

第9回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成25年9月12日（木）16:30～18:30

場 所：中央合同庁舎第5号館 共用第8会議室（19階）
（東京都千代田区霞が関1丁目2番2号 TEL：03-5253-1111）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果について
2. 協力医療機関の追加について
3. 先進医療の取り下げについて
4. 先進医療会議の審査結果等について（報告事項）
5. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料1-1 新規申請技術の評価結果

資料1-2 先進医療B評価表（番号014）

資料1-3 新規申請技術の概要及びロードマップ

資料1-4 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料1-5 先進医療B評価表（番号015）

資料1-6 指摘事項に対する回答

資料1-7 新規申請技術の概要及びロードマップ

資料1-8 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料2-1 先進医療Bの協力医療機関の追加について

資料2-2 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料3 先進医療Bの取り下げについて

資料4-1 先進医療会議の審査結果について

資料4-2 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

資料4-3 先進医療Bにおいて使用される未承認等の医療機器について薬事承認があった場合の取り扱いについて（告示番号19：経カテーテル大動脈弁留置術）

資料4-4 先進医療制度の運用の見直しについて

参考資料1 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて（平成24年7月31日付医政研発0731第2号、医薬発0731第2号、保医発0731第7号）

参考資料2 先進医療会議における利益相反の対応について

第9回 先進医療技術審査部会
平成25年9月12日（木）16:30～18:30
中央合同庁舎第5号館 共用第8会議室（19階）

山口座長代理

猿田座長

一色 構成員

伊藤 構成員

金子 構成員

三上 構成員

竹内 構成員

佐藤 構成員

藤原 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

山本 構成員

田島 構成員

医薬食品局審査管理課課長補佐

保険局医療課 専門官

保険局医療課 企画官

医政局研究開発振興課長

医政局研究開発振興課
治験推進室長

医政局研究開発振興課課長補佐

医政局研究開発振興課専門官

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

「先進医療会議」開催要綱

1 目的

「新成長戦略」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、「規制・制度改革に係る対処方針」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、中央社会保険医療協議会での議論等を踏まえ、従前の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査等の効率化・重点化を図ることを目的として、平成 24 年 7 月 31 日に厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて（医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号。以下「先進医療通知」という。）を発出し、平成 24 年 10 月 1 日より両会議を一本化し、今後は、先進医療会議（以下「本会議」という。）において審査等を行うこととする。

本会議は、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点を踏まえつつ、国民の選択肢を広げ、利便性を向上するといった観点から、先進医療への対応として、厚生労働大臣が、先進医療を実施可能な保険医療機関の要件設定等を行うため、医療技術の審査等を行うことを目的とする。

また、本会議の下に先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）を設置し、主に未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術の審査等を行い、その結果を本会議に報告するものとする。

2 検討項目

（1）本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

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

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

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

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

⑥ その他、先進医療に関する事項

(2) 部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

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

3 組織

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

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

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

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

4 定足数

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

5 議事の取りまとめ

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

6 特定医療技術の検討

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

術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあっても、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たときに限る。）は、やむを得ない理由により出席できない場合にあっては、議事となる事項について、予め意見書を提出することができる。ただし、座長が必要と認めた場合を除き、特定医療技術に係る意見書は提出することができない。

9 議事の公開

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

10 議事録の公開

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

11 庶務

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

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

12 補足

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

先進医療技術審査部会構成員

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

◎ 座長 ○ 座長代理

先進医療会議技術委員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	奥羽大学長	歯科
渥美 義仁	ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院 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

平成25年9月12日

新規申請技術の評価

整理番号	先進医療名	適応症	受付日	承認状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術委員	
014	先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法	ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）	H25. 8. 20	適応外医薬品	・サンドスタチン皮下注用100 μ g ノバルティスファーマ株式会社	大阪市立総合医療センター	山中	金子	佐藤		条件付き適
015	全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療	全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症の発生抑制	H25. 8. 20	適応外医薬品	・クロピドグレル硫酸塩 サノフィ・アベンティス株式会社 ・ピタバスタチンカルシウム 興和株式会社 ・トコフェロール酢酸エステル サンノーバ株式会社	九州大学病院	山本	柴田	田島		継続審議

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B014)

評価委員 主担当：山中
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員： ー

先進医療の名称	先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法
申請医療機関の名称	大阪市立総合医療センター
医療技術の概要	生後2週以後～1歳未満のジアゾキサイド不応性高インスリン血症患者に対して、ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射の有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検単群試験。

【実施体制の評価】 評価者：金子

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 既に適応外で施行されている治療であり、申請施設、予定参加施設の体制も問題ない。稀少疾患の薬事承認のモデルケースとして注目したい。</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。） 実施体制とは関係がありませんが、同意・説明文書2ページ目最後の行で“新生児・乳児期に多く発症し”とありますが、“極めて稀に”のほうが適切と思います。</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書はわかりやすくできている。補償は、保険で対応するとのことである（保護者向けの補足資料も確認したが、標準的な内容である）。患者相談等の対応もされている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

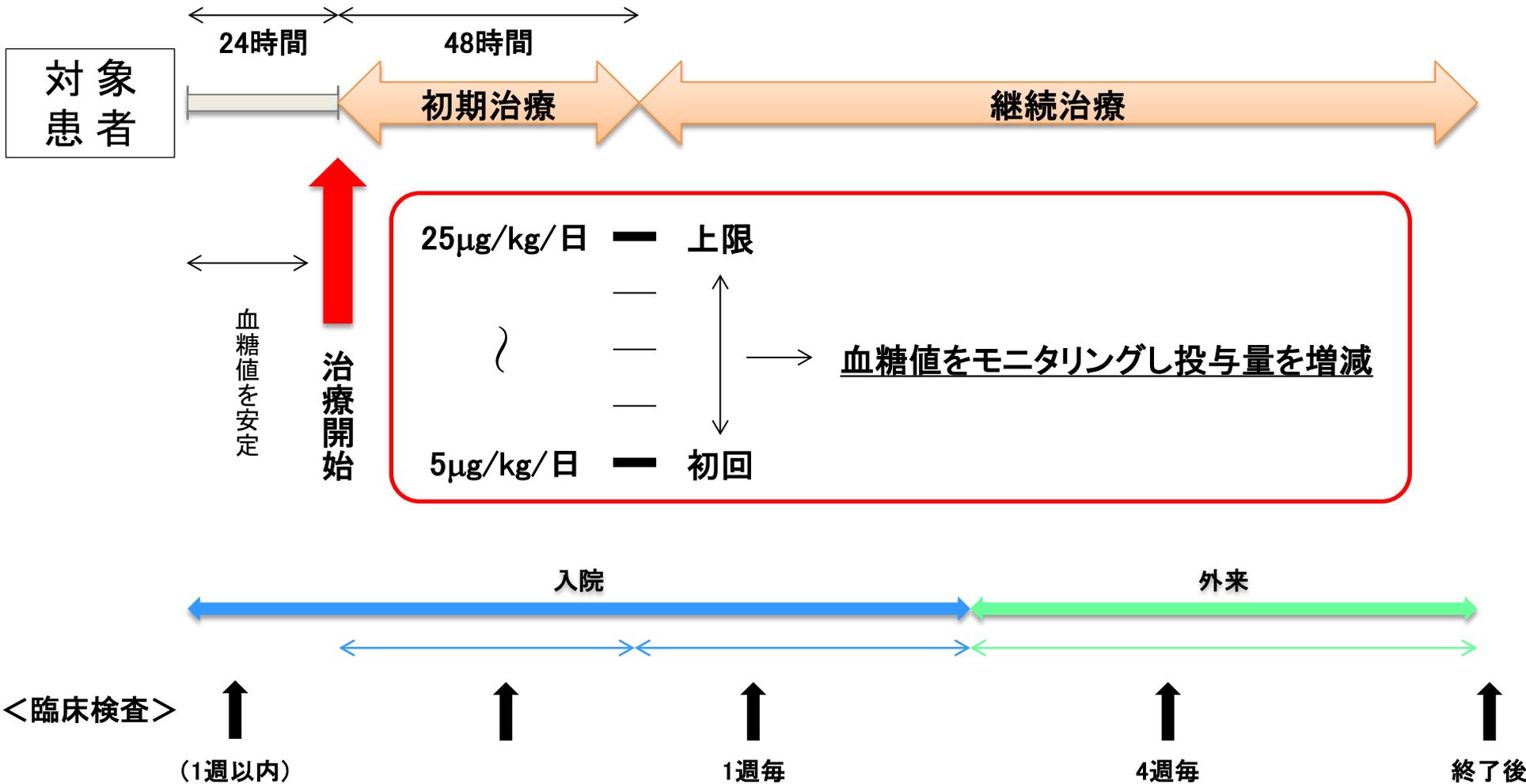
【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

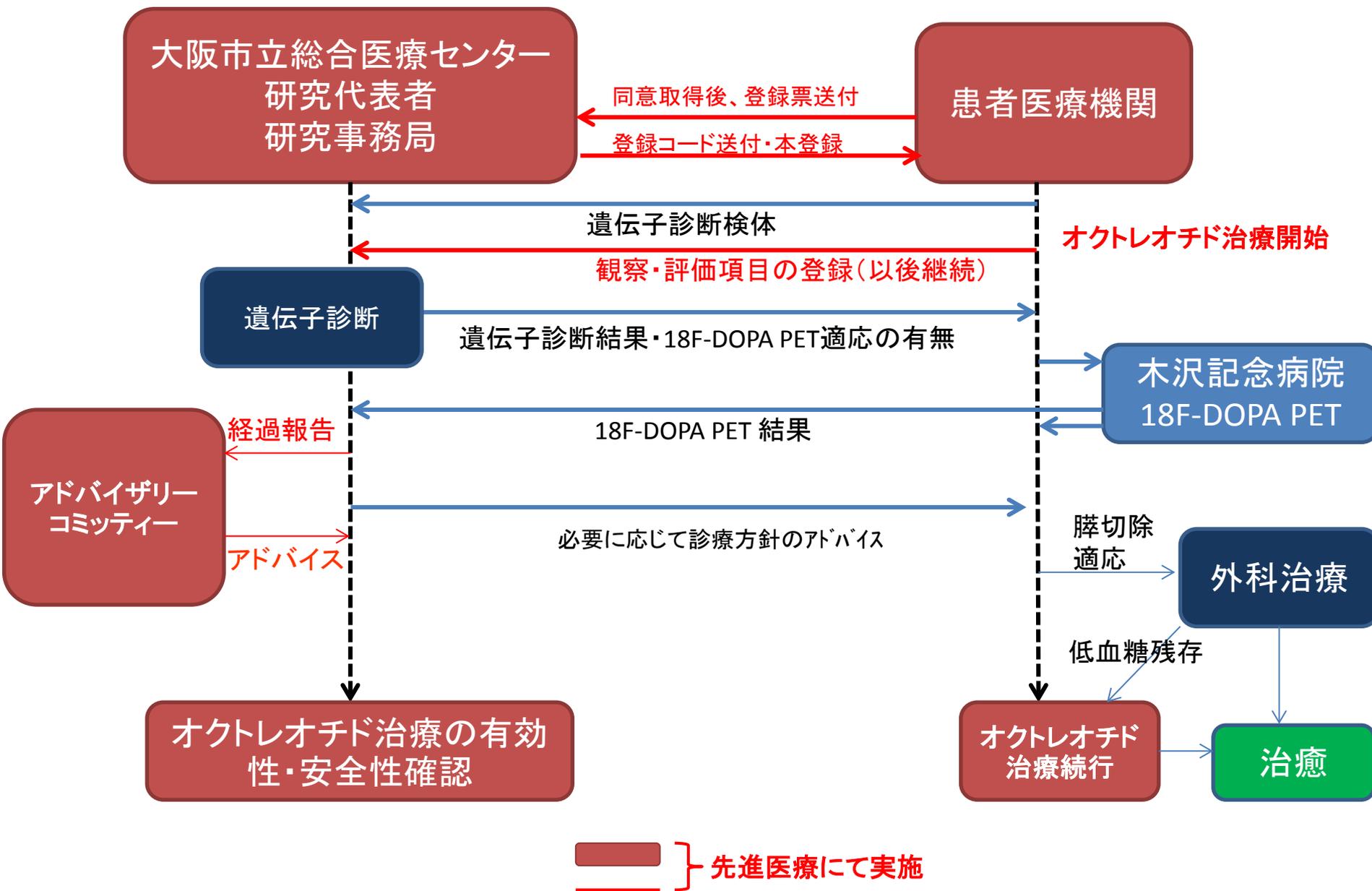
6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。）		
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。）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 希少疾患である先天性の高インスリン血症が対象であり、さらにジアゾキシド抵抗性の場合の第二選択肢として位置づけられる治療法であることから、治療対象数は更に少なくなると考えられる。少数例の評価に留まることについては了承する。また、被験者ごとに平均血糖値の上昇や平均ブドウ糖静注量の減少を検討する方針にも異議はない。 ・ しかし、評価に用いられるデータの測定時点が「48時間以内」と不明確である上に、どの統計解析手法を想定しているのかについて記載がない。この点を明確にされたい。 ・ 対照群が設定されていないことを踏まえると、本試験の結果がどのような場合に臨床的な意義を有すると言えるのか、事前に明確にしておくことが望ましい。 ・ 安全性について若干の懸念はあるが、過去1-3年の文献に基づいた用量設定であり、現時点では、経験的に安全性が高いと考えられる妥当な用量設定と考える。 ・ アドバイザリーコミッティのメンバーが1名を除いて全員が試験関係者である。試験ステアリングコミッティのような役割としては了解できるが、重篤な有害事象に関する評価や試験の進行を管理する独立データモニタリング委員会のような第三者機関として考えているのであれば、適切とは言えない。アドバイザリーコミッティの位置づけとメンバーについて整理すること。 ・ 試験の監査を行うことが望ましい。 		

【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	5例		予定試験期間	～平成28年3月31日
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>非常に稀な新生児疾患を対象とした治療開発である。日本および欧米の複数の治療ガイドラインが当該疾患に対する本医療技術について言及しているが、これまでいずれの臨床試験も実施されていない。そのような現状を踏まえて、本研究の実施後に公知申請を行う計画となっており、意義のある申請と評価する。計画書の内容やデータセンター体制についても、解析部分以外については概ね問題ない。上記の実施条件欄に記載の事項の修正が適切になされれば、適と判断する。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

オクトレオチド治療の概略





薬事承認申請までのロードマップ

先進医療

試験名: 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法の有効性・安全性に関する臨床試験 (SCORCH study)

試験デザイン: 多施設共同非盲検試験

期間: 2013年～2015年

症例数: 5症例

評価項目	有効性 - 主要評価項目: 短期有効率 (平均血糖値上昇)
	副次評価項目: 1) 長期有効率 (ブドウ糖輸液量)
	2) 発達指数
	3) 低血糖発現
安全性 - オクトレオチド治療の安全性	

レジストリ

試験名: 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド皮下注射療法レジストリ (SCORCH registry)

デザイン: 観察研究

期間: 2013年～2015年

症例数: 15症例

評価項目	有効性 - 主要評価項目: 投与開始4週後の有効率 (ブドウ糖輸液量)
	副次評価項目: 1) 投与開始4週後以外の時期の有効率
	2) 発達指数
	3) 低血糖発現
安全性 - オクトレオチド治療の安全性	

先行臨床例

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチドの安全性・有効性のレトロスペクティブな検討

公知申請

薬事承認

欧米での現状

薬事承認 (米国: 無、欧州: 無)、ガイドライン記載: 有、進行中の臨床試験: 無

様式第 9 号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法（ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血性低血糖症）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児科、新生児科、小児内分泌科または相当の科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本小児科学会認定小児科専門医資格を有する、もしくは同等の経験を有すること）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要（超希少疾患のため、オクトレオチド投与の経験年数は不問とする。一般的な小児の持続静注による血糖管理の経験があれば技術的に実行可能）
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	ブドウ糖の持続静注による血糖管理の経験年数を 5 年以上有する
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児科、新生児科、小児内分泌科または相当の科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：2 人以上
他診療科の医師数 注 2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（薬剤師 ）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 100 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（9 対 1 看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児内科系として 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：低血糖発作時の相互連絡による対応
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 か月に 1 回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	モニタリングの受け入れ協力体制を有すること：中央モニタリングについては、手順書に従った中央モニタリングを実施できること。実施モニタリングについては、必要に応じてカルテ等の原資料を直接閲覧に供すること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B015)

評価委員 主担当：山本
副担当：柴田 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	全身性エリテマトーデス患者に対して、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミンE（トコフェロール酢酸エステル）の3剤を3ヶ月間併用投与し、続発する大腿骨頭壊死症の抑制を行う。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
申請医療機関、協力医療機関ともに施設・医師の体制に問題はないと考える。	
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	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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。）	
○評価前の指摘事項 1. ~ 4. について、適切な説明文書の訂正がなされていない。	
1. について	
内容全体の構成を変えなければ臨床試験や先進医療の分かりやすい説明にはならないところ、小手先の部分的な変更にとめているため全く改善されていない。先進医療について独立して説明することが却って意味不明になる原因であれば、全身性エリテマトーデスや大腿骨頭壊死症について説明した後で、「5. 臨床試験の目的」や「6. 臨床試験の方法」と一体化して説明する方法もある。	

2. について

訂正によって、ステロイド治療の量の変化がステロイド薬の使用量の増加を意味することは明らかになったが、ステロイド薬の使用量が大きく増えていないというのがどの時点での比較になるかについては却って意味不明になっている。その点が明らかになるようにした上、3か月経過後の発生が非常にまれであることについて述べているのであれば、それを明記する必要がある。

