行により有意に低下しており、PMXへの反応性の指標となる可能性を示した4)。顕微鏡的多発性血管炎や皮膚筋炎に伴う急速進行性の間質性肺炎症例に対するPMX療法の有効性も報告されている5)6)。

阿部らはこれまでの報告でPMX療法の効果として共通しているのは酸素化能の改善であるとし、間質性肺炎の急性増悪に対するPMXの作用機序はわかっていないが、使用されたカラムの解体からの検討では、多くの血球細胞、特に好中球がPMX繊維に直接吸着しているのが観察され、フローサイトメトリーでの解析から、これらの細胞はCD14、CD62L、CD114などを高発現しており、活性化した好中球と推測した。また、PMXカラム洗浄液を用いたゼラチンザイモグラフィーでは活性化MMP-9の発現が認められ、末梢血中のMMP-9はPMX2回施行後には試行前と比べ有意な改善を認めたと報告した7)。IPFの急性増悪時の気管支肺胞洗浄液では好中球比率が上昇しており、また浸出期のDAにおいては活性化好中球が病態の中心的な役割を果たしていると考えられている。PMXが活性化好中球を吸着することで、産生されるメディエーターにも効果をもたらし、肺障害に対して有効である可能性を示唆している。

以上のことから、研究者らはIPFの急性増悪に対するPMX療法についての十分な知見を有しており、実施については問題ないと思われる。

文献

1. Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Result of a pilot study. *Internal Med.* 2006;45:1033-8
2. Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology.* 2008;13:452-60.
3. 吉田健史, 児玉昌身, 田村慶朗, 他. 特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX (polymyxin B-immobilized fiber column) - DHP (direct hemoperfusion)

の効果—2症例の比較—。日呼吸会誌。2007；45：890-7。

4. 宮本京介, 田坂定智, 長谷川直樹, 他. 間質性肺炎の急性増悪に対するPMX-DHPの効果と施行前後での各種臨床指標の推移. 日呼吸会誌. 2009；47：978-83.
5. Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, et al. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. Inten Med. 2007;46:1447-54.
6. Kakugawa T, Mukae H, Saito M, et al. Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. Intern Med. 2008;47:785-90.
7. Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purifi. 2010;29:1-6

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。）		
実施条件欄に示すように、指摘事項への回答に関して検討の余地がある点、修正が抜け落ちている点がありました。これらについて対応してください。		
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. 急性増悪発症後、死に至ることもあることから、生存の可否が重要であり、hard endpoint として主要評価項目に設定されるに値することは理解できます。ただし、このたびの回答の中で「臨床における第1目標は、急性増悪の状態から離脱できるか否かである」と記述されています。これが第1目標であるとすれば、「急性増悪からの離脱の可否」や「急性増悪からの離脱までの期間」などが、主要評価項目、少なくとも副次的評価項目となり得ると考えられます。本試験で検討すべきではないでしょうか。		
2. 指摘事項6（生存率の解析方法）への回答いただいたにもかかわらず、修正が抜け落ちているので、対応してください。		

【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	20 例		予定試験期間	2 年
<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>実施体制や倫理的観点に関して問題ないと判断されたが、試験実施計画書に関して検討・修正事項が若干残っている。これらについて対応すること。</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> <ul style="list-style-type: none"> 本試験の結果として、一方の主要評価項目である生存率の「点推定値や信頼区間」、あるいはもう一方の主要評価項目である肺酸素化能の「集計」のいずれか又はその両方がどのような結果に至れば、本治療法が（臨床的に）有効/無効（の傾向がある）とする、ひいては後続の検証的試験への Go/No Go の臨床的な判断基準やシナリオ（例えば、生存率の推定値や肺酸素化能の統計量の値がある閾値を下回った場合には No Go とするなど）は、申請書を読む限り、試験終了後のデータを見て ad hoc に検討するように受け取れました。これらは、73 例の後向き解析の知見などから試験開始前に相応に想定しておくことが望ましいと考えます。 また、本治療法の開発戦略として検証的試験をどのようなデザインで実施するのも読み取れませんでした。この点も現段階で検討しておくことが望ましいと考えます。 				

先進医療審査の照会事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年3月20日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

1. 薬事承認申請までのロードマップに関して以下の点をご確認です：
- ・本研究は探索的試験の位置づけで実施され、主要評価項目の推定値及びトレミキシン治療の臨床的意義を考察するとされていますが、その結果に基づいて、次の検証的試験へと進むか否かはどのように判断されるのでしょうか。主要評価項目を2項目設定されていますが、それらの統計解析結果（とくに、一方の主要評価項目については集計方法のみで解析方法が明示されていないようです）をどのように用いるかが申請書類を拝見する限り不明瞭であるようです。
 - ・後続の検証的試験あるいは治験はどのように行うことを予定されているのでしょうか。

【回答】

本研究では、肺線維症の急性増悪を対象としており、重症度の高い状態でトレミキシン治療が開始されます。ここで、臨床における第1目標は、急性増悪の状態から離脱することができるかにあります。そして、急性増悪の状態から離脱した後も、さらに維持療法が継続され、4週間および12週間の生存率の向上が第2目標となります。最終的な有効性評価としては、4週間あるいは12週間の生存率が重要ですが、観察期間中にはトレミキシン治療は実施されず、その他の治療法の影響も強く影響することから、生存率がトレミキシン治療の効果を、明確に評価できるかは不明であり、本試験では、探索的な意義も含めて、トレミキシン治療前後の肺酸素化能も主要な評価項目として用いることにしました。

また、本探索的試験は少数例での実施のため、P/F比やAaD02はトレミキシン治療開始時において、患者間でのばらつきもあり、その改善を検討する上では、基本統計量の変化を測定時期別に算出し、改善効果は臨床的に判断することとしました。

従いまして、引き続き実施いたします検証的試験におきましては、主要評価項目は1項目に絞り込みます。どちらの項目に絞り込むかにつきましては、探

索的試験の結果を検討し、体外循環療法としてのトレミキシン治療として、より臨床的に意義の高い項目を選択いたします。

2. 届出書/様式第3号/p.13, 実施計画書/p.21, 実施計画書/p.29.

申請医療機関附属の情報科学センターをデータセンターに指定されていますが、当該センターは、おそらく学内の情報環境の整備・管理を行っているセンターであるように見受けられますが、臨床試験におけるデータマネジメント業務（実施計画書 p.21 の8節には、症例報告書の受け取りとデータベースの作成についてのみ言及されていますが、例えば、症例報告書の記載内容の問合せやそれに伴うデータの修正などの業務）を遂行できますでしょうか。

【回答】

日本医科大学 情報科学センター 伊藤高司施設長が担当業務の窓口として、一連の作業、管理について遂行することになっており、症例報告書の記載内容の問合せやそれに伴うデータの修正などの業務も対応可能となるように体制を整備しております。

3. 実施計画書/臨床研究計画書の要約/目標症例数, 実施計画書 p.2「3.1. 研究デザイン」目標患者数.

「登録患者数として100症例、解析対象患者数として20症例」と記載されています。解析に耐えうる患者数が集積するまで症例登録を行うものとも推察されますし、ここでの登録患者数は登録というよりもスクリーニングの患者数ともとらえることができますが、いずれにしましてもこの記述は不明瞭であると考えます。登録患者数と解析対象患者数のこの乖離について実施計画書内で説明を与えてください。

【回答】

本研究の対象が“急性増悪”の症例であるために、急性増悪後には、すぐに治療法を選択必要があり、患者同意を待つことが非常に困難です。従いまして、急性増悪前の患者様で同意を得て登録をしておく必要があります。また、急性増悪率は約20%と想定し、100例の登録を考えております。

実施計画書に追加記載いたします。

4. 実施計画書/p. 4 「3. 2 有効性の評価」.

「2) PMX 療法開始後 4 週間及び 12 週間の生存率」の評価方法として、「PMX 療法開始後 4 週間及び 12 週間の患者の生存の有無を確認する」とありますが、打ち切り (censoring) については考慮する必要はない (すなわち、全例、追跡を完遂できるということ) でしょうか。考慮されるのであれば、このとり扱いに関する文言が必要です。

【回答】

特発性肺線維症患者様は、治療を継続されており、必ず医療機関に通院しているため、12 週間であれば追跡可能と考えます。

また、治療方法あるいは観察期間中の患者様への制限事項も少なく、同意撤回もされないと考えております。

ただし、途中から尊厳死を主張される方についてはこれを尊重し、打ち切りとすることは考えられますが、限られた症例と考えます。

従いまして、打ち切りについては考慮する必要はないと考えます。

5. 実施計画書/p. 6 「3. 3 安全性の評価」.

「重篤な有害事象に関して、5 症例毎に評価委員会によって検証」と記載されていますが、「5 症例毎」の頻度で被験者を保護できると考えてよいでしょうか。頻繁になります「1 症例毎」の頻度も考えられますが、ご検討ください。

【回答】

トレミキシンは、敗血症治療用の医療機器としては、承認後 10 年以上が経過しており、その安全性は確認されていること。また、先行する特発性肺線維症への使用時も、重大な有害事象が報告されていないことから、5 症例毎の頻度でも、被験者の保護はされていると考えます。

また、「5 症例毎」は、有害事象が観察されなかった症例も含む 5 症例であり、全体で 4 回実施されます。これは、担当医師が有害事象ではないと判断した症例に対しても、評価委員が再度確認するためであり、この意味でも、5 症例毎で被験者保護が可能と考えております。

6. 実施計画書/p. 22「3.3 有効性の評価」.

「1) 肺酸素化能 (P/F 比及び AaD02) の基本統計量を、測定時期別に算出する」と記載されており、集計の方法のみが規定されています。主要評価項目の一つであるだけに解析が必要であると考えます。それ故、その方法を実施計画書内で明記した方がよいです。また、もう一つの主要評価項目である 2) については、症例数設計の根拠や申請書内の記述との整合性を考えると、95%信頼区間の推定も必要であり、その旨も実施計画書内で明記した方がよいです。また、これ以外の評価項目（例えば、探索的評価項目）に関する集計や統計解析についても記述がないようです。可能な限り言及することが望ましいと考えます。

【回答】

臨床統計専門家と相談し検討いたしました。

1) 今回の試験は日本人を対象にした統一プロトコールで初めて行われる前向き試験であり、探索的に実施する試験であります。そのため、P/F 比や AaD02 に関しての初期値や治療後の値のバラツキ等もこの試験で、統一のプロトコールのもとでデータ集計のみといたしました。その値を用いて、今後の検証的試験の例数設計に用い、解析も実施する計画です。従いまして、本試験においては、肺酸素化能につきましては、基本統計量の算出のみとしております。

ただし、20症例の各患者様毎の P/F 比や AaD02 が集計できれば、臨床的には有効性を示唆できるデータが得られると考えております。

2) 生存率につきましては、95%信頼区間の推定を実施するように実施計画書内に記載いたします。その他の評価項目につきましては、上記 1) に記載と同様に、本試験では探索的にその変動を観察することが目的であり統計解析は実施せず、今後の検証的試験において、評価パラメーターとして採用するか否かを含めて検討して、評価解析するようになりたいと考えます。

7. 実施計画書/p. 28「16.2 有害事象に対する処置」.

有害事象の報告手順やその内容についての記載がないようですので、先進医療通知との整合性もご検討いただき、ご修正いただく必要があると考えます。

【回答】

「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 日付け医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号）に従い、地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告するように記載を修正します。

8. 届出書/様式第 3 号/p. 12, 実施計画書/臨床研究計画書の要約/目標症例数.

以下の点をご検討ください：

- ・「予測有効率」→「有効率」と変更してください（「予測」という語は、統計的術語の視点からみると、不適切であり、誤解を与える可能性があります）。
- ・有効率の 60%やその下限の 10-40%の設定根拠を与える参考文献番号も与えてください。
- ・目標症例数である 20 例は、4 週の時点での生存率に関して精度ベースに基づく例数設計で算出されたものであるようですが、もう一つの主要評価項目を評価するのに十分な症例数といえるでしょうか。主要評価項目に設定している以上、この点についても記述が必要であると考えます。

【回答】

臨床統計専門家と相談して検討しました。

- ・予測有効率は有効率と修正します。
- ・有効率 60%にあたる文献は（申請書添付文献 8）、下限値の論文に関しては、諸外国の報告（申請書添付文献 1 及び 10）を参考にしました。
- ・指示事項 6 でも回答いたしましたように、本試験は探索的に実施する試験であり、P/F 比や AaD02 に関しての初期値や治療後の値のバラツキ等もこの試験で、統一のプロトコールのもとでデータ集計します。その値を用いて、今後の検証的試験の例数設計に用いる計画です。従いまして、本試験においては、報告されている論文の生存率および実施可能例数のみを根拠とする例数設定を実施いたしました。

ただし、20 症例の各患者様毎の P/F 比や AaD02 が集計できれば、臨床的には有効性を示唆できるデータが得られると考えております。

9. 届出書/様式第3号/p. 12.

「臨床研究モニタリングチェックリスト」(臨床研究実施計画書 別紙書式7)が見当たりませんでした。その他の別紙もあわせてご添付ください。

【回答】

臨床研究実施計画書は、臨床研究実施手順書の誤記ですので修正いたします。別紙は全て実施手順書の別紙ですので添付は不要と判断しております。

10. 実施計画書/p. 14 「7.1 臨床研究の実施手順の概要」「表 7.1 臨床研究スケジュール」

「*9: PMX 療法の開始が、登録時検査後、あるいは前 PMX 終了時検査後 12 時間以内であれば...」の内容を読み取ることができませんでした。表現を改めた方がよいです。

【回答】

「*9: PMX 療法開始時の検査は、該当する PMX 療法施行の開始が、登録時検査後あるいは前回の PMX 療法の終了時検査後から 12 時間以内であれば、実施不要。」に修正いたします。

11. 実施計画書/p. 16 「7.2 臨床研究の実施手順」「7.2.1.2 登録時」.

「除外基準 7」→「除外基準 6」, 「除外基準 2」→「除外基準 1」, 「除外基準 6」→「除外基準 5」だと考えます。

【回答】

修正いたします。

12. 実施計画書/p. 18 「7.2 臨床研究の実施手順」「7.2.4 中止時」.

「治験を中止した時点」→「本研究を中止した時点」と修正してください。

【回答】

修正いたします。

13. 実施計画書/p. 24「12.2 倫理審査委員会」.

「研究統括責任者」, 「臨床統括責任者」といった用語の整理又は統一を行ってください.

【回答】

「研究統括責任者」に統一いたします。

14. 実施計画書 p. 28「17. 臨床研究実施計画の登録」.

可能であれば, 「データベース」を具体的に記述してください (8.2項の「データベース」という語とも重複していますので, 少なくとも別の語で置き換えた方がよいです).

【回答】

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) への登録を考えておりますので, 「データベース」は「公開情報ネットワーク」に修正いたします。

先進医療審査の照会事項（田島構成員1）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年3月8日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 教授 吾妻安良太

【同意説明文書について】

- 1.
5. 特発性肺線維症と急性増悪について
6. PMX療法
「特発性肺線維症の急性増悪期」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、「特発性肺線維症の急性増悪期」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明しました。

- 2.
7. トレミキシンについて
 - ①「体外循環療法」について、分かり易く説明して下さい。
 - ②トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるか説明して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、①「体外循環療法」について、分かり易く説明しました。

また、②トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるかについても、追記いたしました。

3.

8. 臨床研究の方法 (1) 診察、検査について

- ①血液検査の検査回数と血液採取量が、実施計画書20頁の記載内容と異なるのは何故ですか？
- ②臨床研究スケジュール表について、「併用薬・併用療法の調査」のほかに、「併用薬・併用療法の投与」の欄を設けて投与期間が分かるようにして下さい。

対応：① 実施計画書では15～16mLとの記載であり、わかりやすくするために、四捨五入した約20mLで記載しました。

② 「併用薬・併用療法の投与」の欄を臨床研究スケジュール表に追加して記載しました。

4.

9. この臨床研究への参加予定期間

(3)には「後観察期間」と記載されているが、臨床研究スケジュール表には「経過観察期間」と記載され、記載が異なっているので、どちらかに統一して下さい。

対応：経過観察期間に統一いたしました。

5.

14. その他の治療方法について

「ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されるものであることが分かるように記載して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されるものであることを記載しました。

6.

15. 健康被害が起きた場合の補償と治療について

加入予定或いは加入済みの保険の内容が分かる資料があれば提出して下さい。

対応：これから加入を予定しております、賠償保険の見積書を添付しました。

7.

22. 臨床研究に伴う費用について

臨床試験に参加することによって追加負担することになる費用の実額を、トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合に分けてそれぞれ記載して下さい。

対応：日本医科大学付属病院ではトレミキシン2回使用では488000円、3回使用では732,000円が自己負担されることを、神奈川県立循環器呼吸器病センターでは、トレミキシン2回使用では370,000円、3回使用では555,000円の追加負担に成ることを記載しました。

8.

