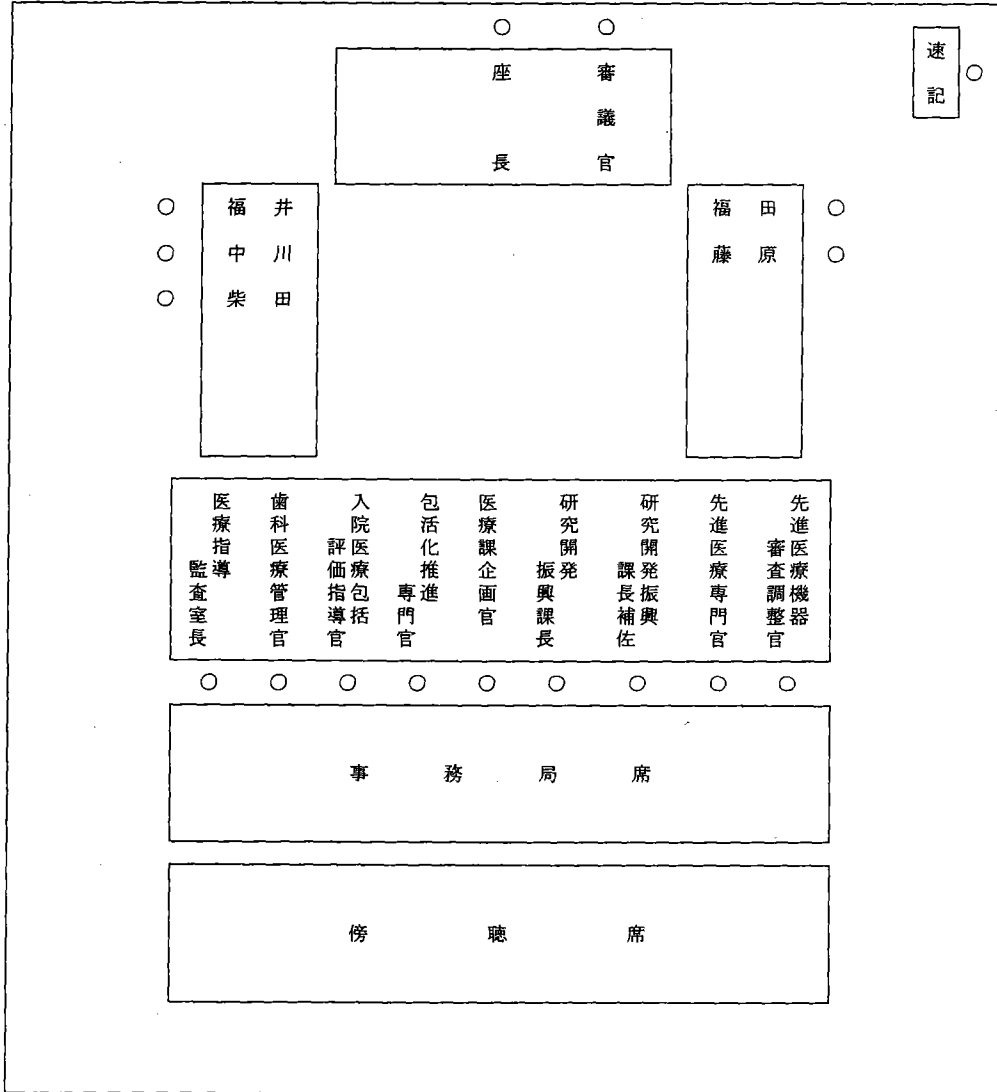


第 6 回 先進医療会議 座席表

(日時) 平成25年5月17日(金) 16:00~
 (場所) 中央合同庁舎第5号館 専用第22会議室(18階)



第6回 先進医療会議 議事次第

日時：平成25年5月17日(金)
 16時00分~
 会場：中央合同庁舎5号館
 専用第22会議室(18階)

議 題

- 1 新規技術の先進医療A又は先進医療Bへの振り分けに係る審査の迅速化・効率化について
 (先-1)
- 2 新規技術(4月受理分)の先進医療A又は先進医療Bへの振り分け(案)について
 (先-2) (別紙1)
- 3 先進医療Bに係る新規技術の科学的評価等について
 (先-3) (別紙2)
- 4 その他
 (先-4) (先-5)

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 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
中川 俊男	新さっぽろ脳神経外科病院理事長・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

新規技術の先進医療A又は先進医療Bへの振り分けに係る
審査の迅速化・効率化について（案）

1. 背景等

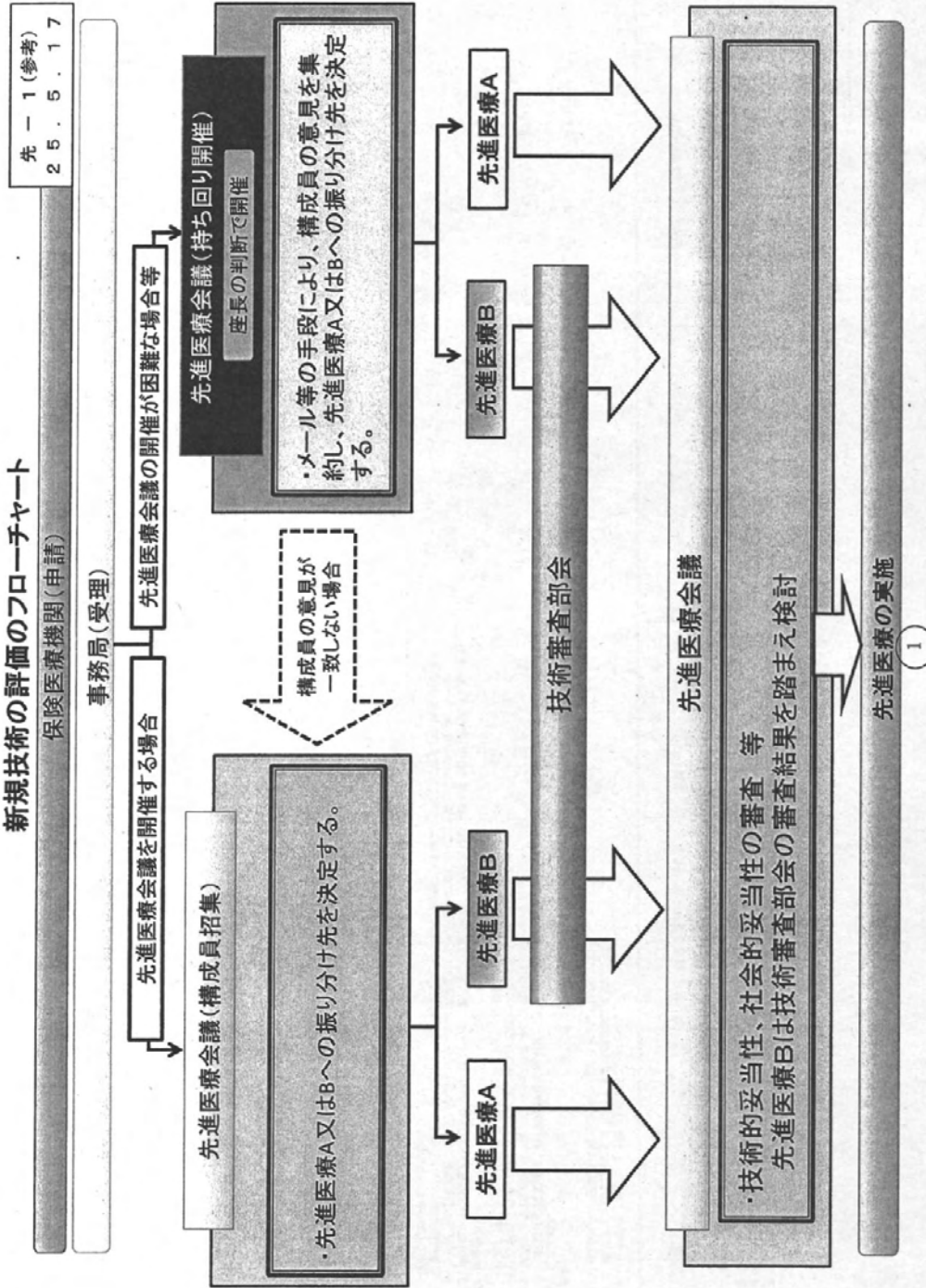
- (1) 届出が受理された新規技術については、以下のように評価が行われる。
 - ① 先進医療会議（以下、「本会議」という。）において、先進医療A又はBへの振り分けを行う。
 - ② 先進医療Aとして振り分けられた場合は、次回以降の本会議で審査を行い、先進医療Bとして振り分けられた場合は、先進医療技術審査部会（以下、「部会」という。）の審査を経て、本会議で審査を行う。
- (2) 本会議が開催されない月がある場合は、新規技術の先進医療A又はBへの振り分けが実施されず、本会議又は部会における審査の遅延に繋がる可能性がある。
- (3) 平成25年3月に先進医療会議が開催されなかったことにより、平成25年2月受理分の新規技術は、座長の了承を得て持ち回り開催にて先進医療A又はBへ振り分けを実施した。
- (4) 平成25年4月19日の第5回先進医療会議において、構成員から新規技術の先進医療A又はBへの振り分けについては、持ち回り開催で対応可能ではないかといった指摘があった。

