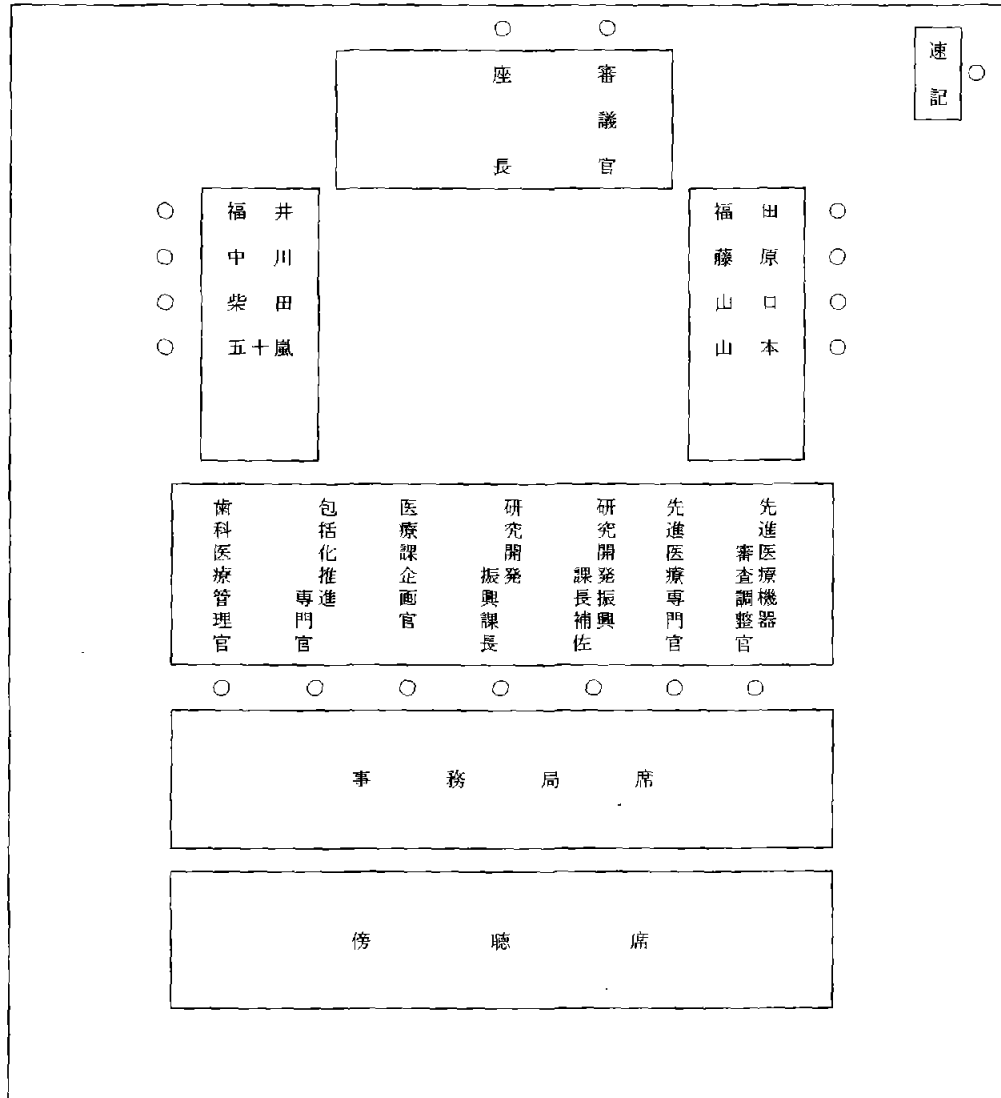


第 8 回 先進医療会議 座席表

(日時) 平成 25 年 7 月 19 日 (金) 16:00~
 (場所) 中央合同庁舎第 5 号館 講堂 (低層棟 2 階)



第 8 回 先進医療会議 議事次第

日時: 平成 25 年 7 月 19 日 (金)
 16 時 00 分 ~
 会場: 中央合同庁舎 5 号館
 講堂 (低層棟 2 階)

議 題

- 1 先進医療会議における利益相反の対応について
 (先-1)
- 2 先進医療 B の申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化について
 (先-2)
- 3 新規技術 (6 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-3) (別紙 1)
- 4 先進医療 B に係る新規技術の科学的評価等について
 (先-4)
 (別紙 2) (別紙 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 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 善仁	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

先進医療会議における利益相反の対応について（案）

先進医療会議（以下「本会議」という。）及び先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）における議事の取りまとめ及び特定医療技術の検討については、「先進医療会議」開催要綱（以下「開催要綱」という。）に示されているところであるが、具体的な取り扱いについては旧先進医療専門家会議等を参考として、下記 1. 及び 2. の通りとしてはどうか。

「先進医療会議」開催要綱	
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	<p>(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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(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つては、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、この場合にあつても、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。</p>

1. 構成員、技術委員及び有識者の検討不参加の基準について

- (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の場合、「当該技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）」には加わらない。
- (2) 申告対象期間^{*1}中、500 万円を超える額の寄附金・契約金等を受領していた年度がある場合、「当該技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）」には加わらない。
- (3) 申告対象期間中、500 万円以下の額の寄附金・契約金等を受領していた場合、「当該技術に関する検討」において意見を述べるができるが、「議事の取りまとめ」には加わらない。

(4) (3) の場合であっても、申告対象期間中のいずれの年度も受取額が 50 万円以下の場合、「議事の取りまとめ」に加わることができる。

※1 本会議開催日の属する年度を含む過去 3 年度

2. 事前評価について

本会議及び部会においては、構成員、技術委員又は有識者が事前評価を実施し、その結果を踏まえて検討がなされているところであるが、事前評価も重要なプロセスの一つであることから、利益相反状態にある場合の事前評価の取り扱いについては、1. の「議事の取りまとめ」と同様とする。

寄附金・契約金等の 年度当たり受領額等	会議前 2.	会議中 1.	
	事前評価	当該技術に関する 検討への参加	議事の取りま とめへの参加
① 自らが所属する 保険医療機関からの届出 に係る医療技術の場合	×	× ^{※2}	×
② 申告対象期間中 年度当たり 500 万円を超える 年度がある場合	×	× ^{※2}	×
③ 申告対象期間中の いずれの年度も 500 万円以下である場合	×	○	×
④ 申告対象期間中の いずれの年度も 50 万円以下の場合	○	○	○

※2 座長が必要と認めた場合は当該技術の検討の参加が可能とする。開催要綱の 6（2）の規定による。

3. 上記 1. 及び 2. の具体的な取り扱いについては、「先進医療会議」運営細則（先-1-2）に定める。

「先進医療会議」運営細則

(通則)

第1条 先進医療会議（以下「本会議」という。）及び先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）の議事運営に関し必要な事項は、先進医療会議開催要綱（以下「開催要綱」という。）に定めるもののほか、この細則の定めるところによる。

(適用対象構成員等)

第2条 構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）に適用する。

(定義)

第3条 この細則において「寄附金・契約金等」とは、コンサルタント料・指導料、特許権・特許権使用料・商標権による報酬、講演・原稿執筆その他これに類する行為による報酬及び構成員等が実質的に使途を決定し得る寄附金・研究契約金（実際に割り当てられた額をいい、教育研究の奨励を目的として大学等に寄附されるいわゆる奨学寄附金を含む。）等や、保有している当該企業の株式の株式価値（申告時点）をいう。ただし、構成員等本人宛であっても、学部長あるいは施設長等の立場で学部や施設などの組織に対する寄附金・契約金等を受け取っていることが明らかなのは除くものとする。

2 前項に規定するもののほか、この細則において使用する用語は、開催要綱において使用する用語の例による。

(検討不参加の基準)

第4条 構成員等は、本人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の場合は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

2 構成員等本人又はその家族（配偶者及び一親等の者（両親及び子ども）であって、構成員等本人と生計を一にする者をいう。以下同じ。）が、第6条第1項に規定する申告対象期間（以下単に「申告対象期間」という。）において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取（又は割当て。以下同じ。）の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中に年度当たり500万円を超える年度がある場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

3 構成員等本人又はその家族が、申告対象期間において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中のいずれの年度も500万

円以下である場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討に加わることができるが、議事の取りまとめ及び事前評価には加わらない。

4 前項の規定にかかわらず、寄付金・契約金等が、申告対象期間中のいずれの年度も50万円以下の場合は、議事の取りまとめ及び事前評価にも加わることができる。

5 前4項のほか、当該医療技術の評価の公平性に疑念を生じさせると考える構成員等は、座長にその旨を申し出るものとし、当該申出があったときは、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

6 前5項のほか、当該医療技術の評価の公平性に著しい疑念を生じさせる可能性があるとして座長が認めた場合にあっては、当該構成員等の検討への参加について、座長が会議にはかつて、第1項から第4項までの規定に準じて取り扱うこととする。

(部会の審査対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例)

第5条 部会の審査対象となる医療技術について検討する場合には、当該医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者の競合企業（部会において申告対象となった競合品目を開発中又は製造販売中の企業に限る。）についても、前条の規定を適用する。

(申告対象期間)

第6条 申告対象期間は、原則として、検討が行われる会議の開催日の属する年度を含む過去3年度とする。

2 構成員等は、会議の開催の都度、その寄附金・契約金等について、申告対象期間において最も受取額の多い年度につき、自己申告するものとする。

(報告)

第7条 第4条の規定に基づく構成員等の参加の可否については、会議において、事務局より報告するものとする。

附 則

この細則は、平成25年7月19日から施行する。

「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。）を发出し、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つては、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、この場合にあつても、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

7 審査の留意事項

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

8 欠席構成員等の意見提出

本会議及び部会の構成員及び技術委員（座長が検討のため必要があると認めるときに限る。）は、やむを得ない理由により出席できない場合にあつては、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つては、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つては、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つては、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。

1 2 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。

「先進医療専門家会議」運営細則

(通則)

第1条 先進医療専門家会議（以下「専門家会議」という。）の議事運営に関し必要な事項は、先進医療専門家会議運営要綱（以下「運営要綱」という。）に定めるもののほか、この細則の定めるところによる。

(適用対象構成員等)

第2条 構成員及び参考人（以下「構成員等」という。）に適用する。

(定義)

第3条 この細則において「寄附金・契約金等」とは、コンサルタント料・指導料、特許権・特許権使用料・商標権による報酬、講演・原稿執筆その他これに類する行為による報酬及び構成員等が実質的に使途を決定し得る寄附金・研究契約金（実際に割り当てられた額をいい、教育研究の奨励を目的として大学等に寄附されるいわゆる奨学寄附金を含む。）等や、保有している当該企業の株式の株式価値（申告時点）をいう。ただし、構成員等本人宛であっても、学部長あるいは施設長等の立場で学部や施設などの組織に対する寄附金・契約金等を受け取っていることが明らかなものは除くものとする。