3. について

説明を求めているのは、何故血液を固まりにくくする薬剤と高脂血症を抑制する薬剤と抗酸化作用を有する薬剤を使用するかについての説明であり、依然として求める説明がなされていない。

4. について

単群介入試験についての説明が分かりやすいものに訂正されておらず、唐突に「偽薬を用いない試験」と言うことによって、却って分かりにくくなっている。

○患者相談の対応は整備されている。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

上記問題点が総て解決されれば適としてよい。

【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 checked="" 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。)

・本試験が、単一施設内の臨床試験ではなく多施設共同臨床試験として実施される

ものであり、かつ、データセンターが関与すること、中央モニタリング方式を採用していること等を踏まえると、臨床試験実施計画書を通して関係者が各々担う役割を読み取れないことは、単なる書類上の不備を通り越して、被験者保護、臨床試験の質・信頼性確保の両面から問題となり得る。加えて、このような問題が残ったまま臨床試験を実施していたとすると、(仮に本医療技術が真に臨床的意義を有するものであった場合に)本医療技術の臨床現場への導入を遅らせることになる。

このような問題が生じてしまうのは、臨床試験実施に係わる方法論の知識やノウハウが個々の研究者に蓄積しにくいものであるためにやむを得ない部分もある。また、申請後の照会・回答のやりとりは限られた時間内でのものであるため、回答に不明確な点が残ってしまったとも考えられる。しかしそれで被験者保護・科学性の担保、迅速な治療開発に問題が生じてしまつては元も子もなく、また、本来であればかかる事項は申請医療機関内で予め解決していただいくべきことでもある。

なお、本申請については、臨床研究を支援する部門が関与する計画になっている一方、照会・回答のやりとりは短期間での作業であったため、別途記す臨床試験実施計画書の改訂を最終的に固定する前に(申請後、既に改訂された部分も含め)、本臨床試験に関与する支援部門による再確認を求めたい。

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。)

- (1) 当初提出された文書では、臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関わる通知等で求められる安全性情報の報告規準・報告体制、独立モニタリング委員会(安全性評価委員会)について具体的な記載がなかったため、臨床試験実施計画書に追記を求めた。改訂案でも重篤な有害事象と有害事象との区別が不十分であるなど、不備が残っており、本臨床試験実施前に臨床試験実施計画書等の修正が必要である。
- (2) 独立モニタリング委員会(安全性評価委員会)の果たすべき役割が明確にされていなかったため追記を求めたが、「委員会は(略)複数の医学専門家、臨床薬理学者及び生物統計家等で構成」とされている規定が満たされていないように見受けられること、委員会の公開・非公開の範囲と自ら試験を実施する者が引き受ける委員会事務局業務との線引き等に不明瞭な点が残っており、本臨床試験実施前に臨床試験実施計画書等の修正が必要である。
- (3) 本試験では主たる解析対象集団が「試験終了例」と「投与完了例」(おおよそ、3ヶ月間服用完遂できた症例)のいずれであるのかが不明確であるため明記するよう求めたところ、「投与完了例」を主とする旨の回答がなされているが、これは、PMDAとの対面助言での議論を適切に踏まえていないように見受けられる(PMDAとの対面助言記録によると、薬剤投与期間等が不適格であると判断された被験者及び治療介入を完了できなかった被験者を解析対象集団から除外す

ることは適切でない」とされている)。現行の臨床試験実施計画書で定められた方針は、PMDAからの助言が適切に活用されていないものと懸念される。本臨床試験実施前に臨床試験実施計画書等の修正ないしは解析対象集団設定根拠の追記が必要である。

【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			予定試験期間	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
1) 有害事象に関する報告および審査体制を見直し、全ての参加医療機関において同様に実施でき、安全性情報が十分に収集、分析できるようにすること。 2) PMDAとの対面助言を踏まえ、解析計画について改訂すること。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				
研究デザインが単群試験であることもあり、安全性情報の収集・分析体制と解析対象集団を含めた解析計画は、本試験の有効性・安全性評価において重要な点と考える。上記について改訂した上で再度委員会で審議したい。				

先進医療審査の指摘事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013 年 8 月 29 日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 画像データの中央判定を行う中央判定委員会が、研究計画書の「24. 研究組織」に記載されていませんので、記載してください。

【回答】

中央判定委員会について、臨床試験計画書の該当箇所に記載致しました。

2. 対象となる患者群において、現在のところ大腿骨頭壊死症を効果的に発症抑制する治療が知られていないため、非治療群との比較対照試験が不可能ではない状況と推察します。しかし、今回単群介入試験として過去の報告による発生率との比較を行う試験デザインを選択された根拠が研究計画書内に明確に記載されていません。今回の試験デザイン選択の理由について、本試験終了後の開発ロードマップも踏まえて説明して頂くとともに、研究計画書にもその旨の記載をしてください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。

本試験のデザインは、PMDAにもご相談・了解を頂きました上で、まずPOC studyとして単群介入試験で行うことと致しました。その理由・根拠につきまして、臨床試験計画書に記載させて頂きました。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン
治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013年8月27日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 「臨床試験について」の項目において、先進医療の定義を1)～3)に分けて行っていますが、1)と2)は分かりにくく、3)は先進医療の定義でなく本臨床試験の方法と期間の説明になっているので、本文と用語の定義を整理し直して、この項目全体の構成を分かりやすいものに変更して下さい。

【回答】

先進医療の定義、意義について加筆修正し、「方法及び期間」を別項目に致しました。

2. 「3. 予防する病気（大腿骨頭壊死症）について」の項目末文は、ステロイド治療を開始した後3か月を経過しても発生しない場合はその後の発生も非常に稀であることを説明しようとしていると思われませんが、そのように読み取りにくくなっていますので、読みやすい形に訂正して下さい。

【回答】

記載方法を分かりやすく修正致しました。

3. 「4. 臨床試験の背景、意義」の項目乃至は適宜の項目の中で、抗血小板薬、高脂血症治療剤及びビタミンEを骨壊死発生予防薬として用いる理由を分かりやすく説明して下さい。

【回答】

今回の抑制薬を用いる理由について加筆修正致しました。

4. 「6. 臨床試験の方法」の項目中(2)の、「単群介入試験」を的確に分かりやすく説明して下さい。(7)の具体的な検査スケジュールにある「SLEDAI」を説明して下さい。

【回答】

「単群介入試験」について、簡潔に説明いたしました。
また、「SLEDAI」についても説明を加えました。

5. 「9. 費用について」の項目中、患者自己負担分の出処を「助成金など」と記載せず、厚生労働省の研究に対する助成金以外にもある場合はその総てを明記し、助成金のみ場合は「など」を削除して下さい。

【回答】

患者自己負担分は厚労省の研究助成金のみで支払うため、「など」を削除致しました。

6. 「16. 利益相反について」の項目中薬剤の製造販売会社名③について、製造業者と販売業者を分けて書いて下さい。また、エーザイ株式会社から本臨床試験については研究助成金等の寄附を受けていないことを付記して下さい。

【回答】

製造販売会社名③につきまして、製造業者と販売業者を分けて記載いたしました（サンノーバは製造と販売共に行っております）。また、エーザイ株式会社から本臨床試験については研究助成金等の寄附を受けていないことを明記致しました。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員1）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013年8月23日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 臨床試験実施計画書 [「臨床試験計画書」(第 2.1 版、2013/7/29)] p16:「予防薬投与(3剤併用療法)群に割り付けられた患者5名について、治療開始から3ヶ月までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、研究事務局、データセンター、および共同研究施設とは別に設置する独立モニタリング委員会(安全性評価委員会)の審査・承認を受ける」とされている。一方、同 p12 には「試験終了時にデータセンターより、登録患者用の症例報告書(略)および画像データ用 CD-ROM が送付される」とある。そのため、現規定では「治療開始から3ヶ月までの安全性情報を安全性情報レポート」をまとめうるのは、5例目登録の6ヶ月経過後になる(投与が中止された症例でも6ヶ月後のMRIが必須であり[実施計画書 p19]、CRF提出前にこの結果の記入が必要になる手順と見受けられる)。また、安全性上の問題が生じた場合、それを別途報告する手立てが臨床試験計画書内には記されていない。
- ① 臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関わる通知等で求められる安全性情報の報告規準・報告体制について臨床試験実施計画書に追記すること。
 - ② CRF提出手順に関して現行の規定のままで意図する形として初期の5例に対する対応が可能となっているのか否か、確認すること(必要に応じて「症例登録及び症例報告書・画像データ提出・中止報告についての手順」(第2.0版、2013/5/22)他、関連書類をあわせて改訂すること)。
 - ③ 現規定は研究者側の紛失を避けられるというメリットがある一方、以下のデメリットがある。
 - ・ 前述の通り、5例目まで安全性評価に(本来必要でないはずの)時間を要す
 - ・ 6ヶ月にわたって発生する検査値のデータ、診察の記録等を、遡及してCRFに記載する必要が生じるため、正確性の担保が難しくなり、仮に検査漏れが生じたときにそれに気がつくまでに時間を要する

- ・中央モニタリング方式を採用している本試験の場合、ある研究者が手順や CRF への記載事項を誤解していた場合等それが解消できるのが CRF 提出後になること、また、ある研究者の CRF 記載内容に基づき判明した問題点（単に CRF の形式上の問題点に留まらず、被験者に生じた安全性上の問題、臨床試験実施計画で定められたプロトコール治療や検査方法の規定上の問題等）を全研究者にフィードバックするタイミングが遅れること

CRF 回収方法、データ管理方法を見直す余地がないか、検討すること。
現規定のままとする場合、デメリットを回避する方法について説明すること。

- ④ 独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）のメンバー、責務について臨床試験実施計画書に記すこと。

本試験はランダム化試験ではなく、登録された被験者は単一のプロトコール治療を受けることになるので「予防薬投与（3 剤併用療法）群に割り付けられた患者 5 名」は記載ミスではないか。改訂すること。

【回答】

- ① について)

安全性情報の報告規準・報告体制について臨床試験実施計画書に追記致しました。

- ② について)

御指摘の通り現行の規定のままでは、初期の 5 例に対する対応に時間を要する状況です。CRF に関する手順を改訂し、関連書類の該当箇所を修正いたしました。

- ③ について)

御指摘頂きました現規定のデメリットを改訂致しました。加えて、全ての関連文書の該当箇所を加筆修正致しました。

- ④ について)

独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）のメンバー、責務について臨床試験実施計画書に加筆致しました。

「予防薬投与（3 剤併用療法）群に割り付けられた患者 5 名」を「予防薬投与を受けた患者 5 名」に変更し、関連書類の該当箇所に加筆修正致しました。

2. 主たる解析方法の欄に、解析対象集団（臨床試験実施計画書p26 12. 1）①で定められている「試験終了例」が主たる解析集団か？）、有意水準を明確にするよう追記する必要がある。また、ロードマップの記載との整合性が取れるよう本試験の目的並びに結果の解釈について追記することを検討されたい（ロードマップからは、本試験は検証試験ではなく、次相の第Ⅲ相に進むか否かの判断を行うこと、あるいは第Ⅲ相の計画に必要な情報を得ることが主たる目的であるとも読みとれる。その場合は、単純に仮説が検証できるか否かのみで結論が導かれるわけではないであろうと拝察する。もしそうであれば、どのように本試験結果を解釈するのか、その方針を明確にしておく必要がある）。

【回答】

主たる解析集団は「投与完了例」です。

PMDAにて頂きました対面助言におきまして、

「途中で投与を中止した試験終了例も解析対象としないと、バイアスがかかるのではないか」

との指摘がありましたため、「試験終了例」の解析も行うことと致しました。また、有意水準について明記し、ロードマップの記載との整合性がとれるよう、本試験の目的並びに結果の解釈について、臨床試験実施計画書の該当箇所に追記致しました。

3. 臨床試験実施計画書 p17：「予防試験薬の投与が望ましいと考えられる症例には、薬事法上の適応がある場合に（略）投与を継続することができる。その場合は、実際の投与期間について症例報告書に記載する。」との点について。

- ①ここでいう予防試験薬は適応外使用であるので、「薬事法上の適応がある場合」という条件が何を指すのか不明確である。記載を修正されたい。
- ②そもそも、試験治療の有効性や安全性を確認するために本試験を実施している段階にあって、投与完了後に「予防試験薬の投与が望ましいと考えられる症例」としてどのような状況を想定しているのか明らかにされたい。もしもプロトコル治療の用法・用量設定根拠が曖昧なためにこのような規定にしているのであれば、複数用法・用量にランダム化する等というデザインを採用するという方針もありえると考えるが如何か。

【回答】

①、②に関して)

「薬事法上の適応がある場合」とは、試験投与完了後に、原疾患およびステロ

イド治療により発生した、「虚血性脳血管障害後の再発抑制（プラビックスの適応症）、高コレステロール血症（リバロの適応症）、ビタミンE 欠乏症・末梢循環障害および過酸化脂質の増加防止（ユベラの適応症）等、各薬剤における本来の適応を認めた場合」という意図で記載しておりました。分かりにくい記載で大変申し訳ございませんでした。関連書類の該当箇所に加筆修正致しました。

4. 臨床試験実施計画書 p32 にデータの保管期間が定められているが、これを定めるのであれば期間の起点を明らかにする必要がある（患者さん用の説明書も必要に応じて改訂すること）。

【回答】

Web登録システムに患者を登録した時点から10年間と定義致します。その旨、関連書類の該当箇所に加筆致しました。

5. 検査スケジュール等が把握しづらいため、例えば患者さん向けの説明文書 p9の表のようなものを、臨床試験実施計画書にも含める方が良い（単施設で少数の医師のみで行う臨床試験であればまだしも、多施設共同臨床試験でありかつ医師以外の関係者の支援を前提とした試験の場合、臨床試験実施計画書の記載が不明瞭であると、各施設の担当医への問い合わせや各施設から研究代表者への問い合わせ等が増える、測定しなければならない情報・記録しなければならない情報の取りこぼしが増える、など限られたリソースの中で一定の質を担保した臨床試験を行うことが著しく困難となる）。

【回答】

患者さん向けの説明文書同様、検査スケジュール表を臨床試験実施計画書の該当箇所に追記致しました。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員2）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013 年 9 月 3 日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 事前の照会にて、臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関わる通知等で求められる安全性情報の報告規準・報告体制、および具体的な記載が無かった独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）について臨床試験実施計画書に追記を求めたが、改訂案では報告規準が明示されていない・報告体制について具体的な記載がなされていない、独立モニタリング委員会がどのような手順で行動を起こすのか、等、問題が解消されていない。主な問題点を記すので、具体的な記載を行うこと。

(1) 報告が必要となる規準が明示されていない。

臨床試験実施計画書の改訂案では、重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合に、研究責任者は直ちに病院長に通知する旨記されている。一方、臨床試験実施計画書改訂案では、各医療機関から研究責任者に対する報告範囲が「有害事象」となっており、CRFに記載して報告すべきものとの線引きがされていない。もしこれを文脈上、重篤な有害事象及び不具合と読むべきであるのならば、有害事象報告様式で有害事象の分類が「死亡」と「予期されない有害事象」となっていることと整合性がとれない（これでは予期される重篤な有害事象や不具合はこの様式による報告対象とならないとも解釈し得る）。

なお、報告様式やCRFを見なければ報告すべき事象か否かの線引きができないような規定のしかたは実務上の混乱を招くため、臨床試験実施計画書本体に明示することが重要である。

(2) 報告体制について、先進医療に関わる通知で求められる報告に関する記載がなされていない。また、臨床研究に関する倫理指針で求められている事項についても、本試験が単施設の臨床試験ではなく、多施設の臨床試験であることによって生じる問題（医療機関の長が複数存在すること）について、どのように対応するのかが明確にされていない。

(3) 独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）の果たすべき役割が明確

にされていない。

まず、この人選で独立であるのか否かは議論になり得る。仮に研究に直接関与していないことを持って独立であると見なすのであれば、「臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価又は計画の変更について審議する」との責務をどのようにして果たすのかが不明確になる。これらの責務を果たすための情報をどのように入手するかが特定されていないためである。現在の臨床試験実施計画書改訂案によると、この独立モニタリング委員会に提供される情報は、①試験薬投与（3剤併用療法）を受けた患者5名に関する安全性情報レポート、及び、②有害事象報告書によって研究事務局に報告されたもの、の2点であると解釈するが、もしそうであるならば、責務の項は、これらによって判断を下す旨の記載となるはずである。

以下、一般論として付記する。臨床試験実施計画書は研究代表者の備忘録ではなく、ローカルユーザー（各施設の医師・CRC等）、セントラルユーザー（データセンター・独立モニタリング委員会等）、試験に直接関与しない者（各施設の研究倫理審査委員会等）といった、異なる役割を担う者が読む文書である。倫理性・科学性を担保しつつ限られたリソースの中で効率的に治療開発を進めるためには、試験に関与する者がそれぞれの役割を臨床試験実施計画書から具体的に読み取れるよう作成することが必要である。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございました。

- 1) 報告が必要となる規準（内容）について、該当箇所に明記致しました。
- 2) 報告体制について、1) 試験実施施設および共同臨床研究機関、2) 地方厚生（支）局長および厚生労働大臣への報告、に分け、先進医療に関わる通知に則り、加筆修正致しました。また、施設間での連絡体制につきましても加筆を致しました。
- 3) 独立モニタリング委員会の果たすべき役割について、加筆修正致しました。

