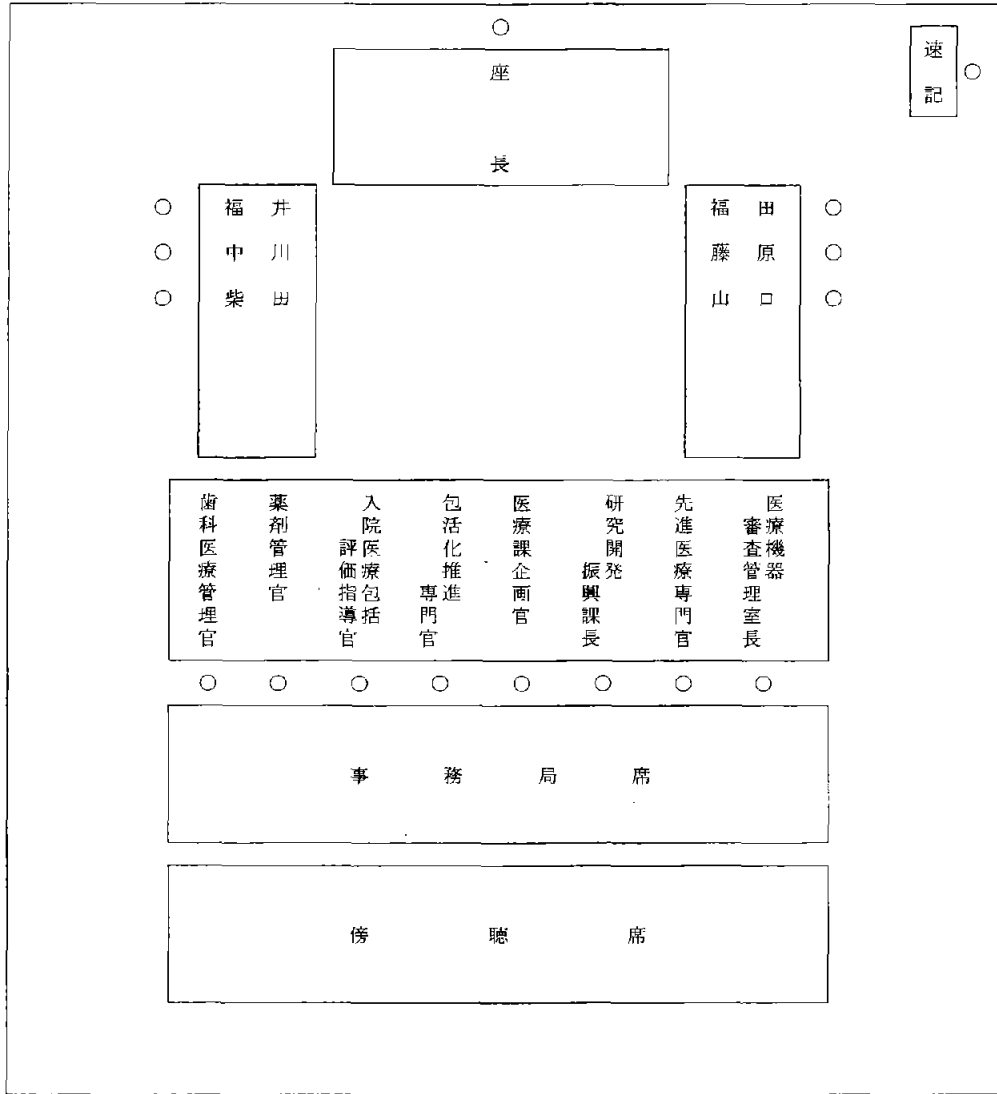


第 5 回 先進医療会議 座席表

(日時) 平成25年4月19日(金) 16:00~
 (場所) 中央合同庁舎第5号館 専用第21会議室(17階)



第5回 先進医療会議 議事次第

日時：平成25年4月19日(金)
 16時00分~
 会場：中央合同庁舎5号館
 専用第21会議室(17階)

議 題

- 1 新規技術(2月受理分)の先進医療A又は先進医療Bへの振り分け結果について
 (先-1) (別紙1) (別紙2)

- 2 先進医療Bに係る新規技術の科学的評価等について
 (先-2) (別紙3)

- 3 その他
 (先-3)