2. 対応（案）

本会議は、構成員を招集して開催することを基本とするが、日程の都合等によりその月の本会議を開催することが困難で、翌月の本会議まで新規技術の先進医療A又はBへの振り分けが行えない場合等においては、審査を迅速化・効率化するため以下のように対応してはどうか。（先-1（参考）参照）

- ① 新規技術の申請内容から、メール等の手段により意見の集約が可能であると座長が判断した場合は、本会議を持ち回りで開催（メール等の手段により構成員の意見を集約する。）し、新規技術の先進医療A又はBへの振り分けを行うことができることとする。
- ② 座長は、本会議を持ち回りで開催する際は、構成員全員の意見が一致した場合に限り新規技術の先進医療A又はBへの振り分けを決定することとし、構成員全員の意見が一致しない場合は、構成員を招集した本会議を開催し、新規技術の先進医療A又はBへの振り分けを行うこととする。

新規技術の評価のフローチャート



先進医療の新規届出技術について
(届出状況/4月変更分)

受理番号	技術名	適応症等	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に該当する費用 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用(保険が適用される部分) (「保険が適用される部分」)	保険外併用医薬品費に該当する一部負担金	先進医療A又はB (※※※※※)	発注日 期
010	進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法	進行胃癌、腹膜播種性転移、癌性腹水	別紙1-1	別紙1-2	9万7千円	144万5千円	82万4千円	先進医療B	H25.4.19

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
※2 典型的な症例に該当する費用として申請医療機関が記載した額。
※3 原則として21日以内に実施した場合は翌月分として処理している。

【備考】

- 先進医療A
1. 若手医師の医薬品等又は医療機器の使用又は医薬品等又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. 以下のよりの医療技術であって、当該医療技術等の適用による人体への負担が極めて小さいもの。
(1) 未承認者の体外診断の技術又は体外診断薬の使用又は検査薬の使用を伴う医療技術
(2) 未承認者の検査薬の使用又は検査薬の使用を伴う医療技術
- 先進医療B
3. 若手医師の医薬品等又は医療機器の使用又は医薬品等又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. 若手医師の医薬品等又は医療機器の使用又は医薬品等又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。
5. 当該医療技術の安全性、有効性に疑い、実施環境、技術の効果等について特に重要な懸念を有するものとして判断されるもの。

1

先進医療の内容(概要)

<p>先進医療の名称：進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法</p> <p>適応症：進行胃癌、腹膜播種性転移、癌性腹水</p> <p>内容： (先進性) 進行胃癌は腹膜転移する。治癒切除ができて、漿膜浸潤する進行胃癌はその約半数に腹膜再発し極めて難治性で予後不良である。腹腔内温熱化学療法(HIPEC)は、抗癌剤を腹腔内に直接投与し、腹腔内を加温状態とする治療法である。腹腔内癌細胞に対して高濃度の薬剤と温熱に暴露させ、癌細胞の死滅あるいは腹膜播種性腫瘍の縮小効果をあげ、腹膜播種性転移発症予防や治療、QOL改善、生存期間延長を図るものである。本療法のように5FUを含んだ抗癌剤3種類(5FU,CDDP,MMC)を用いたHIPECの報告は、当院での先行臨床研究以外に、臨床試験としては世界で最初の試みとなる。また本法は、温度を比較的低めの42℃から43℃に設定し、より厳密に温度管理を行い、温熱実行時間も30分と短時間であるのが特徴であり、温熱による副作用がより発現しにくくなることが期待される。</p> <p>(概要) 進行胃癌あるいは腹腔内遊離癌細胞、腹膜播種性転移が確認された症例を対象とする。胃切除術、リンパ節郭清、消化管再建術施行後、円筒形のアブドミナルエキスパンダーとウインドリトラクターを用いて腹腔を拡張し、腹腔内に生理食塩水5ℓを注入する。この腹腔内生食を腹腔内加温システムで42℃から43℃に均一に加温したあと、溶解した5FU1000mg、CDDP50mg、MMC10mgを腹腔内に投与する。腹腔内加温システムと術者用手攪拌により、腹腔内全体を42℃以上43℃以下に厳密に加温維持し抗癌剤溶液を還流させる。本療法の有効性は、全生存率、無再発生存期間、生存期間中央値、無増悪生存期間、腹膜再発率・再燃率を基に評価する。安全性はCTCAE v3.0に従ってGrade判定を行う。</p> <p>(効果) これまでに施行した漿膜浸潤陽性の進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法(HIPEC)の治療効果は、漿膜浸潤陽性胃癌で治癒切除施行後HIPECを施行した症例では全例(n=12)無再発生存中(追跡期間3カ月-21カ月)であり、当院でのHIPEC非施行群に比べ、極めて良好な予後を記録中である。腹腔内癌細胞陽性(CY1)または腹膜播種性転移陽性(P1)胃癌で胃切除後HIPECを施行した症例も全例(n=4)無増悪生存中(7カ月-19カ月)であり、HIPEC非施行例と比べ有意に生存期間の延長を認めている。さらに、腹膜転移再燃兆候は1例(25%)に認めるが腹水増量などQOLを損なう症状は認めず、HIPEC非施行群の75%の腹膜転移再燃に比べると、HIPECによりCY1やP1症例でも腹膜播種性転移を抑制できQOLを良好に維持することが期待できる。術中温熱化学療法により術後合併症の増加は認められていない。しかし、Grade Aではあるが腎機能低下が2例(12.5%)に認められており、周術期の注意深い輸液管理が必要である。以上より、術中腹腔内温熱化学療法は安全に施行でき、腹膜転移の予防、治療が可能で、進行胃癌の予後改善が期待される。</p> <p>(先進医療にかかる費用) 先進医療にかかる費用は、1回あたり97,400円となる。</p>
--