26. 研究資金と利益相反について

トレミキシン1本の価格を記載して下さい。

対応：トレミキシン1本の価格、325,000円を記載しました。

2013年3月8日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

申請課題名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

文 書 名：同意説明文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
5.	<ul style="list-style-type: none"> 特発性肺線維症は急性増悪を起こすことがあり、 73例を検討し肺酸素化能の改善がみられました。 	<ul style="list-style-type: none"> 特発性肺線維症は急性増悪（<u>経過中に新たにX線検査により病態の進行が確認され、急激に動脈の血液中の酸素の量が低下して呼吸困難を認めること</u>）を起こすことがあり、 73例を検討し肺酸素化能（<u>呼吸により酸素を取り込んでいる動脈血中の酸素の量を維持できる能力</u>）の改善がみられました。 	<p>「特発性肺線維症の急性増悪」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明</p>
7.	<p>トレミキシン1本につき6時間以上（24時間まで）、最低2本（最大3本）を、以下の図のように、体外循環療法として使用します。</p>	<p>トレミキシン1本につき6時間以上（24時間まで）、最低2本（最大3本）を、以下の図のように、<u>体外循環療法（いったん体外に取り出した血液を、医療機器内を通過させて、病因物質の吸着除去等の浄化処理をし、その後、きれいになった血液を体内に戻す療法）</u>として使用します。 <u>全ての患者さんで最大3本のトレミキシンカラムによる体外循環療法を行います。2本施行後に明らかな呼吸状態の悪化が認められる場合には主治医の判断により3本目は施行を中止することがあります。</u></p>	<p>①「体外循環療法」について分かり易く説明 ②トレミキシン2を2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるか説明</p>

8.	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">前観察期間</th> <th rowspan="2">PMX療法施行期間</th> <th colspan="5">経過観察期間</th> <th rowspan="2">中止時</th> </tr> <tr> <th>1日後</th> <th>3日後</th> <th>1週間後</th> <th>4週間後</th> <th>12週間後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床研究機器の使用</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・尿検査^{1), 2)}</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>胸部画像³⁾</td> <td>○⁴⁾</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○⁴⁾</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>診察</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象の観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の調査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>		前観察期間	PMX療法施行期間	経過観察期間					中止時	1日後	3日後	1週間後	4週間後	12週間後	臨床研究機器の使用		○							血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○	胸部画像 ³⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○	診察	○	○	○	○	○	○	○		血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定	○	○	○	○	○	○	○	○	有害事象の観察								○	併用薬・併用療法の調査								○	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">前観察期間</th> <th rowspan="2">PMX療法施行期間</th> <th colspan="5">経過観察期間</th> <th rowspan="2">中止時</th> </tr> <tr> <th>1日後</th> <th>3日後</th> <th>1週間後</th> <th>4週間後</th> <th>12週間後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床研究機器の使用</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・尿検査^{1), 2)}</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>胸部画像³⁾</td> <td>○⁴⁾</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○⁴⁾</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>診察</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象の観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の調査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の投与</td> <td>←</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>→</td> </tr> </tbody> </table>		前観察期間	PMX療法施行期間	経過観察期間					中止時	1日後	3日後	1週間後	4週間後	12週間後	臨床研究機器の使用		○							血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○	胸部画像 ³⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○	診察	○	○	○	○	○	○	○		血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定	○	○	○	○	○	○	○	○	有害事象の観察								○	併用薬・併用療法の調査								○	併用薬・併用療法の投与	←							→	臨床スケジュール表について、「併用薬・併用療法の調査」のほかに、「併用薬・併用療法の投与」の欄を設けて投与期間が分かるようにする
	前観察期間				PMX療法施行期間	経過観察期間					中止時																																																																																																																																																											
		1日後	3日後	1週間後		4週間後	12週間後																																																																																																																																																															
臨床研究機器の使用		○																																																																																																																																																																				
血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
胸部画像 ³⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○																																																																																																																																																														
診察	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																															
血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
有害事象の観察								○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の調査								○																																																																																																																																																														
	前観察期間	PMX療法施行期間	経過観察期間					中止時																																																																																																																																																														
			1日後	3日後	1週間後	4週間後	12週間後																																																																																																																																																															
臨床研究機器の使用		○																																																																																																																																																																				
血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
胸部画像 ³⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○																																																																																																																																																														
診察	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																															
血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
有害事象の観察								○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の調査								○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の投与	←							→																																																																																																																																																														
9.	後観察期間	経過観察期間	用語の統一																																																																																																																																																																			
1 4.	<p>・免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミドなど）副作用には、腎障害、高血圧、歯肉肥厚、骨髄抑制、出血性膀胱炎、二次発癌などがあります。</p>	<p>・免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミドなど）副作用には、腎障害、高血圧、歯肉肥厚、骨髄抑制、出血性膀胱炎、二次発癌などがあります。</p> <p><u>なお、この臨床研究では、ステロイド大量療法、好中球エラストラーゼ阻害薬、免疫抑制剤の全てが、医師の管理の元、PMX療法に併用されます。</u></p>	「ステロイド大量療法、好中球エラストラーゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されることを記載																																																																																																																																																																			
2 2.	<p>また、通院のための交通費などは、ご自身に負担していただくこととなります。</p> <p>医療費に関する詳細については、担当医師にお問い合わせ下さい。</p>	<p>また、通院のための交通費などは、ご自身に負担していただくこととなります。</p> <p><u>この臨床研究に参加することにより、先進医療として追加負担される金額は、トレミキシシン2本施行した場合には、488,000</u></p>	臨床研究に参加することによって追加負担することになる費用																																																																																																																																																																			

		<p><u>円(370,000円)、3本施行した場合には、732,000円(555,000円)になります。</u></p> <p>医療費に関する詳細については、担当医師にお問い合わせ下さい。</p>	<p>の実額を、トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合に分けてそれぞれ記載</p>
26.	<p>この臨床研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：びまん性肺疾患に関する調査研究）を主たる研究資金としています。</p>	<p>この臨床研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：びまん性肺疾患に関する調査研究）を主たる研究資金としています。<u>また、企業からはトレミキシン(価格:325,000円)を、患者さん1人に対して2本あるいは3本提供されます。</u></p>	<p>トレミキシン1本の価格を記載</p>

2013年 3月11日

日本医科大学病院 呼吸器内科
吾妻 安良太先生

三井住友海上火災保険株式会社
株 式 会 社 カ イ ト ー

臨床研究保険のお見積

拝啓 時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。弊社業務につきましては、平素より格別のご高配を賜り有難く厚く御礼申し上げます。

さて、ご依頼を頂いておりました臨床研究に関する賠償責任保険につきまして、下記の通りお見積いたしました。下記内容にてお引き受けいたしますのでご検討のうえご採用賜りますようお願い申し上げます。

敬具

記

1. 対象試験

『特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレキシンを用いた血液浄化療法(PMX 療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験』

2. 対象施設

臨床研究を行う全ての施設

3. 被験者数

予定症例数: 20例

4. 保険契約者

日本医科大学病院 呼吸器内科

吾妻 安良太先生

5. 被保険者

臨床研究機関、臨床研究機関の長、その他臨床研究に携わるもの

6. 臨床研究保険の概要

(1)この保険は、臨床研究に起因して被験者の身体障害が発生し、被保険者が法律上の賠償責任、またはインフォームドコンセントに基づく補償責任を負担することによって損害を被った場合に、保険金をお支払します。

ただし、①医薬品自体の欠陥によるメーカーの賠償責任は対象となりません。

②医療行為に起因する賠償責任については医師が加入する医師賠償責任保険によって対応することになります。

7. 保険期間

2年間+ Tail Cover1年間

8. てん補限度額

(1) 賠償責任てん補限度額

1名:1億円 1事故・保険期間中:3億円

(2) 補償責任テーブル

◇患者を対象 被験者1人あたり

	区 分	てん補限度額
死 亡	(生計維持者)	2,000 万円
	(非生計維持者)	700 万円
後遺障害1級	(生計維持者)	3,000 万円
	(非生計維持者)	2,000 万円
後遺障害2級	(生計維持者)	2,400 万円
	(非生計維持者)	1,600 万円

(3) 全体のてん補限度額

保険期間中:3億円

※上記てん補限度額は損害賠償責任と補償責任の合計のてん補限度額です。

(4) 免責金額

なし

9. 保険料

228,000円

10. 特記事項

免責設定されている『免疫抑制剤、抗がん剤等を使用する試験』につきましては、当該免責を削除いたします。

以上

先進医療審査の照会事項（田島構成員 2）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013 年 3 月 18 日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

【同意説明文書について】

1. 「9. この臨床研究への参加予定期間」にある、(2)の「最大4日間」という期間について、実施計画書本文2頁目の「実施方法2.」を読んでも、次頁の図を見ても、最大が4日間（96時間）とは思えません。この点、何故4日間になるのでしょうか。

回答：

4 日間は PMX 使用日のインターバル日数を合計した間違った数値でした（24 時間 + 72 時間）。PMX 使用の最大 24 時間 × 3 本の 3 日間も合計し、以下の通り修正いたします。

新旧対照表の通り「最大4日間」を「最大7日間」に修正しました。

PMX1 回目…最大 24 時間まで実施	}	合計最大 7 日間(168 時間)
最大 24 時間以内に PMX2 回目		
PMX2 回目…最大 24 時間まで実施		
最大 72 時間以内に PMX2 回目		
PMX3 回目…最大 24 時間まで実施		

2. 「22. 臨床研究に伴う費用について」の3行目から始まる「この臨床研究に参加することにより、あなたの自己負担金が少なくなるのは以下の部分です。」の一文を削除すること。

この書き方からすると、少なくなるのは無償提供されるトレミキシンの価格分を示すと思われますが、そうであれば単に無償提供されることを書けば分かりますし、「以下の部分」と言うと、更にその他の部分も指していると誤解される可能性もあり、趣旨が分かりにくくなる虞れがあるからです。

回答：

新旧対照表の通り、「この臨床研究に参加することにより、あなたの自己負担金が少なくなるのは以下の部分です。」の一文を削除しました。

以上

先進医療審査の照会事項（伊藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレキソを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013 年 3 月 12 日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

1. PMX 使用直後の効果がある症例の報告があり、4 週目の生存率を指標に PMX の有効性を評価することは探索的試験として統計的な検討も含めて、適切と思われるが、作用機序として単球の活性化抑制や活性化白血球の除去であるならば、LCAP 療法や GCAP 療法の方が有効性が高いのではないか。

回答：

特発性肺線維症の急性増悪の基本病態はびまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage: DAD）であり、活性化好中球以外にも、様々な液性因子やメディエーターの関与が知られています。具体的には matrix metalloproteinase (MMP)、high mobility group box (HMGB)-1 や炎症性サイトカイン/ケモカインなどが報告されています。

PMX についてはこれらの液性因子やメディエーターに対する改善効果が多数報告されています。（参考文献 2、3、6 参照）

一方で、LCAP や GCAP による白血球吸着のみでは DAD 病態に対する治療では不十分であると考えられ、また、これまで DAD 病態に対する LCAP や GCAP 使用例は報告されておらず、その有効性も確認できておりません。

極めて難治である DAD 病態に対しては、活性化好中球を含め、様々な液性因子やメディエーターに対する作用を有する PMX が第 1 優先であると考えております。

本研究を通して、これらの液性因子やメディエーターの血液中の動態も観察することで、その有効性の作用機序が明らかになると考えております。

特発性肺繊維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

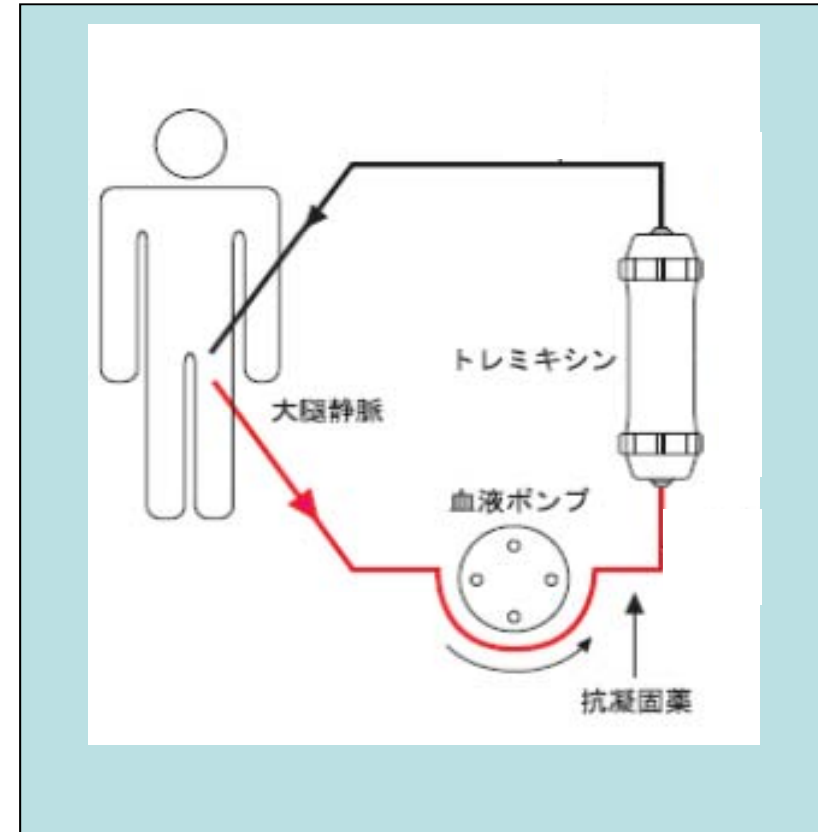
特発性肺線維症の急性増悪症例

- ・ステロイド投与
- ・免疫抑制剤投与
- ・好中球エラスターゼ阻害剤投与

+

トレミキシンによる血液体外循環

- ・肺酸素化能の改善
- ・生存率の向上
- ・胸部画像所見の改善
- ・血中CRP濃度の低下
- ・人工呼吸器の使用期間の短縮



※厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究として臨床研究を実施

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器: エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器(製品名:トレミキシン)

適応疾患: 特発性肺線維症の急性増悪

臨床研究

厚生労働科学研究費
難病性疾患克服事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

- ・試験名: 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するトレミキシンを用いた直接血液灌流法による呼吸機能の改善
- ・試験デザイン: 多施設、後ろ向き試験
- ・期間: 2008-2010
- ・被験者数: 160症例、21施設
- ・結果: トレミキシン施行により、肺酸素化能の改善と予後の改善が期待される結果が得られた。

先進医療

- ・試験名: 特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験
- ・試験デザイン: 多施設非無作為化非盲検 探索的試験
- ・期間: 2013-2014 20症例
- ・被験者数: 20例
- ・評価項目: 肺酸素化能の改善および4週、12週後の生存率

治
験

薬事承認申請検討

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(CE取得済み。イタリア・スペインで販売中)
ガイドライン記載: (無)

当該先進医療における

選択基準: 特発性肺線維症の急性増悪(血ガスおよび画像診断)

除外基準: 明らかな肺感染症、気胸、エンドトキシン血症、末期癌、慢性腎不全等

予想される有害事象: 血小板減少、血圧低下、アレルギー、血液浄化器内圧上昇等

・トレミキシンの
適応拡大
・新規治療カラム

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B009)

評価委員 主担当：山本
副担当：一色 副担当：佐藤 技術委員：一

先進医療の名称	腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止
申請医療機関の名称	国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院
医療技術の概要	造影剤を使用するカテーテル治療開始の90分前に輸液ルート確保のため18G以上の留置針で血管確保、導尿カテを留置。リーナルガードの輸液セットを患者に繋ぎポンプに装着する。30分以上かけて、250 mlの生理食塩水をポースで輸液する。

【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 ・ 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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施体制については、別添資料にあるように、所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書は一部わかりにくい部分があったが適切に修正された。その他、患者相談の対応等も適切である。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山本

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。）

モニタリングの実施方法が、申請医療機関の治験事務局の依頼により CRC（照会事項に対する回答から推測すると、申請医療機関に常駐する SMO 所属 CRC と思われる）が申請医療機関および協力医療機関を定期的に訪問してカルテの直接閲覧を含むモニタリングを行うと思われる。モニタリングは、データの収集者とは異なる第3者により実施されるべきではあるが、主任研究者の責任の下で実施される行為であり（監査とは異なる）、主任研究者との関係が不明確な治験事務局がモニタリングを主導することの意義が不明。

独立した効果安全性評価委員が設置されたが、これら評価委員が具体的に何を評価するのかが不明。また、評価委員に報告するための報告様式等も用意されていないため、実施可能性が低いと思われる。

症例報告書に重篤な有害事象報告様式が含まれていない。

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。）

モニタリング実施体制について、主任研究者の責任範囲が明確になるよう記載を整理すること。なお、申請医療機関においては当該試験を担当する CRC とは別の者がモニタリングを行うべきである。

効果安全性評価委員が評価すべき内容（例：全ての重篤な有害事象、等）、評価手順、報告様式等を作成すること。

症例報告書に重篤な有害事象の報告様式を追加すること。

【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	60例		予定試験期間	1年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
モニタリング実施体制について、主任研究者の責任範囲が明確になるよう記載を整理すること。				
効果安全性評価委員が評価すべき内容（例：全ての重篤な有害事象、等）、評価手順、報告様式等を作成すること。				
症例報告書に重篤な有害事象の報告様式を追加すること。				
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（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止

平成25年3月13日

横浜栄共済病院 道下一朗

1. 先行研究でも当該機器使用によって肺水腫の発生が少ないながら認められています。本研究の対象患者が、EF30%以上とはいえ心機能低下している患者が多いと思われること、当該機器を日本人に使用したデータが稀少であることから、機器使用中の安全性、特に心機能低下や肺水腫の発生等について、十分注意する必要があるのではないのでしょうか。

例えば、一定レベル以上の心不全の発生を含む重篤な有害事象を監視するために独立のイベント評価委員会等を設置する必要はないのでしょうか。

回答：ご指摘ありがとうございました。臨床研究体制を見直し、効果安全性評価委員会として独立した委員会を設け本試験の安全性データ・効果などを適宜評価する。また委員会は必要に応じて試験の継続、変更、または中止の提言を行うこととしました。

・効果安全性評価委員に下記先生方をお願いいたしました。

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科教授 木村 健二郎

東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科教授 中村 正人

2. モニタリング体制について、申請機関の治験倫理審査委員会事務局に所属する CRC がモニタリングを担当するとの記載がなされていますが、研究実施機関の CRC がモニターになることでモニターに必要な「第三者性」が確保されるのかが疑問です。

また、研究実施体制に含まれない治験倫理審査委員会事務局がモニタリングを担当することについて実施可能性が確保されるのかについても合わせてご説明ください。

さらに、データマネジメントがどのようになされるのかについてもご説明ください。

回答 ご指摘ありがとうございました。

当該 CRC は申請期間の治験倫理審査委員会に院内で業務することを了承された CRC ではありますが、申請機関とは雇用関係は無く、資本関係の無い別会社からの派遣であるため「第三者性」は担保できると思われま

CRC（事務局）は申請機関に常設の治験室に駐在しているので、実施体制の立てた計画に沿って適時モニタリングを実施できる環境にあります。

データマネージメントはデータ入力した PC および症例ファイルを計画に沿って更新し、医師の確認により適切に行う予定です。

先進医療審査の照会事項（一色構成員1）に対する回答

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止

平成25年3月7日

横浜栄共済病院 道下 一朗

1. 循環器専門医の資格取得までの年数が制度的に決まっていることを考慮すれば、循環器内科としての経験年数が3年という条件は適切ではないと思われます。

回答：ご指摘ありがとうございました。ご指摘のごとく循環器専門医取得には、最低6年以上の経験年数が必要ですので、6年以上と改めました。

2. 当該技術の経験症例数が不要とされていますが、全く経験せずに講習のみで登録を開始することには問題があると思われます。少なくとも1例の使用経験は必要ではないでしょうか。

回答：ご指摘ありがとうございました。この機器は、構造上簡単で、技術的にも、難しくないことから、必要経験数を不要としておりましたが、ご指摘のごとく、安全性を考慮し1例以上は実施者として必要と改めました。

3. 実施診療科の医師数については、前項を考慮し、“実施責任医師の他に卒後3年以上の医師2名以上”などと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した。ご提案いただいたように、卒後3年以上の医師を2名以上必要と訂正させていただきました。