2. 本試験では主たる解析対象集団が「試験終了例」と「投与完了例」のいずれであるのかが不明確である。事前照会に対する回答では「投与完了例」を主とする旨の回答がなされているが、（事前照会において追記が必要であるとの指摘をしたにもかかわらず）臨床試験実施計画書改訂案には追記がされていない。

まず、主たる解析対象集団をいずれにするのかは、臨床試験実施計画書上に追記すべきである。

次に、本試験が「第三相試験（無作為化プラセボ対象二重盲検比較試験）の計画に必要な情報を得ることを主たる目的」とするのであれば、試験終了例ではなく、投与完了例を主たる解析対象集団にする理由を明示する必要がある（治療開始時には判断できない「投与完了するか否か」という情報で解析対象集団を規定して得られた情報（投与完了例の情報）が、第Ⅲ相試験の計画に必要な理由が明確でないため）。なお、この点については PMDA との対面助言においても議論されており、PMDA からの助言が適切に活用されていないものと懸念される。念のために申し添えるが、対面助言記録での「試験を終了した者」と臨床試験実施計画書上の「試験終了例」の定義は（表現は似ているが）異なっている。

【回答】

主たる解析集団を「投与完了例」とすることを、臨床試験実施計画書に明記致しました。また、第三相試験の計画に必要な情報を得るために、「投与完了例」における情報が必要な理由についても、追記致しました。

本試験内容は、PMDA からの対面助言の際に頂きました助言を確実に反映させて頂いております。また、ご指摘のように対面助言記録の際の用語の定義が異なっておりますが（当時の PMDA：「試験を終了した者」は現在の「投与完了例」に該当致します）、それを反映させた内容にしております。

SLE患者のステロイド性骨壊死発生抑制治療

全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死の発生を抑制する

実施責任医師:九州大学病院 整形外科 教授 岩本幸英

目的: 全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療開始時に、抑制薬剤を併用投与することで、続発するステロイド性大腿骨頭壊死症の発生を抑制する。

治療計画: 初回ステロイド治療開始と同時に抑制薬3剤を3か月間併用投与する。

- 抗血小板薬(クロピドグレル硫酸塩:プラビックス®)
- 高脂血症治療剤(ピタバスタチンカルシウム:リバロ®)
- ビタミンE(トコフェロール酢酸エステル:ユベラ®)

主要評価項目: 治療開始6ヶ月後の大腿骨頭壊死症の発生の有無(MRI)

副次評価項目: 治療の安全性
大腿骨頭壊死症発生の危険因子

予定試験期間: 3年間(承認時より)

予定症例数: 150例

参加募集施設: 埼玉医科大学総合医療センター
新潟大学医歯学総合病院
慶應義塾大学病院
佐賀大学医学部附属病院
産業医科大学病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
九州大学病院

大腿骨頭



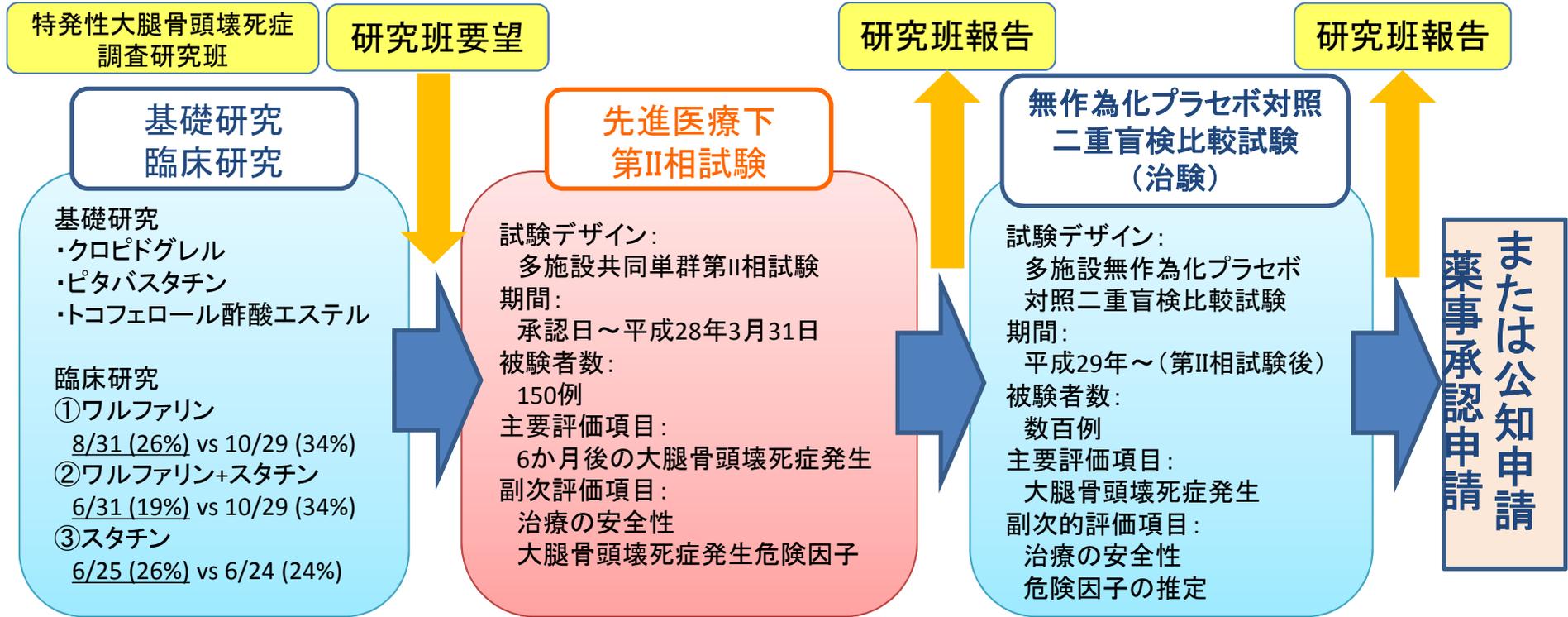
骨壊死発生例
(MRI)

薬事承認申請までのロードマップ

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

試験薬：クロピドグレル硫酸塩（プラビックス）
ピタバスタチンカルシウム（リバロ）
トコフェロール酢酸エステル（ユベラ）

適応疾患：全身性エリテマトーデス
期待効能：副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制



申請医療機関：九州大学病院
協力医療機関：埼玉医科大学総合医療センター
新潟大学医歯学総合病院
慶應義塾大学病院
佐賀大学医学部付属病院
産業医科大学病院
順天堂大学医学部付属順天堂医院

薬事申請または公知申請に至らなければ
新しい試験デザインでの先進医療下試験
を検討

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療 全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症の発生抑制	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 (整形外科または内科 (リウマチ・膠原病内科))・不要
資格	要 ()・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要 (3) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として () 例以上・ <input checked="" type="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	全身性エリテマトーデスあるいは大腿骨頭壊死症の診療経験 3 年以上 (本試験で用いる 3 剤併用投与の経験は問わない)
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 (整形外科または内科 (リウマチ・膠原病内科))・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 具体的内容：全身性エリテマトーデスの診療経験 3 年以上の整形外科または内科 (リウマチ・膠原病内科) 医師が 2 名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> 要 (薬剤師、放射線技師、臨床検査技師)・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要 (100 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> 要 (10 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> 要 (医師による 24 時間体制)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 連携の具体的内容：容態急変時には他の医療機関に救急搬送可能であること。ただし自院で対応可能な場合は不要。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 審査開催の条件：先進医療申請時及び内容変更時
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上)・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 () 月間又は () 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

協力医療機関の追加について

番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
018	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法	腹膜播種又は進行性胃がん（腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。）	適応外医薬品	H25.9.6	東京大学医学部附属病院	・大阪府立急性期・総合医療センター
033	術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法	原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）	適応外医薬品	H25.9.6	京都大学医学部附属病院	・東京医科大学茨城医療センター
042	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法	コレステロール塞栓症	適応外医療機器	H25.9.6	社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院	・筑波大学附属病院 ・小倉記念病院

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法 腹膜播種又は進行性胃がん（腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	②（外科 または 内科）・不要
資格	②（外科専門医 または 内科認定医）・不要
当該診療科の経験年数	② 10年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・②
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・② [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	②（外科、内科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	②・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	②・不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が1名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	②（薬剤師）・不要
病床数	②（200床以上）・不要
看護配置	②（10対1看護以上）・不要
当直体制	②（ ））・不要
緊急手術の実施体制	②・不要
院内検査（24時間実施体制）	②・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・② 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	②・不要
倫理審査委員会による審査体制	②・不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	②・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・②
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・②
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法 原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (外科、乳腺外科、乳腺科、腫瘍内科、外来化学療法科に準ずる診療科)・不要
資格	<input type="checkbox"/> (乳癌学会、臨床腫瘍学会、外科学会等関連学会の認定医、専門医、指導医、またはがん治療認定医)・不要
当該診療科の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	乳癌の術前・術後化学療法経験症例数が50例以上である。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (外科、乳腺外科、乳腺科、腫瘍内科、外来化学療法科に準ずる診療科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：実施責任医師を含む1名以上。但し、実施診療科の実施体制が1名の場合には実施責任医師の要件を満たす医師が所属する連携病院があること。
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	要 () 床以上)・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	要 () 対1看護以上)・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input type="checkbox"/> ())・不要
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：有害事象発生時等の急変時の受け入れ。
医療機器の保守管理体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：臨床研究に関する倫理指針に従う。
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上)・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 () 月間又は () 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療申請様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法、コレステロール塞栓症	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要 (内 科) ・ <input type="checkbox"/> 不要
資格	要 () ・ <input type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要 (5) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数 注3)	<input type="checkbox"/> 要 (3) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験症例数 注1、3)	実施者〔術者〕として (2) 例以上 ・ 不要 [それに加え、助手又は術者として (1) 例以上 ・ 不要]
その他 (上記以外の要件)	血液透析、血漿交換等の血液浄化療法の経験
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要 (内 科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要 ・ 不要 具体的内容： 2人
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input type="checkbox"/> 要 (臨床工学技士) ・ 不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要 (50 床以上) ・ 不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要 (10対1看護以上) ・ 不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要 () ・ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input type="checkbox"/> 要 ・ 不要 連携の具体的内容：万一の血管損傷時の血管外科医との連携体制
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要 ・ 不要
倫理委員会による審査体制	<input type="checkbox"/> 要 ・ 不要 審査開催の条件：「臨床研究に関する倫理指針」の倫理委員会の運営に関して定められた細則を遵守している。
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数 注3)	<input type="checkbox"/> 要 (10 症例以上) ・ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カン セツグの実施体制が必要 等)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上 ・ 不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

注3) 当該技術とは、リポソームを用いた血液浄化療法を指す。

先進医療Bの取り下げについて

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
006	経皮的肺がん ラジオ波焼灼 療法	原発性又は転移性 肺がん (切除が 困難なものに 限る。)	適応外 医療機 器	H25. 9. 6	試験の症例登録及び 観察期間が終了した ため	・ラジオ波発生装置 (製品名：Leveen 針、RF2000、 RF3000) ポスト ン・サイエンティ フィック社 (製品名：Cool-tip 針、RFジェネレー ターCC-1) Valleylab社	岡山大学病院	<ul style="list-style-type: none"> ・旭川厚生病院 ・手稲溪仁会病院 ・北海道大学病院 ・茨城県立中央病院 ・栃木県立がんセンター ・群馬大学医学部附属病院 ・防衛医科大学校病院 ・がん研究会有明病院 ・国立がん研究センター中央病院 ・聖マリアンナ医科大学病院 ・金沢大学附属病院 ・石川県立中央病院 ・愛知県がんセンター中央病院 ・三重大学医学部附属病院 ・京都第一赤十字病院 ・京都府立医科大学附属病院 ・大阪市立大学医学部附属病院 ・関西医科大学附属枚方病院 ・奈良県立医科大学附属病院 ・四国がんセンター ・福岡大学病院 ・熊本大学医学部附属病院 ・敬愛会 中頭病院 ・琉球大学医学部附属病院

先進医療Bの取り下げについて

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
008	経皮的腎がん ラジオ波焼灼療法	原発性又は転移性腎がん (切除が困難なものに限る。)	適応外医療機器	H25.9.6	試験の症例登録及び観察期間が終了したため	<ul style="list-style-type: none"> ラジオ波発生装置 (製品名：Leveen 針、RF2000、RF3000) ポストン・サイエンティフィック社 (製品名：Cool-tip 針、RFジェネレーター-CC-1) Valleylab社 	岡山大学病院	<ul style="list-style-type: none"> 旭川厚生病院 北海道大学病院 茨城県立中央病院 栃木県立がんセンター 群馬大学医学部附属病院 防衛医科大学校病院 がん研究会有明病院 国立がん研究センター中央病院 金沢大学附属病院 愛知県がんセンター中央病院 三重大学医学部附属病院 京都第一赤十字病院 京都府立医科大学附属病院 関西医科大学附属枚方病院 大阪市立大学医学部附属病院 熊本大学医学部附属病院 敬愛会 中頭病院

先進医療Bの取り下げについて

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
016	根治的前立腺全摘除術における内視鏡下手術用ロボット支援	前立腺がん	未承認医療機器	H25. 9. 6	後継機であるda Vinci S HD Surgical Systemが内視鏡手術支援ロボットとして薬事承認され、平成24年4月1日より同機器を使用した根治的前立腺全摘除術が保険収載の運びとなった。このような背景もあり、試験参加者の確保が困難となったため、今般、試験を終了することとした。	・ da Vinci Surgical System Intuitive Surgical社	東京医科大学病院	・ 金沢大学附属病院 ・ 九州大学病院

先進医療会議の審査結果について

先 25.9.6	-	5
-------------	---	---

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※2 (「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 に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金	事前評価		その他 (事務的 対応等)
							担当構成員 (敬称略)	総評	
054	腎機能障害を伴う患者を対象とした リーナルガードによる造影剤腎症防 止	冠動脈形成術、末梢動脈形成術 などカテーテル治療を受ける造影 剤使用患者で、腎機能が中等 度、高度障害	・リーナルガード ・リーナルガードセット PLCメディカルシステムズ	2万8千円 (医療機器の1万円は企業より 無償提供、1万8千円は研究費 負担)	87万4千円	37万4千円	福井 次矢	適	別紙5

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

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	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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 40px; margin: 10px 0;"></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： 特に問題はなく、早急に実施すべきと考えます。

「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 (整理番号 B009)」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

国家公務員共済組合連合会横浜栄共済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：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
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>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、明らかに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。その追試験において、特に術前のCHFが有効であることが示された。リーナルガードは、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、人体の仕組みを生かした方法である。</p> <p>先行研究としてはイタリアで行われた、以下の二つの研究がある。MYTHOS研究では、170人のeGFR<60 ml/min/1.73m²の待機的又は緊急PCI患者 (ST上昇型心筋梗塞を除く) を対象とし、生理食塩水輸液通常治療群を対照群として無作為割り付けを行った。結果、全患者においてリーナルガード群は有意に74%の造影剤腎症回避 (18% vs. 4.6%) であった。REMEDIAL II 研究では、292人のeGFR<30 ml/min/1.73m²の腎機能障害患者を、N-Acetylcysteine (NAC) に加えてリーナルガードを使用する群と、NACに加えて重炭酸塩通常輸液 (中央値1438 ml) を行う群に無作為に割り付け、心臓カテーテル治療、下肢動脈カテーテル治療、心臓カテーテル検査を行った。結果、造影剤腎症発症率はリーナルガード群で11%、通常治療群で20.5%とほぼ半減した。さらにstage 2-3以上に悪化したのはリーナルガード群で6%、通常治療群で23%であった。</p> <p>(概要)</p> <p>eGFRが45 ml/min/1.73m²又はそれ以下の腎機能障害を有し、かつ左室区出分画 (EF) が30%以上の冠動脈又は末梢動脈疾患患者で、カテーテル治療を受ける造影剤使用患者を対象に、リーナルガードの有用性、安全性を検討する、多施設共同非盲検単群試験。予定組み込み症例は60例。</p> <p>造影剤を使用するカテーテル治療開始90分前に、輸液ルート確保のため18G以上の留置針で末梢静脈確保し、導尿カテーテルを留置。リーナルガードの輸液セットを患者に繋ぎポンプに装着する。30分以上かけて、250 mlの生理食塩水を急速輸液する。尿量が300ml/時以上を維持するように補液排尿バランスを本機器により調整。適宜フロセミドの静脈内投与を許容する (最大2回まで0.50mg/kg)。最終造影剤注入4時間後にこれらの</p>

システムを抜去する。

主要評価項目は造影剤腎症発生率（有効性評価）および重大な有害事象の発生率（安全性評価）。造影剤腎症の定義は、造影剤使用後3日以内に血清クレアチニンが前値より25%以上又は0.5 mg/dl以上増加した場合とする。

（効果）

既存の生理食塩水投与などの治療法に比較して、造影剤腎症発生率を半減させ、術後の院内透析治療、死亡などの急性期合併症の抑制が期待される。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。

（先進医療に係る費用）

先進医療に係る費用は28,000円である。輸液セットなどディスポ材料（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、企業より無償貸与される。これらのため患者負担は生じない。

申請医療機関	国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院
協力医療機関	一般財団法人厚生会仙台厚生病院

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3月26日(火) 17:00～18:00

(第5回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国家公務員共済組合連合会横浜栄共済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5回先進医療技術審査部会資料1－5 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）第5回先進医療技術審査部会資料1－6 参照

（別紙3）先進医療B009に対する第5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

国家公務員共済組合連合会横浜栄共済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5回先進医療技術審査部会	資料1-5
平成25年3月26日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B009)