1

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法

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）
心筋保護ポンプ	トクナグ医科工業 〒123-0872 東京都足立区江北 4-30-19 TEL03-3856-4111	CP3000	20200BZZ00 799000	心臓手術における心筋保護液等のレオ客注入	適応外
JMS 熱交換器	(株)ジエイエムエス 〒140-0013 東京都品川区南大井 1-13-5 TEL03-6404-0600	JK-FK427500	20800BZZ00 144000	人工心肺を用いて体外循環を行う際に、血液又は心筋保護を目的とした液への熱交換を行う	適応外

②使用する医療材料（ディスプレイザブル）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）
フルオロウラシル	協和発酵キリン(株) 〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1 TEL 03-3282-0007	5-FU 注 1000mg	22300AMX 00065	効能又は効果： 下記疾患の自覚的並びに他覚的 症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 頭頸部癌 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌 用法及び用量（胃癌のみ）： 1. 単独で使用する場合は	適応外

				(1) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。 (2) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。 (3) フルオロウラシルとして、通常成人1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。 (4) フルオロウラシルとして、通常成人1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。 また、必要に応じて動脈内に通常成人1日5mg/kgを適宜注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる	
シスプラチン	日本化薬(株) 〒102-8172 東京都千代田区富士見1-11-2 Tel:03-3237-5111	ランダ 注 50mg	22000AMX 01853	用法：静脈内投与 適応症： 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮種 以下の悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍、子宮体癌、再発難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍	適応外
マイトマイシン	協和発酵キリン(株) 〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1	MIC 注 用 2mg	21500AMZ 00022	効能又は効果： 下記疾患の自覚的並びに他覚的 症状の緩解 慢性リンパ性白血病、	適応内

TEL 03-3282-0007

慢性骨髄性白血病、胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、肝癌、子宮頸癌、子宮体癌、乳癌、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍

用法及び用量：

1) 間歇投与法

マイトマイシン Cとして、通常成人1日4~6mg(力価)を週1~2回静脈内に注射する。

2) 連日投与法

マイトマイシン Cとして、通常成人1日2mg(力価)を連日静脈内に注射する。

3) 大量間歇投与法

マイトマイシン Cとして、通常成人1日10~30mg(力価)を1~3週間以上の間隔で静脈内に注射する。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用

マイトマイシン Cとして、通常成人1日2~4mg(力価)を週1~2回他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与する。

また、必要に応じて動脈内、髄腔内又は胸・腹腔内に通常成人1日2~10mg(力価)を適宜注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(注射液の調製法)

マイトマイシン C2mg(力価)当り、5mLの割合に日周注射用水を加えて溶解する。

5) 膀胱腫瘍の場合

再発予防には通常マイトマイシン Cとして、1日1回あるいは隔日に4~10mg(力価)を膀胱内に注入する。

治療には通常マイトマイシン Cとして、1日1回10~40mg(力価)を膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。

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
心筋保護ポンプ	なし
JMS 熱交換器	なし
フルオロウラシル	なし
シスプラチン	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
方法等

心筋保護ポンプ： ローラーポンプ機能を用いて環流液（生理食塩水と抗癌剤）を送液する。
JMS 熱交換器： 熱交換機器により環流液の加温を行う。
フルオロウラシル： 温熱化学療法における他剤併用での腹腔内投与
シスプラチン： 温熱化学療法における他剤併用での腹腔内投与

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

(1)フルオロウラシル

米国での薬事承認の状況

FDA(米国)承認の有無：(有・無)

有の場合： 年 月承認

販売名：Fluorouracil 50 mg/mL, 10 mL

販売会社：Valeant Pharm. Intl.

効能・効果	承認年月日	投与量	投与時間
結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌及び肺癌の緩和的治療	1962年4月25日 (最初のNDA承認取得はHoffmann-La Roche Inc.で1998年11月9日にICN Pharmaceuticals Inc.に承継)	12 mg/kg 1日1回4日間投与、但し1日用量は最大800 mg。毒性が発現しなければ6, 8, 10, 12日目に6 mg/kg投与。	記載なし

欧州での薬事承認の状況

CE マーク (欧州) 取得の有無: (有 ・ 無)

有の場合: 年 月取得

イギリス

最初の承認取得は Hoffmann-La Roche Inc. によるが既に終売済み。

販売名: Fluorouracil 25 mg/mL, 10 mL, 20 mL, 100mL 注射液

販売会社: Hospira UK Ltd.

効能・効果	承認年月日	投与量 (静脈内点滴)	投与時間
特に結腸癌や乳癌のようによく見られる悪性腫瘍に対し単剤あるいは併用で用いることができる	1985年8月20日	成人: 患者の状態、癌種、単剤が併用かに応じて用量、レジメンを設定すること。初回投与は病院で実施し、1日量は0.8-1gを超えない。15 mg/kg、但し最大1日量は1g、300-500 mLのブドウ糖液か生理食塩水で希釈する。総投与量12-15 gまで毎日継続投与する。	4時間か 30-60分 24時間

販売名: Fluorouracil 50 mg/mL, 5 mL, 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100mL 注射液

販売会社: Hospira UK Ltd.

効能・効果	承認年月日	投与量 (静脈内点滴)	投与時間
同上	2004年7月19日	同上	同上

フランス

最初の承認取得は Hoffmann-La Roche Inc. によるが既に終売済み。

販売名: Fluorouracile Winthrop 50 mg/mL 希釈して用いる点滴用液

販売会社: Sanofi Aventis France

効能・効果	承認年月日	投与量 (静脈内点滴)	投与時間
進行消化器腫瘍、大腸癌の術後補助化学療法、局所療法後あるいは再発後の乳癌、卵巣癌、上部気道消化管および食道の表皮癌	1997年2月19日	単剤: 400-600 mg/m ² 、毎月3-6日間投与。 細胞毒性薬との併用: 300-600 mg/m ² 、3-4週サイクル毎に2-5日間投与。 各投与で1 g/m ² を超えない。	約1時間

ドイツ

最初の承認取得は Hoffmann-La Roche Inc. によるが既に終売済み。

販売名: Fluorouracil-GRY 50 mg/mL 注射液

販売会社: GRY-Pharma GmbH

効能・効果	承認年月日	投与量 (静脈内投与)	投与時間
進行大腸癌、進行胃癌、進行肺癌、進行かつあるいは転移性乳癌	1994年3月1日	500-600 mg/m ² 急速静注	記載なし

(2) シスプラチン

米国での薬事承認の状況

FDA (米国) 承認の有無: (有 ・ 無)

有の場合: 年 月承認

承認年月 (最初)	適応症	投与量	投与時間 (静脈内投与)
1978年12月	転移性精巣腫瘍	併用化学療法下で 20mg/m ² /日×5日間 (1サイクル)	6-8時間かけて点滴静注
	転移性卵巣腫瘍	シロホアバト [®] 併用下で 75-100mg/m ² day1 (4週1サイクル) 単独使用の場合は 100mg/m ² 1回4週ごと	
	進行膀胱癌	単独使用で 50-70mg/m ² 1回3-4週ごと 先行放射線療法または先行化学療法の程度により調節 (先行療法が重い場合は 50mg/m ² 1回4週ごとを推奨)	

欧州での薬事承認の状況

CE マーク (欧州) 取得の有無: (有 ・ 無)