2 前項に規定するもののほか、この細則において使用する用語は、運営要綱において使用する用語の例による。

(検討不参加の基準)

第4条 構成員等本人又はその家族（配偶者及び一親等の者（両親及び子ども）であって、構成員等本人と生計を一にする者をいう。以下同じ。）が、第6条第1項に規定する申告対象期間（以下この条において単に「申告対象期間」という。）において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取（又は割当て。以下同じ。）の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中に年度当たり500万円を超える年度がある場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討には加わらない。

2 構成員等本人又はその家族が、申告対象期間において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中のいずれの年度も500万円以下である場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討に加わることができるが、議事の取りまとめには加わらない。

3 前項の規定にかかわらず、寄附金・契約金等が、申告対象期間中のいずれの年度も

50万円以下の場合、議事の取りまとめにも加わることができる。

- 4 前3項のほか、当該医療技術の評価の公平性に疑念を生じさせると考える構成員等は、座長にその旨を申し出るものとし、当該申出があったときは、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討に加わらない。
- 5 前各号のほか、当該医療技術の評価の公平性に著しい疑念を生じさせる可能性があるとして座長が認めた場合にあつては、当該構成員等の検討への参加について、座長が会議にはかつて、第1項から第3項までの規定に準じて取り扱うこととする。

(高度医療評価制度の対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例)

第5条 高度医療評価制度の対象となる医療技術について検討する場合には、当該医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者の競合企業(高度医療評価会議において申告対象となった競合品目を開発中又は製造販売中の企業に限る。)についても、前条の規定を適用する。

(申告対象期間)

- 第6条 申告対象期間は、原則として、検討が行われる会議の開催日の属する年度を含む過去3年度とする。
- 2 構成員等は、会議の開催の都度、その寄附金・契約金等について、申告対象期間において最も受取額の多い年度につき、自己申告するものとする。

(報告)

第7条 第4条の規定に基づく構成員等の参加の可否については、会議において、事務局より報告するものとする。

附 則

この細則は、平成21年6月17日から施行する。

先進医療Bの申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化について(案)

先進医療Bの申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化については、「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)に示されているところであるが、具体的な運用については下記1.及び2.の通りとしてはどうか。

「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)

- 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. 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(一覧)

【早期・探索的臨床試験拠点整備事業】

- ・ 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

【臨床研究中核病院整備事業】

- ・ 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
- ・ 東北大学病院
- ・ 群馬大学医学部附属病院
- ・ 国立成育医療研究センター
- ・ 国立病院機構 名古屋医療センター
- ・ 岡山大学病院

(平成25年5月13日現在)

2. 具体的な運用方法

- (1) 申請医療機関が早期・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（以下「早期・探索的臨床試験拠点等」という。）に該当する医療機関であって、当該医療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場合には、数例以上の臨床使用実績がない場合であっても、申請が可能であることとする。
- (2) この場合において、協力医療機関は、早期・探索的臨床試験拠点等であることとする。
- (3) 先進医療の申請時において、臨床使用実績の検討の際に評価する項目および実施する症例数を明確に設定しておくこととする。
- (4) (3) で定めた症例数に達した場合は、その臨床使用実績について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報告する。
- (5) (4) の報告を元に、先進医療技術審査部会において、臨床使用実績の検討を行い、先進医療の継続の可否を判断し、結果を先進医療会議に報告する。
- (6) 先進医療として継続することが可能とされた場合は、早期・探索的臨床試験拠点等以外に協力医療機関の範囲を拡大することを可能とする。

※ 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
25. 7. 19
3

先進医療の新規届出技術について
(届出状況/6月受理分)

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※2 (先進医療に係る費用)	保険給付される費用※3 (保険給付内医療費)	保険外費用標準費分 に係る一部負担金	先進医療A又はB (業務局等)	受理日 ※3
011	胃腸管癌に対するセンチネルリンパ節生検とリンパ節転移検出と追加化学療法の有用性を臨床試験	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※2 (先進医療に係る費用)	保険給付される費用※3 (保険給付内医療費)	保険外費用標準費分 に係る一部負担金	先進医療A又はB (業務局等)	受理日 ※3
				別紙1-1	別紙1-2	109万9千円	46万9千円	先進医療B	422.6.20

※1 医療機関は患者に自己負担を求めなければならない。
 ※2 先進医療A又はBに該当する費用として申請医療機関が設置した額。
 ※3 原則として21日以内に受理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. 以下表等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医療機関の運用が使用要件を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く)。
 2. 以下表等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医療機関の運用が使用要件を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く)。
 ※1 先進医療A又はBに該当する費用として申請医療機関が設置した額。
 ※2 原則として21日以内に受理した場合は翌月分として処理している。

○ 先進医療B
 1. 以下表等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医療機関の運用が使用要件を伴う医療技術(2に掲げるものを除く)。
 2. 以下表等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医療機関の運用が使用要件を伴う医療技術(2に掲げるものを除く)。
 ※1 先進医療A又はBに該当する費用として申請医療機関が設置した額。
 ※2 原則として21日以内に受理した場合は翌月分として処理している。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：早期胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
適応症：早期胃癌（術前診断 T1N0、腫瘍長径 4cm 以下、単発性）
内容： (先進性) センチネルリンパ節(SN)とは腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節(LN)のことで、最初の LN 転移は SN に生じ、SN に転移がなければその他の LN には転移がないとする考え方を SN 理論と呼ぶ。すでに実臨床応用中の乳癌や悪性黒色腫に続き、胃癌でも多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」により、対象を長径 4cm 以下の cT1N0 単発胃癌に限定し、SN 転移陰性症例には SN と SN を含むリンパ流域切除を原則とすれば安全な縮小手術が実施可能であると示された。術中 SN 生検および迅速病理診断で手術中に LN 転移のリスクが把握できれば、より安全な個別化胃癌手術が実施可能となる。 (概要) 術前診断 T1N0M0、腫瘍長径 4cm 以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「SN を LN 転移の指標とした個別化手術群」と「従来手術群」の 2 群にランダム割付を行う。本試験は前者の後者に対する根治性・安全性における非劣性を検証する第 III 相多施設共同臨床試験である。すべての症例に SN 生検を行うが「個別化手術群」で、術中 SN 転移陰性の場合には SN 流域切除を原則とした縮小胃切除（噴門側胃切除、幽門保存胃切除、胃部分切除、分節切除）を行って「縮小手術群」とする。流域切除範囲によって縮小手術が困難な場合には従来通りの胃切除術（幽門側胃切除術・胃全摘術）を実施する。また、SN 転移が陽性の場合には D2LN 郭清と定型胃切除（幽門側胃切除、胃全摘術）を行う。一方の「従来手術群」には、SN 転移の有無にかかわらず従来通りの胃切除術と LN 郭清を行う。Primary Endpoint は 5 年無再発生存割合、Secondary Endpoints は SN 同定率、転移検出感度、3 年無再発生存割合、3 年・5 年全生存割合、術後 QOL とし、Primary Endpoint すなわち個別化手術の根治性・安全性の評価は「個別化手術群」と「従来手術群」を、Secondary Endpoint のうち術後 QOL に関しては「個別化手術群」全体に加え「個別化手術群 A」と「従来手術群」との比較検討も行う。 (効果) LN 転移率が 10%～15%程度で予後がきわめて良好な早期胃癌に対する外科治療は、これまで根治性に主眼がおかれ LN 転移陰性例に対しても広範な胃切除と徹底した LN 郭清術が行われ、長期的な QOL の低下（小胃症候群やダンピング症候群）が問題となっていた。近年、根治性に加えて長期的 QOL を重視した機能温存・縮小手術が求められている。本研究結果で、SN による個別化手術が従来の成績に劣らず長期的 QOL を改善させるものであれば、多くの患者にとって大きな恩恵となり、同時にわが国から世界に発信できる新しい胃癌縮小手術のエビデンスとなりうる。 (先進医療に係る費用) 通常の診療費用に加えて、先進医療として 60,400 円

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称 早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床研究					
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）
NAVIGATOR GPS システム	RMD InstrumentsLLC. Watertown MA 617-668-6900	97010	22100BZX 00135000	身体・組織中において、ラジオアイソトープから発生するγ線の検知および線量測定	適応外
赤外線観察カメラシステム PDE	浜松ホトニクス 053-431-0143		22B1X0000 8S00009	赤外線観察など、組織表面化の情報を含めた観察、組織中の赤外蛍光試薬の動態観察	適応外
モービルワークステーション	オリンパスメディカルシステムズ(株)	TI-3	薬事法未承認	各種オリンパス装置とともに使用し、内視鏡検査、内視鏡超音波診断、呼吸器内視鏡手術や外科的内視鏡手術を行い易くする。	
ビデオシステムセンター	オリンパスメディカルシステムズ(株)	OTV-Y0008	13B1X00277 000257	ビデオ内視鏡または内視鏡ビデオカメラからの信号を処理して、観察モニターに表示する信号に変換する装置。	適応外
高輝度光源装置	オリンパスメディカルシステムズ(株)	CLV-Y0003	13B1X00277 000248	内視鏡に照明を供給する光源。	適応外
高輝度光源装置	オリンパスメディカルシステムズ(株)	CLV-Y0004	13B1X00277 000259	内視鏡に照明を供給する光源。	適応外
カメラヘッド	オリンパスメディカルシステムズ(株)	OTV-Y0005	13B1X00277 000248	ビデオプロセッサ装置と硬性内視鏡、周辺機器と組み合わせ、内視鏡画像をモニター上で観察できるようにする。	適応外
腹腔・胸腔	オリンパスメデ		221ABBZX000	ビデオプロセッサ装置	適応外

ビデオスコープ	イカルシステムズ㈱	LTF-Y0008	77000	と硬性内視鏡、周辺機器と組み合わせ、内視鏡画像をモニター上で観察できるようにする。	
硬性腹腔・胸腔鏡	オリンパス株式会社	WS1705/1	220ABZ00 244000	腹腔・後腹膜腔・胸腔等の体腔・体内腔に挿入し、観察・診断・撮影・治療に用いる。	適応外

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)
ジアグノグリーン注射用25mg	第一三共株式会社 0120-189-132	25mg	22000AMX 01471	肝機能検査(血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定)／肝疾患の診断、予後治療の判定。循環機能検査(心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定)／心臓血管系の疾患の診断。脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)。次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定／乳癌、悪性黒色腫。	適応外
インジゴカルミン注20mg「第一三共」	第一三共株式会社 0120-189-132	0.4% 5ml	22100AMX 01014	腎機能検査(分腎機能測定による)。次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定／乳癌、悪性黒色腫。	適応外
スズコロ	日本メジフィク	1回分	15200AMZ	肝脾シンチグラム	適応外