評価委員 主担当：山本
副担当：一色 副担当：佐藤 技術委員：一

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

【実施体制の評価】 評価者：一色

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

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

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

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山本

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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

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

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

症例報告書に重篤な有害事象報告様式が含まれていない。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

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

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

症例報告書に重篤な有害事象の報告様式を追加すること。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	60例		予定試験期間	1年間
<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>モニタリング実施体制について、主任研究者の責任範囲が明確になるよう記載を整理すること。</p> <p>効果安全性評価委員が評価すべき内容（例：全ての重篤な有害事象、等）、評価手順、報告様式等を作成すること。</p> <p>症例報告書に重篤な有害事象の報告様式を追加すること。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

第5回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成25年3月26日	

先進医療審査の照会事項（山本構成員）に対する回答

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

平成25年3月13日
横浜栄共済病院 道下一朗

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

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

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

・効果安全性評価委員に下記先生方をお願いいたしました。

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

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

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

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

回答 ご指摘ありがとうございました。

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

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

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

先進医療審査の照会事項（一色構成員1）に対する回答

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

平成25年3月7日

横浜栄共済病院 道下 一朗

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

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

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

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

3. 実施診療科の医師数については、前項を考慮し、“実施責任医師の他に卒後3年以上の医師2名以上”などとしてはいかがでしょうか。

回答：ご指摘ありがとうございました。ご提案いただいたように、卒後3年以上の医師を2名以上必要と訂正させていただきました。

4. 他診療科の医師数が不要とされています。一方で、診療科の項には腎臓内科と記載されています。この不一致の修正をお願いします。なお、緊急手術の実施体制が要とされていますので、診療科として心臓外科あるいは心臓血管外科を加えておくことが望ましいと考えます。

回答：ご指摘ありがとうございました。医療機関の要件として診療科は、緊急手術、緊急治療の必要性を鑑み、心臓血管外科を追加させていただきました。

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

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

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

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

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

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

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

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

・効果安全性評価委員に下記先生方をお願いいたしました。

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

併せて臨床研究実施体制も見直しました。

臨床研究責任者

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

臨床研究分担者

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

第5回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成25年3月26日	

臨床研究責任医師

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

研究実施機関

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科

共同研究実施機関

仙台厚生病院循環器内科 (循環器内科部長 井上 直人)

研究顧問

国家公務員共済組合連合会 虎ノ門病院院長 山口 徹

調査運営兼データ管理責任者

横浜船員保険病院院長 遠山 慎一

効果安全性評価委員

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

第5回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成25年3月26日	

先進医療審査の照会事項（一色構成員2）に対する回答

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

平成25年3月18日
横浜栄共済病院 道下一朗

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

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

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

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

平成25年3月7日
横浜栄共済病院 道下 一朗

【同意説明文書】

1. p. 3 もしくは p. 4

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

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

2. p. 10 11のまる3

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

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

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

3. p.12 15

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

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

4. 同意文書

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

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

先進医療B009に対する第5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：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

日付 2013年6月24日

所属 国家公務員共済組連合会

横浜栄共済病院 循環器内科

氏名 道下 一朗

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

回答：ご指摘ありがとうございます。

ご指摘いただきました主任研究者の責任範囲は、臨床試験がヘルシンキ宣言、臨床試験実施計画書に基づいて実施され、臨床データが正確に反映されるようにモニターを指名しモニタリングを遂行させることにあります。横浜栄共済病院では、臨床検査副技師長 宮本信治を任命しました。協力医療機関においても同様に選定していただく旨伝え同意を得ております。

なお新たに「モニタリングの実施に関する手順書」を厚生労働省の統一書式にならって作成しましたので、添付いたします。

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

回答：効果安全性評価委員が評価すべき内容、評価手順などについては厚生労働省の統一書式「効果安全性評価委員会の審議に関する手順書」に倣って作成し添付しました。また、報告様式につきましても統一書式にならって委員会開催依頼と結果通知書を作成しました。

3. 症例報告書に重篤な有害事象の報告様式を追加すること。

回答:報告様式につきましては統一書式14「重篤な有害事象及び不具合に関する報告書」に倣って作成し、症例報告書の巻末に追加添付します。

4. 本医療機器は、尿排泄量に応じて補液量を調節する仕組みになっている。補液のアルゴリズムに不感蒸泄を考慮する必要性について、また、心不全管理として中心静脈圧測定の必要性について考察すること。

回答:ご指摘ありがとうございます。

- 1) 不感蒸泄については、アルゴリズムに加えることはしていません。通常不感蒸泄量は、様々な条件で異なるとは思いますが、1日で900 ml程度とされており、7時間で約3分の1、300 ml程度と考えられます。この機器では、その量を加えて調整することも可能ですが、今回の研究では、考慮していません。スタートの時点で250 mlの生理食塩水を負荷しており、治療時間も計7時間と短いことからその影響は最小限であると考えております。実際、先んじて行われたMYTHOS研究やREMEDIAL II研究では、不感蒸泄を考慮せずに実施し特に問題があるとは指摘されていません。
- 2) 心不全管理として中心静脈圧測定の必要性については、現時点では考慮していません。侵襲性のある中心静脈圧測定は、治療の利便性を損ないますし、術後起こる可能性がある急性左心不全の予測には効果が期待できないと考えます。代替案として、酸素飽和度測定器を装着することを必須としました。米国製造元PLC社がFDAに申請しているPMA取得用の臨床試験 CIN-RG(米国NIHサービスClinicalTrials.govでの認識番号:NCT01456013)でも、心拍モニター、血圧モニター、酸素飽和度モニターが必須とされています。

【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】について

【概要】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、明らかに有効な治療方法は示されていない。リーナルガードは、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、人体の仕組みを生かした方法である。

【適応症】eGFR < 45 ml/min/1.73m²で、冠動脈又は末梢動脈疾患に対するカテーテル治療を受ける者

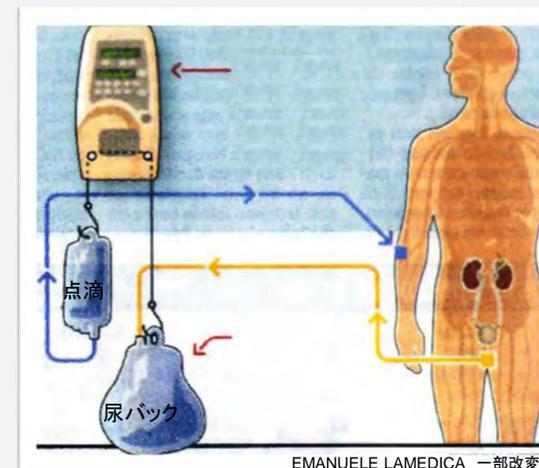
【効果】既存の生理食塩水投与などの治療法と比較して、造影剤腎症発生率、重要心血管心事故、及び尿中L-FABP又は尿中β2-microglobulin測定から算出される腎障害の発症を低下させる。

【先行研究】

	対象	介入群	対照群	造影剤腎症発症率：介入群	造影剤腎症発症率：対照群
MYTHOS研究 (n=170)	eGFR<60でカテーテル治療を受ける者	リーナルガード	生理食塩水輸液	4.6%	18%
REMEDIAL II 研究(n=292)	eGFR<30でカテーテル治療・検査を受ける者	リーナルガード+NAC※	重炭酸塩輸液+NAC※	11%	20.5%

※ NAC (N-Acetylcysteine) : 造影剤腎症の予防効果があるという意見があるが、その評価は確立していない。

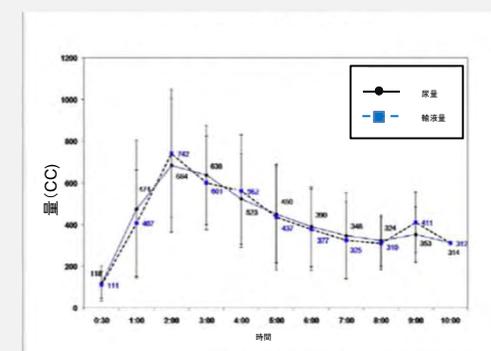
【実施方法】術直前に生理食塩水250ccを30分以上かけて輸液し、フロセミドを投与する。時間尿が300ccに到達するのを待ってリーナルガードシステムを稼働させ、カテーテル治療を開始。システムにより排尿と同量の輸液を行い、腎臓内の灌流量を増加させ、出来るだけ多くの造影剤を尿とともに体外に排出する。残留造影剤が少なくなるよう、カテーテル治療終了後4時間システムを稼働させておく。



尿重量を測り同量を輸液する



尿量と輸液量が同じになる



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名： 尿量計測機能付き輸液ポンプ(製品名:RenalGuard)

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



当該先進医療における

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

【別添 1】「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」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

eGFR が 45 ml/min/1.73m² またはそれ以下の腎機能障害を有し、かつ左室駆出分画 (EF) が 30%以上の安定および不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞を含む冠動脈または末梢動脈疾患患者で造影剤 75 ml 以上使用してのカテーテル治療予定の患者。

選択基準：下記の選択基準を満たす患者を対象とする。

一般的選択基準

- ・冠動脈または末梢動脈疾患患者で造影検査の適応を満たしていて造影剤使用量が 75ml 以上となり得る動脈形成術の適応患者
- ・入院期間中の検査及び追跡調査に同意できること
- ・臨床試験手技の実施までに書面によるインフォームドコンセントが得られること
- ・年齢 20 歳以上、85 歳以下。65 歳が日本人の冠動脈疾患の最頻度年令であることを考慮して年令選択基準を決定。
- ・eGFR が 45 ml/min/1.73 m² 以下：腎機能については、eGFR が 60 ml/min/1.73 m² 以下で、造影剤腎症の発症が多く臨床的に問題となることが知られている。しかしながら、日本では対象に高齢者も多く、高齢者では eGFR が低値になることから、日本の造影剤腎症ガイドラインに記載されている慢性腎臓病 (CKD) 重症度分類の GFR ステージ G3b 以下（中等度～高度以下 eGFR 45 ml/min/1.73 m² 以下）を選択基準とした。また、米国で行われ、既に発表されているパイロット研究⁴⁾ においては、選択基準は eGFR 50 ml/min/1.73 m² 以下を用いている。
- ・左室駆出分画 (EF) が 30%以上 (Mythos 研究の結果から²⁾)

除外基準：下記の除外基準に 1 つでも当てはまる患者は対象としない。

一般的除外基準

- ・静注造影剤、ヘパリン、アスピリンなど、経皮的インターベンション手技に必要な薬剤に禁忌の患者
- ・出血性または凝固亢進性の障害が既知の場合
- ・血液透析患者
- ・非代償性うっ血性心不全
- ・他の臨床研究に現在登録しており、その参加期間が終了していない場合
- ・過去に本臨床研究に登録したことがある場合
- ・妊娠している、または妊娠が疑われる場合
- ・臨床研究責任医師が対象として不適格と判断した患者
- ・60 日以内に脳血管障害の既往がある場合
- ・7 日以内に造影剤が投与されている患者

【別添2】「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」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

有効性評価項目：有効性の主要評価項目は血清クレアチニンから求められる造影剤腎症発症率、副次項目として重要心血管心事故（死亡、心筋梗塞、心不全、再血行再建）および、尿中L-FABP、尿中 $\beta 2$ microglobulin 測定から算出される腎障害とする。造影剤腎症の定義は、造影剤使用後3日以内に血清クレアチニンが前値より25%以上または0.5 mg/dl以上増加した場合とする。採血は治療直後、24時間後、48-72時間後（退院後も可）とする。

安全性評価項目：安全性の主要エンドポイントは重大な有害事象の発現率とする。予想される合併症は心不全、腎不全の悪化、ショック、手技に伴う合併症としては、尿カテーテル挿入に伴う出血、疼痛、血尿などがある。心不全はKillip分類II, III, IVまたはForrester分類II, III, IVまたはNohria分類B, L, C、と定義する。腎不全の悪化とは、透析を必要とする急性腎不全の合併、治療後2-4週間以上経過しても慢性腎臓病（CKD）重症度分類が前値に復さない場合とする。ショックとは小川のショックスコアで5点以上とする。

小川のショックスコア

スコア	収縮期血圧(mmHg)	脈拍数(回/min)	BE(mEq/l)	尿量(ml/h)	意識
0	$100 \leq \text{SBP}$	$\text{PR} \leq 100$	$-5 \leq \text{BE} \leq 5$	$50 \leq \text{UV}$	清明
1	$80 \leq \text{SBP} < 100$	$100 < \text{PR} < 120$	$\pm 5 \leq \text{BE} \leq \pm 10$	$25 \leq \text{UV} < 50$	興奮または反応遅延
2	$60 \leq \text{SBP} < 80$	$120 < \text{PR} < 140$	$\pm 10 \leq \text{BE} \leq \pm 15$	$0 \leq \text{UV} < 25$	重度の反応遅延
3	$\text{SBP} < 60$	$140 < \text{PR}$	$\pm 15 \leq \text{BE}$	0	昏睡

【別添3】「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」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：先進医療実施承認後から約1年

予定症例数：1施設、30例、計2施設、60例

既の実績のある症例数：2例

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	①不安定狭心症 ②慢性腎臓病(CKD) ③腎硬化症	(自)	生存退院	経皮的冠動脈ステント術を行い合併症なく退院
年齢 73歳 性別 男・女		2011年12月17日 (至) 2011年12月28日		
整理番号2	①安定狭心症 ②糖尿病 ③糖尿病性腎症	(自)	生存退院	経皮的冠動脈形成術を行い合併症なく退院
年齢 69歳 性別 男・女		2012年1月17日 (至) 2012年1月20日		
整理番号3	ナシ	(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること） *臨床試験実施計画書末尾に症例記載あり。

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	ナシ	(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2	ナシ	(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3	ナシ	(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (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：

試験期間及び症例数の設定根拠：これまで日本人を対象にしたリーナルガードの使用成績はなく、実施可能な範囲で1例でも多くの有効性や安全性に関する情報を取得することが必要と考える。さらに、さまざまな臨床研究^{2, 3)}や医療実績から、リーナルガードシステムを使用し

ない状況下での有効性や安全性については十分な情報が得られているといえる。また、有効性や安全性について、リーナルガードと同等と考えられるシステムはない。ここで、ランダム化比較試験をもとに、リーナルガードの使用群の非使用群に対する造影剤腎症発症率に関する優越性を示すことを目的とすると、試験に必要な参加者数は、MYTHOS 研究²⁾を参考にすると合計 174 例、REMEDIAL II 研究³⁾を参考にすると 460 例となり、本研究の実施可能範囲を大幅に超えてしまう。このような背景から、本研究では、リーナルガードの使用群のみを設定した単群試験が試験デザインをもとに、本研究の参加施設における適格基準を満たす 1 年あたりの患者数をもとに、試験の実施可能性を考慮して、標本サイズを 60 例と設定した。この標本サイズのもとで、臨床的に許容できる造影剤腎症発症率（閾値発症率）を 25%、リーナルガード使用群のそれを 10%とすると、造影剤腎症発症率の直接確率法に基づく 95%両側信頼区間の上限が閾値発症率（25%）を下回る確率が約 86%以上になり、有効性に関して、十分な精度をもってリーナルガード使用に関する情報が得られると考える。

なお独立した効果安全性評価委員会を設け本試験の安全性データ・効果などを適宜評価する。また会は必要に応じて試験の継続、変更、または中止の提言を行う。

【別添4】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

造影剤腎症について高リスクとされた患者に本システムを使いその罹患を防ぐ。

使用方法等：造影剤を使用するカテーテル治療、検査開始の90分前に輸液ルート確保のため18G以上の留置針で血管確保、導尿カテを留置。リーナルガードの輸液セットを患者に繋ぎポンプに装着する。30分以上かけて、250 mlの生理食塩水を急速で輸液する。なお左室駆出率が40%以下の症例では、生理食塩水の急速投与量を150mlに減量する。左室駆出率が30%以下の症例は適応外。Prince 研究⁵⁾の結果からフロセミドなどで強制的に尿量を150ml/時以上に増加させれば、造影剤腎症の発生を有意に抑制することが報告されていることから、安全係数をかけて尿量を300 ml/時以上維持するように治療を行う。このため30分以上の後、排尿が<300 ml/時ならばフロセミドを0.25 mg/Kg 静脈投与する。1時間後、尿量がまだ300 ml/時以下ならば、フロセミドをさらに0.25 mg/Kg 投与する。フロセミドは最大2回まで(0.50 mg/Kg)とする。最後の造影剤注入から4時間はリーナルガードによる補液排尿バランスシステムを稼働させ終了となる。MYTHOS 研究²⁾では、フロセミドは0.50 mg/Kg (20%の症例ではさらに0.50 mg/Kg 追加)、平均時間尿量826±342 ml/hrを得ている。REMEDIAL II 研究³⁾では、フロセミドは0.25 mg/Kg、平均時間尿量352±131 ml/hrを得ている。この研究では、肺水腫がリーナルガード群でやや多かった。このため、本研究ではフロセミドの使用量は、その中間を採り上記とした。

先 - 1 2 5 . 9 . 6

第5回先進医療技術審査部会 平成25年3月26日	資料4 (改)
-----------------------------	------------

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、平成24年7月31日付「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」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.～6.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。

1. 申請医療機関の要件

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、申請は可能であることとする。

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
- ・ 慶應義塾大学病院

【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）

第5回先進医療技術審査部会	資料4 (改)
平成 25 年3月 26 日	

2. **協力医療機関の要件**

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. **数例の臨床使用実績の効率化の可否の評価**

先進医療技術審査部会において技術的妥当性の評価を行う際に、数例の臨床使用実績の効率化の可否について評価を行う。この場合、当該技術の安全性、有効性、先行研究の内容、申請医療機関等の実施体制等を勘案する。