4. 他診療科の医師数が不要とされています。一方で、診療科の項には腎臓内科と記載されています。この不一致の修正をお願いします。なお、緊急手術の実施体制が要とされていますので、診療科として心臓外科あるいは心臓血管外科を加えておく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した。医療機関の要件として診療科は、緊急手術、緊急治療の必要性を鑑み、心臓血管外科を追加させていただきました。

5. 他の医療機関との連携体制が不要とされていますが、協力機関に腎臓内科がない状況で、腎機能が悪化した場合の治療の体制をどのように整備しているかは、本研究を実施する上で必要ではないかと思われます。この点を再考をお願いします。

回答：ご指摘ありがとうございました。協力機関に腎臓内科がない状況ですので、他の医療機関との連携体制必要とすることを条件と致しました。今回の協力病院については、仙台社会保険病院の腎臓内科との既存の連携がある旨確認しました。

6. 様式第3号の3. 期待される適応症、効能及び効果 の項の効能効果についてはプロトコールに記載されている文章がそのまま転用されており、その大半が造影剤腎症の現状の説明に当てられています。ここでは、本療法の効能・効果がどのようなものであるかを簡潔に記載する必要があると思います。

回答：ご指摘ありがとうございました。MYTHOS 研究と REMEDIAL II 研究の結果を簡潔に記載しました。造影剤腎症の発病率が半減化することを述べております。

7. 様式第3号の4. 予測される安全性情報 の項も全く同様で、これまでのスタディの治療成績などが記載されているため安全性情報が理解しにくくなっています。ここではこれらの研究の中から安全性情報を抽出して記載し、貴施設の2例の経験と合わせて記載する必要があります。

回答：ご指摘ありがとうございました。MYTHOS 研究と REMEDIAL II 研究の、合併症、安全性情報を記載しました。併せて当院での2例の結果も記載しました。基本的には、リーナルガード群で、コントロール群に比べて合併症発生率も低下しています。

8. 上記実施医療機関の体制のところでは触れましたが、本研究の一時エンドポイントが腎機能の悪化に設定されているにもかかわらず、腎臓内科の専門医が関わっていません。データとしては単純なものであることから、実施医療機関としては許容されるかもしれませんが、少なくともイベント評価の部分では腎臓内科医に委ねるべきではないかと考えます。イベント評価委員として造影剤腎症の専門家などの第三者を設定するなどの方法を検討して下さい。

回答：ご指摘ありがとうございました。臨床研究体制を見直し、効果安全性評価委員会として 独立した委員会を設け本試験の安全性データ・効果などを適宜評価する。また委員会は必要に応じて試験の継続、変更、または中止の提言を行うこととしました。

・効果安全性評価委員に下記先生方をお願いいたしました。

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科教授 木村 健二郎
東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科教授 中村 正人

併せて臨床研究実施体制も見直しました。

臨床研究責任者

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科
診療部長兼循環器内科部長 道下 一郎

臨床研究分担者

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科
岩城 卓、野末 剛、中田 靖、加藤大雅、木村祐也、佐々木理恵、
浅田俊樹

臨床研究責任医師

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科
診療部長兼循環器内科部長 道下 一朗

研究実施機関

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科

共同研究実施機関

仙台厚生病院循環器内科 (循環器内科部長 井上 直人)

研究顧問

国家公務員共済組合連合会 虎ノ門病院院長 山口 徹

調査運営兼データ管理責任者

横浜船員保険病院院長 遠山 慎一

効果安全性評価委員

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科教授 木村 健二郎
東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科教授 中村 正人

先進医療審査の照会事項（一色構成員2）に対する回答

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止

平成25年3月18日

横浜栄共済病院 道下一朗

1. 先進医療実施届出書 様式3号の3 期待される適応症、効能及び効果
効能効果： 造影剤腎症の予防。のように冒頭に加えて下さい。

回答：ご指摘いただきました点については尤もかと存じます。ご指示に従い加筆いたします。

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止

平成25年3月7日

横浜栄共済病院 道下 一朗

【同意説明文書】

1. p.3 もしくは p.4

海外でのリーナルガードを用いた臨床研究の結果を、簡単でよいので示してください。

回答：配慮が足りず申し訳なく存じます。イタリアで実施された2つの臨床試験、MYTHOS と REMRDIAL II について、対象患者数、比較試験であったこと、そして結果が造影剤腎症防止発症が半減し、長期でも好結果をもたらしていることなどについて触れた内容にいたしました。

2. p.10 11のまる3

本研究では未成年者は含まれないので「保護者」は削除したほうがよいと思います。

また、本研究は本人同意のみで、代諾による場合は含まれないように理解いたしました。そうすると、「あなたや代諾者（保護者）」の「代諾者（保護者）」を削除することになりますでしょうか。

回答：ご指摘の通りかと存じます。本臨床試験の性質を踏まえておりませんでした。対象患者は通常の会話は十分に出来ますので、本人にじっくり説明し本人同意をいただくこととします。よって代諾者や保護者という表現は削除いたします。また p.9 の9「臨床研究への参加の自由と参加とりやめについて」の項にも代諾者の記述がありますのでこれを削除し、同時に巻末の変更届についての説明を加えました。

3. p.12 15

文章がわかりにくいように思います。本臨床研究に参加することによる金銭面の影響がないことをわかりやすく示してください。たとえば、「臨床研究に参加している間、健康保険給付の対象となる部分についての扱いは変わらず、この自己負担分は臨床研究に参加しない場合と同様に負担していただくこととなります。また、保険給付の対象とならない部分(リーナルガード代)は、…」COI が「完結しており」という説明がわかりにくいので、影響しないことの説明を別途示してください。

回答：研究費の財源が利益相反に関わらないということに捉われすぎており、説明が難しくなっていました。ご指摘いただいた内容に従い2つのパラグラフに分け書き直し、リーナルガードが未承認品である状態の説明から始め、通常診療の部分は健康保険のルールに従うことを述べ、次に財源が過去の活動への対価であることを説明してみました。

4. 同意文書

プロトコルによれば本人同意による場合のみが規定されているので、代諾者の署名欄は削除した方がよいと思います。
(もし残すのであれば、「説明の際に同席いたしました」の署名でしょうか)

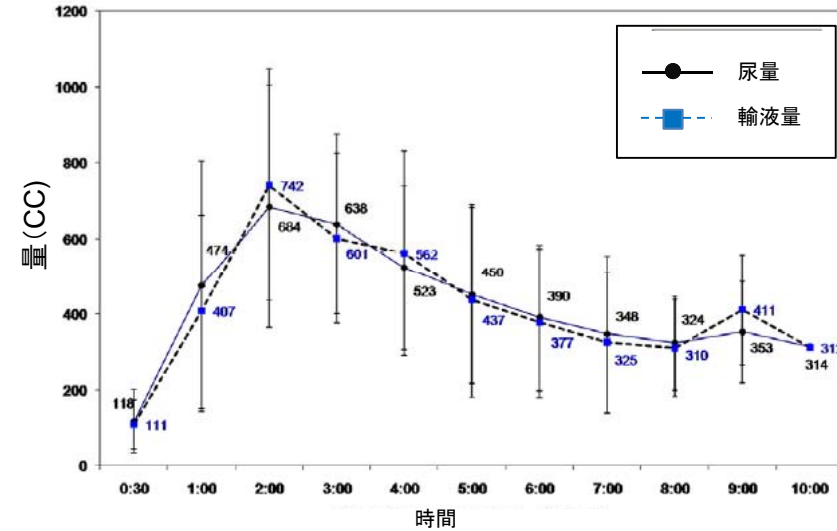
回答：2番のアドバイスに従い同意書から代諾者の署名欄を削除し本人のみとしました。

平成25年3月26日

リーナルガード臨床試験

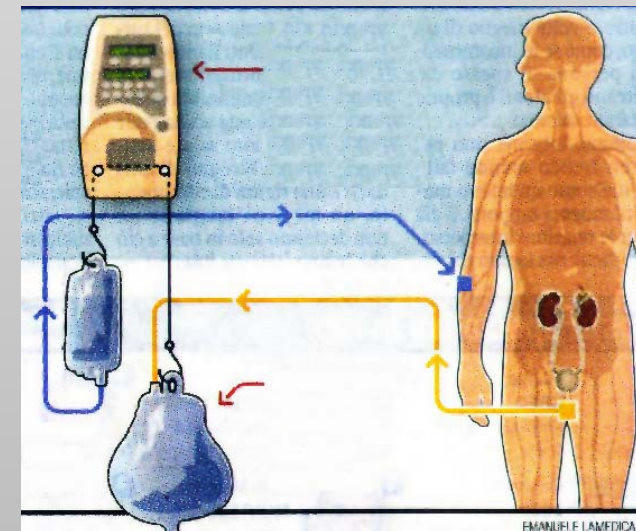
心臓の冠動脈や足の動脈などをカテーテル治療をするときは造影剤を使って狭窄の状態や処置の仕上がりを見る必要があります。この造影剤は患部から腎臓に回り尿として排出されますが、腎臓内に残る量も多くあり、それが腎症を引き起こします。そこで考え出されたのがリーナルガードで、腎臓の活動を活発にして多量の尿が出る状態を続けるべく尿と同量の水分補給を続けるシステムです。これが日本人での腎症防止にうまく働くかを臨床試験します。

はじめに250cc輸液しフロセミドを打ち尿が増えるのを待ちます。時間尿が300ccになったらリーナルガードシステムを稼働させてカテーテル治療を開始します。システムは多量に出る尿と同量の輸液を施し、腎臓内の灌流が上がり出来るだけ多くの造影剤が尿と一緒に体外に出ていくようにします。カテーテル治療が終わっても4時間システムを稼働させ、残留造影剤が少なくなるようにします。結果として腎症が減ると考えられます。



尿量と輸液量が同じになる

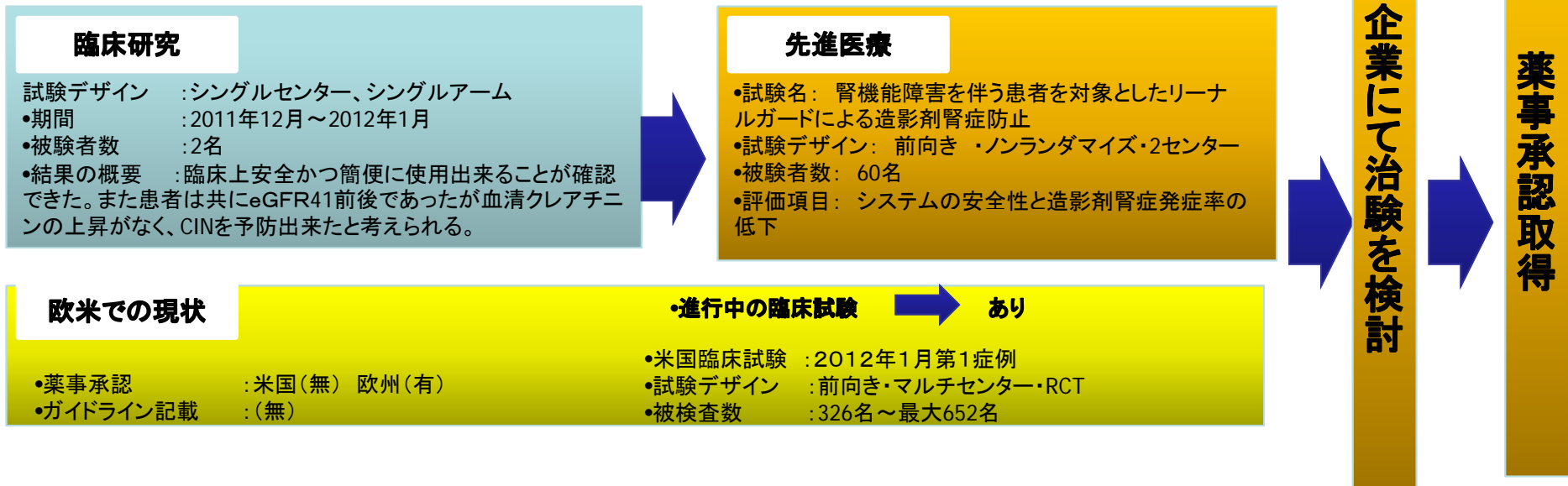
尿重量を測り同量を輸液する



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名： 尿量計測機能付き輸液ポンプ(製品名:RenalGuard)

適応疾患： 冠動脈形成術、冠動脈造影、末梢血管造影、血管内治療などカテーテル検査治療を受ける造影剤使用患者で腎機能が中・高度障害



当該先進医療における

- 選択基準 : eGFR が 45 ml/min/1.73m² 以下で冠動脈造影検査の適応のある患者
- 除外基準 : 非代償性うつ血性心不全、血液透析患者
- 予想される有害事象: 尿カテーテルに対するアレルギー。尿カテーテル挿入に伴う出血、血尿、疼痛。尿カテーテル留置による感染、発熱。フロセミドに伴う副作用。心不全の悪化。腎不全の悪化。

平成 25 年 3 月 26 日

B009 「腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止」(国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院) について実施体制に係るコメント

佐藤 雄一郎

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、倫理的観点からコメントを提出させていただきます。

4. 同意に係る手続き、同意文書

5. 補償内容

について、全て「適」と判断いたします。

説明文書は、一部わかりにくい部分がありましたが、適切に修正されました。その他、患者相談の対応等も適切であると判断いたします。

以上

先進医療の実施期間延長について

[申請医療機関]

鹿児島大学病院

[先進医療の名称]

大臣告示番号 043 「慢性心不全に対する和温療法」

[適応症]

慢性心不全

[医薬品・医療機器情報]

一般名：赤外線治療器

製品名：和温療法器（CTW-5000）

承認番号：22100BZX01015000

[実施期間]

平成 24 年 11 月から 6 ヶ月間

[延長を希望する実施期間]

平成 26 年 4 月まで（1 年間の延長）

[現在の実施状況]

平成 24 年 11 月 1 日以降に、先進医療の実施が認められております 7 医療機関において登録・割付された症例数は以下の通りです。(平成 25 年 3 月 15 日現在)

実施医療機関	症例登録	割付症例
鹿児島大学病院	0 例	0 例
東京大学医学部附属病院	7 例	5 例
国立大学法人富山大学附属病院	6 例	4 例
福岡大学病院	1 例	1 例
兵庫医科大学病院	9 例	6 例
東邦大学医療センター佐倉病院	4 例	4 例
東京都健康長寿医療センター	1 例	1 例
計	28 例	21 例

[実施期間の延長を希望する理由]

本臨床試験は、すでに赤外線治療器として承認を取得している和温療法器を用いて、慢性心不全患者に対して和温療法を行うものですが、和温療法器の添付文書における効能又は効果が温熱療法のみであること、うっ血性心不全が禁忌・禁止として記載されていることから、第三項先進医療として申請したものです。慢性心不全に対する和温療法の安全性、有効性を示すという目的から、ランダム化比較試験として実施しております。目標症例数は 152 症例（和温療法群 76 例、非和温療法群 76 例）としており、入院したことによる心不全症状の改善を考慮し、症例登録から 7～10 日間（症例登録時点で実施医療機関における入院期間が 7 日を超えている被験者、及び、他院より転院してきた被験者においては 3 日以上でも可）を観察期間とし、割付時（観察期間最終日、試験治療開始予定の前日）の BNP が 300pg/ml 未満に低下した被験者はランダム化の対象とはせず、本試験への参加を終了することとしています。

本試験の症例登録期間については、過去に実施された慢性心不全患者を対象とした臨床試験から半年での症例登録が可能であると予想しておりましたが、本試験では禁忌・禁止とされている慢性心不全に対する有効性・安全性を検証するという目的から、過去に実施した試験に比べると選択基準、除外基準が厳しく設定されており、当初予定していたよりも割付時に脱落する症例が多く見受けられます。また、先進医療実施申請手続きに半年以上を要しており、その間に生じた実施医療機関における実施体制の変更等の影響もあり、症例登録が当初の予定より大幅に遅れております。

このような状況に対し、実施医療機関の追加、メールや会議での情報共有、一部実施計画の見直し等を行い、進捗促進を図ってまいりましたが、平成 25 年 3 月 15 日現在で目標症例 152 症例に対して、本先進医療における割付症例数は 21 例にとどまっております。本先進医療の実施期間は平成 25 年 4 月までとされておりますが、その時点での目標症例数の達成は難しく、さらに時間を要することが明らかな状況となりました。

平成 25 年3月 26 日

現在、当初より実施している 7 医療機関に加え、獨協医科大学病院、岡山大学病院、埼玉医科大学国際医療センター、京都府立医科大学附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、昭和大学病院、福島県立医科大学附属病院の 7 医療機関が本試験への参加を予定しております。いずれの医療機関においても、すでに倫理審査委員会での審査を終了し、承認を得ており、現在、先進医療実施医療機関の追加申請の準備・手続きを進めております。これら医療機関の追加により、本試験への参加医療機関は 14 施設となることから、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、1 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
022	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力学的診断	筋層非浸潤性膀胱がん	適応外医療機器	H25. 3. 19	高知大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・ 埼玉医科大学国際医療センター ・ 三重大学医学部附属病院 ・ 島根大学医学部附属病院 ・ 大分大学医学部附属病院
033	術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法	原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）	適応外医薬品	H25. 3. 19	京都大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国家公務員共済組合連合会 東京共済病院 ・ 国家公務員共済組合連合会 平塚共済病院 ・ 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
039	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法	肺がん（扁平上皮肺がん及び小細胞肺がんを除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）	適応外医薬品	H25. 3. 19	静岡県立静岡がんセンター	<ul style="list-style-type: none"> ・ 愛知県がんセンター中央病院 ・ 長崎大学病院

先進医療Bにおける事前の数例以上の臨床使用実績の免除について（案）

先進医療Bにおける事前の数例以上の臨床使用実績の免除については、「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 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）に以下の記載があり、具体的な考え方を下記 1～2 のとおり取りまとめた。

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。
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。

記

1. 対象となる医療機関

申請医療機関が、以下の早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院であること。（平成 25 年 3 月 26 日現在）

- ・ 国立がん研究センター
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 国立循環器病研究センター
- ・ 東京大学医学部附属病院
- ・ 慶應義塾大学医学部
- ・ 北海道大学病院
- ・ 千葉大学医学部附属病院
- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院