先進医療会議構成員（本会議）

氏名	役職	分野
五十嵐 隆	国立成育医療センター総長	小児科
○ 北村 惣一郎	国立循環器病研究センター名誉総長	心臓血管外科
◎ 猿田 孝男	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
中川 俊男	新さっぽろ脳神経外科病院理事・院長	治験
福井 次矢	聖路加国際病院院長	総合内科
福田 敬	国立保健医療科学院研究情報支援研究センター上席主任研究官	医療経済
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
山口 俊晴	がん研究会有明病院副院長	消化器外科
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	奥羽大学長	歯科
瀧美 義仁	ライフ・エクステンション研究所付属永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長	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

高橋 政代	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー	眼科
田上 順次	東京医科歯科大学大学院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理学教授	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 医学倫理研究室長	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実現拠点ネットワークプログラム開発支援室長	再生医療
宮澤 幸久	帝京大学医療技術学部臨床検査学科長	臨床病理
村田 満	慶應義塾大学医学部臨床検査医学教授	臨床検査
山口 芳裕	杏林大学医学部救急医学	救急
山田 芳嗣	東京大学大学院医学系研究科麻酔学教授	麻酔科

○ 出席者

先進医療の内容 (概要)

先 - 1
25. 4. 19

先進医療の新規届出技術について
(届出状況/2月受理分)

● 2月受理分の新規届出技術は、厚生省の了承を得て先進医療会連の構成員全員に書面にて確認を行い、以下のとおり振り分けとしました。
● なお、当該技術については、平成25年3月26日の先進医療技術審査部会において審査が行われました。

受理番号	先進医療A又はBへの振り分け結果	技術名	主治症等	先進医療の内容	医薬品、医療機器情報	保険給付されない費用※2 (先進医療に係る費用)	保険給付される費用※3 (保険外併用療養費)	保険外併用療養費分 (保険一帯負担金)	受理日 ※4
008	先進医療B	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンの併用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	別紙1-1	別紙1-2	58万円 (うち、3275千円は企業より集 資)	228万3千円	97万7千円	H25.1.28
009	先進医療B	腎臓性骨髄質を用いた患者の骨密度低下による骨折予防	腎臓性骨髄質を用いた患者の骨密度低下による骨折予防	別紙2-1	別紙2-2	278千円 (うち、1万8千円は企業より集 資)	87万3千円	37万4千円	H25.1.31

※1 医薬品類は事前に自己負担を求めることができる。
※2 先進医療A又はBとして申請届出期間が記載された薬品は、先進医療A又はBとして申請届出期間が記載された薬品として申請届出期間が記載されている。
※3 原則として21日以内に受理した場合は振り分けとして処理している。

【備考】

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

1

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の併用療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

適応症：特発性肺線維症の急性増悪

内容：
(先進性)

予後不良の呼吸器難病である特発性間質性肺炎、特に特発性肺線維症(IPF)はしばしば急性増悪を発症し、致死的な転帰をとる。IPFの急性増悪に対して、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が用いられているが、これまでの海外からの報告では、発症3ヶ月後の死亡率が90%以上との極めて予後不良であり、新たな治療法の確立が望まれている。

一方、近年になり、IPFをはじめとする特発性間質性肺炎や膠原病肺の急性増悪病態に対して、エンドトキシン除去向け血液浄化器として開発されたポリミキシンB固定化繊維カラム(PMX)による血液浄化療法の有効性が報告されてきている。

厚生労働科学研究による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(平成20年～平成22年)」においても、後ろ向き追跡による臨床データのみからの解析ではあるが、PMX療法による肺酸化能の改善、P/F比の改善、IPF急性増悪73症例の3ヶ月後の生存率34.4%(死亡率65.6%)等の結果が報告されている。

本申請では、IPFを含む間質性肺炎の急性増悪病態に対する有用性が示唆されて来たPMX療法について、その有効性及び安全性をさらに評価するための多施設による前向き試験として、まずは、日本医科大学および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて、探索的に有効性及び安全性を少数症例において検討するものである。

(概要)

本研究に組み入れた全ての患者に対し、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、トレミキシンの併用療法を施行する。PMX療法は、抗凝固剤(ナファモスタットメシル酸塩 30mg/時)投与下で、流量60～100mL/分、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)を使用することとし、PMX療法終了後12週間まで経過観察する。