イド Tc-99m注 調整用キ ット	ス㈱ 0120-076-941		00138000	による肝脾疾患の診断。次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ／乳癌、悪性黒色腫	
テクネシ ンチ注 -10M	日本メジフィク ス㈱ 0120-076-941	10MBq	20200AMZ 00849000	脳腫瘍及び脳血管障害の診断。甲状腺疾患の診断、唾液腺疾患の診断、異所性胃粘膜疾患の診断	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

医療機器名又は品名	薬事法承認一部変更申請状況
①に記載した全ての医療機器	胃癌への使用のための適応拡大申請はなされていない。
②に記載した全ての医薬品	胃癌への使用のための適応拡大申請はなされていない。

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法等

- ・ Navigator GPS System
使用方法等：身体・組織中の radioisotope から発生する γ線の検知および線量測定
- ・ 赤外線観察カメラシステム PDE
使用方法等：投与された ICG 蛍光試薬を蛍光させその分布を観察
- ・ 赤外線腹腔鏡システム一式
使用方法等：腹腔鏡によって投与された ICG 蛍光色素とその分布を観察

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：適応外（一般的な試薬としての使用は承認されている）
欧州での薬事承認の状況：適応外（一般的な試薬としての使用は承認されている）
いずれも日本の薬事承認とは異なる枠での使用が認められている。

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

管理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付される費用 [※]		保険外費用(患者負担金に係る一部負担金)	事前評価		その他(事務的対応等)
				(先進医療に係る費用)	(保険外費用(医療費))		担当構成員(敬称略)	総評	
052	早期乳がんに対するゾラдекс継続的療法	早期乳がん	・Cool+ RFAシステム エシリーエ ・Cool+ RFAシステム ・コイヂェンジェンハイ株式会社	11万円	18万円	7万8千円	五十嵐 隆	別紙2	
053	成人T細胞白血病等リンパ腫に対する ペンタプレロピド/シクロホスファミド併用療法	成人T細胞白血病等リンパ腫 (ATL)の必ずり型と慢性型	・スミノール [®] 注射液 DS 300万IU ・スミノール [®] 注射液 DS 600万IU ・大日本住友製薬株式会社 ・トリロピド [®] カプセル 100mg ・テラグリブ [®] スミスナクア [®] 株式会社	360万円(千円) (全額研究費負担)	37万8千円	18万5千円	植田 敬	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値。

【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)に該当するものを除く。
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)に該当するものを除く。
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、その薬理に依り、薬理事項、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して判断されるもの。

形態	剤型	剤量の記載	性状	味	性状試験	試験結果
錠	ロシタ	① 剤量に規定記載がない。 ② 剤量に規定記載がない。	① 性状に規定記載がない。 ② 性状に規定記載がない。	① 味に規定記載がない。 ② 味に規定記載がない。	① 性状試験結果は規定記載がない。 ② 性状試験結果は規定記載がない。	① 試験結果は規定記載がない。 ② 試験結果は規定記載がない。

先進医療としての価値性

先進医療口頭審問表(第2号)

審査員 植田 敬

技術審査員

「先行研究として実施された旧高度医療との関係」
に関する御判断について

平成 25 年 7 月 10 日
五十嵐 隆

先進医療技術審査部会
座長 猿田 享男

「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法（整理番号002）」の有効性・安全性にかかる評価について

国立がん研究センター中央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まし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：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法
適応症：早期乳がん
内容： (先進性) 胸部悪性腫瘍（乳がん）に対するラジオ波焼灼療法（RFA）は電極針を経皮的に刺入して、腫瘍を熱凝固させる治療法である。細い電極針を経皮的に腫瘍に刺入するのみであること、多くの場合 10 分以内に治療が終了するなど低侵襲である。当院を調整機関として実施した多施設共同試験でも標準治療である乳房温存手術に劣らない成績であった。早期乳がんに対する標準的治療は乳房温存手術と放射線治療とされているが、傷の大きさや乳房の変形など患者に苦痛を残すことも少なくない。RFA は手術と比較して短時間、低侵襲で終了することや、乳房に数 mm の傷しか残さない、乳房の変形が少なく同等の有効性を持って治療可能である点で、先進的であるといえる。
(概要) 全身麻酔導入後、通常は、RFA 治療前にセンチネルリンパ節生検を施行する。RFA の手技は US で腫瘍を確認し穿刺部位を決定したのち、穿刺予定部位を消毒、局所麻酔を行なう。US 画像をガイドとして電極針を腫瘍に刺入して、ジェネレーターというラジオ波発生装置に接続し、通電を開始する。1 回の通電につき通常 10 分前後でインピーダンスが上昇し、通電完了する。通電終了後は電極針を抜去する。US を再度撮像し、治療効果および合併症の有無を観察し、治療終了となる。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。 RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。
(効果) 治療手技はほぼ全例で治療完遂可能である。治療後は合併症および全身麻酔から十分に覚醒していれば数時間後から離床可能で、通常 2 日後で退院可能となる。早期乳がんでは Khatri らの米国での研究において RFA 施行 14 例中 13 例で腫瘍完全壊死が得られ、合併症としては皮膚熱傷が 2 例と報告されている。われわれが早期乳がん（超音波検査と MRI 検査にて 2 cm 以下、限局型）、33 例に実施した多施設共同試験においても 85% の症例で腫瘍完全壊死が確認され、重篤な有害事象は認めなかった。
(先進医療に係る費用) 171,409 円

先進医療技術審査部会の猿田享男座長より、「先行研究として実施された旧高度医療との関係の整理」を拝受しました。今回、先行研究が終了していない状況で有りながら先行研究の評価を行った上で先進医療 B として適当と判断した理由が述べられており、先進医療会議の構成員として理解いたしました。

しかしながら、今回のケースは特殊なケースであるため承認いたしますが、今後先行研究が終了していない状態で先行研究の評価を行い先進医療として適当か否かの判断を行うことには慎重であるべきと考えます。

以上

第2回先進医療技術審査部会	資料3-7
平成24年12月18日	

申請医療機関	国立がん研究センター中央病院
協力医療機関	<ul style="list-style-type: none"> ・群馬県立がんセンター ・岡山大学病院 ・広島市立広島市民病院 ・独立行政法人国立病院機構四国がんセンター ・千葉県がんセンター ・独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター ・独立行政法人国立がん研究センター東病院

先進医療B 実施計画等評価表 (番号 002)

評価委員 主担当：竹内
副担当：山口 副担当：田島 技術委員： ー

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中央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3-7 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B002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中央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。

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

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	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：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
<p>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。</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>		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p>		
<p>実施条件欄：（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>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 <input type="checkbox"/> 継続審議 <input type="checkbox"/> 不適		
予定症例数	登録期間3年 観察期間5年	予定試験期間	372例
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>			
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 本研究の観察期間は5年と長期にわたること、本試験は参考にした海外の大規模臨床試験の対象患者と相違していることから、漫然と患者登録を行うのではなく、有害事象発生等の観察および推定したイベント発生率と実際のそれとの間に大きな差異がないかについてを絶えず念頭におきながら実施していただきたい。</p>			

(別紙2)

先行研究として実施された旧高度医療との関係の整理

先進医療B002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：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

評価主担当 竹内 正弘

副担当 山口 俊晴

平成 25 年 1 月 22 日

国立がん研究センター中央病院 木下 貴之

1. 有害事象発生等の観察および推定したイベント発生率と実際のそれとの間に大きな差異がないかについて絶えず念頭におきながら実施すること。

ありがとうございます。ご指示および先進医療の留意事項に従い、試験を遂行いたします。

平成 24 年 12 月 18 日に開催された第 2 回先進医療技術審査部会において、「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法(申請医療機関:独立行政法人国立がん研究センター中央病院)」(以下「先進医療 B」という。)の技術を審議した結果については、先進医療技術審査部会の開催時点では、旧高度医療として実施している本技術の先行研究(大旨告示 007)(以下「先行研究」という。)が終了してはおりませんが、下記のような考え方により、「適」としています。

- ① 先行研究は、早期乳がんに対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性を検証するために、同患者を対象に主要評価項目を手術 1 年後の有害事象発現頻度とした非無作為化単群試験です。予定組み込み症例は 40 例でした。
- ② 先行研究は、先進医療 B を審議した平成 24 年 12 月 18 日の時点で、すでに全例の登録(手術)が終了し、かつ 3 ヶ月の時点での評価が終了してはおりました。結果、40 例中に 36 例は完全焼灼が確認されていました。一方、4 例において腫瘍細胞の遺残が疑われ、乳房部分切除が行われました。36 例については局所および遠隔再発を認めず、整容性については全例で良好との結果で主要評価項目の有害事象は認めないと判断しました。
- ③ 先行研究の主要評価項目は手術に関連した安全性評価であり、手術 3 ヶ月後以降にその頻度が増加する可能性は理論上、極めて希と考えられるため、手術 3 ヶ月後の時点で有害事象を認めないことをもって 1 年後の安全性評価の代替評価が可能と判断しました。すでに公表されている論文結果と比較しても、遜色ない結果であり、手術 3 ヶ月後時点での結果を代替評価としても適切であると判断いたしました。
- ④ なお、先行研究の試験が終了した後の 2013 年 5 月に、主要評価項目である手術 1 年後における有害事象について報告を受け、3 ヶ月の時点の安全性評価結果と変わりがないことを確認してはおります。

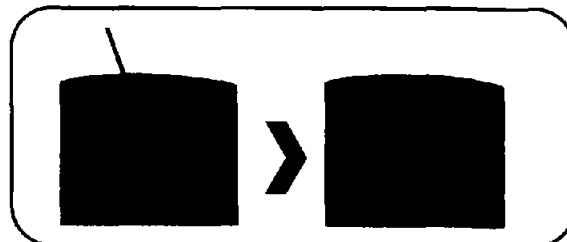
以上より、先行研究が終了していない状態ではありながら、先行研究の評価を行った上で、先進医療 B の技術を「適」と判断したことは妥当であると考えます。