2. 実施条件

- (1) 先進医療Bの先行研究として求めている数例以上の臨床使用実績が免除されるのは、申請医療機関が上記 1 に該当する医療機関であって、同機関において整備する臨床研究の支援部門が、試験実施計画書等の作成及び試験の実施等に携わっていること。
- (2) 多施設共同臨床試験を実施する際は、①上記 1 が申請医療機関として申請する、または②上記 1 が申請医療機関および協力医療機関として申請する場合がある。①②ともに予め、先進医療Bのなかで実施する症例数及び評価項目を明確にし、設定症例数に到達するまで対象となる医療技術を①②において先行医療機関として実施する。先行医療機関で得られた結果を、独立データモニタリング委員会※等で審議した後、厚生労働省医政局研究開発振興課への報告及び先進医療技術審査部会での承認を得ること。

第5回先進医療技術審査部会	資料4
平成 25 年3月 26 日	

ととし、承認後に先行医療機関以外の協力医療機関を実施医療機関に追加し、その協力医療機関での試験開始を可能とする。

※ 独立データモニタリング委員会

(医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドライン (ICH E6 GCP 日本語訳) より抜粋)

1.25 独立データモニタリング委員会 (IDMC) Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (効果・安全性モニタリング委員会、モニタリング委員会、データモニタリング委員会)

治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適当な間隔で評価し、治験依頼者に治験の継続、変更、又は中止を提言することを目的として、治験依頼者が設置することができる独立したデータモニタリング委員会。

先進医療会議の審査結果について

別紙 5

(別添様式第3-1号)

高度医療の名称	千葉頭頸部 NKT 療法
適応症	標準治療終了後の頭頸部扁平上皮癌
内容	<p>(先進性)</p> <p>NKT 細胞免疫系を賦活化するという新しい免疫療法により、これまで有効性の確認された治療が存在しなかった進行期頭頸部癌に対する標準治療後の再発・転移を抑制する治療である。</p> <p>(概要)</p> <p>平成 15 年度から平成 19 年度にかけて、抗腫瘍効果の高い NKT 細胞免疫系を標的とした免疫細胞療法の開発を手術不能な再発頭頸部癌患者を対象に進めてきた。</p> <p>頭頸部癌では、粘膜免疫の利用が可能という特徴があるため、鼻粘膜下に NKT 細胞のリガンドである α GalCer をパルスした樹状細胞を投与し、体内での NKT 細胞活性化を狙う方法を用いた。その結果、樹状細胞は投与後早期に頸部リンパ節に移行し長期に留まること、移行した所属リンパ節内で NKT 細胞の活性化を引き起こすことが判明した。また、この投与法は安全性が高く、さらに同じ樹状細胞を静脈内に投与する場合に比較して、1/10 量以下の樹状細胞の鼻粘膜下投与 (1×10^8 個) で同等の免疫応答の亢進を血中に誘導できること、再発癌患者でも腫瘍縮小効果を認めること (9 例中 1 例) を確認した。</p> <p>また、頭頸部扁平上皮癌再発かつ手術不能症例を対象に、成分採血にて採取した末梢血単核球から増殖・活性化した NKT 細胞の腫瘍栄養動脈内投与法に加えて、α GalCer パルス樹状細胞の鼻粘膜下投与を組み合わせさせた第 I / II 相臨床試験を行った。その結果、全身性の免疫応答の誘導とともに、8 例中 3 例に部分奏功 (Partial Response, PR) の腫瘍縮小効果を認めた。</p> <p>これまでの検討から α GalCer パルス樹状細胞投与の鼻粘膜下投与は、①NKT 細胞の活性化を効率よく誘導し、この反応は 10 倍量の樹状細胞の静脈内投与に匹敵する点、②成分採血の必要がなく、外来一般採血から必要な樹状細胞が準備できるため、患者の負担が少なく、安全かつ低コストで投与が可能で有用性が高いと考えられた。</p> <p>有意な免疫応答を誘導し、腫瘍縮小効果が認められたことから、微小転移癌に対する効果を期待し、標準治療後に完全奏功 (Complete Response, CR) を得た症例に高頻度で発生する遠隔転移に対する再発抑制を目的としたアジュバント療法として用いることで、治療成績の向上が見込めると考えられる。</p> <p>(効果)</p> <p>進行頭頸部癌を対象として標準治療後の再発・遠隔転移の抑制効果が得ることができれば無再発生存期間の延長が期待できる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>365,000 円 (一連)</p>
申請医療機関	千葉大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「千葉頭頸部 NKT 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）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

- (1) 頭頸部扁平上皮癌の初回標準治療（手術、放射線療法、化学療法）後に完全奏功の判定となり、その判定から 8 週以内の症例。前治療の種類は問わない。ただし、前治療終了より 4 ヶ月以内に登録するものとする。
- (2) 診断時の臨床病期が IV 期の症例
- (3) 同意取得時の年齢が 20～80 歳の症例。
- (4) ECOG の Performance Status が 2 以下の症例。
- (5) 以下の検査データを満たす症例（登録前 4 週間以内の測定結果）。
 - 白血球数 \geq 3,000/mL
 - 血小板数 \geq 75,000/mL
 - 血清クレアチン \leq 1.5mg/dL
 - 総ビリルビン \leq 1.5mg/dL
 - AST (GOT)、ALT (GPT) \leq 基準値上限の 2.5 倍
- (6) 本人からの文書による同意が得られている症例。

除外基準

- (1) 肝炎及びその既往を有する症例。
- (2) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体または HTLV-1 抗体が陽性の症例。
- (3) コルチコステロイドを内服または注射している症例。
- (4) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性。
- (5) 自己免疫疾患を有する症例。
- (6) 治療を要する感染を有する症例。
- (7) コントロール不良の糖尿病を有する症例。
- (8) 重症以上の肺気腫もしくは肺線維症を有する症例。
- (9) 重大な心疾患を有する症例（NYHA class III 以上）。
- (10) 同時性の重複進行期癌症例。
- (11) 担当医が本臨床研究への参加を不相当と判断した症例。

評価者 構成員： 福井 次矢 _____ 技術委員： _____

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	頭頸部 NKT 療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> 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 type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の 必 要 性	<input type="checkbox"/> 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;"> 保険収載については、本臨床試験を含む複数の臨床試験の結果を踏まえて考慮すべき </div> <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

平成 25 年 1 月 23 日

「千葉頭頸部NKT療法（整理番号048）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

千葉大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、高度医療評価会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：千葉頭頸部NKT療法	
適応症：標準治療終了後の頭頸部扁平上皮癌	
内容： (先進性) NKT 細胞免疫系を賦活化するという新しい免疫療法により、これまで有効性の確認された治療が存在しなかった進行期頭頸部癌に対する標準治療後の再発・転移を抑制する治療である。 (概要) 標準治療終了後の頭頸部扁平上皮がんを適応症とした、末梢血単核球由来の培養細胞にNKT 細胞特異的リガントを提示させて鼻粘膜に投与し、内在性NKT 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。 (効果) 進行頭頸部癌を対象として標準治療後の再発・遠隔転移の抑制効果が得ることができれば無再発生存期間の延長が期待出来る。 (先進医療に係る費用) 365,000 円（一連）	
申請医療機関	千葉大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成 24 年 9 月 26 日(水) 16：30～17：30
(第 34 回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

千葉大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、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34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34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

千葉大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、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先進医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 048)

評価委員 主担当：林
副担当：藤原 副担当：佐藤 技術委員：松山

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

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施体制等については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施体制等については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書は適切に修正され、また、補償内容、患者相談等の対応は適切である。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【プロトコールの評価】 評価者：林 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施計画書における「標準治療」の定義について追加記載がなされ、目標症例数設定根拠、主要評価項目の解析の記述も妥当なものに修正がなされた。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	1 群 33 例、計 66 例	予定試験期間	7 年間 (登録 5 年間、追跡 2 年間)	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

高度医療 048 に対する第 34 回高度医療評価会議における指摘事項

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 11 月 9 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 試験実施計画書にもモニタリングの実施に関して記載すること（実施手順の概要など）。あわせて、試験実施計画書にモニタリングを実施する部門や責任者などモニタリングの実施体制について記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、新たに項目 19 として「研究のモニタリング」を追加しました。これに伴い、「研究組織」と「文献」の項目番号がそれぞれ、19, 20 から 20, 21 に変更になりました。

また、「研究組織」内に新たに「臨床研究モニター」を追加致しました。

2. 頭頸部がんということで、すべての部位を含んでいると思うが、一般には中咽頭、下咽頭/喉頭で予後が大きく違うので、腫瘍部位を割付調整因子に含めたほうがよいのではないか。もし仮に中咽頭等が入りえないという理由があれば、その理由については試験実施計画書に記載して、割付調整因子に指定する必要がない旨を追記すること。

【回答】

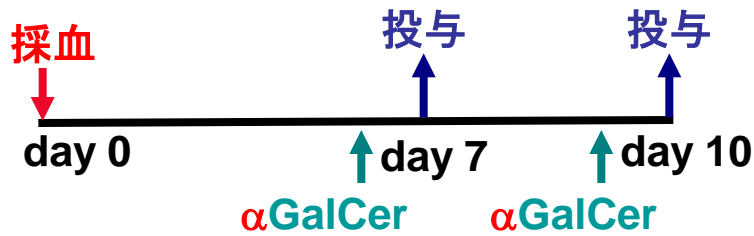
ご指摘に従い、腫瘍の原発部位を割付調整因子に追加致しました。

千葉頭頸部NKT療法

実施責任医師：千葉大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授 岡本美孝

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

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



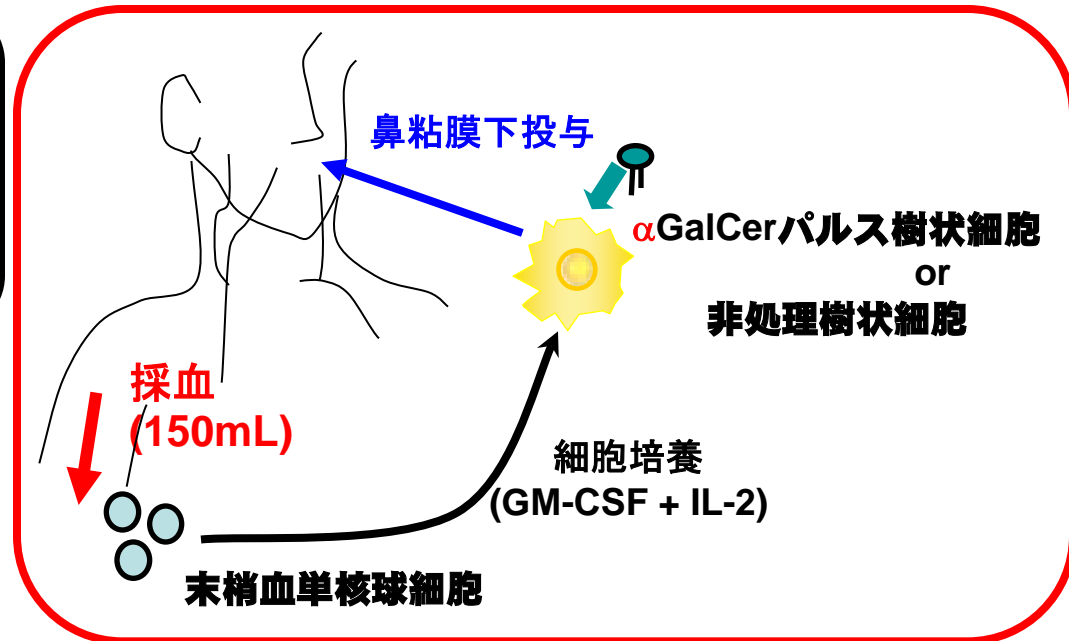
主要評価項目：無再発生存期間

副次評価項目：

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

予定試験期間：7年間(承認時より)

予定症例数：66例



開発ロードマップ

H18~

H23

H24~

~H31

H32

臨床試験
Phase I

臨床試験 Phase II

治験(医師主導)

薬事申請

安全性の評価
抗腫瘍免疫応答の確認

プロトコール作成
研究申請など

高度医療評価制度申請・高度医療評価会議審査

症例集積

α-Galactosylceramide
パルス樹状細胞の鼻粘膜投与

追跡調査

- ・抗腫瘍免疫応答の解析
- ・バイオマーカーの探索
- ・生存率の評価

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植						
適応症							
	重症インスリン依存状態糖尿病						
内容							
	<p>(先進性)</p> <p>① 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血糖安定性を再獲得するために低侵襲性かつ高い安全性を持って遂行できる組織移植医療である。</p> <p>② 膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができています。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。さらに今後、脳死ドナー膵も用いることで、成績の改善、臓器の有効利用可能性の増大が期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>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ールが採用されている。</p> <p>(効果)</p> <p>血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <table> <tr> <td>入院分</td> <td>10,382,695 円</td> </tr> <tr> <td>外来分</td> <td>2,752,538 円</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>13,135,233 円</td> </tr> </table>	入院分	10,382,695 円	外来分	2,752,538 円	合計	13,135,233 円
入院分	10,382,695 円						
外来分	2,752,538 円						
合計	13,135,233 円						
申請医療機関	公立大学法人福島県立医科大学附属病院						
協力医療機関	東北大学病院 国立病院機構千葉東病院 京都大学医学部附属病院 大阪大学医学部附属病院 福岡大学病院						

【別添】「重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

【適格規準】

膵・膵島移植研究会の適応認定を受けており、かつ以下の選択基準をすべて満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を適格として登録する。

【選択基準】

当臨床試験に参加するためには、以下の条件全てを満たす必要がある。

1. 同意取得時年齢は 20 歳から 65 歳まで。
2. 本人より臨床試験参加に対して文書による同意を得ることができる。
3. 当臨床試験でのプロトコルの手順に従うことができる。
4. 臨床試験参加時にインスリン依存状態の期間が 5 年を越えて持続していること。
5. 内因性インスリン分泌が枯渇している。
内因性インスリン分泌枯渇の定義：basal C-peptide <0.1 ng/ml で、グルカゴン負荷でも上昇が認められない。
6. 糖尿病に対するインスリン強化療法を行っていること。インスリン強化療法とは、一週間にわたって一日平均 4 回より高頻度の自己血糖測定を行い、そして 1 日 4 回あるいはそれ以上のインスリン注射もしくはインスリンポンプによる治療を実施していることと定義する。そして、このインスリン強化療法は、過去 12 ヶ月の間に 1 回/月程度の割合で糖尿病専門医に評価をうけた上で調整されたものでなければならない。
7. 過去 12 ヶ月間に重症低血糖発作が 1 回以上発症していること。なお、重症低血糖発作の定義は適切な血糖管理下において以下のいずれかの項目を満たすものとする：1) 自分以外の人（他人）による介助を必要とし、かつその際の血糖値が 60mg/dL 以下である、2) 自分以外の人（他人）による介助を必要とし、かつ炭水化物の経口摂取、ブドウ糖の血管内投与、グルカゴン投与によって速やかに回復が認められたもの。
8. Clark Score, HYPO Score, Lability Index についてのデータを持っている。

なお、

腎移植後膵島移植の場合には、以下の選択基準を加える。

IAK-1. 腎移植後 6 ヶ月以上経過している。

IAK-2. クレアチニン 1.8mg/dl 以下で、直近 6 ヶ月の血清クレアチニンの上昇が 0.2mg/dl 以下で持続的上昇を認めない。

IAK-3. ステロイド内用量が 10mg/day 以下。

- 1) 小児に対する安全性データがないため
 - 2) ~3) 臨床試験を倫理的に実施する上で必要な項目として設定した。
 - 4) ~8) 本臨床試験に参加する際に適格な糖尿病患者を選択するために設定した。
- IAK-1~IAK-3 本臨床試験に参加する際に的確な腎移植後糖尿病患者を選択するために設定した。

【除外基準】

以下の条件のどれかに相当した場合、当臨床試験に参加することは不可能となる。

1. 体重が 80kg を超えている。もしくは、BMI が 25kg/m^2 を超えている。
2. インスリン必要量が 0.8IU/kg/日 以上、あるいは 55U/日 以上。
3. 過去 1 年間に複数回測定した HbA1c の平均値が 10% 以上。
4. 未治療の増殖性糖尿病性網膜症を有している。
5. 血圧:収縮期血圧 $>160\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $>100\text{mmHg}$ 。
6. eGFR が 60ml/min 以下（膵島単独移植の場合に限定する）。
7. 現在、尿タンパクが 1g/日 以上。
8. フローサイトメトリーによる PRA (panel reactive antibody) が 20% 以上。
9. 女性の参加者の場合：妊娠反応陽性例、現在授乳中、あるいは臨床試験中と臨床試験終了後 3 ヶ月間に効果的な避妊方法の実施を了承しない。男性参加者の場合：臨床試験中と臨床試験終了後 3 ヶ月までに挙児希望のある場合、あるいはその期間中に効果的な避妊方法の実施を了承しない。
10. 以下の活動性感染症がある。
B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 感染症、HTLV-I 感染症あるいは結核を含む抗酸菌症。具体的にはキャリアを含む HBs 抗原あるいは HBV-DNA の陽性者、HCV-RNA 陽性者^{注)}、HIV 抗体陽性者、HTLV-I 抗体陽性者。結核を含む抗酸菌症に関しては、クオンティフェロン検査が陽性の場合、あるいは胸部 CT にて潜在性結核感染症 (Latent tuberculosis infection: LTBI) や非定型抗酸菌症が疑われる場合、抗酸菌症を疑って薬物治療が行われている場合をもって活動性感染症とみなす。ツベルクリン反応は特に参考としない。
注) 血漿 HCV-RNA の測定は通常 HCV 抗体陽性者に対して実施される。ステロイドの長期内服時など、抗体産生が抑制されることが予想される場合には、HCV 抗体の結果にかかわらず、血漿 HCV-RNA を測定する。
11. Epstein-Barr Virus(EBV)に対する IgG 抗体陰性。
12. 臨床試験参加前 1 年間に浸潤性アスペルギルス感染症に罹患したことがある。
13. 癌の既往をもつ。ただし、完全に切除された皮膚の扁平上皮癌あるいは基底細胞癌は除外する。
14. アルコール依存症あるいは薬物依存症を持っている。
15. 検査施設での正常下限を下回るヘモグロビン値；リンパ球減少症($<700/\mu\text{L}$)、好中球減少症($<1,500/\mu\text{L}$)、あるいは血小板減少症(血小板 $<100,000/\mu\text{L}$)。（ただし膵島単独移植の場合に限定する）。
16. 第 V 因子欠損の既往がある。
17. 凝固障害があるもの、もしくは移植した後も長期にわたって抗凝固剤（ワーファリンなど）の投与が必要となる医学上の状態を有するもの（低容量のアスピリン治療の場合には許容できる）、またはプロトロンビン時間の INR (International Normalized Ratio) 値が 1.5 を超えているもの。
18. 重度の併存する心疾患を有する場合。以下のいずれかの状態：
 - ① 最近（過去 6 ヶ月以内に）発症した心筋梗塞。