安全性を評価すると同時に、有効性としては、短期的(PMX療法終了1週間後まで)には肺酸化能(P/F比およびAaDO₂)の改善を、中期的(PMX療法開始後4週間及び12週間後)の生存率を観察する。

(効果)

PMX療法が効果を示す場合には、肺酸化能改善による呼吸状態の改善が短期効果としては期待され、その結果として、人工呼吸器使用期間の短縮による患者のQOL向上、そして、急性増悪に対する生命予後の向上へとつながることが期待される。

(先進医療に係る費用)

本治療でPMXを3本使用した場合の総費用は3,830,340円と算定される。このうち、患者負担分は1,221,592円であり、先進医療部分の費用は244,000円(1回分)である。PMXカラムは機器提供会社より無償提供されるので費用は含まれない。

1

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

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

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
血液浄化装置	東レ株式会社 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2-1-1 TEL:03(3245)5144	TR-55X	21200BZZ00493000	体外血液循環による血液浄化、例えば、（持続的）血液ろ過、血液透析、限外ろ過、腹水ろ過濃縮、血液ろ過透析、血液吸着、血漿吸着、血漿交換、血漿二重ろ過などの血液浄化療法における各ポンプの流量制御ならびに監視を行うことを目的とする装置。	適応内
血液浄化装置	JUNYEN MEDICAL 株式会社 〒355-0002 埼玉県東松山市大字東平1817番地10 TEL:0493-39-2030	JUN505	21200BZZ00493000	体外血液循環による血液浄化、例えば、（持続的）血液ろ過、血液透析、限外ろ過、腹水ろ過濃縮、血液ろ過透析、血液吸着、血漿吸着、血漿交換、血漿二重ろ過などの血液浄化療法における各ポンプの流量制御ならびに監視を行うことを目的とする装置。	適応内

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器、トレミキシン	東レ株式会社 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2-1-1 TEL:03(3245)5144	PMX-20R	20500BZZ00926000	本品は、エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者に対して治療を行い、病態の改善を図るものである。重症病態とは次の条件の2つ以上を満たすものを指す。 ・体温 >38℃または<36℃ ・心拍数 >90回/分 ・呼吸数 >20回/分 または PaCO ₂ <4.3kPa(32torr) ・白血球数 >12,000/mm ³ 、<4,000/mm ³ または10%以上の核状核好中球を含む場合	適応外

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
トレミキシン	なし

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用等方法

PMX 施行のブラッドアクセスとして主に患者の大腿静脈や内頸静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入する。血液ポンプを用いて流量を 60~100ml/分で直接血液灌流を行う。PMX 施行時の抗凝固剤として、ナファモスタットメシレートを用いる。

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

薬事承認はない。

ただし、重症敗血症と対象とした治験（第Ⅲ相）を実施中。 Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion (PMX) for Septic Shock (EUPHRATES) NCT01046669

欧州での薬事承認の状況

C Eマーク取得済み。

イタリア、スペインで販売中。フランスでは臨床試験実施中。 Effects of Hemoperfusion With a Polymyxin B Membrane in Peritonitis With Septic Shock (ABDO-MIX) NCT01222663

先進医療の内容 (概要)

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

適応症：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

内容：
(先進性)
造影剤腎症に対する治療は、軽症腎障害に対する生理食塩水の術前、術後の輸液治療以外には、多くの治療方法が検討されてきたが、明らかな有効な治療方法は示されていない。特に中等度以上の腎障害を有する症例に対しては、唯一、Marenzi らが New Engl J Medicine に、術前、術後の continuous hemofiltration (CHF)治療が有効であると報告した。その追試試験で、特に術前の CHF が有効であることが示された。このリーナルガードの発想は腎臓内の灌流を術前から増加させて造影剤を早く洗い流し、自動的に輸液を調節して体液バランスも保つという人体の仕組みをうまく生かした方法である。

(概要)
使用方法等：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、250mlの生理食塩水をボラスで輸液する。なお左室駆出率が40%以下の症例では、生理食塩水のボラス投与量を150mlに減量する。左室駆出率が30%以下の症例は適応外。30分以上の後、排尿が<300ml/時ならばフロセミドを0.25mg/Kg 静脈投与する。フロセミド投与約1時間後、排尿が>300ml/時になったら、カテーテル治療を開始する。最後の造影剤注入から4時間はリーナルガードによる輸液排尿バランスシステムを稼働させ終了となる。