医療技術の概要図

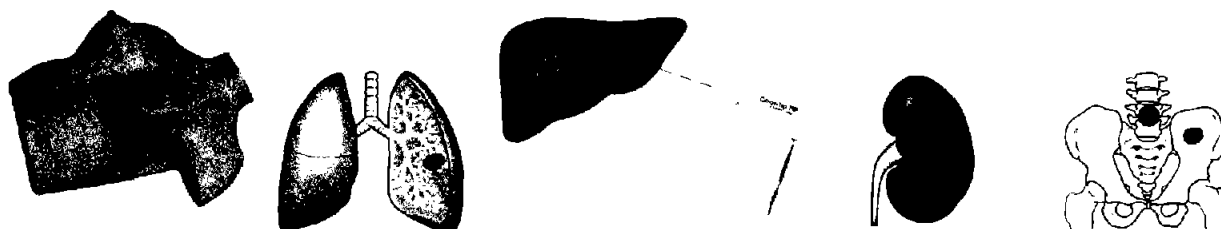
Cool-tip RFシステム/Cool-tip RFAシステム Eシリーズ

特徴

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



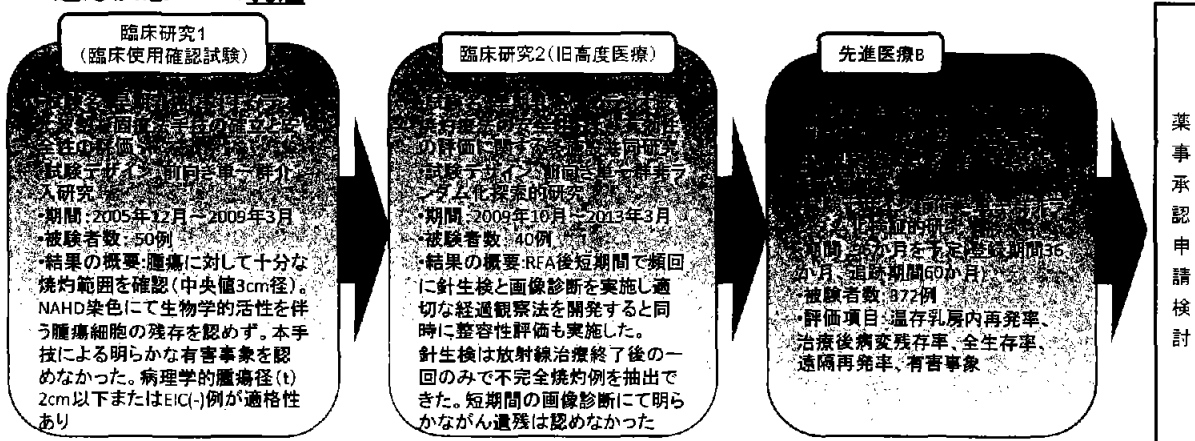
現在、承認・保険収載されている肝臓がんの他に、これまでに先進医療として乳がん、肺がん、腎臓がん、良性骨腫瘍、転移性骨腫瘍に対して使用されている。



薬事承認までのロードマップ

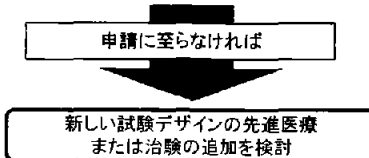
試験機器名 : Cool-tip RFAシステム Eシリーズ・Cool-tip RFシステム

適応疾患 : 乳癌



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

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



【別添1】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」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

被験者の適格基準は以下の通りである

- ・針生検で組織学的に浸潤性乳管癌または非浸潤性乳管癌であることが証明されていること。
- ・腫瘍の大きさが、術前の画像検査においてすべて長径 1.5cm 以下の単発限局性病変であること。
- ・年齢が 20-79 歳の女性である。(患者の高齢化に伴い 65 歳以上の乳がん患者に対してもより低侵襲な本手技の標準化は重要であり、これらの患者に対しても整容性が重要だと考えるため)
- ・正常な臓器機能を有し、術後放射線治療の施行に耐えうること。
- ・脳梗塞、心筋梗塞、血栓塞栓症等の既往歴がなく、全身麻酔に耐えうること。
- ・触診と画像診断にて腋窩リンパ節転移の疑いがないこと。
- ・患者本人から文書にて同意を得られていること。

ただし、以下の除外基準に該当する症例は RFA の対象としない

- ・乳癌を除く悪性腫瘍またはその既往を有する症例。ただし、以下の場合を除く。
根治目的の治療を受け、かつ登録前 5 年以上にわたって再発が確認されておらず、かつ今後も再発の危険度が低いと担当医が判断した症例。
- ・妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある症例。
- ・心臓ペースメーカまたは植込み型除細動器を留置している症例。
- ・局所の活動性の炎症や感染を合併している症例。
- ・人工骨等のインプラントにより、対極板を貼付できず、RFA が適切でない症例。
- ・抗血小板療法、抗凝固療法等、止血困難が予想される症例。
- ・画像上広範囲の乳管内病変の存在や多発病変の存在が疑われる症例
- ・マンモグラフィ (MMG) で広範な石灰化を認める症例。
- ・同時両側乳癌の症例。
- ・温存乳房内再発を含む異時性の同側乳癌症例。
- ・他臓器転移を認める症例。
- ・担当医が本研究の対象として不適当と判断した症例。

被験者の選定方法：上記の適格基準に該当し、除外基準に該当しない患者に対し、担当医が口頭、ならびに各施設の倫理審査委員会の承認を受けた説明文書を用いて十分に説明を行い、文書にて同意が得られた患者に対してのみ RFA を実施する。

【別添2】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性、安全性を科学的に評価するため、以下を主要評価項目ならびに副次的評価項目に設定し、RFA を施行する。

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）：5年温存乳房内無再発生存割合

副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）：治療後病変残存割合、全生存期間、遠隔無再発生存期間、有害事象

RFA の対象となる症例に対する、現時点での標準治療は乳房部分切除術である。RFA は乳房に対する局所治療であることから、RFA の長期的な有効性を評価する指標として、5年温存乳房内無再発生存割合を主要評価項目に設定した。このほか、試験治療では、RFA とそれに続く放射線治療が終了して3か月が経過した時点で、すべての症例に対し、画像検査と針生検を施行し、針生検で治療効果を認めない腫瘍細胞の残存が認められた割合が治療後病変残存割合である。有害事象については、術中・術直後、術後1週間、放射線終了3か月後（術後約6か月時点に相当）、術後12か月と、以後6か月ごとに術後5年まで、定期的に担当医が診察し、CRF にて有害事象の有無と程度に関する報告を義務付けている。ただし、登録終了後1年目に厚生労働省医政局 研究開発課に早期乳がん RFA の安全性と有効性に関する報告を行うこととする。

【別添3】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：症例登録期間3年、登録終了後経過観察期間5年、計8年間
ただし、登録終了後1年の時点でデータを集積し先進医療報告書を作成する。

予定症例数：372例

うち、既に実績のある症例数：今回の臨床試験では0例

有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	左乳癌	(自)2010年6月1日 (至)2010年6月4日	治癒	画像診断にて8mmの針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下にRFA施行。経過順調、再発なし
年齢 39歳 性別 男・♀				
整理番号2	左乳癌	(自)2010年7月13日 (至)2010年7月16日	治癒	画像診断にて7mmの針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下にRFA施行。経過順調、再発なし
年齢 59歳 性別 男・♀				
整理番号3	右乳癌	(自)2011年5月18日 (至)2010年5月21日	治癒	画像診断にて7mmの針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下にRFA施行。経過順調、再発なし
年齢 56歳 性別 男・♀				

他 例 (病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	右乳癌	(自) 2011年9月7日 (至) 2011年9月10日	治癒	画像診断にて7mmの針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下にRFA施行。経過良好であったが3ヶ月後の針生検にて非浸潤癌の遺残認め追加切除をした。その後再発なし。
年齢 45歳 性別 男・♀				
整理番号2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

・症例数設定根拠

本研究の主要評価項目は5年温存乳房内無再発生存割合である。乳房温存術後の乳房内再発割合につ

いて、大規模臨床試験であるNSABP-B06試験では断端陰性かつ術後放射線照射が行われた乳房部分切除症例の術後5年間の温存乳房内再発割合を5.7%と報告している(Fisher B et al)。

一方、2012年のAmerican Society of Clinical Oncology Meeting (ASCO annual meeting)で位藤らは、2cm以下の乳がん425例に対してRFAを行い、観察期間約4年で3%の局所再発が認められたと報告した。観察期間が4年と短いことや患者選択におけるselection biasがかかっている可能性を考慮する必要があるが、それを踏まえても2cm未満の腫瘍に対するRFAの温存乳房内再発割合は標準治療とほぼ同等と推測される。

以上から、本試験では、症例を1.5cm以下と限定しているものの、非切除のRFAの温存乳房内再発例を多く見積もって、NSABP-B06と比較し1割程度再発例が増加すると推定すると、5年間における温存乳房内再発割合は6.3%と予測される。これをもとに、安全性に問題ないと判断する期待5年温存乳房内無再発生存割合を93.7%とする。一方、臨床的に許容できない5年温存乳房内再発生存割合の閾値を90%とし、有意水準片側5% (αエラー=0.05)、検出力80% (βエラー=0.2) とすると、必要な症例数は334例となる。10%程度の脱落例が出現することを加味して、登録予定症例を372例と設定した。

・観察期間設定根拠

症例登録期間は3年を予定している。本研究では、腫瘍径1.5cmまでを対象としているので、参加施設における腫瘍径1.5cm以下の症例数を考慮して、予定症例数372例の登録に要する期間を3年と設定した。一方、観察期間は5年を予定している。乳房内再発は術後非常に長年に亘り確認されているが、年次ごとの再発割合は時間とともに下がり、その多くは5年以内に発生することが知られている。また、放射線照射施行例の中で、手術時に断端陰性であった群と断端陽性であった群を比較した報告(Leong C et al)によると、5年間の観察で温存乳房内再発の発生割合に両群間で有意差を認めている。以上から、ラジオ波熱焼灼術が局所再発率の点で標準手術より明らかに劣っているのであれば、5年の観察期間で十分に判断できると考えられる。これが観察期間を5年と設定した理由である。

【別添4】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

RFA は入院のうえ、全身麻酔下にて手術室で行う。RFA の機材は国内にて薬事承認されている医療機器を使用する。焼灼効果の検証を統一する為原則として単針構造の COVIDIEN 社製クールチップ RF シングルニードルを選択する。RFA のニードルの穿刺に当たっては、穿刺部位のずれによる治療効果の低下を避け、気胸の合併症を予防するため、必ず超音波ガイド下で行う。穿刺後、熱傷予防のため、必要により 5%糖液を皮下あるいは大胸筋と乳腺の間に注入する。この後、焼灼を開始する。RFA の出力は決められた基準に従って徐々に上げてゆき、一定値以上、抵抗値が上昇したら出力を中断し、焼灼部位の温度を測定する。焼灼温度が 70 度以下の場合は、再度焼灼を行う。超音波検査にて焼灼のために腫瘍の陰影が判然としなくなったことを確認して、ニードルを抜去し、治療を終了する。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。焼灼中から終了後も氷嚢により皮膚を冷却し、皮膚熱傷の予防に努める。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 福田 敬 技術委員: _____

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 保険収載した場合の費用対効果に関して、有効性・安全性の評価とあわせて検討すべきである。 </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: 実施計画は適切に作成されており、実施可能性が高いと考えられる。また、平成 22 年より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が開催されているが、ここで検討される医薬品との違いについて、整理が必要と考えられる。