4. **先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数等**

3. で数例の臨床使用実績の効率化が可とされた場合は、先進医療として数例の実施を行った後に、先進医療の継続の可否を評価する。そのため、先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数および評価項目を先進医療技術審査部会において定める。

5. **先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数に達した際の報告**

申請医療機関は、先進医療において4. で定めた症例数まで実施し、その結果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、先進医療技術審査部会へ報告する。

6. **報告結果を踏まえた先進医療継続の可否の評価**

- ① 先進医療技術審査部会において、4. で定めた評価項目と5. の報告に基づいて、先進医療の継続の可否を評価し、結果を先進医療会議に報告する。
- ② 先進医療として継続することが可とされた場合は、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-1 (参考資料1) 2 5 . 9 . 6	先 - 5 2 4 . 3 . 1 6	第30回高度医療評価会議 平成24年3月14日	資料4
----------------------------	------------------------	----------------------------	-----

先進医療制度・高度医療制度の見直しについて（案）

1. 問題の所在

- これまで、先進医療専門家会議等において、
 - ・ 第2項先進医療の技術の中で、特に有効性の評価が確立していない段階の技術については評価体制を充実すべき（適切な実績評価を行うための手順の明確化や高度医療（第3項先進医療）のような施設個別承認制の導入等）
 - ・ 先進医療として保険併用が認められた技術についても、一定期間の実績に基づく評価を徹底すべき（漫然と保険併用を継続するべきでない）
 - ・ 高度医療の技術の審査における先進医療専門家会議及び高度医療評価会議の連携を強化すべき（役割分担の明確化）
 などについて、問題提起をされたところ。

- また、新成長戦略（平成22年6月18日閣議決定。別紙1）及び規制・制度改革に係る対処方針（平成22年6月18日閣議決定。別紙2）においても、先進医療に対する規制緩和を図り、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続きを簡素化することが求められた。

具体的には、

- ① 現在の先進医療制度よりも手続きが柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討
- ② 一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこととされている。

2. 中医協におけるこれまでの検討状況

中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について」と題して、平成22年10月15日から平成23年2月16日までの7回にわたり検討を重ね、平成23年5月18日の中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方（案）（先進医療制度の手続、評価、運用の見直し）」（別紙3）として報告され、了承されたところ。

具体的には、

- ① 現行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の効率化、重点化を図ることを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。
- ② 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について、当該実施計画書の審査については、先進医療会議（仮称）が適当と認めた場合には、一定の要件を満たす機関（がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関）に委託できることとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議（仮称）において適否を判断することが出来ることとする。
- ③ 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について、国内において数例の実績がない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

3. 今後の対応案（別紙4）

以上の中医協での検討結果を踏まえ、平成24年度より、現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議を統合し、先進医療会議（仮称）（以下「本会議」という。）を設置することとする。また、本会議に先進医療技術審査部会（仮称）（以下「部会」という。）を置くこととする。

（1）先進医療実施のための審査について

① 審査体制について

- ・ 有効性が一定程度明らかな技術（以下「技術A」という。）

本会議における審査は、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）及び社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）とし、その技術の有効性、安全性等の適切な評価に必要と考えられる実施期間及び症例数を対象となる疾患の状況に応じて設けることとする。

- ・ 有効性が必ずしも十分に明らかではないため、関連する他の医療技術との比較等により有効性を明らかにする必要がある技術（以下「技術B」という。）

本会議での審議に先立ち、部会において、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）を審査することとする。その際、実施期間及び症例数について、統計学的な検討を行うこととする。なお、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の状況により、部会での審査体制等については柔軟に対応ができるよう検討する。

部会で承認された技術については、本会議において、部会での技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の審査を踏まえ、社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）を中心に審査することとする。

② 手続きについて（技術 A、技術 B 共通）

実施計画書等の書類とともに様式を統一した申請書を、事務局に申請することとする。

③ 開催日程について

本会議及び部会の開催日程は予め決めておくこととする。

(2) 実施医療機関について

・ 技術 A

申請技術と施設要件を本会議において承認することとする。その後、施設基準を満たす医療機関は各施設での評価方法を届出ることによって実施可能とする。

・ 技術 B

申請医療機関及び協力医療機関については、部会での審査を経て、本会議において承認することとする。

協力医療機関の追加については、部会において承認することとする。

(3) 先進医療実施後の評価について

① 報告について

・ 技術 A

届出を行っている全ての医療機関は、毎年実績報告を行うこととする。また、診療報酬改定での保険導入の検討に向けて、予め届け出た各施設での評価方法と照らして、報告時点での評価結果を報告することとする。なお、評価については、施設間で協力して実施する方法についても検討する。

・ 技術 B

申請医療機関については、総括報告として、予定した実施期間または症例登録が終了した場合等には、総括報告書を提出することとする。また、総括報告とは別に中間報告として、毎年中間報告書を提出することとする。

協力医療機関については、実施計画書等に基づき、実施症例や結果

等のデータを、申請医療機関へ提出することとなる。

② 評価体制について

・ 技術A

診療報酬改定での保険導入に向けて、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）及び社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）の評価を本会議において実施し、保険収載の必要性、実施状況等を踏まえた先進医療としての継続の可否等を検討することとする。

・ 技術B

まず、予定した実施期間または症例登録が終了した場合等には、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の評価を部会において実施する。

次に、部会で評価を実施した技術については、本会議において、部会での技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の評価を踏まえ、社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）の評価、実施状況等を踏まえた先進医療としての継続の可否等を検討することとする。

これらの対応案を実施することにより、

- ・ 技術のエビデンスレベル（科学的根拠の水準）に応じた評価体制の充実
- ・ 一定期間の実績に基づく適切な評価の実施
- ・ 現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議の一体的な運営と連携の強化

を図ることが期待できる。

4. 今後の検討課題

(1) 「2. 中医協におけるこれまでの検討状況」の②について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性の高い抗がん剤とされた薬剤（技術C）に関する先進医療の実施については、技術の安全性等の確認方法、実施可能な医療機関の要件、実施計画書の審査が可能な一定の要件を満たす機関（以下、「外部機関」という。）の選定要件などを現在、検討しているところである。特に、外部機関の選定にかかる調整事項が多岐にわたり、調整が難航することが予想されるが、できる限り、速やかに実施できるように努めてまいりたい。

また、医療機器に関する先進医療の実施についても、医療上の必要性の高い抗がん剤と同様の枠組みを利用できないか、今後検討していくこととする。

(2) 「2. 中医協におけるこれまでの検討状況」の③について

先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化についても、臨床
研究中核病院等における臨床研究の体制整備の状況などを踏まえ、先進医
療のより柔軟な運用が可能となるよう検討を行うこととする。

以上

「新成長戦略」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

・ライフ・イノベーションにおける国家戦略プロジェクト

今後、飛躍的な成長が望まれる医薬品・医療機器・再生医療等のライフサイエンス分野において、我が国の技術力・創造力を発揮できる仕組みづくりに重点に置いたプロジェクトに取り組む。また、医療分野での日本の「安心」技術を世界に発信し、提供する。

4. 医療の実用化促進のための医療機関の選定制度等

がんや認知症などの重点疾患ごとに、専門的医療機関を中心としたコンソーシアムを形成し、研究費や人材を重点的に投入するほか、先進医療に対する規制緩和を図ることにより、国民を守る新医療の実用化を促進する。

また、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続を簡素化する。

これにより、必要な患者に対し世界標準の国内未承認又は適応外の医薬品・医療機器を保険外併用にて提供することで、難治療疾患と闘う患者により多くの治療の選択肢を提供し、そのような患者にとってのドラッグ・ラグ、デバイス・ラグを解消する。

新たな医薬品・医療機器の創出、再生医療市場の顕在化などにより、2020年までに年間約7,000億円の経済効果が期待される。

「規制・制度改革に係る対処方針」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

・各分野における規制改革事項・対処方針

2. ライフイノベーション

規制改革事項	保険外併用療養の拡大
対処方針	<p>・現在の先進医療制度よりも手続が柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討し、結論を得る。具体的には、例えば、再生医療等を含めた先進的な医療や、我が国では未承認又は適応外の医薬品を用いるものの海外では標準的治療として認められている療法、或いは、他に代替治療の存在しない重篤な患者に対する治験中又は臨床研究中の療法の一部について、一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこと等について検討する。 <平成22年度中に結論></p>

医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について(案)

(先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

我が国における、いわゆるドラッグラグ、デバイスラグや、我が国発の新医薬品の開発及び実用化の促進等といった課題については、研究開発の支援や、薬事承認の迅速化等が直接のアプローチとなるが、これに加えて、医療保険制度における先進医療制度についても、こうした課題に資するよう、その運用の見直しを以下のとおり行うこととする。

1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下「未承認薬等検討会議」という)において医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業により治験が着手され、又は薬事承認に係る公知申請がされることが原則であるが、これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、開発企業の公募中等、長期間治験が見込まれない場合に、これに係る技術を先進医療の対象とすることとする。

未承認薬等検討会議における開発要望の募集の際に、海外における標準的使用状況(米国の承認状況等)の記載欄を設けることとしているが、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、この海外における標準的使用状況の情報を活用し、先進医療としての適格性等を先進医療会議(仮称)において確認することにより、先進医療の対象技術として告示することとする。(中医協へ報告)

また、先進医療会議(仮称)において、当該抗がん剤を用いた先進医療を実施可能な医療機関の属性をあらかじめ特定し(医療機関群)、これに該当する医療機関については、実施計画書を審査することにより、実施可能とする。(中医協へ報告)

- ・医療機関の施設属性・・・臨床研究中核病院(ICH-GCP水準の臨床研究を実施)都道府県がん診療連携拠点病院、特定機能病院等
- ・医療機関の施設要件・・・治験が適切に実施できる体制が整備されていること等
- ・当該実施計画書の審査については、先進医療会議(仮称)が適当と認めた場合には、一定の要件を満たす機関(がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関)に委託できるとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議(仮称)において適否を判断することができることとする。

実施医療機関において、当該先進医療のデータの質を確保することにより、薬事承認の一定の効率化を図ることとする。

なお、データの質の確保のためには、一定の要件を満たすような臨床試験が実施される必要があり、具体的な要件については、今後関係部局と調整することとする。

次回の未承認薬等検討会議における要望募集が夏に行われる予定であるため、医療上の必要性の議論の結果や、企業による開発状況等に応じて適宜実施する。

2．先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

現在、先進医療の対象技術の申請においては、国内において数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

この場合には、申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととし、先進医療会議（仮称）において、この適否を判断する。

- ・安全性等の確認において必要な項目の例・・・臨床研究中核病院等であること、
治験が適切に実施できる体制が整備されていること等

この申請方法により先進医療を実施することができる医療機関としては、特に臨床研究中核病院等の高度な臨床研究を、安全かつ有効に行うことができる機関とするよう適切に審査を行う。

当該スキームを認めるに当たっては、分野ごとに以下の取扱いとする。

- ・適応外薬、未承認薬

新薬の創出、実用化等の促進の観点を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別にこの取扱いの適用を検討すること。

- ・上記以外の医療技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ、医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

3．現行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の整理について

現行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の効率化、重点化を図ること、上記1の取扱いを迅速に行うことを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。

新たな会議体（「先進医療会議（仮称）」）においては、以下の項目について審査を行う

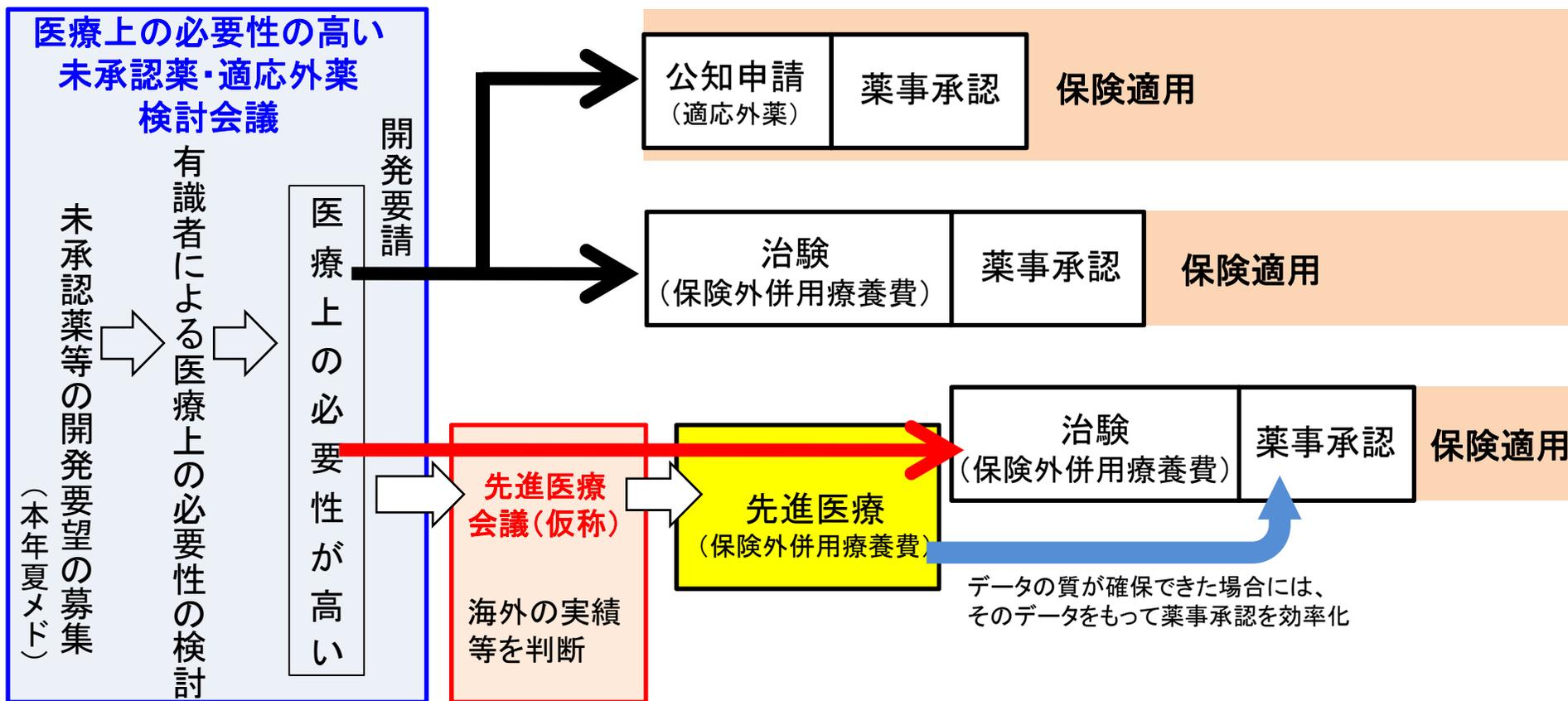
- ・ 個別の医療機関から申請のあった技術（未承認の医薬品、医療機器等を用いたものを含む。）について、倫理性、安全性、有効性、効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等を審査【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 当該技術を実施する医療機関について、実施機関の施設要件の設定又は個別の医療機関の実施の可否を審査。【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 上記1のスキームにおいて、未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等に鑑み、先進医療の対象とすることの可否の審査。実施可能な医療機関群の設定。また、当該技術を実施する医療機関の申請による実施計画書の審査。

当該会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

現行の評価療養の枠組みを変更するものではない。

医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について (先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

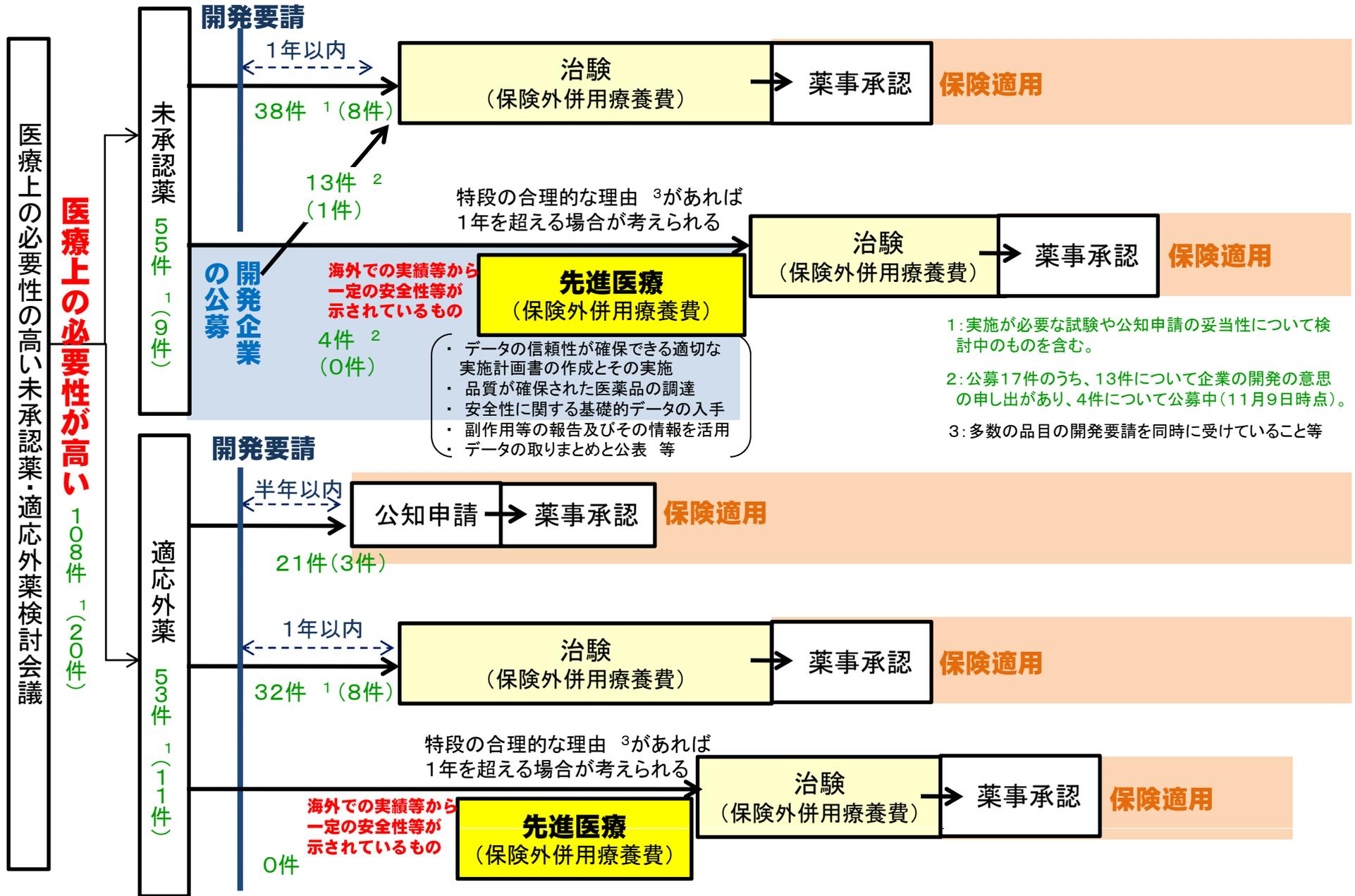
1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に係る先進医療の実施について