(効果)
既存の生理食塩水投与などの治療法と比較して、約半分に造影剤腎症発症を防止し、術後の院内透析治療、死亡などの急性期合併症を抑制する。また慢性期の腎機能障害の進行、透析導入の抑制が期待される。

(先進医療にかかる費用)
輸液などディスプレイセット (18,000円) は、当院委任研究費にてこれを購う。
リーナルガード機器本体 (10,000円) は無償貸与のため、患者負担は生じない。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称
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

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器 (未承認又は適応外のものから記載すること。)

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号 (16桁)	薬事法承認又は認証上の適応 (注1)	薬事法上の適応外使用の該当 (注2)
リーナルガード	P L C メディカルシステムズ	FML000X	無し	無し	無し

②使用する医療材料 (ディスプレイ) 及び医薬品 (未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号 (16桁)	薬事法承認又は認証上の適応 (注1)	薬事法上の適応外使用の該当 (注2)
リーナルガードセット	P L C メディカルシステムズ	滅菌 済み 1回 使用	無し	無し	無し

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
該当せず	該当せず

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

血管形成術開始前に 250cc のボラス輸液を施し導尿カテーテルをリーナルガードの尿バッグにつなぐ。フロセミドを静脈注射し、本体ディスプレイに時間尿が 300cc になったことが表示されたら血管形成術を開始する。術中、術後4時間はシステムを稼働させ、必要に応じて輸液バッグや尿バッグを交換する。術後4時間以上経過したらシステムを停止し、輸液ライン、導尿カテーテルを抜く。

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。
 注2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

無し、PMA (premarket approval) 申請用臨床試験 (CIN-RG) の初回例が2012年1月に実施された

欧州での薬事承認の状況

CEマーク有り(2007年12月)(添付3)

先-2
25.4.19

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に
対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用 ^{※1} (「先進医療」に係る費用)	保険給付される費用 ^{※2} (「保険外併用医薬品」)	保険外併用医薬品分に係る一部負担金	事前評価		その他(事務的対応等)
							担当部員(敬称略)	総評	
040	食道癌術後補助療法に用いる生分解性スチレン-PEG共重合体を用いた食道癌術後補助療法	食道癌術後補助療法後の腫瘍増大抑制等	bioresorbable stent (ESD-stent) 株式会社ハイテック・メディカル・デバイス	19万5千円 (患者負担:1万2千円) (病院負担分:8万3千円) (研究費負担:10万円)	16万6千円	7万1千円	山口 敬博	適	別紙3

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

- 先進医療A
1. 承認済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、当該医療技術の適用による人体の影響が極めて小さいもの
(1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
(2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
3. 承認済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. 承認済の医薬品若しくは医療機器の使用又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、薬理機構、技術的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。

(別添様式第3-1号)

高度医療の名称	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術
適応症	
食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄	
内容	<p>(先進性)</p> <p>本治療の特徴は、1) 1回のBD-stent留置術による難治性良性狭窄の改善状態がEBDと比較して長く続くこと、2) BD-stentを用いることで、抜去時合併症の発生が想定されないことが挙げられる。EBDを5回以上行っても拡張が改善されない難治性食道良性狭窄患者にとって、長期間・繰り返し行う治療や食事通過障害症状の継続は身体的・精神的・経済的苦痛を伴うものである。本治療はこれらを改善しうる有用な治療であると期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>BD-stentは外科吸収系で使用されるpolydioxanoneを素材としており、polydioxanoneが加水分解反応することにより、留置後約1.5-3か月程度でステント構造が分解・吸収されるという特性を持つ。BD-stentの長さは60、80、100mmの3種類があり、狭窄に応じたステントを選択する。ステント留置術は、付属のデリバリーステントを用いて内視鏡的に行う。狭窄が強くデリバリーデバイスが通過しないと予測される場合、留置前にデリバリーデバイスが通過するための拡張処置として、ステント留置前にEBD、プジーもしくはradial incision and cutting (RIC)を行ってもよい。</p> <p>(効果)</p> <p>2010年に食道消化性狭窄・術後狭窄21名に対する臨床試験(BEST study)が報告されている。有効性としては、9/20名(45%)においてdysphagia free(固形の食事摂取可能)が達成された。また、症状が再燃した患者においても、症状再燃までの期間は19±4週とその無症状期間は長く、かつ再燃後のEBD回数の頻度は有意に減少したという結果であった。また、他の文献では、小規模なstudyであるが、有効性は約6か月で6/18名(33%)と報告されている。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>本試験では、BD-stent留置術が先進医療であり、その実費(12,036円)が患者負担となる。ただし、BD-stentは株式会社バイオラックスメディカルから無償提供されるため、患者の費用負担は発生しない。</p> <p>その他の入院・検査等の費用は保険外併用療養費として保険給付され、通常診療と同様の自己負担が生じる。</p>
申請医療機関	国立がん研究センター東病院
協力医療機関	なし