先進医療の審査の指摘事項（福田構成員）に対する回答

先進医療技術名：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン
 α /ジドブジン併用療法

平成 25 年 7 月 16 日

JCOG1111 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

国立がん研究センター東病院

血液腫瘍科 科長

塚崎 邦弘

JCOG1111 研究事務局

福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科

石塚 賢治

JCOG1111 研究事務局

琉球大学医学部保健学科

病態検査学講座 血液免疫検査学分野

福島 卓也

1. 研究費の負担に関しまして

- ① 申請書様式第2号の23ページの「1.2. 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」に、「薬剤を購入する研究費に不足が生じた場合には、供給契約に基づく条件で企業より薬剤提供を受ける。薬剤は無償提供を受ける予定であり、患者負担とはしない。」とあります。この「供給契約に基づく条件」とはどのようなものでしょうか。
- ② 研究費ではどの程度の薬剤費を賄える計画なのでしょう。
- ③ 「薬剤は無償提供を受ける」とありますが、研究費で賄う薬剤は購入し、それを超える分は無償提供を受けるという意味でしょうか。あるいは最初から無償でしょうか。また、研究費で購入する際の価格は当該医療機関で保険診療に用いる場合の当該薬剤の購入価格でしょうか。
- ④ 臨床試験プロトコル（JCOG1111 ver. 1.03）の33ページでは、「本試験では先進医療制度の下、両薬剤を厚生労働科学研究費にて購入して使用する」としか書かれておりませんが、申請書にあるような研究費が不足した場合の対応等は記載しなくても良いでしょうか。
- ⑤ 臨床試験プロトコル 17 ページには、IFN α をスミフェロンにした理由として、「海外ではIFN α 製剤として遺伝子組み換え型であるIFN α 2bが多用されているが、製造販売元からIFN α 2bの薬剤提供を含む協力を得ることができなかったため、本試験では天然型IFN α を用いることにした。」と記載されていますが、これは研究費により購入することも拒否されたという

ことでしょうか。承認されている臨床試験のもとで用いる市販されている薬剤の購入を拒否されたということですので、何か特別な条件（価格等）での提供ではないかと指摘される可能性があるのではないかと印象を受けました。プロトコルの記載に倫理的な観点からの疑念が持たれないよう留意すべきだと思います。

【回答】

- ① 「供給契約に基づく条件」とは事前に薬剤提供企業（大日本住友製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社）と本試験 研究代表者 塚崎邦弘との間で交わされた覚書を指しており何か特別な条件を指すわけではありません。なお、研究費購入で進める「薬剤提供に関する覚書」では以下内容を規定しております。

- ・ 薬剤の提供（薬剤名、薬剤搬送に関する日時の規定など）
- ・ 薬剤の使用目的
- ・ 薬剤の品質確保
- ・ インフォームド・コンセント
- ・ 安全性情報
- ・ 健康被害
- ・ 薬剤提供の費用
- ・ 覚書の有効期間

- ② 本試験では37名の患者が試験治療群（IFN α /AZT 療法群）に割り付けられる見込みです。試験治療では、中止規準に該当（増悪）するまで治療を継続しますが、その費用は、研究費〔厚生労働科学研究費補助金 がん臨床事業（H22-がん臨床一般-031）「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証」班〕で対応可能と考えています。ただし、A3. で後述の通り、試験治療（IFN α /AZT 療法）の治療効果が予想を大きく上回り、多くの患者が中止規準に該当（増悪）することなくIFN α /AZT 療法を継続することになった場合、あるいは研究費の取得状況によっては、全額を研究費で賄うことができない可能性があります。

- ③ 「薬剤は無償提供を受ける」ですが、研究費で賄う薬剤は購入し、それを超える分は無償提供を受けるという意味です。

②で前述のとおり、本試験の主たる解析の時点までに要する費用については、研究費〔厚生労働科学研究費補助金 がん臨床事業（H22-がん臨床一般-031）「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証」班〕で対応可能と考えていますが、試験治療（IFN α /AZT 療法）の治療効果が予想を大きく上回り、多くの患者が中止規準に該当（増悪）することなくIFN α /AZT 療法を継続すること

になった場合には、算出した薬剤費では対応が難しくなる（不足する）可能性もあります。その場合には、提供企業との協議の上、無償提供により本試験を継続することを考えています。

- ④ ご指摘の箇所ですが、申請書（先進医療実施届出書）が正しい記載です。試験実施計画書にも明記が必要でしたら、本審査承認後に改訂を行い追記したいと思います。
- ⑤ 本試験の立案・計画当時、海外で使用されている IFN α 2b 製剤の国内製造販売元と協議を行いました。しかしながら、以下のような理由により、本研究への国内製造販売元としての積極的な協力は得られませんでした。薬剤無償提供有無の観点ではなく、開発戦略としての見地からの企業の方針であったと考えております。

- ・ 高度医療（現在の先進医療 B）評価制度は当時始まったばかりであり、この制度によって臨床試験を行った結果、そのまま薬事承認に結びつくのか、引き続いて企業治験が必要なのかは現在よりも明確ではなかったため。
- ・ 高額な薬剤を研究費で賄える分は購入するにしても、それを超える分は無償供与が必要であったため。関連して研究費がどれくらいの額で何年間支給されるは不明であったため。
- ・ さらには遺伝子組み換え型 IFN が長期活性型（ベグ型）に移行する時期で、当時の IFN α 2b について適応拡大を考えていなかったと考えられるため。

以上の理由により、本試験ではスミフェロン[®]注 DS（天然型 IFN α ）を用いて実施することとしました。

2. 先進医療 B と治験の役割に関しまして

本試験により有用性が確認されたらまず治療ガイドラインへの記載をし、それとあわせて学会要望をすることにより、各薬剤製造販売元企業からの公知申請により薬事承認を得るという流れになっています。承認申請の手続きとしては、これ以外に企業が行う治験に基づくものがあると思いますが、どちらを用いるべきかについてはどのような基準で判断されるのでしょうか。

【回答】

本邦には 100 万人程度の HTLV-1 キャリアが存在するとされており、その中から 1 年に 1,000 人に 1 人の割合で ATL を発症するとされており、本試験の対象は稀少疾患です。

それに加え、両薬剤の再審査期間も、スミフェロン[®]注（2010/1/17〔直近

に適応症として承認された HAM に対する再審査期間〕）、レトロビル[®]カプセル（1993/9/17）と終了しております。そのため、製薬企業に両剤の薬事法上の適応拡大を目指した治験の実施を求めることは実現性に乏しく、先進医療 B 下での実施が妥当と考えました。

平成 25 年 7 月 1 日

「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法(整理番号B004)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

独立行政法人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：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法	
適応症：成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)のくすぶり型と慢性型	
内容： (先進性) くすぶり型と慢性型成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の標準治療は無全身療法経過観察(Watchful waiting)であった。世界的に同症に対する新規治療の一つとみなされつつあるIFN α /AZT療法の有効性と安全性を日本で検証し、両剤の本疾患への薬事法上の適応拡大/保険適用を目指すこと。 (概要) くすぶり型と慢性型成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対してIFN α /AZT療法群とWatchful waiting群の2群に無作為割り付けを実施。主要評価項目として無イベント生存期間を両群で比較する多施設共同無作為割り付け試験。組み込み予定症例は片群37例、両群74例。登録期間3年、追跡期間2年、総試験期間5年である。IFN α /AZT療法群に割り付けられた症例には、レトロビル $\text{\textcircled{R}}$ カプセル(600mg)を連日経口投与する。また、IFN α としてスミフェロン $\text{\textcircled{R}}$ 注DS 300万単位を1サイクル目には1日1回連日皮下投与し、day8から600万単位に増量する。2サイクル目以降はday1から600万単位を投与する。1治療サイクルを28日(4週)とし、第4治療サイクルからはレトロビル $\text{\textcircled{R}}$ カプセル(400mg)を連日経口投与、スミフェロン $\text{\textcircled{R}}$ 注DS 300万単位を連日皮下投与に減量する。当初10日間入院し、以後外来治療を増悪または毒性中止まで継続する。この間、2週毎に外来受診し、日和見感染予防薬の連日内服と定期的な診察と血液/画像検査を行う。 (効果) くすぶり型または慢性型ATL患者の症状の緩和、急性転化の防止と生存の延長をもたらすことが期待される。 (先進医療に係る費用) 3,608,487円(ただし、研究費で負担するため、患者負担0円)	
申請医療機関	独立行政法人国立がん研究センター東病院
協力医療機関	独立行政法人国立がん研究センター中央病院

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25年2月7日(木) 16:30~17:30
(第3回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

独立行政法人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「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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3回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B004に対する第3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

独立行政法人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3回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成25年2月7日	

先進医療B 実施計画等評価表 (番号 B004)

評価委員

主担当: 大門

副担当: 伊藤

副担当: 佐藤

技術委員: 村田

先進医療の名称	成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法
申請医療機関の名称	独立行政法人国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	成人T細胞白血病・リンパ腫に対し、抗悪性腫瘍薬あるいは抗ウイルス薬である「インターフェロン α 」と、抗ウイルス薬である「ジドブジン」を組み合わせた併用療法「インターフェロン α /ジドブジン併用療法」を行う。

【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。)		
スミフェロンがATLに対して有効か否かが確認されないまま、高度先進医療として実施される妥当性があるのかは議論の余地があると思われるが、疾患の重篤性を鑑み、研究の妥当性と被験者の負担が最小化されていることから適とした。中央モニタリングと必要に応じての施設監査で十分であるかも議論の余地があるが、従来のJCOGグループとしての実績に基づく実施施設の選定をしていただきたい。		
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。)		

第3回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成25年2月7日	

【実施体制の評価】 評価者: 村田

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。)		
実施責任医師等の体制と実施医療機関の体制について: 特に問題なし。 医療技術の有用性について: ランダム化比較試験がこれから行われるので現時点では不明であるが、この試験を行うことの意義は過去のデータから明らかである。		
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。)		
特になし		

【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	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。)		
説明同意文書は患者相談等の説明も含めて、適切である。副作用に対する金銭補償はないが、一定の効果が期待される反面での副作用であるので、許容されるものと判断した。 (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)		
実施条件欄: (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【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。)

事前の確認・指摘事項へも概ね適切にご回答いただき、実施計画書も洗練されたものであると判断します。ただし、以下の実施条件欄に示す事項について、修正が必要であると判断します。

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。)

- 指摘事項 6 へのご回答に関して：モニタリングは中央モニタリングで実施することで善処されていますが、やはり実施体制(主語)を実施計画書内で明記すべきと考えます。
- 指摘事項 3 へのご回答に関して：実施計画書では、プロトコル治療の中止基準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるとして、「プロトコル治療完了は定義しない」と規定されています。しかしながら、先進医療制度内の評価のために計画された本試験自体の実施期間は、試験開始後から登録期間を経て追跡期間終了時点までであると考えられます。このことを意識しますと、個々の患者さんに対するプロトコル治療完了の時点は定まるはずですので、実施計画書内で規定すべきと考えます。