- ② 昨年内に心機能検査において診断された虚血障害。
 - ③ 左心室の ejection fraction が 30%未満。
19. 臨床試験参加時に肝機能検査値が持続的に高値を示すもの。肝機能検査異常とは、SGOT(AST),SGPT(ALT),Alk Phos あるいは総ビリルビン値が、正常値上限の 1.5 倍以上の高値が持続していること。
 20. 症候性胆石症を有する。
 21. 急性または慢性膵炎を有する。
 22. 症候性消化性潰瘍を有する。
 23. 重度の頻回な下痢、嘔吐あるいは潜在的に経口薬剤の吸収を障害する可能性のある胃腸障害を有する。
 24. 医学的治療に抵抗性の高脂血症（空腹時 LDL コレステロールが 治療されてもされていなくても 130mg/dL を超えている場合、かつ、もしくは空腹時の中性脂肪が 200mg/dL を超えている場合）を有するもの。
 25. 慢性的なステロイド薬の全身投与を必要とする医学的状態に対する治療を受けている。
 26. 臨床試験参加の 4 週間以内にインスリン以外の抗糖尿病薬を投与されたもの。
 27. 臨床試験参加の 4 週間以内に何らかの臨床試験中の薬剤の投与を受けたもの。
 28. 臨床試験参加の 2 ヶ月以内に弱毒生ワクチンの接種を受けている。
 29. 臨床試験遂行に必要な検査のための入院、定期的な外来通院が不可能である。
 30. 臨床試験遂行に問題となる精神的異常を有している。
 31. その他、臨床試験担当医によって臨床試験参加が不適切と判断されたもの。

除外基準 1～28 の設定根拠は下記のとおり。

- 1) ～3) 膵島移植の適否を考慮して設定した。
- 4) ～23), 27), 28) 安全性を考慮する項目として設定した。
- 24), 25) 有効性評価への影響を考慮して設定した。
- 26) 安全性有効性評価への影響を考慮して設定した。

評価者 構成員： 山口 俊晴 技術委員： ー

先進技術としての適格性

先進医療の名称	重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植
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	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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 type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" 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: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 高額のコストがかかる治療法であるので、保険導入の評価に際しては他の治療と比較した効率性についてもきちんと検証されるべきである。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：ドナー対象を脳死にも拡大することで、従来であれば移植されなかった臓器を移植することが可能になるため、移植の機会の拡大につながる可能性がある。今回申請された実施手順では、膵島移植のみを目的とした法的脳死判定をすることは想定されておらず、臓器移植法に則った脳死下臓器摘出のスキームに沿って行われるため、倫理的な点も含め特に問題はないと考えられる。

「重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植（大臣告示番号030）」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

福島県立医科大学附属病院から申請のあった試験実施計画書の変更について、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：重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植							
適応症：重症インスリン依存状態糖尿病							
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>1) 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血糖安定性を再獲得するために低侵襲性かつ、高い安全性をもって遂行できる組織移植医療である。</p> <p>2) 膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができています。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。さらに今後、脳死ドナー膵も用いることで、成績の改善、臓器の有効利用可能性の増大が期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>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ールが採用されている。</p> <p>(効果)</p> <p>血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">入院分</td> <td style="text-align: right;">10,382,695 円</td> </tr> <tr> <td>外来分</td> <td style="text-align: right;">2,752,538 円</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td style="text-align: right;">13,135,233 円</td> </tr> </table>		入院分	10,382,695 円	外来分	2,752,538 円	計	13,135,233 円
入院分	10,382,695 円						
外来分	2,752,538 円						
計	13,135,233 円						
申請医療機関	公立大学法人福島県立医科大学附属病院						
協力医療機関	東北大学病院 国立病院機構千葉東病院 京都大学医学部附属病院 大阪大学医学部附属病院 福岡大学病院						

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8月24日(金) 16:30～17:30
(第33回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

福島県立医科大学附属病院から申請のあった試験実施計画書の変更について、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33回高度医療評価会議資料3-2 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

福島県立医科大学附属病院からの試験実施計画書の変更に関して、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。

第 33 回高度医療評価会議

資料3-2

平成 24 年8月 24 日

高度医療 評価表 (告示番号 030)

評価委員 主担当：柴田
副担当：山口 副担当：田島 技術委員：谷川原、松山

高度医療の名称	重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナー及び脳死ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

【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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 実施体制について、今回の変更に伴う問題は特段ありません。	
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。)	

【実施体制の評価】 評価者：谷川原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 脳死ドナーも可能とするための変更については問題ありません。	
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。)	

【実施体制の評価】 評価者：松山 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 膵臓移植と脳死ドナー膵臓移植の比較検討を行っていただきたい。 膵臓移植を進めるため、医学的に膵臓移植に用いる膵臓を膵移植に利用していないことの透明性確保が求められる。</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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 患者相談等の対応は整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>			
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>			

【プロトコールの評価】 評価者：柴田 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

今回変更された点を含め申請内容は適切と考えるが、10. 有効性および安全性の評価方法に関連して一点コメントを記す。

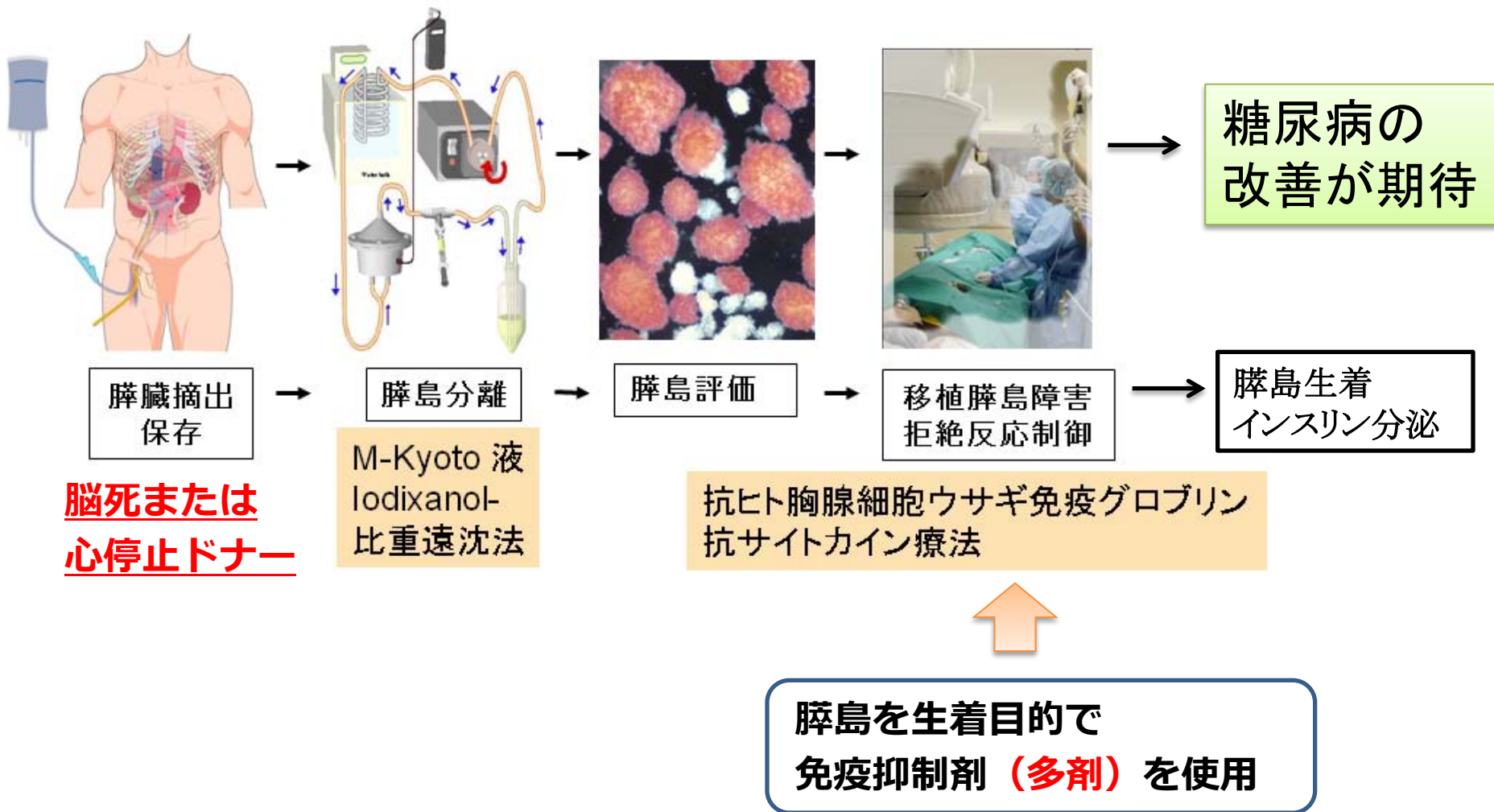
脳死ドナーからの膵島移植に関して、心停止ドナーからの膵島移植を前提として設定された期待割合 70%、および「エドモントン・プロトコール導入以前の膵島グラフト 1 年生着率」（臨床試験実施計画書より引用）を参考に定められた閾値割合 40%）で有効性評価を行うことが妥当であるか否かについては議論の余地がある。脳死ドナーからの膵島移植に関してはエドモントン・プロトコールによる海外での成績があり、それよりも強い免疫抑制効果を期待している本申請の方法の評価を行う際の閾値は、エドモントン・プロトコール導入以前の成績ではなく、エドモントン・プロトコールの成績を参考に定められるべきではないかとも考えられるためである。ただし、現在の規定であっても本申請の方法が（他の方法に比べて「より有効」と見なしうるか否かは結論が出せない可能性があるものの）少なくとも有効であることの確認は可能であることから、現在の臨床試験実施計画書の内容は許容しうると判断した。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

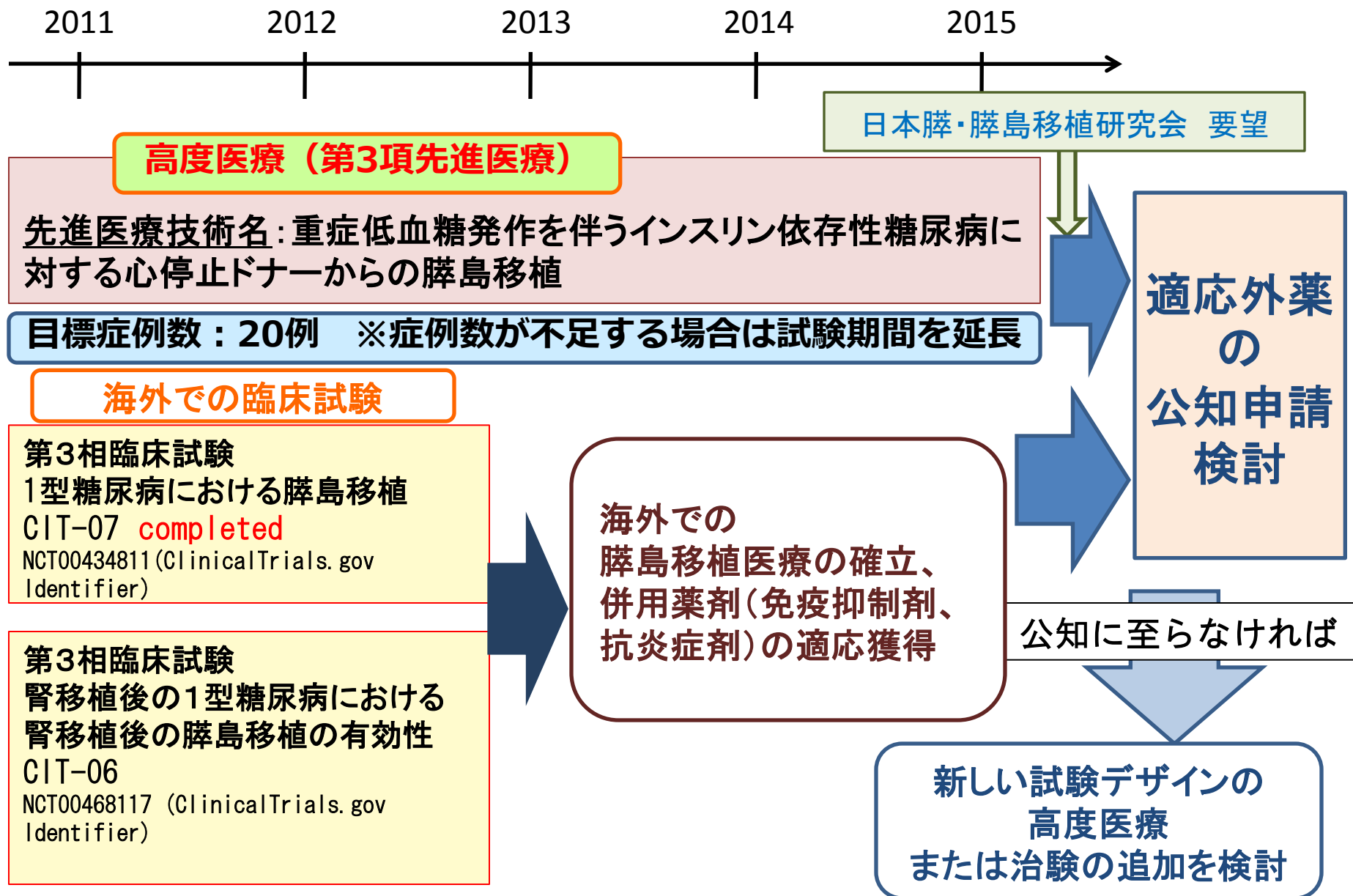
【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	20 例		予定試験期間	4 年 3 ヶ月間
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。）				

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する 脳死および心停止ドナーからの膵島移植



薬事承認申請までのロードマップ



添付文書 1

膵島移植における脳死下膵臓提供について

はじめに

本邦において死後に提供された膵臓を用いる膵島移植は全国組織である日本膵・膵島移植研究会が決めた規制に従って行われている。(臨床試験プロトコール p 9)

現在、日本膵・膵島移植研究会が決めた規制は「膵島移植実施マニュアル(第3版)」(添付資料)に記載されている。脳死ドナーからの膵臓提供においても、このマニュアルに従って膵島分離・移植がおこなわれる。コーディネーションにあたっては、組織移植コーディネーターが臓器移植コーディネーターより情報を受信し、膵島に関するコーディネーションを担当することは、脳死下提供においても心停止下提供においても変わりはない。ただし、脳死下提供においては、いくつかの留意点があるため、ここに明記する。

1. 対象となるドナーについて

膵島移植において対象となる脳死ドナーは、『「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針』に基づき脳死臓器移植を実施するためのドナーのみが想定される。

2. 移植のための脳死判定について

膵島移植だけを目的とした法的脳死判定は行われない。

また、今回のプロトコールで想定しているのは、膵臓移植のための膵臓の提供について、本人及び遺族の意思が要件を満たす場合、すなわち ① 本人が膵臓を提供する意思を書面により表示している場合で、遺族が拒まないとき、又は ② 本人が膵臓を提供する意思がないことを表示していない場合であって、遺族が膵臓の提供について書面により承諾しているときについて、膵臓が膵臓移植に医学的に適さない場合に、別途、遺族の承諾を得て膵島移植に用いるものであり、これは臓器移植法に抵触するものではない。

3. 膵島移植において脳死下膵臓提供可能な施設について

法に基づく脳死下臓器提供については、臓器移植法に関するガイドラインの第4で定める施設に限定されており、脳死下臓器提供と関連する脳死したドナーからの組織提供(膵島提供)についても、当該ガイドラインに定める施設から提供されるものである。すなわち、脳死での提供は、高度な救急治療と確実な脳死判定ができる施設(ガイドライン上の5類型)に入院している場合に限られる。

4. 脳死下提供の手順について

通常の医療行為の中で脳死とされうる状態と診断された後、脳死判定と臓器提供に関する

本人の意思がある場合、又は不明であっても御家族の承諾があれば、その後、法律に定められた脳死判定が行われ、2回目の脳死判定終了時刻が死亡時刻となり、臓器が提供される。もし、臓器摘出術が行われるまでに御家族の意思に変化が生じた場合は、中止される。

腓島移植のための脳死下腓臓提供は、原則として提供腓が腓臓移植に用いる事が不適と判断された場合に行われる。具体的には、第1回目の法的脳死判定が行われた後、①ドナー年齢が60歳以上、または②肥満度（BMI）が30以上、または③ドナーの原疾患、心肺停止時間、感染症、糖尿病の既往などの因子により臓器移植コーディネーターが斡旋に苦慮する場合に、日本臓器移植ネットワーク（JOT）より、腓臓移植メディカルコンサルタントへ、提供しうる腓の腓臓移植への利用の可否についてのコンサルトを行う。次に、メディカルコンサルタントがこれらの条件を確認し、腓臓移植への利用は不適であると判断し、御家族が腓島移植の説明を希望した場合に、JOTより組織移植ネットワークに連絡をいただく。組織移植ネットワークは日本腓・腓島移植研究会の腓島移植班事務局へ連絡をとり、組織移植コーディネーターをドナー発生施設に派遣する。組織移植コーディネーターの不在時には、腓島移植班事務局より情報を受信した腓島移植施設がコーディネーターとしての人材を派遣する。

組織移植コーディネーターが腓島（組織）提供に関する説明を行い、御家族より提供の同意を得る。基本的には法的脳死判定1回目の後に腓島提供の説明と同意を得るが、御家族の希望や時間的猶予を考慮する必要があるため、説明と承諾のタイミングは個々のケースにより異なることがある。

尚、腓島移植の場合は、以下のドナー適応基準を満たす必要がある。①ドナー年齢は原則70歳以下とし、②温阻血時間は原則として30分以内、③感染症等の除外項目は組織移植学会のガイドラインに基づき、④摘出腓保存はUW液による単純浸漬保存あるいは二層法を用いることが望ましいとする。また、⑤糖尿病（HbA1c（NGSP値）6.0%以上）を除外し、その他アルコール依存症、腓炎、腓の機能的・器質的障害を認めるものは除外する。