【別添】「食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術」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

適格基準

- 食道癌に対する、食道切除術、内視鏡治療、放射線治療または化学放射線療法後に根治切除もしくは完全寛解が確認され、再発が認められていない。
- 以下のすべてを満たす、食道良性狭窄が認められる。
 - dysphagia score ≥ 2
 - 汎用内視鏡(先端径9-11mm)が狭窄部を通過しない
 - 内視鏡的に悪性所見がない
 - 狭窄部位の生検にて、病理組織学的に悪性でないことが確認された
- 以下のいずれかもしくは両方を満たす、難治性狭窄である
 - EBD もしくはプジーを合計5回以上で狭窄が改善しない
 - 1回以上のRICで狭窄が改善しない。
- 以下をすべて満たし、安全にステントが留置できると考えられる
 - 狭窄部に、瘻孔がない
 - 食道入口部から狭窄までが8cm以上である
 - 狭窄長が8cm以下である
- 登録時の年齢が20歳以上である
- PS(ECOG)が0~2である。
- 以下のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は登録前28日以内の最新の検査値を用いる。)
 - 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
 - ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$ (登録に用いた採血日前14日以内に輸血なし)
 - 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - AST $\leq 100\text{IU/L}$
 - ALT $\leq 100\text{IU/L}$
 - 総ビリルビン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
- 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

除外規準

- BD-stent留置術前に拡張処置(EBD、プジーまたはRIC)を行っても、デリバリーデバイス(径9.4mm:28F)が通過しないと予想される
- 全身的治疗を要する感染症を有する。
- 同時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ(上皮内癌)、粘膜内癌相当の病変もしくは無治療で経過観察中の前立腺癌は含まない。
- 登録時点で食道癌に対する最終の放射線照射日が6か月以内である。
- 狭窄部周囲にヨード不染帯を有する、もしくは食道全体に多発ヨード不染帯を有している。
- モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬を使用している。

- 7) 抗血栓療法を必要とし、治療薬の休止が困難である。
- 8) 嚥下機能が著しく低下している、もしくは廃絶している。
(脳梗塞後遺症や咽喉食塊出後などによる嚥下機能低下・廃絶など)
- 9) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
- 10) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている
- 11) その他、研究責任/分担医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した患者

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 機成員: 山口 俊晴 技術委員:

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術
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: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 安全性の確認と、トラブルが起きたとき対応について検証が必要と考える。 </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: 保険収載により患者負担の軽減、医療費の節減が期待できる。 安全性の確認、トラブルへの対応など確保されれば、広く普及する可能性があると考えられる。

平成 25 年 3 月 8 日

「食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術 (整理番号 003)」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