有の場合: 年 月取得

承認年月 (最初)	適応症	投与量	投与時間 (静脈内投与)
イギリス 1979年9月	転移性非セミノーマ胚細胞腫	・50-100mg/m ² を3-4週おきに1回投与	1-2時間かけて点滴静注 投与時間の6-8時間への延長は消化管や腎毒性を軽減するかもしれない
	進行・再発卵巣癌	・15-20mg/m ² /日×5日間の投与を3-4週間おきに実施	
	進行・再発膀胱癌	他の化学療法併用の場合は投与量を調節	
	頭頸部扁平上皮癌	代表的投与量は 20mg/m ² を3-4週ごとに実施 (またはそれ以上)	
	他抗癌剤併用における転移性精巣腫瘍		
フランス 1979年5月	精巣癌	50-120mg/m ² (3-6週間1クール)	30分-2時間
	卵巣癌		
	耳鼻咽喉部の癌		
	食道癌		
	子宮頸癌		
	子宮内膜癌		
	膀胱癌		
類表皮癌			
ドイツ 1981年9月	進行性または転移性の精巣癌	単独治療の場合 ・50-120mg/m ² を3-4週おきに1回投与	添付文書に記載なし
	進行性または転移性の卵巣癌	・15-20mg/m ² /日×5日間の投与を3-4週間おきに実施	
	進行性または転移性の膀胱癌	併用化学療法の場合 シスプラチンは減量する。常用量が20mg/m ² 以上である場合は3-4週間おきに1回とする。	
	進行性または転移性の頭頸部の扁平上皮癌	子宮頸部癌では放射線療法と併用し、常用量は40mg/m ² /週とし、投与間隔は6週間以上とする。	
	進行性または転移性の非小細胞肺癌		
	進行性または転移性の小細胞肺癌		

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) (「保険外併用療養費」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他(審判的対応等)
							担当構成員(勤務院)	総評	
049	肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法	C型肝炎ウイルスに感染する肝硬変	血液成分分離装置 株式会社アムコ	87万5千円 (研究費負担のため患者負担なし)	80万2千円	34万5千円	福井 次矢	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めるところである。
※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 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、当該検査装置の構造による人体への影響が極めて小さいもの

(1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術

(2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2)に掲げるものを除く。
4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に際し、実施環境、技術の成熟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。

1

先進医療B評価用紙(第2号)

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	肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法
社会的妥当性(社会的倫理的問題等)	A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	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;"> 効果の大きさがわずかであること、Child-Pugh スコアの判定に主観的要素が入る可能性があることなどより、今後、同様の研究を繰り返す、効果判定をより客観的に行う方法を導入するなどの必要がある。 </div> 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 コメント: 本治療の有効性は決定的に証明されているとは言えないが、非代償期肝硬変に対して有効なその他の治療法がないこと、本治療法に施行を躊躇させるような副作用・合併症が認められないことなどから、「適」と判断する。

「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法（整理番号001）」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

山口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、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：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法	
適応症：C型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変で、他の内科的治療によっては改善 が見込めないもの。	
内容： (先進性) 新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難で あった慢性ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治療を期待でき るようになった。しかし、非代償性肝硬変に至っている症例では、標準的なインターフェ ロン療法は基本的に適応とならない。非代償性肝硬変に対する現時点で唯一の根治療法 は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなど医学的問題に加え、生体ドナーの安全性への 配慮や脳死ドナーの絶対的不足といった問題もあり、現状では症例数が限られている。 自己骨髄細胞投与療法は、非代償性肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し、 末梢静脈より投与することで肝硬変状態の肝臓に線維化改善を誘導し肝機能を改善させ る方法であり、自己の骨髄細胞を使用するため、肝移植と異なり、ドナー不足や免疫抑 制剤の長期投与などの問題がなく、安全かつ低侵襲な自己完結型治療を提供できる可 能性がある。本治療は、肝硬変モデルマウスでの有効性の証明を経て、平成 15 年より山 口大学を中心とした複数施設で臨床研究が行われ、臨床症状の改善等が報告されており、 肝移植以外に有効な治療法がない非代償性肝硬変症例に対する治療としての効果が期待 できる。	
(概要) 全身麻酔下で患者の腸骨より骨髄液を約400ml採取の上、骨髄採取キットにより骨片を 除去し（血液疾患の骨髄移植に準じて）、無菌的に単核球分画の分離精製を行い、末梢 静脈から約2-3時間かけて投与する。	
(効果) これまでの臨床研究において、本治療の肝機能および肝線維化の改善効果により腹水 貯留などで低下していた肝硬変患者の QOL を上昇させることが確認されている。	
(先進医療に係る費用) 本治療に要する医療費は 874,000 円（研究費負担のため、患者負担はなし）である。 （参考）生体肝移植は（総額 15,000,000 円）である。	
申請医療機関	山口大学医学部附属病院
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

山口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「条件付き適」として了承し、先進医療会議に報告すること
とした。なお、検討において、別紙 2 おける指摘事項の他に下記のような指摘があっ
た。

- 中国における先行研究では、施行後 6 ヶ月における臨床指標に有意差はあった
が、6 ヶ月以上の長期予後についての有意差がないとされており、安全性につい
て、十分な情報提供の上で実施する必要がある。
- この技術自体には、まだ不確実性が残っているが、肝移植以外の治療方法が確
立していないため、不確実性を十分認識した上で、リスクとベネフィットの勘案
で判断するしかないのではないかと。現時点でこの計画で臨床試験を実施すること
自体には一定の妥当性があるのではないかと。
- 本試験の実施後に、仮に有意差が認められた場合であっても、非常に大きな効
果があるのか、限定的な効果しかないのか、臨床現場での使用に至るまでに改め
てディスカッションが必要である。そこそこの差があるかないかを確認しつつ、
さらに科学的に追及すべきところがあるのではないかとということを考え合わせな
がら、少しずつ前進していきながら、日常診療に導入されるまでの道を模索する
べき。

(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 3-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B001 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
1 及び 2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

山口大学医学部附属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。

第2回先進医療技術審査部会	資料3-2
平成24年12月18日	

第2回先進医療技術審査部会	資料3-2
平成24年12月18日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 001)

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

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

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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

【実施体制の評価】 評価者：高橋政

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

【実施体制の評価】 評価者：高橋信

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。)		
中等度に進行したChild-Pugh B以上のC型肝炎の診療において、現状では根本的な治療法はなく、分岐鎖アミノ酸製剤や利尿剤投与などの対処療法が行われている現実があります。そのため「自己骨髄細胞投与療法」は大変魅力ある新規治療法です。		
しかし、本研究の主要評価が、細胞投与後24週においてChild-Pugh Scoreの1点以上の改善とされていますが、これは臨床的には到底改善とは呼べないものです。すなわちChild-Pugh Scoreには、「肝性脳症の程度」、「腹水の量」など定量的でなく、主観が入りやすい項目が5項目のうち2項目有り、評価者によって1点程度の相違は出現する可能性があります。また、臨床経験から、患者の診療経過中においてChild-Pugh Scoreの1点程度は容易に変動するものです。		
従って、本研究は治療法を有効とする評価が過大であり、真の臨床的有効性を示すものではなく、このままの評価法では先進医療として不適と考えます。		
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。） 相談窓口の担当課名など、疑義がある点については適切に修正された。		
（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 一般に対照群との間に統計学的に有意差が示されたとしても、それが臨床的に意義のある差違であるとは限らない。本申請に関しては、現在設定されている有効性の評価方法・主要評価項目によって臨床的に意義のある差・本技術のリスクや身体的負担に見合う有用性を示したことになるのか否かについて、再考が必要。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 有効性の評価方法・主要評価項目の設定の妥当性を再検討し、臨床的に意義のある差・本技術のリスクや負担に見合う有用性を示したことになるものを設定する必要があると考える（なお、主要評価項目を変更する場合には、予定症例数等、関連する事項を併せて修正する必要がある）。		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	34例		予定試験期間	～2015年3月31日
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。） 各評価者の指摘を踏まえ、試験実施計画書等の内容が適切に修正・変更されることが必要と考える。				
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B001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1