- ① 医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等を判断した上で、あらかじめ先進医療の対象として告示
- ② 実施可能な医療機関の属性(医療機関群)をあらかじめ特定
- ③ 医療機関は、実施計画書(プロトコル)審査のみで実施可能(外部機関の審査を活用可能)

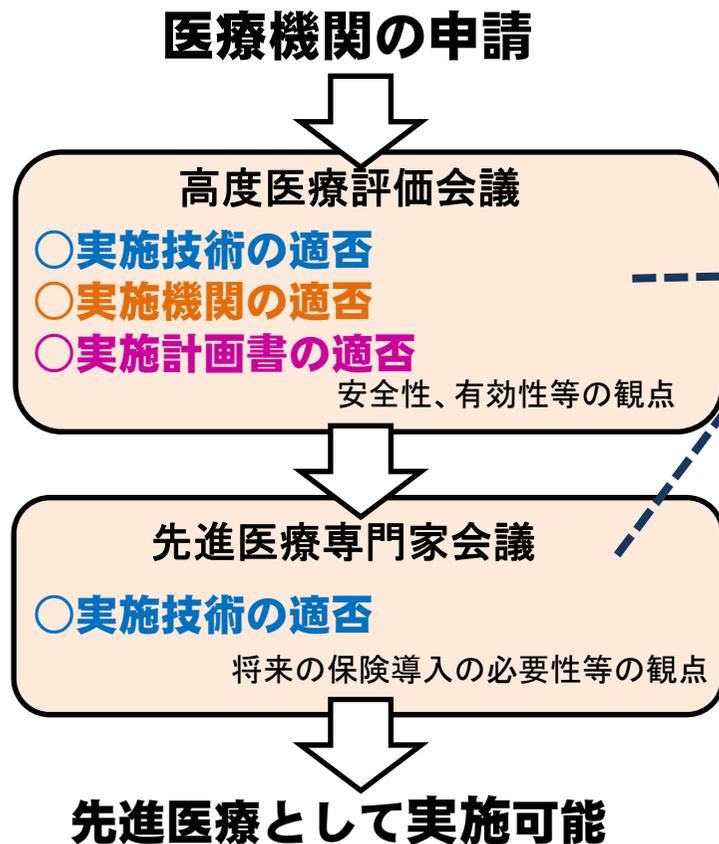
【①～③は先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の活用のイメージ

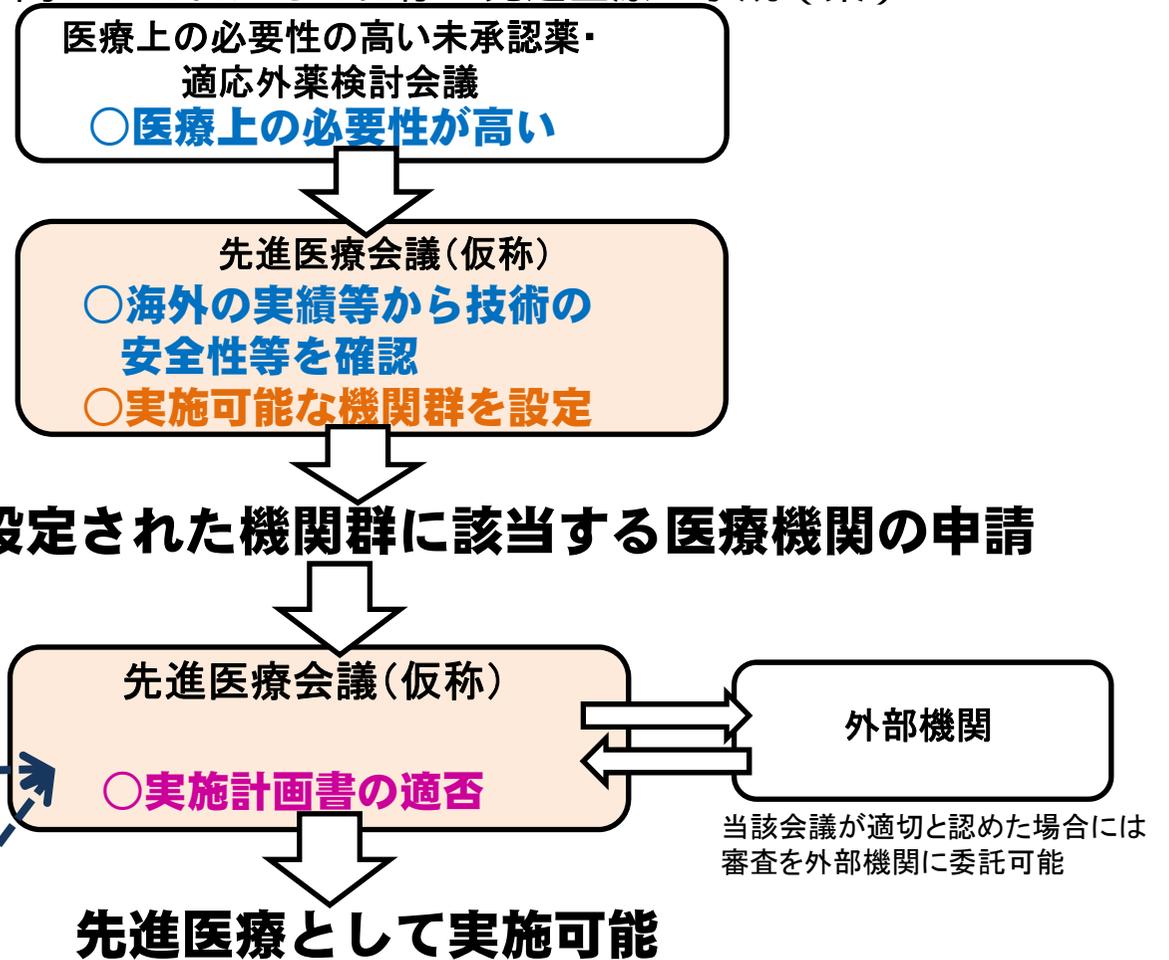


数字は、検討会議に要望として集まったもののうち医療上の必要性が高いとされたものとして第1弾として5月に開発要請等したもの。()内は抗がん剤。年内を目途に第2弾として74件(うち、抗がん剤は22件)を開発要請等予定。

現行の第3項先進医療の手続



未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の手続（案）



まずは、抗がん剤から当該運用を適用
外部機関は、当該分野について高度な知見等を有する機関とする。

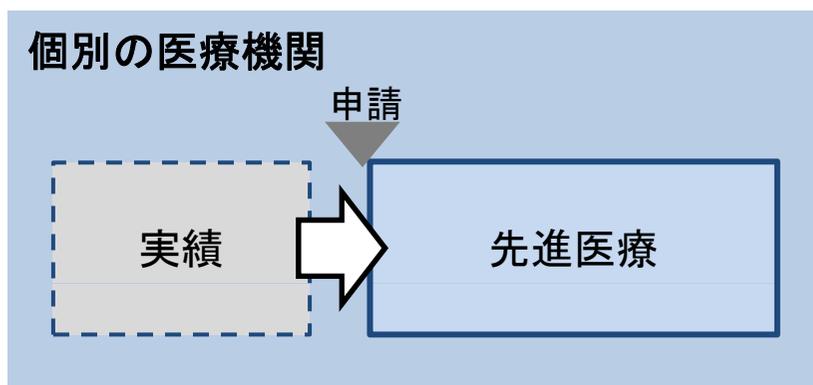
2. 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

- 先進医療の対象技術の申請においては、数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。
- 申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととする。

【先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

【通常の先進医療】

申請に当たっては、国内における実績が必要



【(例)臨床研究中核病院の場合】

申請に当たっては、実績に替えて、当該技術を安全かつ有効に実施できる旨を確認する



①未承認薬、適応外薬

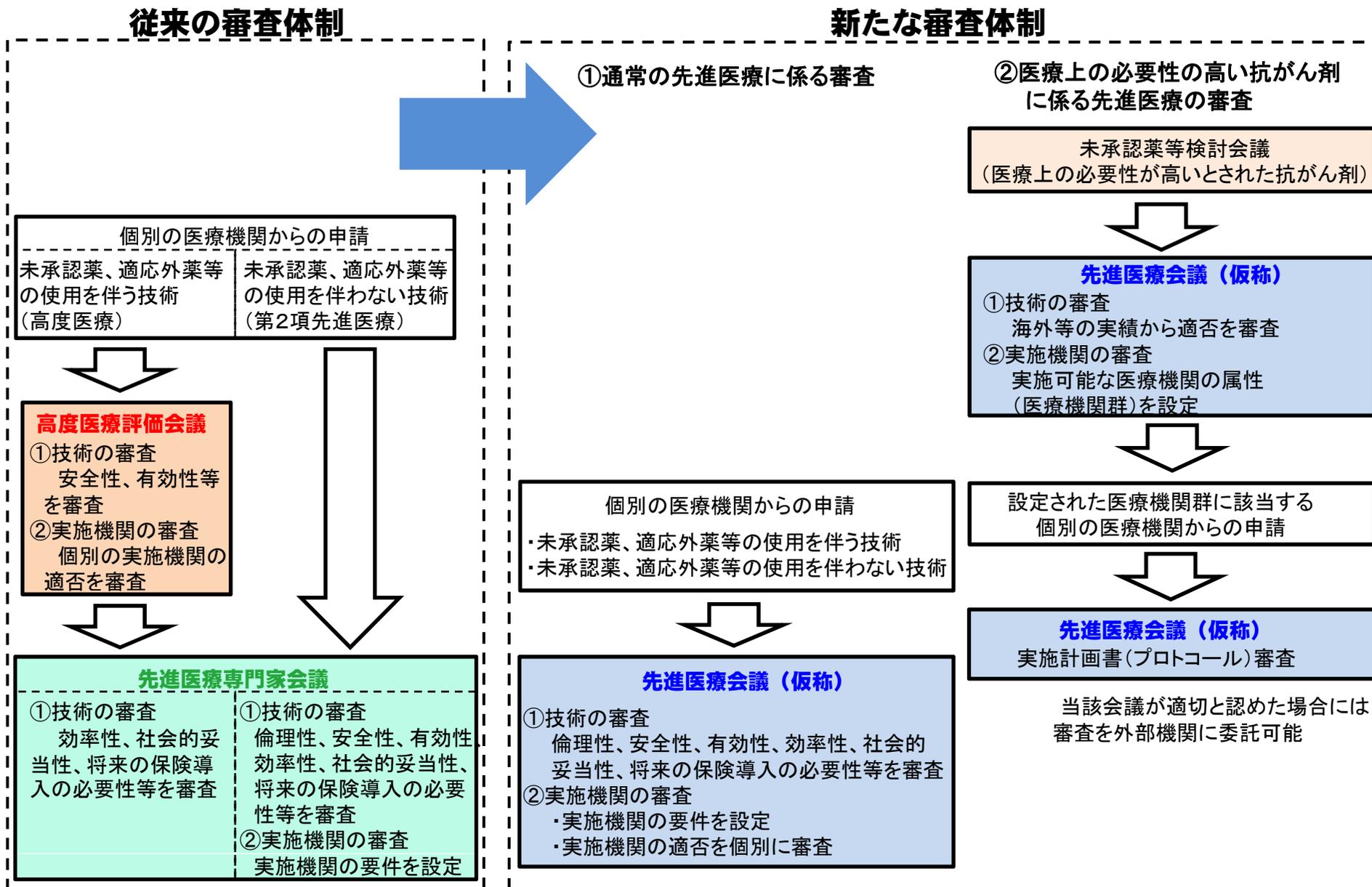
新薬の創出、実用化等の促進の観点等を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬検等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別に当該スキームの適用を検討すること。

②上記以外の技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。

なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

3. 先進医療会議(仮称)の審査体制等について



新たな会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 形成外科医長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授
さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がん研究センター がん対策情報センター 臨床試験支援部 薬事安全管理室長
せきはら たけお 関原 健夫	CDI メディカル 顧問
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにひこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
ほった ともみつ 堀田 知光	国立病院機構名古屋医療センター 院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 専務理事
やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター 臨床研究センター 臨床研究部 腫瘍統計学研究 室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長

座長

座長代理

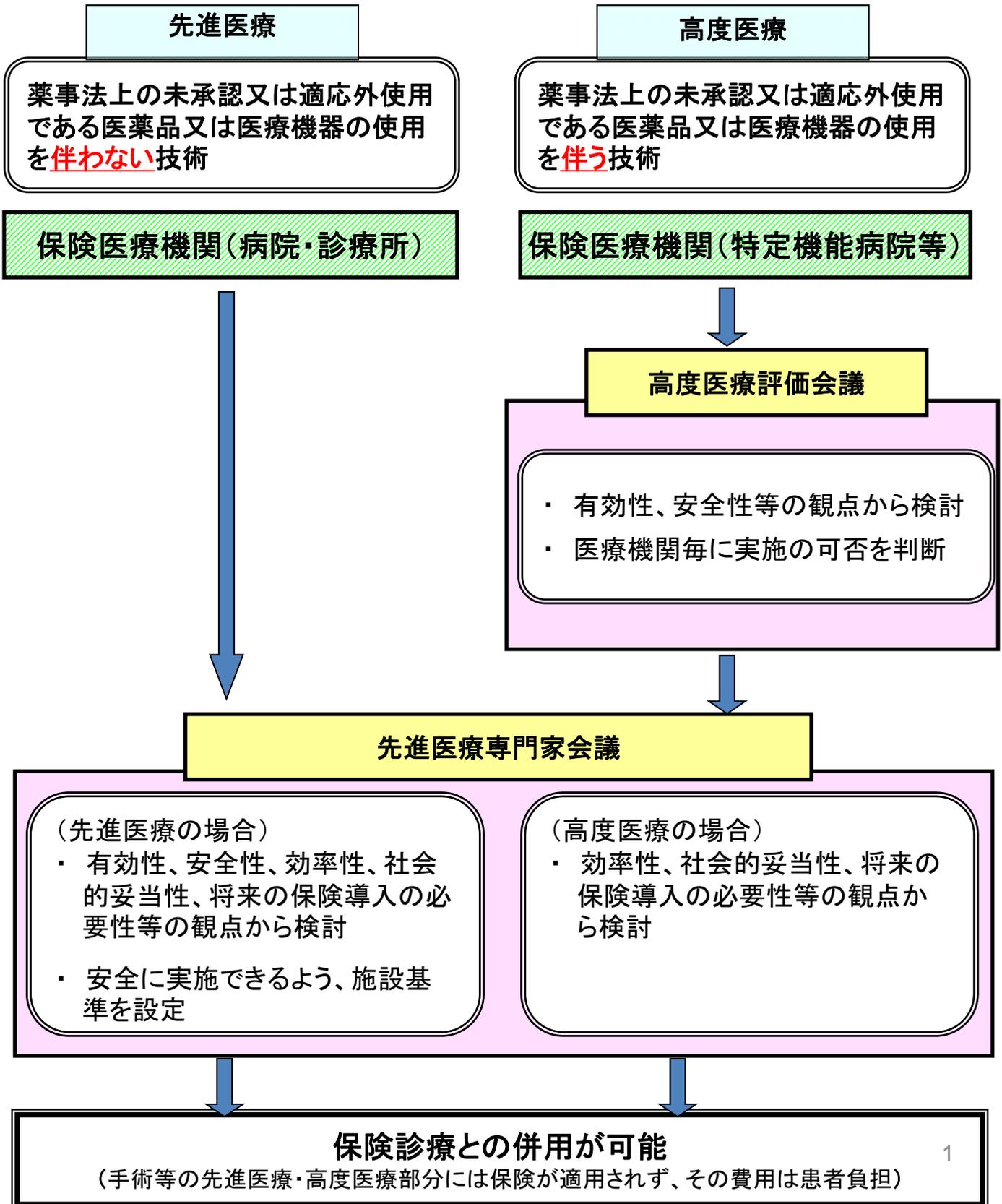
先進医療専門家会議構成員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授	歯科
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長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学教授	皮膚科
加藤 達夫	国立成育医療研究センター総長	小児科
金子 剛	国立成育医療研究センター医長	形成外科
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
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器科
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授	内科（内分泌）
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田中 憲一	新潟大学教授	産婦人科
田中 良明	日本大学客員教授	放射線科
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
戸山 芳昭	慶應義塾大学教授	整形外科
中川 俊男	新さっぽろ脳神経外科病院理事長・院長	治験
永井 良三	東京大学教授	循環器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経研究センター総長	精神科
福井 次矢	聖路加国際病院長	医療経済
松原 和夫	旭川医科大学医学部教授	薬学
○ 吉田 英機	昭和大学名誉教授	泌尿器科
渡邊 清明	国際医療福祉大学教授	臨床検査