国立がん研究センター東病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・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：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術
適応症：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄（従来の治療法に抵抗性を有するもので、内視鏡的に悪性所見がなく、かつ、病理学的見地から悪性ではないもの）
内容： （先進性） 食道留置ステントについては、すでに金属ステントが薬事承認されているが、金属ステントは、長期間留置すると穿孔を起こすため、適応は悪性腫瘍による狭窄に限られていた。 良性の食道狭窄に対しては、従来は、バルーン拡張術（EBD）またはブジーが行われてきたが、難治性の狭窄（一般的には、EBDを5回行っても改善がみられないもの）については、有効な治療法の実用化が希求されていた。 本治療法は、難治性狭窄に対して、数ヶ月で吸収される生分解性ステント（BD-stent）を留置するもので、その特徴として、1) 1回のBD-stent留置術による難治性良性狭窄の改善状態がEBDと比較して長く続くこと、2) BD-stentを用いることで、留置による穿孔のリスクが小さく、抜去時合併症の発生が想定されないことが挙げられる。 （概要） BD-stent は外科吸収糸で使用される polydioxanone を素材としており、polydioxanone が加水分解反応することにより、留置後約 1.5-3 か月程度でステント構造が分解・吸収されるという特性を持つ。BD-stent の長さは 60、80、100mm の 3 種類があり、狭窄に応じたステントを選択する。ステント留置術は、付属のデリバリーステントを用いて内視鏡的に行う。狭窄が強くデリバリーデバイスが通過しないと予測される場合、留置前にデリバリーデバイスが通過するための拡張処置として、ステント留置前に EBD、ブジーもしくは radial incision and cutting (RIC) を行ってもよい。 （効果） 2010年に食道消化性狭窄・術後狭窄21名に対する臨床試験（BEST study）が報告されている。有効性としては、9/20名（45%）においてdysphagia free（固形の食事摂取可能）が達成された。また、症状が再燃した患者においても、症状再燃までの期間は19±4週とその無症状期間は長く、かつ再燃後のEBD回数の頻度は有意に減少したという結果であった。また、他の文献では、小規模なstudyであるが、有効性は約5か月で6/18名（33%）と報告されている。

（先進医療に係る費用）

本試験では、BD-stent 留置術が先進医療であり、その実費（12,036 円）が患者負担となる。ただし、BD-stent は株式会社パイオラックスメディカルから無償提供されるため、実費に BD-stent の費用は含まれない。
その他の入院・検査等の費用は保険外併用療養費として保険給付され、通常診療と同様の自己負担が生じる。

申請医療機関	国立がん研究センター東病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 24 年 12 月 18 日(水) 16:30~17:50
(第 2 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立がん研究センター東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 2 回先進医療技術審査部会資料 3-10 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙 2）先進医療 B003 に対する第 2 回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立がん研究センター東病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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先進医療として妥当であると判断した。

第2回先進医療技術審査部会	資料3-10
平成24年12月18日	

第2回先進医療技術審査部会	資料3-10
平成24年12月18日	

先進医療B 実施計画等評価表(番号003)

評価委員 主担当：大門
副担当：山本 副担当：田島 技術委員：北川

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

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 実施責任医師の要件として、申請書(p23)には記載があるが、研究計画書中に記載がない。医療機器の臨床試験であるため、研究計画書中にも記載すべきと考える。 → 指摘により記載されたので、問題はない。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【実施体制の評価】 評価者：北川

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

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

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

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

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

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

6) 試験実施計画書p15に多施設ランダム化比較試験の可能性について言及されていますが、実施可能性、予定するデザインについてももう少し記載が必要です。
→ 指摘により記載されたので、問題はない。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	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	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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。）		
試験実施計画書等の評価については、資料4-11に示すとおり、主に、主要評価項目の dysphagia score の信頼性の担保のための対応策及びその評価方法、症例数設計における閾値・期待値設定のために用いた根拠データ、拡張処置や狭窄原因の主要評価項目への影響について、確認・指摘を行いました。結果としましては、これら及びその他の点に関して修正がなされ、「適」と判断します。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20名		予定試験期間	24カ月
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。）				
各委員からの指摘に対して修正が行われ、「適」と判断します。ただし、以下の点で注意を要します：				
1. 本試験は、食道癌根治後の難治性良性狭窄患者を対象として、生分解性ステント留置術において相応の効果を見込めるか否かを評価することを主たる目的とされています。そこでは、本邦において、現時点では、いくつか存在する狭窄原因の種類によって有効性・安全性の違いがあるか否かについて定かではないだけに、この種類による患者集団の不均一性を許容しながら難治性良性狭窄患者として一括りにして対象集団として設定されています。ただし、数人の委員から指摘があったように、この狭窄原因の違いによって主要評価項目の成績が異なる可能性があります。本試験は、この成績の違いを検証することを主たる目的としているわけではないので、当然のことながら、その検証を可能にする症例数は確保できていないこととなります。狭窄原因の種類ごとのサブグループ解析の必要性も指摘しましたが、本試験の症例数では、このサブグループ解析も事実上集計レベルであるので、本試験の範囲内では、むしろ臨床的な観点からの詳細な検討がウェイトを占めてくると考えられます。狭窄原因の違いについて有効性・安全性をより適切に評価するためには、当然のことながら、相応の症例数が必要になると考えます。				
2. 症例集積の結果、狭窄原因の種類において症例数が偏る可能性があります。上記の1の点に留意すると、このことは、本試験の結果を実地へ還元する際の limitationにもなり得ます。この点にはくれぐれもご注意ください。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療B003 に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項