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2013年2月19日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 対照群となった被験者が本治療法を望まれた場合の先進医療の取り扱いを明確にすること。

(回答)

研究実施計画書 p13「9.7 標準的治療群における細胞投与の検討」の記載を「(前略) 医学的判断に基づいて臨床研究として細胞投与治療を実施した場合には、投与後 24 週時までの安全性を確認する。(後略)」と変更し、

同意説明文書 p11「13. 臨床研究終了後の治療について」の記載を「(前略) その結果、実施可能となった場合には、先進医療ではなく臨床研究として細胞投与を実施し、「細胞投与」グループと同一のスケジュールで観察・評価します。」と変更しております。

また、先進医療実施届出書の p8 様式 3号「6. 治療計画」を「(前略) その後、別途設けた基準を満たすことが確認された場合には、臨床研究として細胞投与治療を実施する。(後略)」と変更しております。

2. 本臨床試験の効果・安全性評価委員会の審議対象について、研究実施計画書 17.2.1 に「(1)本臨床研究期間中に細胞投与以降に発現した重篤な有害事象のうち、審議が必要と判断したとき、(2) (略)、(3)その他、総括責任者、効果・安全性評価委員会が必要と判断したとき」と記されている。細胞投与前の事象であっても、例えば万一骨髄液採取に伴う重篤な有害事象等が生じた場合も効果・安全性評価委員会に諮ることが明らかになるよう、研究実施計画書に記載すること(既に臨床現場で行われている手技にともなう既知の事象とはいえ、万一重篤な有害事象が生じた場合には、本試験の試験治療によって生じるベネフィットとリスクとのバランスの妥当性を再検討すべき余地があり、本試験の効果・安全性評価委員会の審議対象とすることが妥当と考える)。

(回答)

研究実施計画書 p24「17.2.1 効果・安全性評価委員会による審議」(1)の記載を「本臨床研究期間中 (同意取得時～プロトコル治療後観察期終了もしくは中止時) に発現した重篤な有害事象のうち、審議が必要と判断したとき (「10.1.4 有害事象の評価」も参照)」と変更しております。

また、先進医療実施届出書の p9 様式 3号「7-1. 有効性及び安全性の評価」を「(前略) 臨床研究期中 (同意取得時～プロトコル治療後観察期終了もしくは中止時) に観察された有害事象について、本細胞投与治療との因果関係の有無に係わらず、改善又は安定するまで (臨床検査値については、施設基準内又は投与直前に復するまで) 可能な限り、観察を継続する。(後略)」と変更しております。

3. 投与した単核球のうち末梢静脈投与でどの程度の細胞が肝臓に生着しているかデータ等で根拠を示し、投与細胞量が適切であるかどうか、検討すること。また、投与ルートについても侵襲は大きい肝動脈投与の方が確実に、有効性も高いという可能性はないかなどを、検討すること。

(回答)

ヒトにおいて末梢静脈投与された細胞がどの程度肝臓に生着するのかというデータはありませんが、研究実施計画書「p3.2 根拠」に記載致しましたようにマウスにおいては肝臓への生着が確認されております。また、結果的にヒトにおいて、自己骨髄細胞投与によって肝機能の改善が見られたいくつかの臨床研究の報告があります。

投与細胞量に関しましては、過去に行った臨床研究では、骨髄液 400mL より最低 2.2×10^6 個以上の単核球細胞を確保し、投与の上有効性を得ております。さらに少ない細胞量で有効かは、細胞量を変えた比較試験により明らかになると考えますが、被験者ごとに無作為に投与量を分ける方法は、今後の課題になると考えております。

また、投与ルートに関しましては、最適な投与方法が、末梢静脈投与あるいは肝動脈投与のどちらかは現在のところ不明です。また、今回の方法では、全身麻酔下に患者をうつぶせ状態で骨髄液を採取し、全身麻酔終了後、病室にて末梢静脈から単核球を投与する、というものです。全身麻酔をかけた後、同日にさらに造影剤を用いた血管造影を行う必要がある肝動脈からの投与方法は、他の臨床研究で造影剤腎症による死亡例の報告があり研究が中断されている現状からも、被験者負担が多く適当ではないと考えております。

4. 出血傾向のある方を除外基準に追加するなど、除外基準の見直しを行うこと。

(回答)

出血傾向のある方を以下のように除外基準に加えております。

研究実施計画書 p1【除外基準】(5)および p8「6.2 除外基準(5)」を「ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満、あるいは血小板数が 50,000 / μ L 未満、あるいは PT が

40%未満の症例」と変更し、

同意説明文書 p4 「6.1 対象となる患者さん」の「ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。(中略) (5)」を「ヘモグロビン値又は血小板数又はプロトロンビン活性値の基準を満たさない」と変更し、

また、先進医療実施届出書の p8 様式 3 号 「5. 被験者の適格基準及び選定方法【除外基準】(5)」を「ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満、あるいは血小板数が 50,000 / μ L 未満、あるいは PT が 40%未満の症例」と変更しております。

5. 同意説明文書中

「現時点で 25 例以上の患者さんに実際に自己骨髄細胞投与を実施しています」とあるが、正確な症例数及びその結果について記載すること。また、研究責任者の役職名についても記載すること。

(回答)

同意説明文書 p3 「4.3 新しい治療法」を「(前略) 現時点で国内において 29 例(山口大学 19 例、山形大学 6 例、国立国際医療研究センター 4 例)、国外(韓国)において 20 例(延世大学、ソウル)の患者さんに実際に自己骨髄細胞投与を実施していますが、現在のところ重大な有害事象は確認されておらず、山口大学で実施した 9 例、山形大学で実施した 5 例、延世大学で実施した 10 例に関しては、それぞれ論文報告がなされており、肝機能の改善傾向が明らかになっています。(後略)」

また、同意説明文書 p15 「27. 連絡先・相談窓口」の研究責任者の項に所属、役職を追記しております。

さらに、先進医療実施届出書の p12-13 様式 3 号 「15. 技術的成熟度」を「(前略) また国立国際医療研究センター AACC センターにて HIV 合併 HCV を起因とする肝硬変症に現時点で 4 例実施してきており、技術的成熟度は十分である。また海外では韓国延世大学にも技術移転を行い、現在までに 20 例安全に実施されている。」と変更し、

p13 様式 3 号 「17. 現時点での普及性」を「(前略) また国立国際医療研究センター AACC センターにて HIV 合併 HCV を起因とする肝硬変症に現時点で 4 例実施してきている。また海外では韓国延世大学にも技術移転を行い、現在までに 20 例安全に実施されている。(後略)」と変更しています。

6. 主要評価項目の評価を割付群の情報を知らない評価者によって行うなど、可能な限り中立的な評価であることをデザイン上担保することが必要である。実施可能性も考慮した上で、対応を検討すること。

(回答)

主要評価項目の内、腹水の測定につきましては、可能な限り主観を排除するために、CT 画像を用い解剖学的に規定された 3 スライスから算出する方法を採用しておりますが、これに加え、直接本臨床研究に関与しない 2 名の肝臓専門医が評価することとします。