腓島移植のための腓臓の摘出は、今回のプロトコールにおいては、心臓、肺、肝臓など、臓器移植のための臓器摘出が終了した後に行う。

提供のプロセスについては、心停止下腓臓提供は添付文書 1-1 のフローチャートに記載する。また、脳死下腓臓提供は、添付文書 1-2 のフローチャートに記載する。

（参考）

以下の項目についての腓島移植実施マニュアル（第3版）記載部位を示す。

脳死ドナーの選定（inclusion/exclusion criteria）：腓島移植実施マニュアル（第3版） p 7

組織摘出の手技：腓島移植実施マニュアル（第3版） p 12-15

日本膵・膵島移植研究会

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植

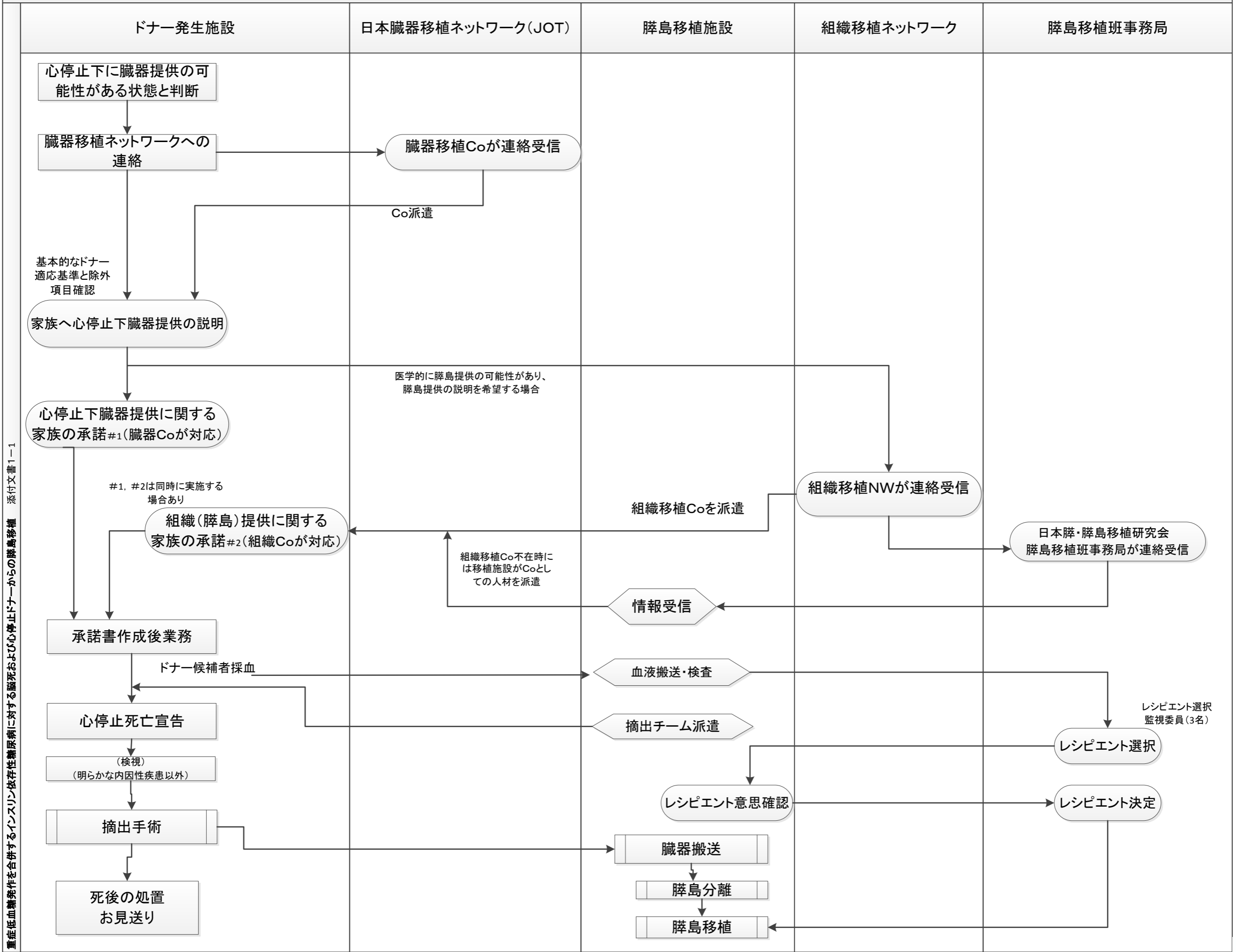
摘出組織の管理：膵島移植実施マニュアル（第3版） p 12-15

レシピエントの選定：膵島移植実施マニュアル（第3版） p 6、p 10

施設提供施設の条件：膵島移植実施マニュアル（第3版） p 4-6

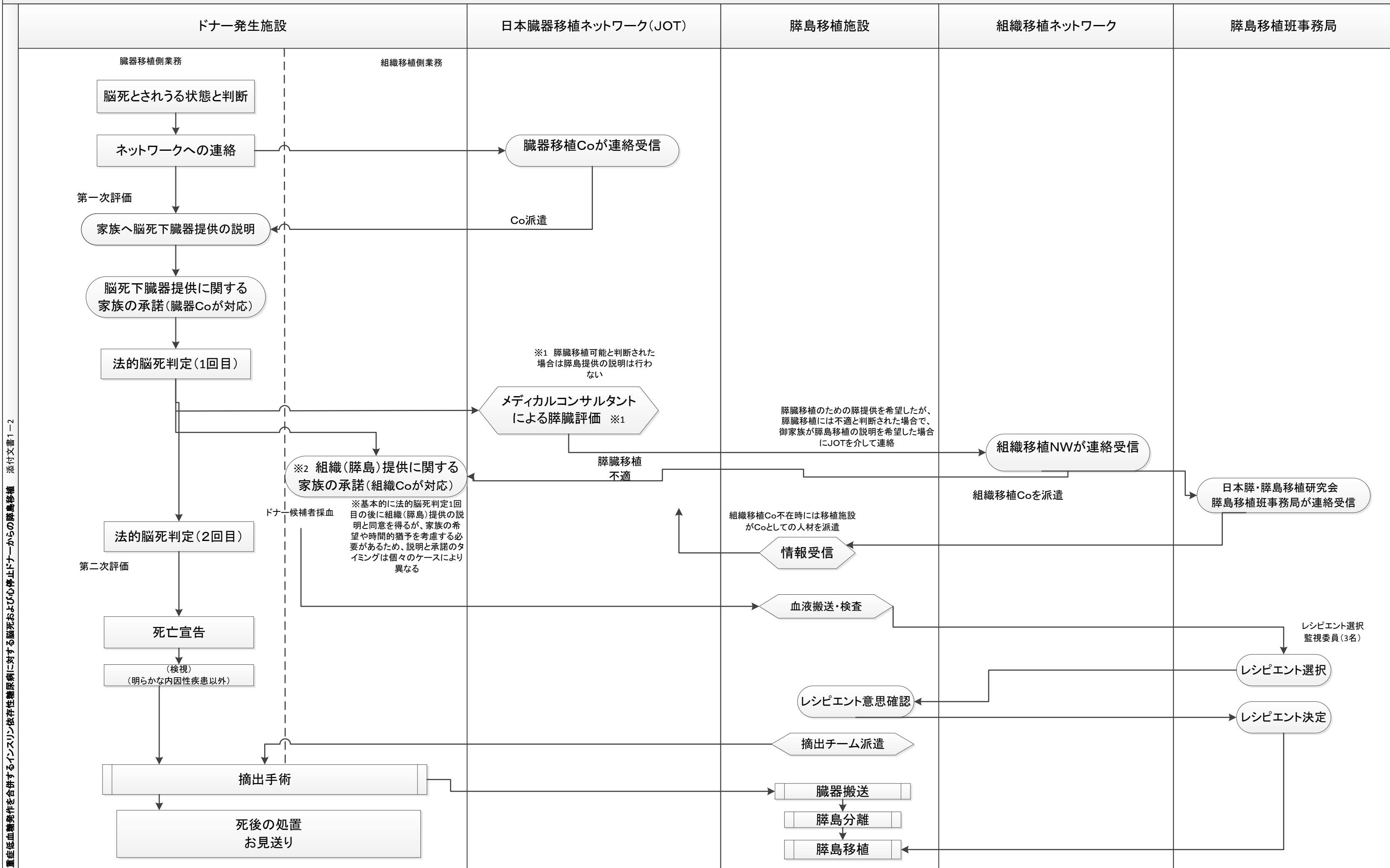
記載：日本膵・膵島移植研究会事務局

膝島移植における心停止下臓器提供のフローチャート



重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膝島移植 添付文書1-1

膵島移植における脳死下臓器提供のフローチャート



重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植 添付文書1-2

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	遠位弓部大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷における経カテーテル的ステントグラフト内挿術
適応症	遠位弓部大動脈から下行大動脈における真性大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷に該当する患者
内容	<p>(先進性)</p> <p>現在、大動脈疾患を合併する高齢者やハイリスク患者に対する低侵襲治療として、経カテーテル的ステントグラフト内挿術(以下、TEVAR)のニーズが急速に高まる中、本邦においては遠位弓部に発症する真性大動脈瘤や外傷性大動脈損傷に対して使用できる機器は存在せず、薬事承認の適用範囲外となっている。</p> <p>また、遠位弓部大動脈病変に対する TEVAR は技術的に困難な事が言われており、その一番の理由は適切な中枢側ランディングゾーンを確保することが困難な事である。頸部 3 分枝が大動脈弓部から分岐しているため、それらを温存した場合、十分な距離のランディングゾーンを確保することが難しく、また、同部位で大動脈は弓状を呈することから、ステントグラフトと患者大動脈とのフィッティングが十分でないことが多いからである。</p> <p>以上から、遠位弓部の大動脈病変に対する血管内治療においては中枢側からのエンドリーク(タイプ Ia)をいかにコントロールするかが重要で、その発生を防ぐことは良好な長期成績に繋がることが予想され、生命予後の改善が期待できる。</p> <p>(概要)</p> <p>本臨床研究は、遠位弓部大動脈から下行大動脈に形成された真性大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷症例に対する本試験機器の有効性及び安全性を評価することである。</p> <p>3 施設で総計 60 例の患者が、本試験機器を使用した TEVAR を受ける。本試験機器の有効性及び安全性については、①術前ベースライン評価、②術中評価、③退院時評価、④術後 6 ヶ月(±4 週間)、12 カ月(±4 週間)における評価を行う。</p> <p>主要評価項目は、有効性において術後 12 ヶ月間におけるエンドリークタイプ I の発生例数を収集し、安全性においては術後 12 ヶ月間における重要な有害事象発生情報を収集し、これらに基づき評価することである。</p> <p>(効果)</p> <p>現在、大動脈弓部の病変に対して十分な中枢側ランディングゾーンを確保するための一つのアプローチとして試みられているのが、頸部分枝を被覆させることで、その分のランディングゾーンを延長させる方法(debranching)である。</p> <p>しかし、この技術を駆使しても弓部大動脈における中枢側ランディングゾーンは決して十分な長さではないため、先に述べた患者大動脈とステントグラフト機器とのフィッティングの質を高め、要求されるランディングゾーンを機器の精確な留置により、しっかりと確保することがより重要となってくる。</p> <p>特に、外傷性大動脈損傷は、患者が比較的若年であることから、動脈硬化性変化を認めない正常の大動脈形態から発症することが多いため、遠位弓部大動脈の彎曲が急峻となりやすい。このような症例では、弓部大動脈の小彎側でステントグラフトがランディングせず浮いた状態となり、中枢側からのエンドリーク発生に大きく関与してくる。動脈硬化性変化が主因とされる真性大動脈瘤でも遠位弓部がその好発部位として知られるが、一部の症例では外傷性大動脈損傷同様、比較的急峻な大動脈弓部形態を呈することから同様の問題を抱えることとなる。</p> <p>この高度医療により、遠位弓部に発生する真性大動脈瘤や外傷性大動脈損傷に対する本試験機器による TEVAR の安全性・有効性が明らかとなり、現在侵襲の大きな外科治療を強いられている患者に良質な低侵襲治療を提供可能になる。さらに、今まで TEVAR の適応外であった症例の研究結果を蓄積し、今後の治療方針に役立てることができる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>先進高度医療が先進医療として認められた場合、全体の費用 1,100,000 円のうち、500,000 円を患者が負担し、差額となる 610,000 円については医学研究科の研究助成金にて負担する。</p> <p>なお、先進医療に係る費用以外は保険適用となり、通常の保険診療と同様に患者の負担となる。</p>
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「遠位弓部大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷における経カテーテル的ステントグラフト内挿術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

遠位弓部大動脈から下行大動脈における真性大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷に該当する患者で、以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録する。

選択基準：

- 1) 年齢が満 20 歳以上の患者。
- 2) 以下の条件のうち少なくとも 1 つを満たす患者。
 - 遠位弓部大動脈から下行大動脈にかけて、最大径 50 mm 以上あるいは急速な拡大傾向（5 mm/年以上）を伴う動脈瘤。
 - 嚢状動脈瘤。
 - 穿通性アテローム硬化性潰瘍（PAU）。
 - 交通事故や転落などの強い鈍的外傷により発症した外傷性大動脈損傷と診断される患者で、多発外傷が存在するなどの理由で、担当医師により経カテーテル的ステントグラフト内挿術の適応が望ましいと判断された場合。ただし、外傷の程度・全身状態から、治療の時点で少なくとも 1 年以上の生命予後が期待されること。
- 3) 中枢側及び末梢側に、ステントグラフト留置に適した直径 18～42 mm の大動脈ネックを有すること。
- 4) 腕頭動脈起始部の末梢側に近位ランディングゾーン、腹腔動脈起始部の中枢側に遠位ランディングゾーンを有すること。ランディングゾーンの長さは使用するステントグラフトの直径によって定められる。推奨される近位ランディングゾーンは、直径 22～28 mm のグラフトに対して 22 mm 以上、直径 30～38 mm では 25 mm 以上、直径 40～46 mm では 30 mm 以上とする。推奨される遠位ランディングゾーンは、直径 22～38 mm のグラフトに対して 25 mm 以上、直径 40～46 mm では 30 mm 以上とする。左鎖骨下動脈及び左総頸動脈を試験機器により被覆してもよい。この場合併施手術として、左鎖骨下動脈あるいは左総頸動脈バイパス、及び他の大動脈・分枝血管の血行再建を行うことは可能である。また、腹腔動脈は被覆してもよいが、これは同動脈が施術時にすでに閉鎖している場合のみ認められる。
- 5) 血管寸法（大動脈径、左鎖骨下動脈から腹腔動脈までの長さなど）は、本試験機器で安全に治療できる範囲であること。
- 6) デリバリーシステム [最大外径 26Fr (8.7 mm)] 挿入のために十分な血管アクセス（良好に開存した腸骨動脈又は大腿動脈）を有すること。あるいは、アクセス導管で拡張可能な腸骨動脈又は大腿動脈を有すること。
- 7) 術後 6 ヶ月、12 ヶ月時のフォローアップのための来院を遵守することに同意すること。
- 8) 患者又は患者の代諾者が術前に、同意・説明文書を理解し、署名する意思がなければならない。

除外基準：

- 1) 遠位弓部大動脈から下行大動脈に以下のいずれかの状態が認められる。
 - 著しい壁内血腫
 - 仮性動脈瘤
 - 大動脈解離（慢性／急性・B 型）
 - 病変の破裂を含む症候性動脈瘤
- 2) 中枢側ネックに、中枢側の留置部位から動脈瘤に向かって 3 mm 以上の増加を伴うテーパー状の直径拡大が認められる。又は、末梢側ネックに、末梢側の留置部位から動脈瘤に向かって 3 mm 以上の減少を伴うテーパー状の直径縮小が認められる。
- 3) 大動脈瘤又は末梢側の胸部大動脈ネック角度（大動脈彎曲半径が 15 mm 未満）が、ステントグラフトシステムの挿入に適していない。

- 4) ステントグラフト留置部位に高度の石灰化病変、若しくは多量の壁在血栓を有する患者。
- 5) 腹腔動脈の閉鎖を有する患者。
- 6) 妊娠中の患者。
- 7) 活動性消化性潰瘍を有する患者。
- 8) 結合組織疾患（マルファン症候群、エーラーズ・ダンロス症候群など）を有するか、又はその疑いのある患者。
- 9) 未治療で臨床上顕著な狭心症状を伴う冠動脈疾患を認める、あるいは予定手術日から2週間以内に冠動脈の血行再建術を受けている患者。
- 10) 低心機能症例（LVEF<30%、大動脈弁あるいは僧帽弁の高度閉鎖不全）。
- 11) 病院外での酸素療法を日常的に必要とする慢性閉塞性肺疾患（COPD）が認められる。
- 12) 血清クレアチニン値 2.5mg/dL 以上の非可逆的腎機能障害を認める、あるいは透析を受けている患者。
- 13) 活動性全身感染症及び／又は真菌性大動脈瘤を有する患者。
- 14) 予定手術日から1ヵ月以内に脳梗塞を発症している患者。
- 15) 医学的に明確な根拠（悪性腫瘍など）に基づき、余命1年未満と診断されている患者。
- 16) 他の医療機器あるいは医薬品の治験に参加している患者。
- 17) 医学的、社会的又は心理的に臨床研究に参加するのが困難であると担当医師が判断した患者。
- 18) 術後45日以内に治療が必要であるとみなされる腹部大動脈瘤（AAA）を併発している患者。
- 19) 予定手術日から6ヵ月未満に腹部大動脈瘤（AAA）治療（血管内又は外科的治療）を受けた患者。
- 20) 過去に弓部大動脈（Zone1）から下行大動脈の手術及び血管内治療（例えば、ステント、ステントグラフト）を受けた患者。本試験機器を以前に留置した人工血管やステントグラフト内に留置することはできない。
- 21) 造影剤又は本試験機器の構成部品・材料に対して治療不可能なアレルギー又は過敏性を有する患者。

予定手術日の45日以内に重要な外科手術又は内科治療のために入院していた患者。又は、留置後45日以内に他の重要な外科手術又は内科治療を受ける予定の患者〔冠動脈バイパス術（CABG）、臓器移植など〕。予定されたステントグラフト留置のための手術は除く（例えば、総頸動脈から左鎖骨下動脈へのバイパス術、左頸動脈から腋窩動脈へのバイパス術などは認められるが、頸動脈間のバイパス術は認められない。）。

評価者 構成員：北村 惣一郎 技術委員：_____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	遠位弓部大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷における 経カテーテル的ステントグラフト内挿術
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> 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 type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。【先進医療技術審査部会で再検討後、評価する】
将来の保険収 載の必要性	<input type="checkbox"/> 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;">従来製品に比して利点(強屈曲性)が認められるとするヨーロッパから の報告がある。FDAでは未承認。</div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適・条件付き適・否 (先進医療技術審査部会で、当技術の先進性について、再度審議を行って頂 きたい。その後、再審査の余地有り。) コメント (別紙参照)

「遠位弓部大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷における経カテーテル的ステントグラフト内挿術」 についての意見書

平成 25 年 2 月 14 日
構成員 北村 惣一郎

本技術は、Bolton Medical 社の「Relay NBS plus」と称する胸部大動脈ステントグラフトを用いて、先行品である同社の「Relay Plus」の一部変更申請を行うためのデータを得ることを目的に先進医療として申請されています。