◎ 座長

○ 座長代理

先進医療・高度医療の審査の流れについて

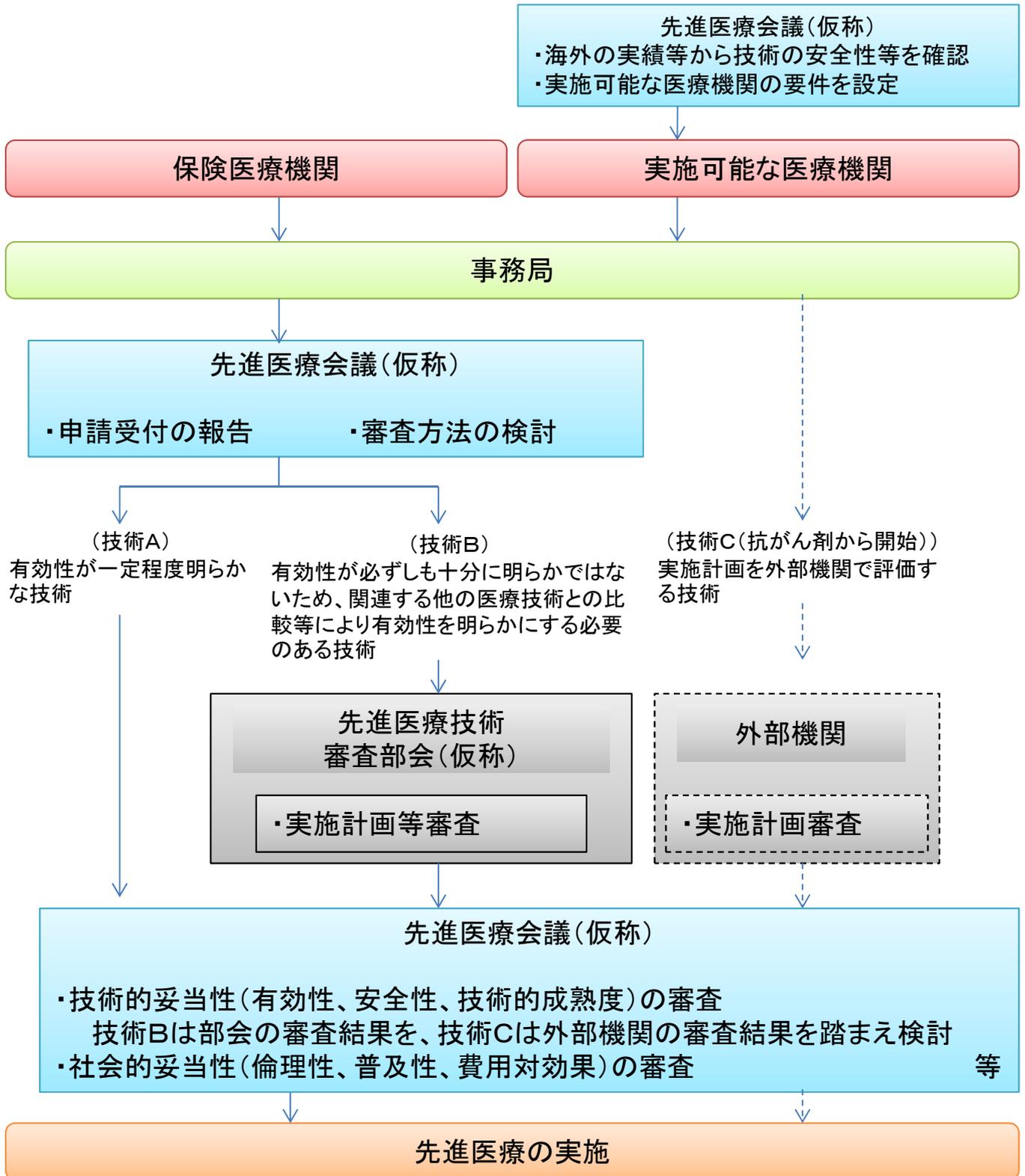


今後の対応案

先進医療会議(仮称)における審査の流れについて

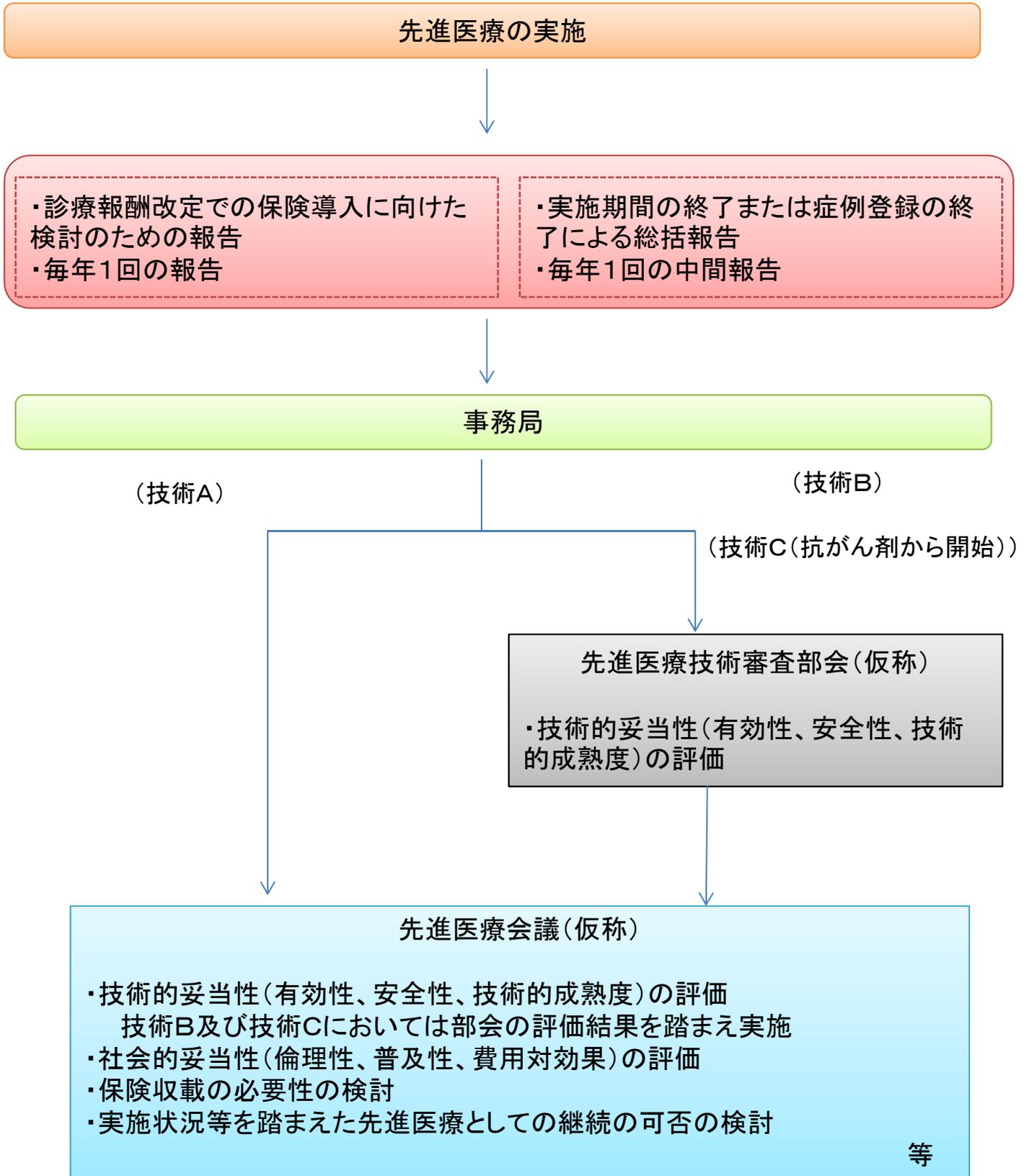
左記以外の現行の第2項、第3項案件

未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤



先進医療実施後の技術の評価について

(前ページからの続き)



先-1 (参考資料2)
25.9.6

先-3
24.7.19

中医協 総-2-1
24.7.18

先進医療制度の見直し（先進医療・高度医療の一本化）の具体的な内容

1. これまでの経緯

中医協（平成23年5月18日）において、①先進医療専門家会議と高度医療評価会議の一本化、②医療上必要性の高い抗がん剤に関する取扱いの柔軟化、③先進医療実施前に必要な数例の実績の効率化について、了承され、これらの内容について、引き続き通知等の具体的な見直し作業を進めていくこととされた。

<参考：先進医療について>

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

- 1 未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術（2又は3を除く。）
- 2 承認又は認証を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う先進的な医療技術
- 3 承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器について承認又は認証事項に含まれない用量、用法、適応等による同一の又は他の効能、効果等を目的とした使用を伴う先進的な医療技術

2. 見直しの概要

(1) 審査及び実施後の再評価までの流れ

ポイント	具体的な内容	通知文書の関連部分
先進医療 A 及び先進医療 B の分類について	第 2 項先進医療と第 3 項先進医療の分類から、先進医療 A と先進医療 B の分類とする。 なお、先進医療 B については、技術的妥当性等の評価については、外部機関における評価を実施可能とする。	(先進医療 A) 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術 (4 に掲げるものを除く。) 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術 (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術 (先進医療 B) 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術 (2 に掲げるものを除く。) 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

		<p>(外部機関で評価する技術)</p> <p>○ 先進医療Bに係る新規技術の審査、協力医療機関の追加又は総括報告書等の評価については、先進医療会議の先進医療技術審査部会において技術的妥当性、試験実施計画等を審査し、その結果を先進医療会議に報告する。また、当該技術的妥当性、試験実施計画等の審査については、評価対象技術の安全性等に鑑み先進医療会議が認めた場合には、高度の知見を有する外部機関に行わせることができる。なお、外部機関における評価の実施については、その具体的なあり方を厚生労働省において検討し、その結論を得てから、行うこととする。</p>
事務局の資料提出窓口一本化について	先進医療会議での審査が必要なものについての資料提出窓口は医政局研究開発振興課に一本化する。	<p>先進医療実施届出書の提出</p> <p>先進医療実施届出書（正本1通及び副本9通（添付書類を含む。以下同じ。））を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。</p>
先進医療の事前相談について	先進医療について、事前相談を実施する。	先進医療の事前相談については、医政局研究開発振興課及び保険局医療課において分担・連携して行う。

<p>先進医療会議の役割について</p>	<p>先進医療会議は以下の役割を担う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先進医療 A 及び先進医療 B の振り分け ・ 先進医療の技術的妥当性、社会的妥当性の審査、施設基準の設定等 ・ 先進医療実施後の再評価 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 当該技術的妥当性、試験実施計画等の審査については、評価対象技術の安全性等に鑑み先進医療会議が認めた場合には、高度の知見を有する外部機関に行わせることができる。 ○ 提出された新規技術については、先進医療会議において科学的評価を行うこととし、その結果（「適」、「不適」）について通知された地方厚生（支）局長は、届出書を提出した保険医療機関にその結果を速やかに通知すること。 ○ 先進医療については、診療報酬改定、所定の評価期間等の終了に合わせて、その有効性、安全性等を評価するとともに、必要に応じて薬事承認の状況等を踏まえ、保険導入、先進医療告示からの取消等（実施計画書の変更を含む。）の検討を行う。 なお、薬事法の対象とならない再生医療、細胞医療等の技術についても、社会的妥当性等に留意しつつ、保険収載の必要性を検討する。
----------------------	--	--

<p>先進医療技術審査部会の役割について</p>	<p>先進医療技術審査部会は以下の役割を担う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先進医療Bの技術的妥当性、試験実施計画書等の審査 ・ 先進医療Bの先進医療実施後の再評価 	<p>先進医療Bに係る新規技術の審査、協力医療機関の追加又は総括報告書等の評価については、先進医療会議の先進医療技術審査部会において技術的妥当性、試験実施計画等を審査し、その結果を先進医療会議に報告する。</p>
<p>定期報告・総括報告について</p>	<p>全ての医療技術に対して、毎年1回の定期報告を求める。</p> <p>先進医療Bについては、試験期間の終了又は症例登録の終了にあわせて総括報告を求める。</p>	<p>(定期報告)</p> <p>当該年6月30日までに先進医療を実施している保険医療機関を対象とし、前年の7月1日から当該年6月30日までの間に行った先進医療の実績について、別紙7の様式第1号から第2号までを用いて、当該年8月末までに地方厚生(支)局長に報告すること。</p> <p>(総括報告)</p> <p>先進医療会議において承認された試験期間若しくは症例登録が終了した場合又は試験期間若しくは症例登録が終了していない場合でも、試験を終了する場合には、別紙7の様式第1号を厚生労働省医政局長を経由して厚生労働大臣に報告すること。</p> <p>ただし、平成24年9月30日時点で、先進医療告示第3各号に掲げる先進医療として実施しているものについては、この限りではない。</p>

(2) これまでの審査の要件について、本通知にて改めて明記したもの

ポイント	具体的な内容	通知文書の関連部分
<p>先進医療Bに求められる水準について</p>	<p>試験計画のデータの信頼性については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。)等を参考にする。</p>	<p>○ 試験計画(試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。)については、過去の使用実績等における有効性及び安全性に関する知見に応じて、予定試験期間、予定症例数、モニタリング体制、実施方法、文書の保存期間等を設定すること。</p> <p>○ 試験計画のデータの信頼性については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。)等を参考にする。</p>
<p>医薬品・医療機器を用いる医療技術の取扱いについて</p>	<p>数例以上の当該施設での臨床使用実績が必要とされているが、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度な臨床研究が実施できる医療機関で、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが判明した場合には、数例以上の当該医療機関での臨床使用実績の要件を効率化する。</p>	<p>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。</p> <p>ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。</p>
<p>医薬品又は医療機器の入手等について</p>	<p>未承認等若しくは適応外の医薬品又は医療機器の入手は、「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」(平成22年3月31日付薬食発0331第7号)及びそのQAの考え方に基づいて行うこと。</p>	<p>未承認等若しくは適応外の医薬品又は医療機器の入手については、「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」(平成22年3月31日付薬食発0331第7号)及び「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成23年3月31日付薬食監麻発0331第7号)の考え方に基づき、適切に行うこと。</p>

<p>先進医療による成果の活用について</p>	<p>薬事承認申請に資するものとして、先進医療による成果を活用する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 治験に先立って実施される未承認医薬品や再生医療、個別化医療に係る先進医療の成果については、薬事戦略相談を活用することにより、薬事承認申請の効率化を可能とする。 ○ 適応外薬に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、効能追加に係る薬事承認申請の効率化を可能とする。 ○ 未承認又は適応外医療機器に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、薬事承認申請の効率化を可能とする。なお、薬事戦略相談を活用することも可能である。
-------------------------	--	---

3. 今後のスケジュール

平成 24 年 6 月 27 日（水） 高度医療評価会議への報告
平成 24 年 7 月 18 日（水） 中医協への報告
平成 24 年 7 月 19 日（木） 先進医療専門家会議への報告
平成 24 年 7 月中 先進医療通知発出
平成 24 年 10 月 1 日（月） 先進医療・高度医療の一本化の施行

Press Release

平成 25 年 7 月 19 日

【照会先】

医政局研究開発振興課治験推進室

室長 河野 (内線 4161)

室長補佐 本間 (内線 2590)

(代表電話) 03 (5253) 1111

(直通電話) 03 (3595) 2430

報道関係者 各位

「早期・探索的臨床試験拠点の選定結果について」における 実施機関名の一部修正

平成 23 年 7 月 22 日に、「早期・探索的臨床試験拠点の選定結果について」を公表したところです。

今般、この公表の内容のうち、実施機関名について、実態に則した形で、以下のとおり一部修正いたしましたので、お知らせいたします。

なお、この修正に伴う事業計画や事業実施内容に変更はありません。

○ 「国立がん研究センター 東病院」及び「慶應義塾大学医学部」について、それぞれ「国立がん研究センター」及び「慶應義塾大学病院」と表記の名称を変更しました。

※ 「国立がん研究センター」については、これまで「国立がん研究センター東病院」と表記していましたが、当初より国立がん研究センター全体として事業を実施していることから、表記の名称を「国立がん研究センター」と変更するものです。

※ 「慶應義塾大学医学部」については、早期・探索的臨床試験拠点整備事業の実施要綱における名称や実態を考慮して、「慶應義塾大学病院」と変更するものです。

平成 23 年 7 月 22 日

照会先：医政局研究開発振興課治験推進室

室長 佐藤（内線 4161）

室長補佐 宮田（内線 2586）

（代表電話） 03（5253）1111

（直通電話） 03（3595）2430

早期・探索的臨床試験拠点の選定結果について

日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するためには、我が国の基礎研究成果（シーズ）による薬物・機器について、世界に先駆けてヒトに初めて投与・使用する臨床試験の実施体制を国内に整備する必要があります。