一方で、肝性脳症の評価に関しましても、直接本臨床研究に関与しない 2 名の肝臓専門医が評価することとします。

このため、研究実施計画書 p19 「11.1 観察・検査項目及び報告すべき治療情報」の表内の「腹水」及び「肝性脳症」に※6 を追記し、表下部に「※6 腹水及び肝性脳症については、直接臨床研究に関与しない 2 名の肝臓専門医が評価する。」を追記しております。

また、先進医療実施届出書の p9 様式 3 号 「7-1. 有効性及び安全性の評価」の※6 の下部に、「なお、腹水及び肝性脳症については、直接臨床研究に関与しない 2 名の肝臓専門医が評価を行う。」と追記しております。

7. 臨床的に意義のある差・本技術のリスクや負担に見合う有用性を示したことになるものを設定することが重要であることから、有効性の評価方法・主要評価項目の設定の妥当性を再検討すること。なお、現在の主要評価項目による本試験結果の解釈には限界があるとはいえ、step by step で進められる治療開発のプロセスのひとつの段階としてこの設定のままでも一定の意義があると考えられるのであれば、現在の設定の限界と意義について研究実施計画書に記載すること。

(回答)

Child-Pugh スコアは、現在国が行っている障害者認定基準において、肝臓の機能評価に用いられているものでもあり、現状では、肝機能を評価する指標として妥当であり、またこれに代わる指標はないと考えております。

また、前向きに検討した結果はありませんが、我々の施設で後ろ向きに検討した結果、自己骨髄細胞投与を行った群 19 例と、条件をマッチさせた、自然経過で標準的治療が行われた群 38 例では、6 か月後の Child-Pugh スコアに差を認めております。

このため、本臨床研究では、研究実施計画書 p14 「14.1 目標症例数の設定根拠」に記載しましたように、

「Child-Pugh Score 7点 (Child-Pugh B) 以上の肝硬変を有する患者に対して自己骨髄細胞投与療法の効果を評価した先行の臨床研究によると、治療6ヵ月後にChild-Pugh Scoreが1点以上改善した割合は、治療群 (自己骨髄細胞投与療法群) で53.3% (8/15), historical control群で6.2% (2/33) であった。このため、本研究ではChild-Pugh Score 1点以上の改善割合を治療群で50%、対照群で5%と想定した。このとき、これらの2群の想定改善割合の差を片側有意水準0.025、検出力0.80以上で有意差として検出するのに必要な症例数は各群15例、合計30例となる。各群で2例程度の解析除外例ができることを想定すると各群17例、合計34例が必要となる。」と症例数を設定しております。

さらに、選択基準において、「90日以上離れた2点において、Child-Pugh Score が7点 (Child-Pugh B) 以上の状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例」を対象としております。本研究は、ランダム化比較試験であり、Child-Pughスコアの1点の改善を主要評価項目とし、対照群と比較することには意義があると考えております。

先進医療B001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2

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付 2013年3月8日

所属 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 教授

氏名 坂井田 功

1. 前回照会事項7について

前回の照会は、Child-Pugh Score が妥当でない指摘するものではなく、Child-Pugh Score の1点の変化を改善ととる主要評価項目の設定がいかなる意味において妥当と見なし得るのかを検討し、それに関する説明を追加するよう求めるものである。

統計学的に有意な差の有無と、その差が臨床的に十分な大きさであるか否かは別の問題であり、この後者は、本臨床試験の結果が得られた際に本技術を臨床現場に導入しうるか否かを議論する上で重要な論点となる。仮に本試験が後に控える大規模な比較試験の前段階として本技術の効果の有無を確認することのみを目的とした試験であれば、(その差が十分なものであるか否かは後々検証されるべき事項と見なすこともできるので) 現時点でこの論点の重要性は相対的に低くなる。しかし、もしそうでないのであれば、既に提示されている観点に加え、検出しようとしている差が本技術のリスクや負担に見合うものであるか否かという観点からの主要評価項目の妥当性 (繰り返すがChild-Pugh Score の妥当性を問うているのではない) の説明が重要である。この点について申請者の見解を追加されたい。

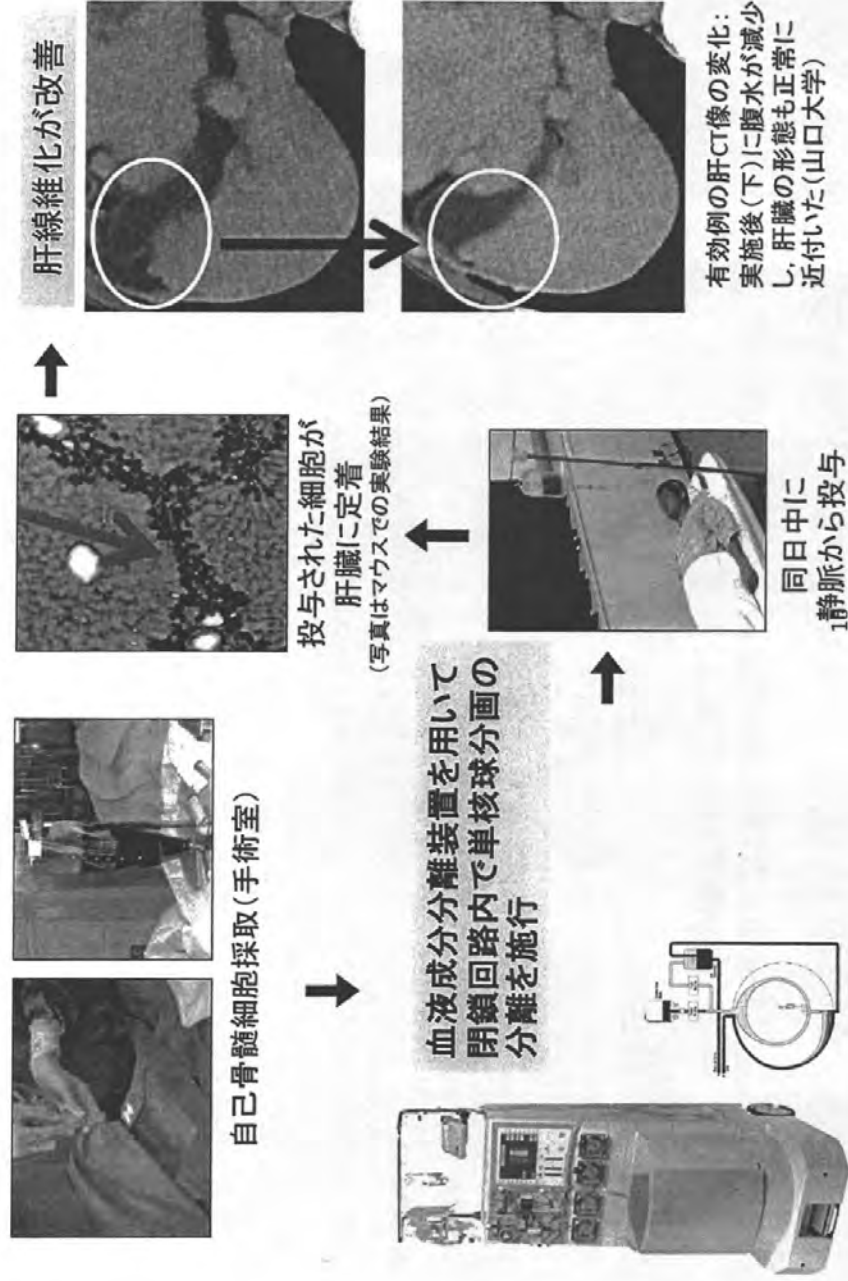
以前から審査員の先生方にご指摘いただいておりますように、Child-Pugh Score の1点の改善に関する臨床的意義については医師が診察、診断する要素を含む指標のため、臨床的な改善が本当にあるのか否かについてのご懸念については理解いたしました。しかしながら、現行の臨床現場においては、肝硬変患者さんを対象とした際にChild-Pugh Score が世界的にも臨床に幅広く使用されている指標であること、さらにはChild-Pugh Score は厚生労働省の定めた肝機能障害に伴う身体障害認定においても使われている指標であり、本治療によって、そのScoreの有意味な改善 (少なくとも1点以上) が得られれば、身体障害認定の患者の症状改善に有効であるという結果が得られます。その意味で「臨床的に十分な大きさ」といえるものと考えます。このため、今回は過去の経験