① 本技術の先進性について

- 「Relay NBS plus」は、既に保険収載されているデバイスよりも留置できる範囲が広く、遠位弓部の瘤に対応が可能であるという点に先進性があるものとして申請されています。
- 一方、遠位弓部の瘤に適応を有している川澄化学社の「カワスミ najuta 胸部ステントグラフトシステム」と称するデバイスが本年 1 月に薬事承認されました。よって申請者が主張する「Relay NBS plus」の先進性が失われていることとなります。
- ただし、本件の申請は najuta の承認以前になされており、一度、高度医療評価会議の議論を経ていることも考慮すべきかと思えます。「Relay NBS plus」は、「材質」や「追従性」が既に薬事承認を得ているデバイスとは異なるという専門家の意見もあることから、本技術の先進性について今一度、先進医療技術審査部会で検討する余地があるのではないのでしょうか。
- 他にも下記のような点が気になります。
 - ・ 「Relay NBS plus」は欧米では大動脈解離も適応症となっていると聞いています。しかし本試験では大動脈解離は対象となっていないので、これで臨床研究に成功しても大動脈解離が適応症からはずれることとなりますが、これでよいのか気になるところです。大動脈解離を対象にすることも検討すべきではないのでしょうか。
 - ・ また、本技術は先行品の「Relay Plus」の一部変更申請をすることが目的となっていますので、「Relay Plus」と比較しどのような先進性があり、先進医療で臨床試験を実施することによって何を明らかにするのかをもう少し明確にする必要があるように思われます。
- 結論として、私としては、高度医療評価会議の評価時点から、状況が変化しているため、先進医療技術審査部会での再検討をお願いしたいと考えます。

② 厚生労働省への要望

- 先進医療制度は、その名の通り先進的な医療技術を対象とするものと理解しています。すでに薬事承認されている先行品があるなど、先進性が相対的に低いと考えられる技術については、先進医療ではなく企業治験によって実施されるべきものと考えますが、その線引きは必ずしも明確ではありません。厚生労働省は先進医療 B や医師主導的治験等と企業治験の相違点を早急に明確にすべきではないかと考えます。

以上

「遠位弓部大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷における経カテーテル的ステントグラフト内挿術（整理番号 047）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、高度医療評価会議で安全性・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. 先進医療の概要

先進医療の名称：遠位弓部大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷における経カテーテル的ステントグラフト内挿術	
適応症：遠位弓部大動脈から下行大動脈における真性大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷に該当する患者	
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>現在、大動脈疾患を合併する高齢者やハイリスク患者に対する低侵襲治療として、経カテーテル的ステントグラフト内挿術（以下、TEVAR）のニーズが急速に高まる一方、遠位弓部大動脈病変に対するTEVARは技術的に困難なことが言われており、その一番の理由は適切な中枢側ランディングゾーンを確保することが困難なことである。頸部3分枝が大動脈弓部から分岐しているため、それらを温存した場合十分な距離のランディングゾーンを確保することが難しく、また、同部位で大動脈は弓状を呈することから、ステントグラフトと患者大動脈とのフィッティングが十分でないことが多いからである。以上から、遠位弓部の大動脈病変に対する血管内治療においては、中枢側からのエンドリーク（タイプIa）をいかにコントロールするかが重要で、その発生を防ぐことは良好な長期成績につながる事が予想され、生命予後の改善が期待できる。</p> <p>(概要)</p> <p>現在の機器では対応困難とされる急峻な大動脈弓に発症する大動脈疾患（遠位弓部真性瘤及び外傷性大動脈損傷）への適用も含め、機器の先端から短い距離で深い屈曲に対応し大動脈小弯側へのフィッティングに優れる改良型ステントグラフトと、正確かつ安全な留置を可能にする新規デリバリーシステムによる血管内治療が本医療技術である。</p> <p>(効果)</p> <p>外傷性大動脈損傷は、患者が比較的若年であることから、動脈硬化性変化を認めない正常の大動脈形態から発症することが多いため、遠位弓部大動脈の彎曲が急峻となりやすい。このような症例では、弓部大動脈の小彎側でステントグラフトがランディングせず浮いた状態となり中枢側からのエンドリーク発生に大きく関与してくる。動脈硬化性変化が主因とされる真性大動脈瘤でも遠位弓部がその好発部位として知られるが、一部の症例では外傷性大動脈損傷同様、比較的急峻な大動脈弓部形態を呈することから同様の問題を抱えることとなる。</p> <p>この先進医療によって、遠位弓部に発生する真性大動脈瘤や外傷性大動脈損傷に対する本試験機器によるTEVARの安全性、有効性が明らかとなり、現在侵襲の大きな外科治療を強いられている患者に良質な低侵襲治療が提供可能になる。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>先進医療として認められた場合、全体の費用 1,100,000 円のうち 500,000 円を患者が負担し、差額となる 610,000 円については医学研究科の研究助成金にて負担する。なお、先進医療に係る費用以外は保険適用となり、通常の保険診療と同様に患者の負担となる。</p>	
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成24年8月24日(金) 16:30～17:45
(第33回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、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33回高度医療評価会議資料2-2 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、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 047)

評価委員 主担当：山本
副担当：一色 副担当：佐藤 技術委員：

高度医療の名称	遠位弓部大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷における経カテーテル的ステントグラフト内挿術
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	現在の機器では対応困難とされる急峻な大動脈弓に発症する大動脈疾患（遠位弓部真性瘤及び外傷性大動脈損傷）への適用も含め、機器の先端から短い距離で深い屈曲に対応し大動脈小弯側へのフィッティングに優れる改良型ステントグラフトと、正確かつ安全な留置を可能にする新規デリバリーシステムによる血管内治療が本医療技術である。 これにより、中枢側からのエンドリーク発生が抑制されれば、良好な長期成績につながる事が予想され、生命予後のさらなる改善が期待できる。

【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 ・ 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
コメント欄：特に問題ありません。	
実施条件欄：特にありません。	

【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 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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、同意文書は適切に改定された。患者相談の体制も取られている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

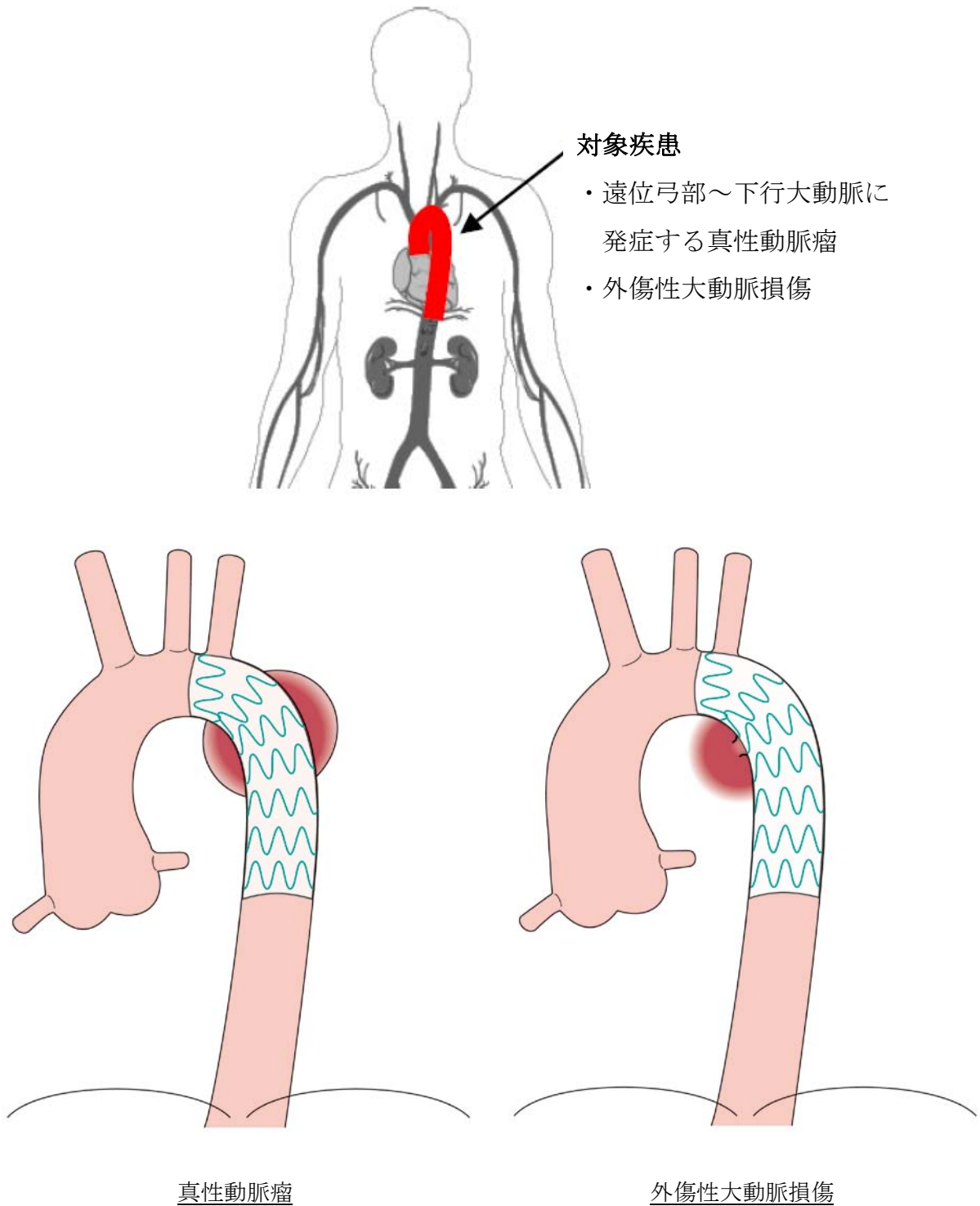
【プロトコールの評価】 評価者：山本

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 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	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 当初申請された研究計画書には、内容に不備がみられた（対象の設定、評価方法、モニタリング、研究体制等）が、指摘後適切な内容に修正された。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	60例	予定試験期間	2年間	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 当初、研究計画書および説明文書に不備な点がいくつかみられたが、指摘後いずれも適切な内容に修正された。				

真性大動脈瘤・外傷性大動脈損傷に対する経カテーテル的ステントグラフト内挿術



主に脚の付け根を4～5cm切開して、露出した動脈よりカテーテルを挿入し、病変のある部位まで運んだところで収納したステントグラフトを放出する。放出されたステントグラフトは、金属バネの力と血圧により広がり、血管内壁に張り付いた状態で固定される。病変は切除されずに残るが、ステントグラフトにより蓋をされ血流が遮断される。

薬事承認申請までのロードマップ（医療機器）

試験機器名：胸部大動脈ステントグラフト（製品名：Relay NBS Plus）

米国治験：Relay Plus

- ・ 試験機器：Relay Plus
- ・ 試験デザイン：外科治療群との比較試験
- ・ FDA申請計画：2011年10月申請
- ・ 被験者数：180例（Relay:120例、外科：60例）
- ・ 適応疾患：胸部大動脈瘤



日本：Relay Plus

米国治験データを用いて
薬事承認申請
(2012年2月)

Relay NBS Plusは Relay Plusの改良機種

欧米での現状 薬事承認：米国（無） 欧州（有）、現在進行中の臨床試験：計画中

本邦での使用経験

10例 [手技的成功：100%、退院時エンドリーク：0%、30日死亡率：0%、術後合併症：1件（脊髄虚血）]

高度医療評価：Relay NBS Plus

試験機器：Relay NBS Plus、試験デザイン：単群多施設共同試験、被験者数：60例

適応疾患：胸部大動脈瘤および外傷性大動脈損傷

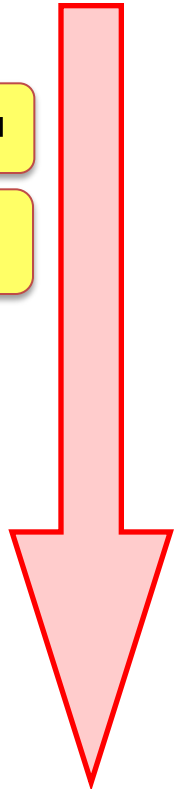
主要評価：・ 有効性：術後1年間におけるエンドリークタイプIの発生例数

- ・ 安全性：術後1年間における重要な有害事象（脳梗塞、麻痺、心筋梗塞、術中出血、呼吸不全、腎不全、創傷治癒合併症、動脈瘤・解離に関連する死亡）の発生例数

選択基準：・ 弓部大動脈から下行大動脈にかけて、最大径50mm以上あるいは急速な拡大傾向を伴う動脈瘤が認められる。その他嚢状瘤、穿通性アテローム硬化症潰瘍。

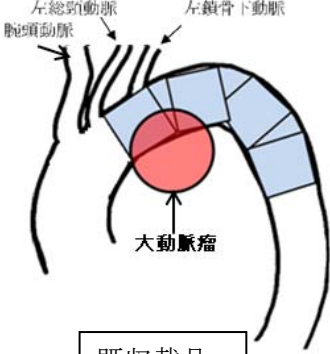
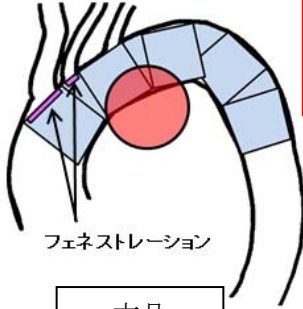

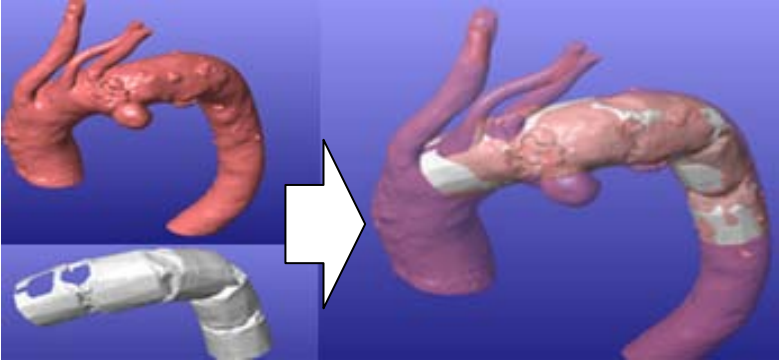
- ・ 経カテーテル的ステントグラフト内挿術が望ましいと判断される外傷性大動脈損傷。 等

除外基準：弓部大動脈から下行大動脈に著しい壁内血腫、仮性動脈瘤、急性外傷性損傷、病変の破裂を含む症候性動脈瘤が認められる。 等



Relay Plusの薬事承認後に高度医療評価データを活用し一部変更申請を検討

製品概要

1.販売名	カワシミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム
2.製造販売業者	川澄化学工業株式会社
3.使用目的	<p>本品は、以下の解剖学的要件をいずれも満たす胸部大動脈瘤の治療に使用する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。 動脈瘤の中枢側および末梢側の固定部として正常血管(瘤化していない大動脈血管)があり、以下の条件を満たすこと。 <ul style="list-style-type: none"> 左総頸動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20mm 以上であること。 (左鎖骨下動脈を閉塞しない場合は、左鎖骨下動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20mm 以上であること。) 腹腔動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20mm 以上であること。 動脈瘤の中枢側及び末梢側固定部の正常血管の直径が 20mm 以上 38mm 未満であること。
4.構造・原理	<div data-bbox="437 748 895 792" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">本品の既収載品と比較した有用性</div> <p>本品はフェネストレーション(開窓)部を有する規格がある点で既収載品と比較して新規性を有する。これにより、分枝血管(左鎖骨下動脈、左総頸動脈、腕頭動脈)に近い部位の動脈瘤に対してもステントグラフト治療が可能となる。</p> <p>また、患者の血管形状に近似した屈曲がステントグラフトの骨格に事前にセミカスタムメイドで付与されているため、屈曲した血管への良好な追従性が期待できる。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>既収載品</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>本品</p> </div> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-left: 20px;"> <p>フェネストレーション： 大動脈弓部へ留置した際 分岐血管の血流を保つ。</p> </div> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">  </div> <p>図 1:フェネストレーションを有する規格使用(例)</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div> <p>図 2:血管形状に近似した屈曲を付与したステントグラフト例(セミカスタムメイド)</p> <div data-bbox="437 1890 608 1935" style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-top: 20px;"> <p>効能・効果</p> </div> <p>本品は、あらかじめデリバリーシース内に装填されて胸部大動脈の目的血管部位(動脈瘤)に運ばれ、デリバリーシース内より放出・留置される。ステントグラフトは、規定の径まで自己拡張し血管壁に密着して、動脈瘤内への血流の浸入、圧負荷による破裂を予防し治療する。</p>

対象となる大動脈瘤の条件

本品による治療の対象となる大動脈瘤の条件は、「3.使用目的」に記載したとおりである。既収載品と本品の、治療対象となる大動脈瘤の発生部位の比較は以下の図 3 に示すとおりである(紫部の範囲内に動脈瘤が収まる場合、治療対象となる)。本品は、大動脈瘤の好発領域である、遠位弓部小弯側への適応が拡大される。

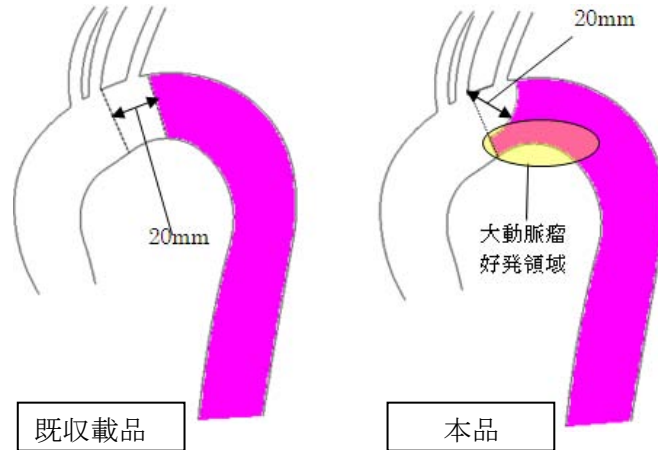


図 3: 既収載品と本品の治療対象となる大動脈瘤発生部位の比較

安全性および有効性に係る主要データ

- ・治験における総留置症例数:117 例
- ・比較対照:外科手術成績(ヒストリカルコントロールデータ)
- ・背景因子の調整:ステントグラフトと外科手術の適応に関する傾向スコアを用いたマッチングを実施。