【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	各群 37 例、両群計 74 例	予定試験期間	登録期間：3 年、 追跡期間：登録終了後 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>以下のとおりとする</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 中央モニタリングの実施主体者を実施計画書内で明らかにすること。 ● 個々の患者さんにおけるプロトコル治療完了時点を実施計画書内で明らかにすること。 				
<p>コメント欄(不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)</p>				

先進医療B004 に対する第3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：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /
ジドブジン併用療法

2013年4月17日

JCOG1111 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)
 国立がん研究センター東病院
 血液腫瘍科 科長
 塚崎 邦弘
 JCOG1111 研究事務局
 福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科
 石塚 賢治
 JCOG1111 研究事務局
 琉球大学医学部保健学科
 病態検査学講座 血液免疫検査学分野
 福島 卓也

1. 中央モニタリングの実施体制(主語)を実施計画書内で明記すること。

【回答】

ご指摘の箇所ですが、試験実施計画書「14.1 定期モニタリング」の記載を以下のように修正しました。

また、試験実施計画書「14.1 定期モニタリング」の記載を先進医療実施届出書 様式第3号「8. モニタリング体制及び実施方法」にも反映しました。

「試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングを行う。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出され、JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

…。」

2. 実施計画書では、プロトコル治療の中止基準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるとして、「プロトコル治療完了は定義しない」と規定されています。しかしながら、先進医療制度内の評価のために計画された本試験自体の実施期間は、試験開始後から登録期間を経て追跡期間終了時点までであると考えられます。このことを意識しますと、個々の患者さんに対するプロトコル治療完了の時点は定まるはずですので、実施計画書内で規定すること。

【回答】

ご指摘の箇所ですが、試験実施計画書「6.2.1. プロトコル治療完了の定義」の記載を、平成24年8月24日 第33回高度医療評価会議資料5「高度医療の精査ルール（案）」のⅡ.2.①も参考にし、以下のように修正しました。

「本試験では、プロトコル治療の中止基準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるため、プロトコル治療完了は定義しない。

登録終了2年後を目途に実施する主たる解析の結果が判明するまでプロトコル治療を継続する。なお、追跡期間終了間近になっても一部被験者でプロトコル治療継続中であった場合、先進医療Bの実施期間の継続・延長の可否について、厚生労働省医政局研究開発振興課に問い合わせをし、プロトコル改訂/改正の要否および先進医療Bの申請内容変更の要否について検討する。」

3. 被験者保護を目的として、被験者登録にあたっての試験実施施設の拡大は以下のStepで行うこと：

Step.1：申請医療機関である独立行政法人国立がん研究センター東病院及び協力医療機関である独立行政法人国立がん研究センター中央病院でのみ被験者を登録し、試験を開始すること。ただし、そこで登録する被験者数及び評価項目を試験実施計画書、届出書等に明記し、その設定した被験者数に到達し、それらの被験者の評価が完了次第、Step.2へ移行すること。

Step.2：Step.1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。

Step.3：独立行政法人国立がん研究センター中央病院以外の協力医療機関については、先進医療技術審査部会での承認後に追加することとし、従来のJCOGグループとしての実績を考慮の上、実施施設の選定を行うこと。

【回答】

ご指摘に従い、本試験は以下 Step1-3 で進めたいと思います。

○Step.1：

まず、本試験を

申請医療機関：独立行政法人国立がん研究センター東病院

調整医療機関：独立行政法人国立がん研究センター中央病院
で開始する。

・被験者数：

試験治療（IFN α /AZT 併用療法）群の登録被験者数として2例

〔標準治療（Watchful Waiting）群の人数は問わない〕

・協力医療機関を追加申請するための評価期間：

導入療法② 1コース終了（day8-28）まで

○Step.2：

・試験治療（IFN α /AZT 併用療法）群に割り付けられた患者2名について、導入療法② 1コース終了（day8-28）までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会審査の承認を受ける。

・その後、厚生労働省医政局研究開発振興課への報告および先進医療技術審査部会審査の承認を得る。

上記被験者数、評価期間については、試験実施計画書「15.1.2. 先進医療（先進医療B）制度下で本試験を開始するまでの流れ」および届出書「様式第3号 先進医療の実施計画 7-2. 予定の試験期間及び症例数」の記載をそれぞれ以下のように修正しました。

<試験実施計画書>

「15.1.2. 先進医療（先進医療B）制度下で本試験を開始するまでの流れ

1) 先進医療Bに係る申請手続き（申請医療機関、調整医療機関）

本試験は「16.7. 参加施設」のうち、国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）で開始する。

IRB 審査に基づく医療機関の長の承認後、先進医療Bに係る申請手続きを行い、先進医療技術審査部会、先進医療会議の審査承認、中央社会保険医療協議会への報告、厚生労働大臣による告示をもって患者登録を開始する。

- 2) プロトコルまたは説明文書の修正を行った場合の対応
 先進医療Bに係る申請手続き以降、患者登録開始までに、先進医療会議審査からの指摘により本プロトコルまたは患者への説明文書の修正を行った場合、研究代表者/研究事務局は、先進医療専門家会議審査承認後に、修正内容をまとめたものをプロトコル改訂申請として効果・安全性評価委員会に提出すること（各参加施設の承認については、「13.6.2.」に従う）。

15.1.3. 追加協力医療機関申請までの流れ

- 1) JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認
試験治療群（B 群：IFN α /AZT 療法群）に登録された患者 2 名〔標準治療群（A 群：Watchful Waiting 群）の患者数は問わない〕について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1 コース終了（day8-28）（6.1.1.）までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。
- 2) 厚生労働省医政局研究開発振興課への報告、先進医療技術審査部会による審査、承認
JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。
- 1)、2)の間、国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）での患者登録は中断しない。
- 3) 先進医療Bに係る追加協力医療機関申請手続き
「16.7. 参加施設」のうち、国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）以外の施設について、研究代表者/研究事務局は、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療Bに係る申請手続きを行う。追加協力施設からの患者登録は、厚生労働大臣による告示をもって開始する。

<先進医療実施届出書>

「様式第3号 先進医療の実施計画
 7-2. 予定の試験期間及び症例数

なお、本試験は以下 1) -4) の流れで実施することとする。

- 1) 以下の 2 医療機関で患者登録を開始する。

申請医療機関：国立がん研究センター東病院
 調整医療機関：国立がん研究センター中央病院

- 2) 試験治療群（B 群：IFN α /AZT 療法群）に登録された患者 2 名〔標準治療群（A 群：Watchful Waiting 群）の患者数は問わない〕について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1 コース終了（day8-28）までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。
この間、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院での患者登録は中断しない。
- 3) JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。
- 4) 国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）以外の施設について、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療Bに係る申請手続きを行う。

○Step. 3:

- ・先進医療技術審査部会での承認後、協力医療機関の追加申請を行う。

本試験の対象は母集団が非常に少なく、可能な限り多くの医療機関の参加が必要です。

申請にあたって提出しました試験実施計画書の「16.7.」に参加施設の一覧を掲載しておりますが、この JCOG1111 に参加予定の 40 医療機関の中には過去の実績で JCOG 試験への登録患者がゼロの施設はありません。具体的には 2012 年 12 月 14 日申請時点での JCOG リンパ腫グループで患者登録中の臨床試験および医療機関毎の登録患者数は以下表のとおりで、本試験へ参加表明した 40 医療機関については、患者登録中の試験全体としては 1 名以上の患者登録があり、いずれも実績のある医療機関です。

JCOG1111 試験 へ参加予定	JCOG リンパ腫グループ参加施設	JCOG 試験番号				総計
		0601	0904	0907	0908	
○	国立病院機構北海道がんセンター	2				2
○	札幌北療病院	5				5
○	東北大学病院	21			1	22
	秋田大学医学部	1				1
	太田西ノ内病院	1				1

○	群馬大学医学部附属病院	9	1			10
○	埼玉県立がんセンター	2			2	4
	埼玉医科大学総合医療センター	1			1	2
○	国立がん研究センター東病院	25				25
○	千葉県がんセンター	3			1	4
○	国立がん研究センター中央病院	35	5		11	51
○	杏林大学医学部	5				5
○	東京医科大学病院	1				1
○	がん・感染症センター都立駒込病院	3				3
	東京慈恵会医科大学附属病院	3				3
	東京慈恵会医科大学第三病院	5				5
	がん研究会有明病院	1				1
○	NTT 東日本関東病院	1			2	3
○	東海大学医学部	25				25
○	金沢医科大学	6	1			7
○	福井大学医学部附属病院	1				1
	浜松医科大学					0
○	愛知県がんセンター中央病院	14	1		4	19
○	国立病院機構名古屋医療センター	6	1		1	8
○	名古屋大学医学部	5	1		2	8
○	名古屋市立大学病院	5	17	1		23
○	名古屋第二赤十字病院	15	1		4	20
○	愛知医科大学附属病院	1				1
○	三重大学医学部	6				6
○	滋賀県立成人病センター	7				7
○	京都府立医科大学	4			1	5
○	兵庫県立がんセンター	4			2	6
	広島大学病院※					0
○	国立病院機構四国がんセンター	9				9
○	愛媛大学医学部附属病院	6				6
○	国立病院機構九州がんセンター	7			2	9
○	福岡大学医学部	4			1	5
○	国立病院機構九州医療センター	2				2
○	産業医科大学	1				1
○	佐賀大学医学部	4		1		5
○	国立病院機構長崎医療センター	5				5
○	佐世保市立総合病院			1		1
○	長崎大学病院	11		5	4	20
○	熊本大学医学部	5	1			6
○	国立病院機構熊本医療センター	3	1	1	1	6
○	大分県立病院	1				1
○	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	1				1
○	今村病院分院	1	2	2		5
	登録数/予定登録数	283/360	32/44	11/130	40/70	366

※2012年12月22日JCOG施設として承認

4. 同意説明文書中

「インターフェロン α /ジドブジン併用療法を受けることになった場合は、経過観察に比べて、低悪性度ATLの病状が悪化して高悪性度ATLになるまでの期間、つまり、病状が比較的緩やかな状態のままている期間が長くなり、強力な全身化学療法を要するまでの期間を延ばすことが期待されます。」とあるが、延命効果についても言及すること。

【回答】

本試験のプライマリーエンドポイントが「無イベント生存期間」であるため、説明文書・同意書では上記のように記載しました。

無イベント生存期間のイベントが発生するまで期間が標準治療群に比べ、試験治療群で延長することが期待され、その結果、生存期間も延長することが期待されるため、説明文書・同意書「8. 臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益」に以下内容を追記しました。

「…。

インターフェロン α /ジドブジン併用療法を受けることになった場合は、経過観察に比べて、低悪性度ATLの病状が悪化して高悪性度ATLになるまでの期間、つまり、病状が比較的緩やかな状態のままている期間が長くなり、強力な全身化学療法を要するまでの期間を延ばすことが期待されます。