を踏まえ、コントロールを置いた多施設無作為比較試験を行い、Child-Pugh Scoreを指標として定量的な評価をするものです。

さらに、試験終了後の解析時にChild-Pugh Scoreを構成する項目をそれぞれで対照群と比較し、どの項目が改善するかを示すことにより臨床的意義について明らかにしたいと考えます（医師の診察診断に伴う指標と血液検査に伴う指標がどのように改善するかについて明らかにすることで臨床的意義がさらに明らかになると考えます）。

第2回先進医療特別審査委員会
平成24年12月18日
資料3-6

肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の概要



薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または機器： 自己骨髄細胞投与療法
 先進医療での適応疾患：肝硬変症

臨床研究

試験名：肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
 試験デザイン：Phase-II
 期間：2003年11月1日から
 被験者数：19例(山口大学) 6例(山形大学)
 結果の概要：
 Stem Cells, 2006 Oct;24(10):2292-8.
 Stem Cells Dev. 2011 Sep;20(9):1503-10.

先進医療

試験名：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
 試験デザイン：多施設・ランダム化比較試験
 期間：先進医療承認時から2015年3月31日まで
 被験者数：34例
 評価項目：細胞投与群は細胞投与後、標準的治療群は登録後24週の時点でChild-Pugh Scoreの1点以上改善する割合
 使用機器：血液成分分離装置 ※

薬事承認申請

- 1) 自己骨髄細胞投与療法
- 2) 適応拡大 → 細胞療法

当該先進医療における

選択基準

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

除外基準

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

予想される主な有害事象

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

※血液成分分離装置 コムテック

欧米での現状

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

申請に至らなければ

先進医療制度下での新デザイン
 の臨床研究又は治療の実施等を検討

【別添1】「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」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

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症例を適格症例とする。

【選択基準】

- (1) C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症例
- (2) 90日以上離れた2点において、Child-Pugh Scoreが7点(Child-Pugh B)以上の状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例
- (3) 20歳以上75歳以下の症例
- (4) インフォームドコンセントを取得可能で、研究参加の同意が得られた症例

【除外基準】

- (1) C型肝炎ウイルス以外の原因で肝硬変へ至った症例、もしくは肝硬変へ至った原因が不明の症例
- (2) 悪性新生物を合併する、または既往を有する症例
- (3) 破裂の危険性を有する食道・胃静脈瘤を有する症例
- (4) 血清クレアチニン値2 mg/dL以上の腎機能障害を合併する症例
- (5) ヘモグロビン値が8 g/dL未満、あるいは血小板数が50,000 μ L未満、あるいはPTが40%未満の症例
- (6) T.Bilが3.0mg/dL以上の症例
- (7) Performance Status 3あるいは4の症例
- (8) 同種血輸血に関する同意を得られない症例
- (9) B型肝炎ウイルス感染症、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病ウイルス感染症、パルボウイルスB19感染症が否定できない症例
- (10) 妊娠中の女性
- (11) 全身麻酔を行うことが適切でないと担当医が総合的に判断した症例
- (12) 造影剤に対する重篤なアレルギーのある症例もしくは造影剤に対する重篤なアレルギーの既往を有する症例
- (13) その他担当医が不適当と判断した症例

【60歳以上75歳以下も対象に含めた理由】

我が国ではC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者が60歳以上に多いため。

【別添2】「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

【別添3】「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

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

副次評価項目

細胞投与群は細胞投与後、標準的治療群は登録後24週の時点の以下の指標を副次エンドポイントとする。

- (1) 効果維持率の推移（効果維持の定義：Child-Pugh Scoreが悪化しない）
- (2) アルブミン値の推移
- (3) 血清線維化マーカー値の推移
- (4) 腹水量の推移
- (5) 下腿浮腫の改善率及び消失率の推移
- (6) 自覚症状の推移
- (7) 有害事象の発生頻度

	登録	細胞投与※6	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週/中止
診察・問診※1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査※2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
画像検査①※3	○									○
画像検査②※4	○		○	○	○	○	○	○	○	○
肝硬変の評価※5	○		○	○	○	○	○	○	○	○

- ※1：性別、生年月、身長・体重、治療歴、合併症・既往歴、全身所見、体温、血圧、脈拍 等
 ※2：赤血球、白血球、血小板及び肝臓や腎臓の機能等、血液型やがん検査に関連する項目
 ※3：心電図、胸部レントゲン撮影、上部消化管内視鏡
 ※4：腹部CT、腹部超音波、肝生検（可能な患者さんのみ実施）
 ※5：身体計測（アンケートを含む）、肝硬変の総合的評価
 ※6：「細胞投与」のグループのみ。投与後1、3日時において、診察と血液検査を実施
 なお、腹水及び肝性脳症については、直接臨床研究に関与しない2名の肝臓専門医が評価を行う。

有害事象と判定した場合、その事象名、発現日、重篤度、重症度、転帰日、転帰を症例報告書の有害事象欄に記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。

臨床研究期中（同意取得時～プロトコル治療後観察期終了もしくは中止時）に観察された有害事象について、本細胞投与治療との因果関係の有無に係わらず、改善又は安定するまで（臨床検査値については、施設基準内又は投与直前に復するまで）可能な限り、観察を継続する。ただし、研究者等がプロトコル治療の影響は消失しており、被験者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。なお、器質的な障害（脳梗塞・心筋梗塞など）で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定又は固定するまで追跡調査を行う。

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：実施許可を受けてから2015年3月31日まで（登録：2014年3月31日まで）
 （期間内の予定症例のリクルートが困難と判断した場合は、登録期間・試験期間の延長を検討する。）
 予定症例数：34例：細胞投与群17例、標準的治療群17例
 うち、既の実績のある症例数：0（先行の臨床研究の医療機関としての実施症例数：19）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間は、予定症例を登録するために、現在までの診療実績より、この期間が必要と判断した。
 予定症例数については、Child-Pugh Score 7点（Child-Pugh B）以上の肝硬変を有する患者に対して自己骨髄細胞投与療法の効果を評価した先行の臨床研究によると、治療6ヵ月後にChild-Pugh Scoreが1点以上改善した割合は、治療群（自己骨髄細胞投与療法群）で53.3%（8/15）、historical control群で6.2%（2/33）であった。このため、本研究ではChild-Pugh Score 1点以上の改善割合を治療群で50%、対照群で5%と想定した。このとき、これらの2群の想定改善割合の差を片側有意水準0.025、検出力0.80以上で有意差として検出するのに必要な症例数は各群15例、合計30例となる。各群で2例程度の解析除外例がでることを想定すると各群17例、合計34例が必要となる。