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

日付 2013年1月25日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 同意説明文書3. 2) に、

「国立がん研究センター東病院の調査によると、2005年から2007年にEBDを受けた方のうち、5回以上EBDを行っても狭窄改善しない難治性（治療抵抗性）の患者さんは約61%（110名中67名）いらっしゃいました。」とあるが、自施設で実施したものなのか、調査結果なのかわかりづらいので、明確になるような表現とすること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。当院の実績になりますので、以下のとおり修正させていただきます。

修正後：

2005年から2007年に国立がん研究センター東病院でEBDを受けた方のうち、5回以上EBDを行っても狭窄改善しない難治性（治療抵抗性）の患者さんは約61%（110名中67名）いらっしゃいました。

2. 同意説明文書4. 3)と4)について、単に「欧州ではすでに一般診療として使用されています。」と記載するのみでは、患者が本臨床試験の安全性・有効性に対する期待を抱く可能性があるため、欧州における使用状況と本臨床試験の内容の違い（既存の狭窄拡張術を行っても改善しない者に限定しているか否か）が明確に分かるように説明を加えること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。欧州でも本臨床試験でも、既存の拡張術を行っても改善していない難治性狭窄に対して本ステント留置術を行うことに違いはありません。しかし、欧州では狭窄背景として消化性狭窄であることが多く、一方、本臨床試験では、食道癌治療後による狭窄を対象としていることの違いがあります。したがって、以下の下線部のとおり、修正させていただきます。

修正後：

1) 開発状況

生分解性ステント留置術は欧州ではすでに一般診療として難治性の良性狭窄の治療に使用されています。欧州での難治性良性狭窄の多くは、胃酸の逆

流によるものです。

欧州で行われた臨床試験では難治性の良性狭窄患者さん 21名に生分解性ステント留置術を行ったところ、9名の方に長期間に渡って追加治療なく狭窄症状の改善が認められました。（改善が持続しているのが確認されている期間は、患者さんによって 25～88週間でした。）追加治療が必要となった11名の方も、狭窄症状が再燃するまでの期間がおおよそ19週と長く、追加治療の頻度は減少していました。

なお、国内においては、厚生労働省に承認されていない開発中の治療です。

2) この臨床試験の意義

上述の通り、生分解性ステントは難治性狭窄の患者さんにとって既存の拡張術に代わる新しい治療になることが期待されます。しかし、欧州では胃酸の逆流による狭窄に対する使用例の報告が多く、日本で問題になっている食道がん治療による狭窄に対する使用例の報告は少なく、その効果は十分にはわかっていません。この臨床試験では、食道がん治療後の良性狭窄を有する患者さんのうち、既存の狭窄拡張術を行っても改善しない方を対象に、生分解性ステント留置術の有効性を評価することを目的に計画しました。

3. 同意説明文書7. に、この臨床試験に参加することによる直接的な利益はないとあるが、効果が得られる可能性があることと矛盾する説明にならないよう修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。経済的な利益がないことを記載したものでしたが、紛らわしいので削除し、「7. 臨床試験の参加に伴って期待される利益」は以下のとおりといたします。

修正後：

この臨床試験に参加することによって、本邦では承認されていない生分解性ステントを使用することが可能です。生分解性ステント留置術の効果が得られる可能性があります、そうでない可能性もあります。

将来の患者さんにとってよりよい治療法を確立するための社会的な貢献となります。

4. 同意説明文書で、患者が理解し易いよう、ステントの「分解・吸収」を「溶解」や「溶ける」などと言い換えているが、両者は意味が異なるので、生体吸収を表す適切な表現に修正すること。