その結果、現時点では断定できませんが延命効果も認められるのではないかと期待しています。…」

5. 同意説明文書中

「この臨床試験の結果、インターフェロン α /ジドブジン併用療法の効果が確認できた場合には、インターフェロン α /ジドブジン併用療法が新たな標準治療となります。その後、インターフェロン α 、ジドブジンを製造販売している企業が、保険診療として使えるように承認申請を行う可能性があります。承認された場合、将来のATLの患者さんは保険診療としてインターフェロン α /ジドブジン併用療法を受けることができるようになります。」とあるが、この試験結果のみで標準治療になると断定できるのか。

【回答】

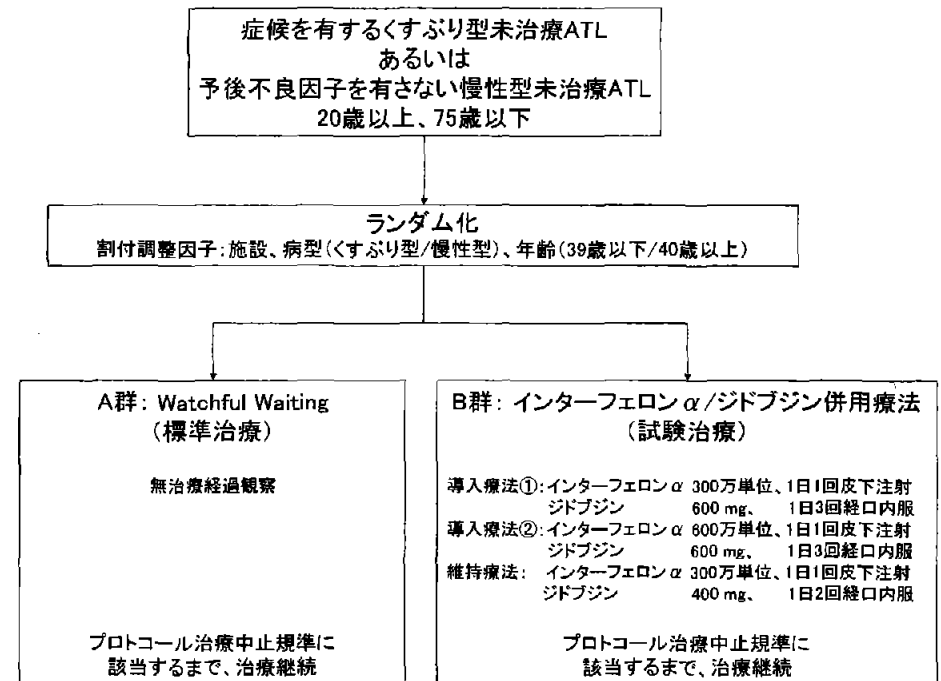
われわれは「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」のことを標準治療と呼んでおり（JCOGポリシー基本規約より）、本試験の同意説明文書の2ページの注釈でも下記のように標準治療を定義しております。

-医療技術の概要図-

※3: 標準治療: 現在までに効果が科学的に証明されている治療法や、大規模な臨床試験によって得られた証拠に基づいて行われる治療を指します。または、他の治療よりもよいと考えられ、これまで広く行われてきた治療を指すこともあります。

これまで本試験の対象に対する臨床試験のエビデンスは非常に少ない状況ですので、本試験の結果がポジティブとなりましたら、間違いなくインターフェロン α /ジドブジン併用療法は「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」となります(本試験の結果をもって、インターフェロン α /ジドブジン併用療法がATLの治療を行う専門家の中では標準治療になると断言できます)。

ATLの治療を行う専門家の中で標準治療と見なされることと、製薬企業による薬事法上のいわゆる公知申請を行うこととは別であり、本試験の結果が公表され、治療ガイドラインに掲載されるなどインターフェロン α /ジドブジン併用療法の有効性ならびに安全性が医学薬学上公知と見なされる状況になり、さらに患者会の支援や関連学会から要望が出された場合には、インターフェロン α 、ジドブジンを製造販売している企業が薬事法上の適応拡大を目的とした承認申請(いわゆる公知申請)を行う予定です。



薬事承認申請までのロードマップ

欧米での現状 海外での後ろ向き調査で少数例に明らかな有効性が報告されている

薬事承認：米国(有) 欧州(有)
ガイドライン記載：(有) 無
→米国NCCNガイドライン

進行中の臨床試験(有) 無

くすぶり型・慢性型・急性型ATLに対する初回治療と維持投与(category 2A)

先進医療B下 第Ⅲ相試験

成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法と

Watchful Waiting療法のランダム化比較試験

主要評価項目：無イベント生存期間

副次的評価項目：全生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、有害事象発生割合
登録期間：3年 追跡期間：登録終了後2年 総研究期間：5年 (2012年～2017年)

2017年

IFN/AZT療法の有用性の確認

2018年

結果の公表

本邦治療ガイドラインへの記載

学会要望

2018～2019年

各薬剤製造販売元企業からの公知申請

薬事承認

20

【別添1】「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法」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

以下の条件を全て満たす患者を対象とし、参加施設で評価のうえ選定する。

- 1) 抗 HTLV-1 抗体が陽性で、血液細胞学的または病理組織学的に末梢性リンパ系腫瘍と診断され、表面形質からT細胞由来であることが証明されていること。
- 2) 以下の①または②に該当する患者。

① 症候を有するくすぶり型ATL

以下の(1)～(5)をすべて満たす。

- (1) リンパ球数(正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和) $< 4,000/\text{mm}^3$
- (2) $\text{LDH} \leq 1.5\text{N}$ (1.5×施設基準値上限)
- (3) 補正Ca値* $< 11.0 \text{ mg/dL}$

* 補正Ca値は以下の式で求める。

血清アルブミン値 $\geq 4.0 \text{ (g/dL)}$ の場合：補正カルシウム値 (mg/dL)
= 総カルシウム値 (mg/dL)

血清アルブミン値 $< 4.0 \text{ (g/dL)}$ の場合：補正カルシウム値 (mg/dL)
= 総カルシウム値 (mg/dL) - 0.8[アルブミン (g/dL) - 4]

mEq/L で血清Ca値が報告されている施設では、2倍の値に換算してmg/dLの値とする。

- (4) リンパ節**、肝臓、脾臓、中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにもATLによる病変が存在しない

** 臨床的にATLが浸潤していると判断されるリンパ節腫大がない。

長径1.5cm以上のリンパ節腫大が認められる場合は、組織学的にATL病変でないことが確認されている場合のみ適格とする。

- (5) 以下i)、ii)のいずれかを満たす

i) 皮膚、肺に組織学的に証明されたATL病変を認めない、且つ、異常リンパ球の割合 $\geq 5\%$ の場合に以下を満たす

・登録前1年以内にニューモシス肺炎、深在性真菌症、サイトメガロウイルス感染症、汎発性水痘・帯状疱疹ウイルス感染症、糞線虫症などの日和見感染の既往を有する。ただし、登録時に日和見感染が完治している場合のみ適格とする(再発予防のための維持療法を継続していてもよい)。

ii) 皮膚、あるいは、肺に組織学的に証明されたATL病変を認める(日和見感染の既往は問わない。ただし、既往を有する場合は、登録時に日和見感染が完治している場合のみ適格とする[再発予防のための抗生剤(抗菌薬)、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与は継続していてもよい])

- ② 子後不良因子を有さない慢性型ATL

以下の(1)～(6)をすべて満たす。

- (1) リンパ球数(正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和) $\geq 4,000/\text{mm}^3$

- (2) LDH $\leq 1.5N$ (1.5×施設基準値上限)
- (3) 補正 Ca 値* < 11.0 mg/dL
- (4) 中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにも ATL による病変が存在しない
- (5) 以下 i)、ii) のいずれかを満たす
- i) 組織学的に証明された ATL 病変を認めない、且つ、異常リンパ球の割合 $\geq 5\%$
 - ii) 皮膚、肺、リンパ節、肝、脾のいずれかに組織学的に証明された ATL 病変を認める
- (6) 予後不良因子を有さない（登録直近の連続する 2 回以上の検査で以下の i)～iii) をすべて満たすこと。検査は登録前 2 か月以内に 13 日間以上の間隔をあけて実施する [2 週間隔の同一曜日の 2 回の検査は許容]）
- i) 血清 BUN \leq 施設基準値上限
 - ii) 血清 LDH \leq 施設基準値上限
 - iii) 血清アルブミン \geq 施設基準値下限
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 4) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0～1 である (PS は必ずカルテに記載すること)。
- 5) 以下の①と②の両方を満たす。
- ① ATL に対する治療歴がない。
ただし、レチノイドの内服・注射、副腎皮質ホルモン剤の内服・注射、外用抗がん剤、外用レチノイド、皮膚病変に対する外科的切除、局所放射線照射、紫外線療法、光線力学療法 (photodynamic therapy) は、その最終治療日から登録日まで 28 日以上経過していれば治療歴には含めない。
また、抗ヒスタミン剤の内服、外用抗がん剤と外用レチノイドを除く外用剤 (外用副腎皮質ホルモン剤、外用抗ヒスタミン剤) は使用時期を問わず治療歴には含めない (登録日に投与されていても可)。
 - ② 他のがん種に対して、化学療法、インターフェロン製剤 (α 、 β 、 γ)、AZT、放射線治療のいずれの治療歴もない。
- 6) 登録前 28 日以内の心臓超音波検査による計測にて、左室駆出率 (Ejection fraction:EF) $\geq 50\%$ である。
- 7) 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 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容する。)
- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑦ 血清アルブミン くすぶり型 $\geq 3.0 \text{ g/dL}$ 、慢性型 ATL \geq 施設基準値下限
 - ⑧ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑨ PaO₂ $\geq 65 \text{ torr}$ (room air)
- 8) 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。

以下の条件のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) 活動性の重複がん (同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。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) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性。
- 5) スミフェロン注 DS 中の成分 (インターフェロン α 、ポリソルベート 80、トロメタモール、グリシン) に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 6) レトロビルカプセル中の成分 (ジドブジン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、デンプングリコールナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタン) に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 7) ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 8) 小柴胡湯を投与中の患者
- 9) イブプロフェン投与中の患者
- 10) 自己免疫性肝炎を合併している。
- 11) 試験への参加が困難と判断される精神病または精神症状を合併している。
- 12) 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。
- 13) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 14) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 15) 不安定狭心症 (最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症) を合併、または 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往、心筋症、心不全、抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する
- 16) HBs 抗原陽性である。
- 17) HCV 抗体陽性である。
- 18) HIV 抗体陽性である。患者同意が得られず未検の場合は登録可。
- 19) 間質性肺炎や肺線維症 (いずれも胸部 CT にて、両側性に間質性異常陰影を認める場合)、高度の肺気腫のいずれかを有する