【別添4】「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画：多施設による以下のランダム化比較試験を行う。
 肝硬変を有する20歳から75歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に限定した症例を対象とする。選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例に対し、受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。登録された症例をランダムに、細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。細胞投与群は、入院にて治療前評価を行った後、レミフェンタニルあるいはフェンタニルとプロポフォール併用による静脈麻酔を基本とし、セボフルレンによる吸入麻酔を適宜併用した全身麻酔下で、両腸骨より自己骨髄細胞液を約400ml採取する。ボーンマロウコレクションシステム等の骨髄採取キットを用いて骨片等の除去を行い、その後、血液成分分離装置等にて処理を行い、単核球分画を分離し末梢静脈より投与する。術後は厳重な観察を行い、定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。また、標準的治療群では、登録から24週後まで標準的治療を実施し、その後、別途設けた基準を満たすことが確認された場合には、臨床研究として細胞投与治療を実施する。細胞投与治療を実施した場合には、投与後24週時までの安全性を確認する。

先進医療Bの削除について

番号	29
先進医療名	脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法 脂肪萎縮症
適応症	脂肪萎縮症
使用する医薬品・医療機器の分類	未承認医薬品
医薬品情報	・メトレレプチン（遺伝子組換え）（販売名：メトレレプチン皮下注用11.25mg「シオノギ」）塩野義製薬（株）
技術の概要	本疾患は、脂肪組織の消失あるいは減少を特徴とする遺伝性あるいは後天性の疾患である。本疾患は脂肪組織の消失とともにインスリン抵抗性が生じ、高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝など様々な代謝異常を発症する。本先進医療では、metreleptinを1日1回の自己注射にて皮下投与し、本疾患に対する長期安全性及び安定した臨床効果を確認する。本試験の実施期間は4年間とし、目標症例数は12例とする。主要エンドポイントは有害事象及び副作用とし、副次エンドポイントはHbA1c、空腹時血漿血糖、空腹時血中中性脂肪濃度、空腹時血中インスリン濃度とする。
告示年月日	平成22年8月1日
削除理由	使用する薬剤（製品名：レプチン）が、平成25年3月25日付にて薬事承認を取得し、平成25年5月24日付にて保険収載されるため。
申請医療機関	京都府 京都大学医学部附属病院
協力医療機関	福岡県 福岡大学病院 東京都 慶應義塾大学病院

薬価算定組織における検討結果のまとめ

算定方式	原価計算方式	第一回算定組織	平成25年 4月17日
原価計算方式を採用する妥当性	成分名	新薬	類似薬がない根拠
	イ. 効能・効果	メトレプレチン (遺伝子組換え)	類似の効能・効果、薬理作用、投与形態等を有する既収載品がなく、新薬算定最類似薬はないと判断した。
	ロ. 薬理作用	脂肪萎縮症	
	ハ. 組成及び化学構造	糖代謝改善作用、脂質代謝改善作用	
	ニ. 投与形態 剤形 用法	注射 注射薬 1日1回 皮下注射	
営業利益率	平均的な営業利益率 (18.3%) (注) × 100% = 18.3% (注) 出典: 「産業別財務データハンドブック」 (日本政策投資銀行)		
当初算定案に対する新薬収載希望者の不服意見の要点			
上記不服意見に対する見解	第二回算定組織	平成	年 月 日

(参考) 脂肪萎縮症の病態

脂肪萎縮症について

- 本疾患は、脂肪組織の消失を特徴とし、先天性及び後天性の脂肪萎縮症に分類される。本疾患の病態生理は明確にされていないが、脂肪組織の完全な消失あるいは著しい減少による肝臓や骨格筋などへの過剰な異所性脂肪蓄積がインスリン抵抗性の増大に関与していると考えられている。
- 本疾患患者の長期予後に影響を及ぼす代謝異常として、非アルコール性脂肪性肝炎とそれに引き続き発症する肝硬変、高トリグリセライド血症により発症する急性膵炎、慢性の高血糖・高インスリン血症により発症する糖尿病合併症、肥大型心筋症、粥状動脈硬化症などがある。重症例では非アルコール性脂肪性肝炎が肝硬変に進展し、これが死因となることが多い。
- 国内外で十分な実態調査がなされてこなかったことから、その自然経過は十分に知られていないのが現状であるが、平均寿命が30～40歳とも言われる極めて予後不良な難治性疾患であると報告されている。
- 患者数についての疫学データはほとんどないが、2007年に日本内分泌学会内分泌専門医を対象としたアンケートの結果31名が見いだされており、国内の患者数は約90名と推定されている。

既存治療について

- 本疾患の原因療法はなく、標準治療は確立されていない。対症療法として食事制限、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬による治療が行われているが、重度の患者ではこれらの対症療法が奏効しない場合が多い。また、IGF-I製

剤（メカセルミン（遺伝子組換え））が血糖調節のための対症療法として、
 脂肪蓄積性糖尿病の効能・効果で承認されている。

先 5
 25. 5. 17

第4回先進医療技術審査部会
 平成25年2月26日
 資料3-2
 (改)

第3項先進医療に係る継続審議技術の申請書の取り下げについて

整理番号	先進医療名	適応症	承認状況	高度医療評価会議開催日	評価結果	受付日(取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関
042	ディスポーザブル高周波切開鉗子をを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection: ESD)	胃あるいは食道における肉眼的に粘膜炎と診断される病変	未承認 医療機器	H24. 3. 14 (第30回)	継続審議	H25. 1. 31	※下記参照	単回使用高周波処置用内視鏡能動器具 (JMDN:70164020) ディスポーザブル高周波切開鉗子	国立がん研究センター東病院 (協力医療機関) 静岡県立静岡がんセンター

※当該技術は、従来のESD用機器に比して、扱いの容易さ、安全性・安定性の向上等から、担当医の技量・経験によらず安全・確実なESD実施が期待されるとして、高度医療評価会議に申請された。しかし、同会議で、本製品は未承認・未認証医療機器ではあるが、クラスIIの改良医療機器であり、単回使用高周波処置用内視鏡器具として第3者認証機関の認証によって承認が可能な医療機器である等の指摘を受け、申請者は高度医療制度を利用した試験の中止を決定。取り下げをすることとなった。

(参考)平成24年9月30日以前に申請のあった
従前の第3項先進医療について(平成25年5月1日時点)

先-5 (参考)
25. 5. 17

先-2 (参考)改
25. 2. 14

①高度医療評価会議で「適」「条件付き適」となったもの

○ 切除不能胆道癌を対象としたゲジタピン
+シンスブラチン+WT1ペプチドワクチン併用
化学免疫療法とゲジタピン+シンスブラチン
併用化学療法のランダム化第Ⅱ相試験【国
立がん研究センター-中央病院】

○ 千葉頭頸部NKT療法【千葉大学医学部附
属病院】

先進医療会議において「適」と
された(H25.2.14)

○ 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【大阪大学】

先進医療会議において「技術審査部会で
再検討が必要」とされた(H25.2.14)

先進医療会議

技術審査部会

②高度医療評価会議で「継続審議」となったもの

○ 根治的前立腺全摘除術の外科的切除線に
おける残存癌検出を目的した5-アミノレブリン
酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光
力学診断【高知大学医学部附属病院】

○ デイスポーザー-ザブル高周波切開鉗子を用いた
内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic
Submucosal Dissection: ESD)【国立がん研究セ
ンター-東病院】

取り下げ(H25.1.31)

○ 多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療
【聖マリアンナ医科大学病院】

高度医療評価会議

1

参考資料

平成25年度先進医療会議開催日程

○ 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。

1