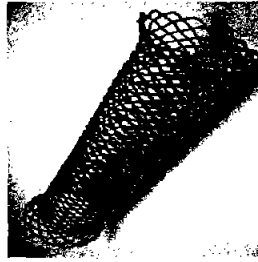
【回答】

ご指摘ありがとうございます。生分解性ステントは消化管内では吸収されません。「分解」が適切な表現と考えますので、説明同意文書に記載した「溶解」を「分解」に修正させていただきます。あわせて実施計画書も同様に修正いたします。

以上

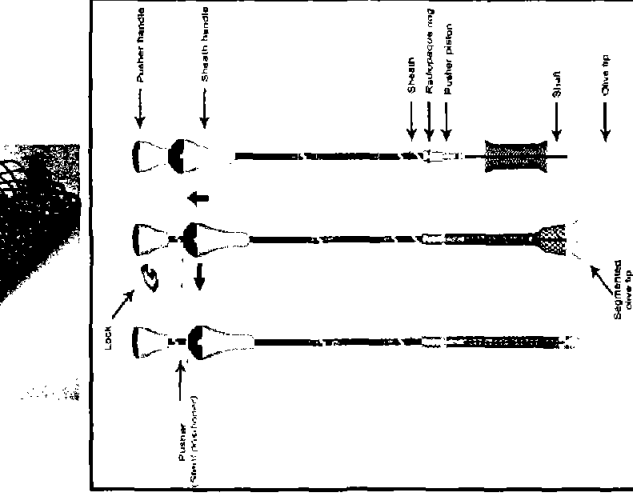
第2回先進医療技術審査部会
平成24年12月18日
資料3-12

食道癌根治治療後の良性狭窄に対する生分解性ステント留置術



素材: Polydioxanone

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



ステント留置デリバリーシステム



留置前の食道狭窄



3ヶ月後（狭窄改善）



ステント留置直後

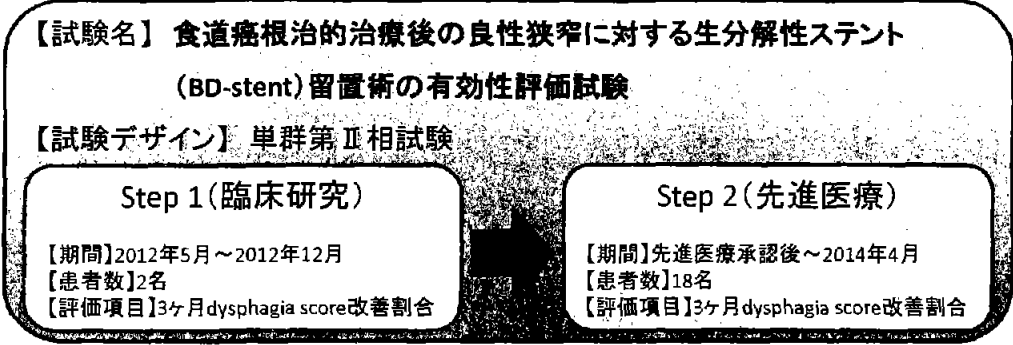


6ヶ月後（狭窄改善）

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

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

適応疾患 : 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄



薬事承認申請の参考資料として活用を検討

欧米での現状

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

進行中の臨床試験: 米国にて食道良性狭窄患者を対象としてBD留置術とEBUS内視鏡的バルーン拡張術を比較するII相臨床試験

当該先進医療における

【選択規準】 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄を有する

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

【予想される有害事象】 食道穿孔、食道痛、食道出血、食道腫瘍

○ 開催日程

NO	日 程	備考
1	H25. 4. 19 (金) 16:00～	
2	H25. 5. 17 (金) 16:00～	
3	H25. 6. 13 (木) 16:00～	
4	H25. 7. 19 (金) 16:00～	
5	H25. 8. 8 (木)	予備日
6	H25. 9. 6 (金) 16:00～	
7	H25. 10. 17 (木) 16:00～	
8	H25. 11. 14 (木) 16:00～	
9	H25. 12. 5 (木) 16:00～	
10	H26. 1. 16 (木) 16:00～	
11	H26. 2. 13 (木)	予備日
12	H26. 3. 13 (木) 16:00～	

※ 日程については、予定であることから、中止や変更もあることを御了承下さい。

平成25年度先進医療会議開催予定(案)について