【別添2】「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法」の有効性及び安全性の評価（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（プライマリーエンドポイント）

無イベント生存期間（血液検査、画像データ、特定の新病変の出現に基づく急性転化をイベントとし、全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とする層別ログランク検定により評価する。）

※無イベント生存期間に関する感度解析（探索的解析）

本試験では試験治療（IFNα/AZT療法）群の検査間隔が標準治療（Watchful Waiting）群の検査間隔よりも短い規定となっている。そのため、試験治療（IFNα/AZT療法）群はA群に比して無イベント生存期間が系統的に短く評価される可能性がある。このような検査間隔の群間差によって、「無イベント生存期間」に基づく判断への影響が生じるか否かを考察するため、以下の感度解析を行う。すなわち、プライマリーエンドポイントである無イベント生存期間に関して、結果の頑健性を調べるため以下の（1）、（2）の方針に基づく2通りの感度解析を行う。

- (1) 試験治療（IFNα/AZT療法）群の患者のうち、血清補正Ca値、血清LDH値の異常によりイベントとなったケース（11.3.1の③、④に該当してイベントとなったケース）のイベント日を、仮に検査間隔が8週間であった場合の検査日にずらし「12.1. 主たる解析と判断規準」に準じた方法で行う解析
- (2) 8週間区切りとした生命表法に基づく年次無イベント生存割合の推定

副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

全生存期間、無急性転化生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、Grade 4の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合

【エンドポイントの定義】

- ・ 無イベント生存期間（event-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	死亡日
②くすぶり型の症例 末梢血、皮膚病変、肺を除く新病変の出現 慢性型（予後不良因子なし）の症例 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現 ただし、腹水、胸水はATL細胞の存在が確認された場合	・ 新病変の出現を認めた画像検査日 あるいは ・ 画像診断によらない場合は臨床診断日
③補正カルシウム値が11.5 mg/dLを超える ただし、副甲状腺機能亢進等、ATLの悪化以外が原因の場合を除く	検査日
④連続する2回の検査で血清LDH値が正常上限の1.5倍を超える	2回目の検査日

ただし、肝障害等、ATLの悪化以外が原因と判断される場合を除く

- 1) 上記①～④のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～④の項目毎のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 3) ②～④のいずれのイベントも生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコール治療中止日でイベントとも打ち切りともせず、①～④のいずれかのイベントが観察された時点でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無イベント生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 4) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～④のいずれかのイベントが観察されるまで無イベント生存とする。

- ・ 無急性転化生存期間（Acute transformation-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	死亡日
②くすぶり型の症例 末梢血、皮膚病変、肺を除く新病変の出現 慢性型（予後不良因子なし）の症例 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現 ただし、腹水、胸水はATL細胞の存在が確認された場合	・ 新病変の出現を認めた画像検査日 あるいは ・ 画像診断によらない場合は臨床診断日
③補正カルシウム値が11.5 mg/dLを超える ただし、副甲状腺機能亢進等、ATLの悪化以外が原因の場合を除く	検査日
④連続する2回の検査で血清LDH値が正常上限の1.5倍を超える ただし、肝障害等、ATLの悪化以外が原因と判断される場合を除く	2回目の検査日
⑤②～④以外で、問診、理学所見、血液検査をもとに、急性転化したと臨床的に判断された場合 例) くすぶり型の症例 末梢血、皮膚病変、肺病変の悪化/新病変の出現 慢性型（予後不良因子なし）の症例 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節の悪化/新病変の出現	急性転化したと臨床的に判断した日

- 1) 上記①～⑤のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～⑤の項目毎のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 3) 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコール治療中止日でもイベントとも打ち切りともせず、①～⑤のいずれかのイベントが観察された時点でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無イベント生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 4) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～⑤のいずれかのイベントが観察されるまで無急性転化生存とする。

・ 無追加治療生存期間（additional treatment-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる死亡	死亡日
②ATLに対する局所療法の開始 外用剤（抗がん剤） 外用剤（レチノイド） 外科的切除 局所放射線照射 葉外療法 光力学療法（photodynamic therapy）	局所療法開始日
③ATLに対する全身療法の開始 全身化学療法の開始 経口・経静脈的レチノイドの開始 経口・経静脈的副腎皮質ホルモン剤の開始	全身療法開始日

- 1) 上記①～③のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～③の各項目のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無イベントが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 2) ②と③のいずれのイベントも生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコール治療中止日ではイベントとも打ち切りともせず、局所療法もしくは全身療法の開始をもってイベントとする。局所療法も全身療法も追加されずに死亡した場合は死亡日でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無追加治療生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠や治療内容が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 3) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～③のいずれかのイベントが観察されるまで無イベント生存とする。
- 4) B群における維持療法中の元量復帰（6.3.3.）は、追加治療とはせず、①～③のいずれかのイベント

トが観察されるまで無追加治療生存とする。

・ 無全身療法生存期間（other systemic treatment-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる死亡	死亡日
②ATLに対する全身療法 全身化学療法の開始 経口・経静脈的レチノイドの開始 経口・経静脈的副腎皮質ホルモン剤の開始	全身療法開始日

- 1) 上記①、②のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①、②の各項目のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 2) ②のイベントが生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコール治療中止日ではイベントとも打ち切りともしない。転院後に転院先の医療機関などで無全身療法生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠や治療内容が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 3) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①、②のいずれかのイベントが観察されるまで無全身療法生存とする。

・ 奏効割合（ORR: overall response rate）

全適格例における試験治療群（IFN/AZT療法群）の患者のうち、総合効果がPR以上（CR、PR）である患者の割合を奏効割合とする。

・ 全生存期間（OS: Overall survival）

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- 1) 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可）。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

・ 有害事象発生割合

B群（IFN/AZT療法群）ではプロトコール治療の一部以上が施行された患者（全治療例）、A群（Watchful Waiting群）では全登録例を対象として、以下の有害事象の頻度を求め、それぞれGrade 3以上の有害事象の発現割合、Grade 4の有害事象の発現割合を求める。

B群ではプロトコール治療の最終治療日から30日以内の全ての有害事象、最終治療日から31日以降はプロトコール治療と因果関係がある有害反応を、A群ではプロトコール治療中止日から30日以内までの有害事象を解析に含める。ただし、両群ともプロトコール治療中止日から30日以内に全身化学療法が開始された場合、それ以降はプロトコール治療と因果関係がある有害反応のみを解析に含める。

不適格患者を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局がJCOGデータセ

ンターと協議の上決定する。

以下は CTCAE v4.0 による Grade を評価・記録する。(化学療法-有害事象評価)

- 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- 心臓障害：心房細動、胸痛（心臓性）、洞性頻脈
- 内分泌障害：甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
※甲状腺機能異常を疑う場合は、甲状腺機能の検査を追加の上、評価を行う。甲状腺機能異常を疑わない場合は、Grade 0 として判定する。
- 眼障害：網膜症
※自覚症状がある場合は眼底検査を追加。眼の自覚症状が無い場合は Grade 0 として判定する。
- 胃腸障害：腹痛、便秘、下痢、鼓腸、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
- 全身障害および投与局所様態：悪寒、顔面浮腫、四肢浮腫、疲労、発熱、インフルエンザ様症状、注射部位反応、倦怠感、非心臓性胸痛、疼痛
- 免疫系障害：自己免疫障害
- 感染症および寄生虫症：敗血症、感染性小腸結腸炎、肺感染
- 代謝および栄養障害：食欲不振
- 筋骨格系および結合組織障害：関節痛、筋肉痛
- 神経系障害：浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー
- 精神障害：激越、錯乱、不眠症、譫妄、妄想、うつ病、幻覚、躁病、自殺企図
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽、呼吸困難、肺臓炎
- 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、斑状丘疹状皮疹

• Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性[※]が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

• 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

• 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。

【別添 3】「成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α/ジドブジン併用療法」の予定の試験期間及び症例数 (申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：3 年。追跡期間：登録終了後 2 年。総研究期間：5 年

予定症例数：A 群：Watchful Waiting 群 37 名、B 群：IFN α/AZT 療法群 37 名、計 74 名
うち、既に実績のある症例数：0 例

なお、本試験は以下 1) -4) の流れで実施することとする。

- 1) 以下の 2 医療機関で患者登録を開始する。
申請医療機関：国立がん研究センター東病院
調整医療機関：国立がん研究センター中央病院
- 2) 試験治療群 (B 群：IFN α/AZT 療法群) に登録された患者 2 名 (標準治療群 (A 群：Watchful Waiting 群) の患者数は問わない) について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1 コース終了 (day8-28) までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。
この間、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院での患者登録は中断しない。
- 3) JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。
- 4) 国立がん研究センター東病院 (申請医療機関)、国立がん研究センター中央病院 (調整医療機関) 以外の施設について、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 B に係る申請手続きを行う。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠:

2年無イベント生存割合を標準治療群 (Watchful Waiting 群) で60%とし、試験治療 (IFN α /AZT療法) の毒性を踏まえ20%の上乗せが必要と考え、有意水準片側5%、検出力70%、登録期間3年、追跡期間2年としてSchoenfeld and Richterの方法に基づき必要適格例数を算出すると、両群合計で68例 (必要イベント数29) となる。若干の不適格および追跡不能等を見込み、両群合計で74例を予定登録数とした。

【別添4】「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法」の治療計画 (申請書類より抜粋)

6. 治療計画

ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はJCOGデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②病型 (くすぶり型/慢性型)、③年齢 (39歳以下/40歳以上) で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。

A群: Watchful Waiting (無全身療法経過観察) 群

ATLに対する全身的な治療介入を行わず、経過観察を行う。

B群: IFN α /AZT療法群

1) 用量レベル

① IFN α (スミフェロン[®]注DS)

用量レベル	用量	用法
レベル0	600万単位/body/回	1日1回・皮下注射
レベル1	300万単位/body/回	1日1回・皮下注射
レベル2	300万単位/body/回	週3回・皮下注射*

*週7日中、1日以上の間隔を空けて3回行う。

② AZT (レトロビル[®]カプセル)

用量レベル	用量	用法
レベル0	600mg/body/日	1日3回毎食後・経口内服
レベル1	400mg/body/日	1日2回朝夕食後・経口内服

2) プロトコール治療

「プロトコール治療中止の規準」または「休止/再開規準」の休止規準に該当するまで、IFN α (スミフェロン[®]注DS) および、AZT (レトロビル[®]カプセル) の連日投与を行う。

		IFN α (スミフェロン [®] 注DS)	AZT (レトロビル [®] カプセル)
導入療法①	day1-7	レベル1	レベル0
導入療法②	day8-84	レベル0	レベル0
維持療法	Day85以降	レベル1	レベル1

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。

B群の投与・評価スケジュール