○主要評価項目:瘤治療関連術後 12ヶ月時生存割合

	瘤治療関連術後 12ヶ月時生存割合	同等閾値
治験群	97.3%	10%
外科手術成績	96.2%	
検証結果	治験群の非劣性が示された。	

○副次的評価項目:主要合併症発生割合

	主要合併症発生割合(マッチング後)
治験群	7.5%
外科手術成績	20.8%
検証結果	治験群の優越性が示された。

○その他の主な合併症発生割合

	術後 30 日以内			術後 30 日～術後 12 ヶ月		
	全体	開窓有	開窓無	全体	開窓有	開窓無
すべての死亡	0.9% (1/117)	1.3% (1/79)	0.0% (0/38)	4.3% (5/117)	5.1% (4/79)	2.6% (1/38)
動脈瘤関連死亡	0.9% (1/117)	1.3% (1/79)	0.0% (0/38)	1.7% (2/117)	1.3% (1/79)	2.6% (1/38)
対麻痺または不全対麻痺	1.7% (2/117)	1.3% (1/79)	2.6% (1/38)	0.9% (1/117)	1.3% (1/79)	0.0% (0/38)
脳血管疾患	脳梗塞	6.0% (7/117)	7.6% (6/79)	2.6% (1/38)	0.0% (0/117)	0.0% (0/79)
	脳出血	0.0% (0/117)	0.0% (0/79)	0.0% (0/38)	3.4% (4/117)	5.1% (4/79)
瘤破裂	0.0% (0/117)	0.0% (0/79)	0.0% (0/38)	0.0% (0/117)	0.0% (0/79)	0.0% (0/38)

別紙4 (参考資料2)
25. 2. 14

先 - 1 改
23. 2. 10

参考資料
高度医療評価会議
平成23年1月25日

第3項先進医療にかかる取り下げについて

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	先進医療適用年月日	受付日(取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
2	経皮的骨形成術	有痛性悪性骨腫瘍	未承認医療機器	H15. 7. 1	H23. 1. 19	対象となる医療機器(製品名: ストライカー脊椎専用骨セメント)について、平成20年9月18日付にて薬事申請を行い、平成21年12月24日付にて薬事承認を取得し、平成22年10月1日付にて保険収載されたため	・アクリル性骨セメント製剤 (製品名: オステオボン ド コポリマー ボーンセメント) ジンマー社 (製品名: サージカルシンプレックス) 日本ストライカー	金沢大学医学部附属病院	下記※に記載する37機関
11	下肢静脈瘤血管内レーザー治療法	一次性下肢静脈瘤	未承認医療機器	H17. 2. 1	H22. 12. 20	同様の効果をもつ医療機器(製品名: ELVeSレーザー)について、平成20年5月9日付けにて薬事申請を行い、平成22年6月14日付けにて薬事承認を取得し、平成23年1月1日付にて保険収載されたため	・下肢動脈瘤レーザー治療(製品名: 医用半導体レーザー装置UDL-15) オリンパスメディカルシステムズ株式会社	高知大学医学部附属病院	医療法人社団誠馨会新東京病院

※協力医療機関

金沢大学医学部附属病院 関西医科大学附属 枚方病院 群馬大学医学部附属病院 三重大学医学部附属病院 聖路加国際病院 聖マリアンナ医科大学病院 昭和大学横浜市北部病院 医療法人愛仁会 太田総合病院 九州大学病院 鹿児島大学病院	愛知県がんセンター 中央病院 石川県立中央病院 茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター 岩手医科大学附属病院 大阪市立大学医学部附属病院 岡山大学病院 癌研有明病院 京都第一赤十字病院 高知医療センター 国立がんセンター 中央病院	四国がんセンター 静岡がんセンター 信州大学医学部附属病院 手稲溪仁会病院 栃木県立がんセンター 奈良県立医科大学附属病院 新潟県立がんセンター 新潟病院 旭川厚生病院 琉球大学医学部附属病院 徳島赤十字病院	滋賀医科大学医学部附属病院 神戸大学医学部附属病院 宮崎大学医学部附属病院 中国労災病院 国際医療センター戸山病院 福岡大学病院 国立病院機構仙台医療センター
---	---	---	---

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(抄)

(医政発 0731 第2号、薬食発 0731 第2号、保発 0731 第7号)

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

(別添) 先進医療に係る届出書等の記載要領等について

5. 先進医療の内容(概要)(様式第5号)

(1)(略)

- (2) 「内容」欄には、当該技術の内容を簡潔に記載し、先進性、概要、効果、先進医療にかかる費用(様式第3号の「患者負担について」欄、様式第6号及び様式第7-1号の「先進医療にかかる費用」欄と一致していること。)等について記載すること。

① 「先進性」

対象となる負傷、疾病又はそれらの症状(病態、発生頻度、推定患者数、標準的な診断法や治療法等)を簡潔に概説し、当該技術の優位性について、同一の目的で実施されている従来の医療技術と比較して記載すること。

平成25年3月26日

医政発0731第2号

薬食発0731第2号

保発0731第7号

平成24年7月31日

各都道府県知事 殿

地方厚生（支）局長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

日本製薬工業協会会長 殿

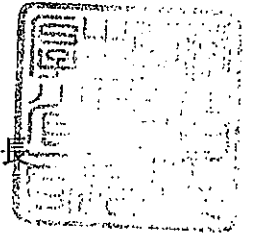
日本医療機器産業連合会会長 殿

独立行政法人国立高度専門医療研究センター理事長 殿

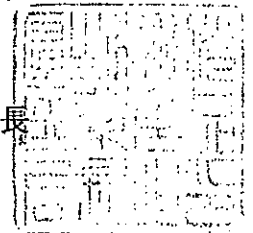
独立行政法人国立病院機構理事長 殿

文部科学省高等教育局医学教育課長 殿

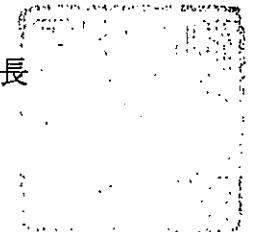
厚生労働省医政局長



厚生労働省医薬食品局長



厚生労働省保険局長



厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて

先進医療に係る実施上の留意事項や届出等の取扱いについては、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成20年3月31日保医発第0331003号。以下「先進医療通知

」という。)及び「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(平成21年3月31日医政発第0331021号。以下「高度医療通知」という。)において示しているところである。今般、これまでの先進医療専門家会議等における構成員等からの問題提起、新成長戦略(平成22年6月18日閣議決定)、規制・制度改革に係る対処方針(平成22年6月18日閣議決定)等を受けての中央社会保険医療協議会における検討結果及びこれを踏まえた先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における検討結果等を受けて、先進医療に係る実施上の留意事項や届出等の取扱いについて下記のとおりとし、平成24年10月1日より適用することとしたので、その取扱いに遺漏のないよう関係者等に対し、周知徹底を図られたい。なお、先進医療通知及び高度医療通知は、平成24年9月30日限り廃止する。

記

第1 先進医療に係る基本的な考え方

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

- 1 未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術(2又は3を除く。)
- 2 承認又は認証を受けていない(以下「未承認等」という。)医薬品又は医療機器の使用を伴う先進的な医療技術
- 3 承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器について承認又は認証事項に含まれない用法・用量、又は効能・効果、性能等(以下「適応外」という。)を目的とした使用を伴う先進的な医療技術

また、先進医療は、厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養(平成18年厚生労働省告示第495号)第1条第1号において、健康保険法(大正11年法律第70号)第63条第2項第3号に掲げる評価療養とされ、将来的な保険導入のための評価を行うものとして位置付けられており、実施保険医療機関から定期的に報告を求めることとしている。

第2 先進医療の対象となる医療技術の分類

先進医療の対象となる医療技術については、以下のとおり分類する。

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く。）
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - （1）未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - （2）未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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

1 実施上の留意事項

厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準（平成20年厚生労働省告示第129号。以下「先進医療告示」という。）第2各号に掲げる先進医療（以下「先進医療A」という。）については、以下の点に留意すること。

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

している保険医療機関以外の医療機関における経験を含めたものであること。

- ③ 倫理審査委員会については、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）第1の3(16)に規定する「倫理審査委員会」に準ずるものであること。
- ④ 遺伝カウンセリングについては、遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」に則した遺伝カウンセリングであること。

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

2 新規技術に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

新規技術について、先進医療Aとして保険診療との併用を希望する保険医療機関の開設者は、別紙1の様式第1-1号による先進医療実施届出書（厚生労働大臣あて。正本1通及び副本9通（添付書類及び添付文献を含む。））を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

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

(2) 届出書の添付書類

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

(3) 先進医療実施届出書の添付文献

① 先進医療実施届出書には、次の文献を添付すること。

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

② 添付文献に関する留意事項

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

(4) 届出書提出後の手続

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

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

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

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

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

（1）委託側医療機関による手続

委託側医療機関の開設者は、別紙2の様式第1-1号による委託側新規共同実施届出書（厚生労働大臣あて。正本1通及び副本9通（添付書類を含む。））を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

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

（2）委託側医療機関が提出する届出書の添付書類

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

ア 実施計画書

イ 同意・説明文書

ウ 医療技術の概要図（1枚程度）

エ 薬事承認又は保険収載までのロードマップ

オ 倫理審査委員会の開催要項

- ② 委託側新規共同実施施設届出書については、別紙2の様式第3号、第5

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

(3) 受託側医療機関による手続

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

(4) 受託側医療機関が提出する届出書の添付書類

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

(5) 届出書提出後の手続

① 提出された新規共同実施の医療技術については、先進医療会議において科学的評価を行うこととし、その結果（「適」、「不適」）について通知された地方厚生（支）局長は、届出書を提出した委託側医療機関及び受託側医療機関にその結果を速やかに通知すること。

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

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

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

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

5 既評価技術の実施に係る手続

(1) 既評価技術施設届出書の提出

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

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

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

(2) 届出書の添付書類

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

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

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

(3) 届出書提出後の手続

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

6 届出書の取下げに係る手続

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

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

7 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

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

て、変更する旨の届出を前記5に準じて行うこと。

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

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

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

8 先進医療の実績報告等

(1) 定期報告

当該年6月30日までに先進医療を実施している保険医療機関を対象とし、前年の7月1日から当該年6月30日までの間に行った先進医療の実績について、別紙7の様式第1号を用いて、当該年8月末までに地方厚生（支）局長に報告すること。

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

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

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

（2） 先進医療ごとの施設基準に基づく実績報告

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

（3） 安全性報告

先進医療の実施に伴う重篤な有害事象及び不具合（以下「重篤な有害事象等」という。）により、次に掲げる症例（①又は②に掲げる症例に該当の適否の判断に迷う場合を含む。）が発生したものについては、それぞれ①又は②に掲げる期日までに別紙7の様式第2号により地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告すること。

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

② 次に掲げる症例（①に掲げるものを除く。）であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より15日以内に届け出ること。

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

イ 日常生活に支障をきたす程度の永続的または顕著な障害・機能不全に陥る症例（先天異常を来すもの、機器の不具合を含む）

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの

、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例（例：集中治療を要する症例等）

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合にあっても、報告すること。

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

先進医療を実施している保険医療機関は、国内外を問わず、自ら実施する先進医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係わる危険情報（以下「健康危険情報」という。）の収集に努め、健康危険情報を把握した場合は、別紙7の様式第3号により、直ちに地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告すること。

9 先進医療の取消しに係る手続

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

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

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

11 その他

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

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

1 実施上の留意事項

先進医療告示第3各号に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）につ

いては、以下の点に留意すること。

(1) 取り扱う医療技術は、第2の3又は4に掲げるものであること。

(2) 次の①から⑤までの要件を満たす保険医療機関において実施すること。

① 医療法（昭和23年法律第205号）第4条の2に規定する特定機能病院又はその他実施に当たり必要な次のア及びイの体制を有する保険医療機関であること。なお、その具体的な内容については、先進医療会議において、医療技術ごとに要件を設定する。

ア 緊急時の対応が可能な体制を有すること。

イ 医療安全対策に必要な体制を有すること。

② 臨床研究に関する倫理指針に適合する実施体制を有すること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術等については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）に適合する実施体制を有する等、医療技術に応じた指針に適合する実施体制を有すること。

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

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

⑤ 臨床研究のデータの信頼性確保のため、次の体制の確保に努めていること。

ア データマネジメント体制

イ 多施設共同研究を行う場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等

(3) 次の①及び②の要件を満たす医療技術であること。なお、試験計画（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。）については、過去の使用実績等における有効性及び安全性に関する知見に応じて、予定試験期間、予定症例数、モニタリング体制、実施方法、文書の保存期間等を設定すること。

① 国内外の使用実績、有用性を示す文献等の科学的な根拠に基づき、有効性及び安全性の確保が期待できる医療技術であること。

② 試験計画が、次の内容をすべて満たすこと。

ア 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。データの信頼性については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。）等を参考にすること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術等については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に適合していること等、医療技術に応じた指針に適合していること。

- イ 万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、重篤な有害事象等の可能性、費用等について、事前に患者及びその家族に説明し文書により同意を得ること。
- ウ 実施責任医師を明示すること。また、当該実施責任医師の下に、実施する医師が管理されていること。
- エ 有効性及び安全性が客観的に確認でき、医療機関内の倫理審査委員会等において認められた試験計画であること。
- オ 多施設共同研究の場合は、先進医療Bに係る協力を行う医療機関（以下「協力医療機関」という。）の実施責任医師の氏名、所属科及び役職についても明示されていること。

2 新規技術に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

新規技術について、先進医療Bとして保険診療との併用を希望する保険医療機関（以下「申請医療機関」という。）の開設者は、別紙1の様式第1-1号による先進医療実施届出書（正本1通及び副本9通（添付書類を含む。以下同じ。））を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

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

(2) 届出書の添付書類

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

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

(3) 届出書提出後の手続

- ① 提出された新規技術については、先進医療会議において科学的評価を行うこととし、その結果（「適」、「不適」）について通知された地方厚生（支）局長は、厚生労働省保険局医療課から送付される届出書の正本をも

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

3 既評価技術の実施に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

既評価技術について保険診療との併用を希望する保険医療機関の開設者は、別紙1の様式第1-1号による先進医療実施届出書（正本1通及び副本9通（添付書類を含む。））を、申請医療機関の開設者に提出し、当該申請医療機関の開設者は、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

(2) 届出書の添付書類

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

(3) 届出書提出後の手続

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

4 届出書の取下げに係る手続

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

号（添付書類を含む。）を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

5 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

既に届出書が受理されている保険医療機関において、届け出ている事項に変更が生じた場合には、別紙6の様式第1号（添付書類を含む。）を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

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

- (1) 先進医療の実施責任者
- (2) 先進医療に係る費用

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

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

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

7 先進医療の定期・総括報告、立ち入り調査等

(1) 実績の公表

先進医療Bを実施している医療機関（以下「実施医療機関」という。）は、先進医療Bに係る実施状況等について公表すること。なお、厚生労働科学研究の募集要項（計画の公表）、臨床研究に関する倫理指針の実績の公表方法を準用すること。

(2) 定期報告

定期報告については、第3の8の(1)の例によること。

(3) 実績報告

先進医療会議等において承認された試験期間中に実績報告を求められた技術については、求められた試験期間又は症例数に達した場合、速やかに厚生労働省医政局長を経由して厚生労働大臣に報告すること。

(4) 総括報告

先進医療会議において承認された試験期間若しくは症例登録が終了した場合又は試験期間若しくは症例登録が終了していない場合でも、試験を終了する場合には、別紙7の様式第1号を厚生労働省医政局長を経由して厚生労働大臣に報告すること。

ただし、平成24年9月30日時点で、先進医療告示第3各号に掲げる先進医療として実施しているものについては、この限りではない。

(5) 安全性報告

安全性報告については、第3の8の(3)の例によること。

(6) 健康危険情報に関する報告

健康危険情報に関する報告については、第3の8の(4)の例によること。

(7) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

第2の2又は3に該当する先進医療に係る医薬品・医療機器について、企業から薬事法に基づく申請等が行われた場合は、厚生労働省医政局長及び厚生労働省保険局長に報告すること。

(8) 立入調査

実施医療機関は、試験実施中の試験実施計画書、症例記録の確認、臨床研究に関する倫理指針に規定する要件への適合状況の確認等のため、厚生労働省が事前の通告なく行う立入調査等に応じること。

(9) 説明責任

実施医療機関は、先進医療Bの個別の医療技術に関する説明責任は、実施医療機関にあるものとし、当該実施医療機関の開設者は、適切に説明責任を果たせるよう、予め、十分な検討を行い、必要な措置を講ずること。

(10) その他

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

8 先進医療技術審査部会による技術的妥当性、試験実施計画等の審査等

先進医療Bに係る新規技術の審査、協力医療機関の追加又は総括報告書等の評

価については、先進医療会議の先進医療技術審査部会において技術的妥当性、試験実施計画等を審査し、その結果を先進医療会議に報告する。また、当該技術的妥当性、試験実施計画等の審査については、評価対象技術の安全性等に鑑み先進医療会議が認めた場合には、高度の知見を有する外部機関に評価を行わせることができる。なお、外部機関における評価の実施については、その具体的なあり方を厚生労働省において検討し、その結論を得てから、行うこととする。

9 実施後の取扱い

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

なお、先進医療会議等における検討の結果、当該先進医療Bの実施が不相当と判断された場合には、先進医療告示から取り消すものとする。

10 取消しに係る手続

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

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

関係する法令又は指針の遵守の下で行われた当該施設において数例以上の臨床使用実績があること及びその1症例ごとに十分な検討がなされていることが必要である。

ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。

12 その他

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

第5 先進医療実施届出書の提出に係る留意事項

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

第6 医薬品及び医療機器の入手等

未承認等若しくは適応外の医薬品又は医療機器の入手については、「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」（平成22年3月31日付薬食発0331第7号）及び「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成23年3月31日付薬食監麻発0331第7号）の考え方にに基づき、適切に行うこと。

第7 先進医療による成果の活用

- 1 治験に先立って実施される未承認医薬品や再生医療、個別化医療に係る先進医療の成果については、薬事戦略相談を活用することにより、薬事承認申請の効率化を可能とする。
- 2 適応外薬に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、効能追加に係る薬事承認申請の効率化を可能とする。
- 3 未承認又は適応外医療機器に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、薬事承認申請の効率化を可能とする。なお、薬事戦略相談を活用することも可能である。

第8 既評価技術の再評価

先進医療については、診療報酬改定、所定の評価期間等の終了に合わせて、その有効性、安全性等を評価するとともに、薬事承認の状況等を踏まえ、必要に応じて保険導入、先進医療告示からの取消等（試験実施計画書の変更を含む。）の検討を行う。

なお、薬事法の対象とならない再生医療、細胞医療等の技術についても、社会的妥当性等に留意しつつ、保険収載の必要性を検討する。

第9 経過措置

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

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