このたび当該試験の拠点を5機関選定しましたので公表いたします。

- ・ 国立がん研究センター東病院（医薬品／がん分野）
- ・ 大阪大学医学部附属病院（医薬品／脳・心血管分野）
- ・ 国立循環器病研究センター（医療機器／脳・心血管分野）
- ・ 東京大学医学部附属病院（医薬品／精神・神経分野）
- ・ 慶應義塾大学病院医学部（医薬品／免疫難病分野）

※ 順不同：疾患分野別

1 事業概要

- 日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出を目的に、世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験の拠点として、「早期・探索的臨床試験拠点」を整備する事業。
- 選定された施設は、質の高い早期・探索的臨床試験を実施するために必要となる、以下の基盤構築を行う。
 - ・ 治験・臨床研究に精通する医師、臨床研究コーディネーター等人員の確保
 - ・ 医療機器等設備の整備
 - ・ 非臨床試験の実施 等
- 各施設から提出される整備計画に基づき、1機関当たり5億円程度を上限として基盤整備に必要な事業費を補助する。
- 整備事業と連動して、医師主導治験を行うための研究費を補助する。
- 補助期間は平成 23 年度からの 5 年間で予定。

2 選定の過程

- 全国の特定機能病院、国立高度専門医療研究センター等を対象に、6月17日から7月7日まで公募を行い、41機関から応募があった。
- 重点疾患領域、法律等関連分野の専門家、医薬品・医療機器各業界の代表及び一般代表の計14名から構成される会議を設置し、提出された事業計画書について、同会議構成員による書面評価を実施。
- 書面評価結果を踏まえ、同会議が上位12機関を対象としてヒアリングを行い評価。
- 会議の評価結果を踏まえ、厚生労働省において次の5機関を選定した。

機関名	医薬品／機器	疾病分野
国立がん研究センター東病院	医薬品	がん
大阪大学医学部附属病院	医薬品	脳・心血管
国立循環器病研究センター	医療機器	脳・心血管
東京大学医学部附属病院	医薬品	精神・神経
慶應義塾大学病院医学部	医薬品	免疫難病

※ 順不同：疾患分野別

平成 25 年 4 月 19 日
照会先：医政局研究開発振興課
課長 佐原（内線 2540）
治験推進室長 山田（内線 4161）
（代表電話） 03（5253）1111
（直通電話） 03（3595）2430

報道関係者 各位

臨床研究中核病院整備事業の公募結果

国際水準の質の高い臨床研究や難病等の医師主導治験を推進し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するためには、複数病院からなる大規模なネットワークの中核となり、臨床研究の拠点となる機関が必要です。

厚生労働省ではこのたび、この課題に対応するため、臨床研究中核病院整備事業の対象として、平成 24 年度に選定した 5 機関に加え、新たに次の 5 機関を選定しましたので公表いたします。

- ・ 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

<参考：平成 24 年度に選定した 5 機関>

- ・ 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

※ 順不同

1 事業概要

- 日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出等を目的に、国際水準の臨床研究、難病等の医師主導治験及び市販後臨床研究等（以下「国際水準の臨床研究等」）の中心的役割を担う「臨床研究中核病院」を整備する事業。
- 選定された機関は、以下の基盤構築を行う。
 - ・ 自ら国際水準の臨床研究等を企画・立案し実施するとともに、他の医療機関が実施する臨床研究を支援できる体制
 - ・ 倫理性、科学性、安全性、信頼性の観点から適切かつ透明性の高い倫理審査ができる体制
 - ・ 関係者への教育、国民・患者への普及啓発、広報体制 等
- 各機関から提出される整備計画に基づき、基盤整備に必要な事業費を補助する。
- 整備事業と連動して、国際水準の臨床研究等を行うための研究費を補助する。
- 補助期間は平成 25 年度からの 5 年間を予定。
 - ※ 平成 24 年度に選定した 5 機関については、平成 24 年度からの 5 年間を予定している。

2 選定の過程

- 全国の特定機能病院、国立高度専門医療研究センター等を対象に事前説明会を実施した後、2月26日から3月5日まで公募を行い、45 機関から応募があった。
- 臨床研究・治験、法律等の専門家、医薬品・医療機器各業界の代表及び一般代表の計 15 名から構成される会議を設置し、提出された事業計画書について、同会議構成員による書面評価を実施。
- 書面評価結果を踏まえ、同会議が上位 10 機関を対象としてヒアリングを行い評価。
- 会議の評価結果を踏まえ、厚生労働省において 5 機関を選定した。

先進医療 B において使用される未承認等の医療機器について薬事承認があった場合の取り扱いについて（告示番号 19：経カテーテル大動脈弁留置術）

1. 前提等

(1) 先進医療における取り扱いについて

「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」においては、下記の通りとされている。

「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）

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

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

(2) 検討の対象となる先進医療 B について

告示番号	19
先進医療名	経カテーテル大動脈弁留置術
先進医療における適応症	重度大動脈弁狭窄症（慢性維持透析患者を含む。）
医療機器情報	経カテーテルウシ心のう膜弁（販売名：サピエン XT） エドワーズライフサイエンス株式会社
申請医療機関	大阪府 大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし
薬事承認年月日	平成 25 年 6 月 21 日
保険適用年月日（予定）	平成 25 年 10 月 1 日
薬事承認における適応症	重度の大動脈弁狭窄症（慢性維持透析患者を除く。）

2. 対応（案）

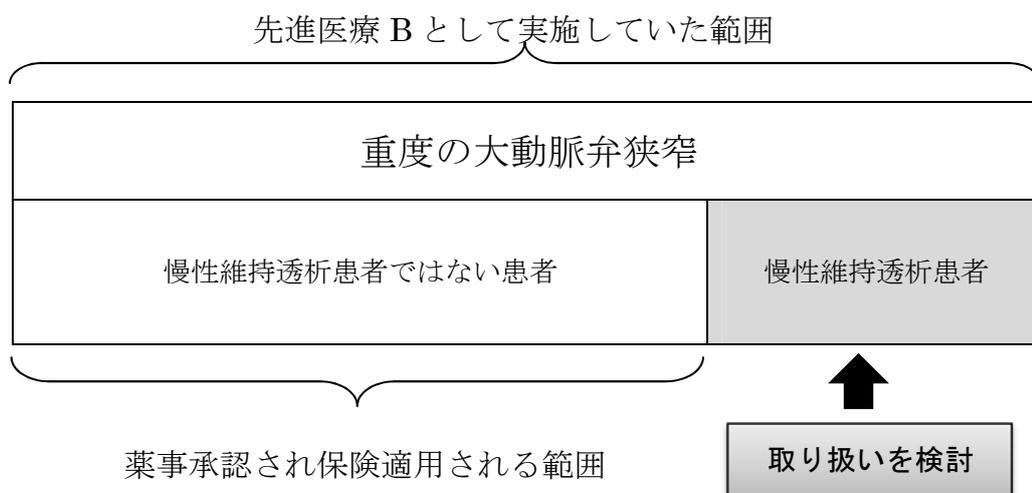
下記、（１）及び（２）の通りとしてはどうか。

（１） 先進医療として実施する際の適応症と薬事承認を得た適応症が必ずしも一致しないことから、当該先進医療については、当該技術が保険適用される時点では先進医療 B から取り消さないこととし、下記の評価を行うこととする。

- ① 先進医療技術審査部会において、適応症を「慢性維持透析中の大動脈弁狭窄症」とした試験実施計画に変更し、先進医療 B として継続することの技術的妥当性を評価する。
- ② ①において、先進医療 B として継続することが妥当とされた場合、先進医療会議において、変更された試験実施計画に基づいて先進医療 B として継続することの社会的妥当性を評価する。
- ③ ②において、先進医療 B として継続することが妥当とされた場合、先進医療 B として継続する。

（２） 当該技術が保険適用された後、（１）の①～③の評価が終了するまでの間は、当該先進医療の実施を行わないこととする。

（図 1） 対応のイメージ



医療機器の保険適用について (平成25年10月収載予定)

区分C1 (新機能)

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均価格との比
①	MultiLoc ヒューメラル ネイルシステム(滅菌)	シンセス株式会社	17,700 円	類似機能区分 比較方式	改良加算 (ハ) 3%	1.23
②	AO MatrixMANDIBLE Reconstruction システム	シンセス株式会社	71,300 円	類似機能区分 比較方式	改良加算 (へ) 3%	0.55
③	イレスト 7 ICD Pro (Ilesto 7 VR-T Pro, Ilesto 7 VR-T DX Pro)	バイオトロニックジャパン 株式会社	3,230,000 円	類似機能区分 比較方式	改良加算 (ハ) 5%	販売実績 なし
	イレスト 7 ICD DF4 Pro (Ilesto 7 VR-T DF4 Pro)					
	イレスト 7 ICD Pro (Ilesto 7 DR-T Pro)		3,290,000 円	類似機能区分 比較方式	改良加算 (ハ) 5%	販売実績 なし
	イレスト 7 ICD DF4 Pro (Ilesto 7 DR-T DF4 Pro)					
イレスト 7 CRT-D Pro (Ilesto 7 HF-T Pro, Ilesto 7 HF-T DF4 Pro)	4,410,000 円	類似機能区分 比較方式	改良加算 (ハ) 5%	販売実績 なし		

区分C 2 (新機能・新技術)

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均価格との比
①	サピエン XT	エドワーズライフサイエンス株式会社	4,530,000 円	原価計算方式	なし	1.41
②	マグネティックナビゲーションシステム ナイオビ	シーメンス・ジャパン株式会社	特定保険医療材料ではなく、技術料にて評価する		なし	なし
③	セレスキュー	アステラス製薬株式会社	8,670 円	原価計算方式	なし	販売実績なし

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 サピエン XT
 保険適用希望企業 エドワーズライフサイエンス株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
サピエン XT	C 2（新機能・新技術）	本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう弁）システムであり、重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができない患者に対して使用する。

○ 保険償還価格

販売名	償還価格 （迅速加算込み 価格）	類似機能区分	外国平均価格との比
サピエン XT	4,310,000 円 (4,530,000 円)	原価計算方式	1.41

※ 米国では未承認であり、日本における薬事審査期間（申請者側）も基準を満たしているため、迅速な保険導入による加算の対象となる。（加算額及び償還価格の計算根拠は以下の通り）

原価計算による額が 4,310,000 円であり、その 5 / 100 の 215,500 円が迅速導入による加算額となり、4,310,000 円に上乘せされる。合計 4,525,500 円となるが、有効数字 4 桁目を四捨五入して 4,530,000 円が償還価格となる。

（参考）迅速な保険導入による加算の考え方

- 1 次のいずれかの要件を満たす場合、迅速な保険導入に係る評価の対象とする。
 - イ 類似機能区分比較方式で新規収載品の基準材料価格を算出する特定保険医療材料で補正加算の要件を満たす場合
 - ロ 原価計算方式で新規収載品の基準材料価格を算出する特定保険医療材料で保険医療材料専門組織において補正加算の要件を満たすものと同等の有用性があると判断された場合
- 2 評価の対象となる要件（次のいずれの要件も満たす必要がある。）
 - イ 日本での薬事法に基づく承認申請がアメリカ合衆国への食品医薬品化粧品法に基づく承認申請又は市

販前届出を完了した日から180日以内又は日本での薬事法に基づく承認申請がアメリカ合衆国への食品医薬品化粧品法に基づく承認申請又は市販前届出を完了した日と比較して早い場合（アメリカ合衆国への食品医薬品化粧品法に基づく承認申請又は市販前届出前を含む。）

ロ 薬事法に基づく総審査期間のうち、申請者側の期間が新医療機器の優先品目又は改良医療機器の臨床ありの場合には150日以内、新医療機器の通常品目の場合には240日以内

3 評価

迅速な保険導入に係る評価は、新規機能区分の価格に追加して、2年間に限り、当該医療機器に対して、補正加算額の50/100又は原価計算方式により算出された額の5/100を算定できることとする。

次回改定までの準用技術案

K 556-2 経皮的動脈弁拡張術 37,430 点

[参考]

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
サピエン XT	4,710,000 円	原価計算方式	1.55

○ 諸外国におけるリストプライス

販売名	アメリカ合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラリア	外国平均価格
サピエン XT	販売実績なし	3,458,400 円 (26,400 ポンド)	2,862,250 円 (26,750 ユーロ)	2,822,125 円 (26,375 ユーロ)	販売実績なし	3,047,592 円

1 ドル = 83 円 1 ポンド = 131 円
 1 ユーロ = 107 円 1 オーストラリアドル = 86 円
 (平成 24 年 6 月～平成 25 年 5 月の日銀による為替レートの平均)

製品概要

1 販売名	サピエンXT
2 希望業者	エドワーズライフサイエンス株式会社
3 使用目的	本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁(ウシ心のう弁)システムであり、重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができない患者に対して使用する。

本品写真



本品の主な有用性

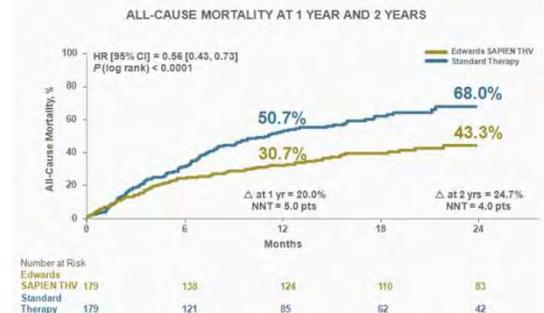
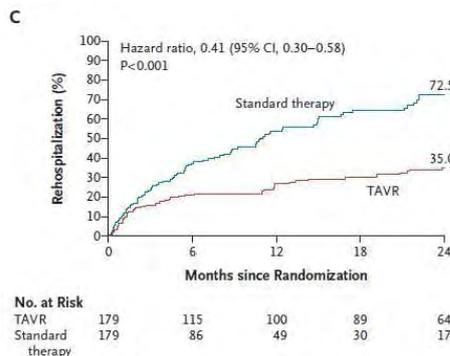
- 外科的手術を施行することができない、重度大動脈弁狭窄を有する方に対し、低侵襲に大動脈弁を置換することができる。

臨床データ

○ 薬物治療と比較して、再入院率、あらゆる原因による死亡が減少

1年後および2年後の再入院率

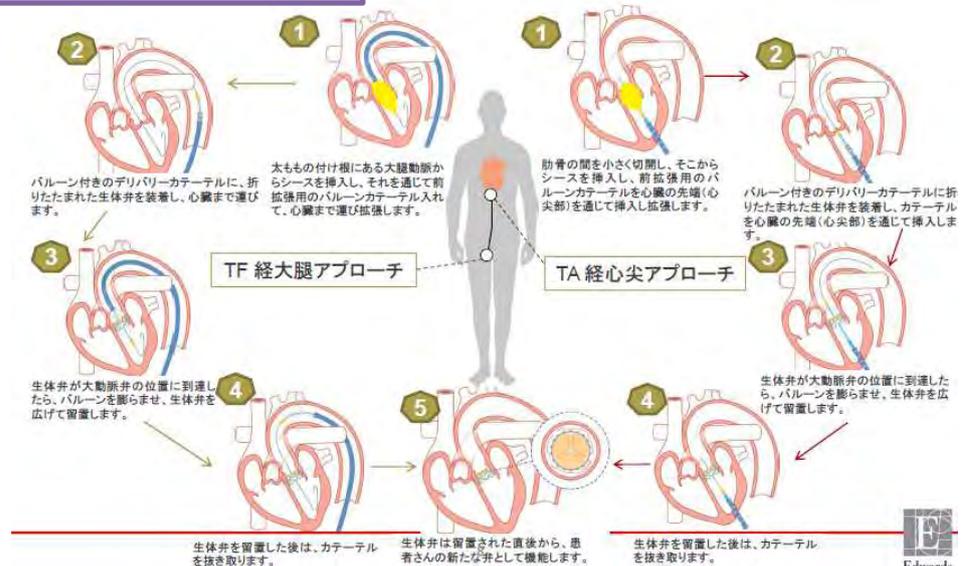
1年後および2年後のあらゆる原因による死亡



※New England Journal of Medicine Vol.366 No.18 May 3, 2012 PARTNER Trial Cohort B

4 構造・原理

アプローチによる違い



2013年 6月25日作成 (新様式第1版)

医療機器承認番号 22500BZX00270

機械器具07 内臓機能代用器
 高度管理医療機器 経カテーテルウシ心のう膜弁 60245004
 (血管形成バルーン用加圧器 17541010)

生物由来製品 **サピエンXT**
 [経心尖システム]

本品は米国産のウシの心のう膜を用いて製造されたものである。本品の使用や植え込みによる伝達性海綿状脳症 (TSE) への感染の理論的リスクを完全に否定し得ないため本品の使用にあたってはその必要性を考慮の上、使用すること。【「重要な基本的注意」参照】

再使用禁止

【警告】

1. 本品は関係学会の定める「経カテーテルの大動脈弁置換術実施施設基準」を満たす施設で使用する。[適切な施設で使用されない場合、安全性が担保されないため。]
2. 本品の植え込みは、エドワーズライフサイエンス株式会社のトレーニングを受講した上で、実施基準を満たす医師及び施設のみで行うこと。[適切な施設及び医療チームにより使用されない場合、安全性が担保されないため。]
3. 大動脈弁置換術が施行できず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に対して、本品を用いること。[大動脈弁置換術ほどの臨床的有用性が認められていないため。]
4. 本品を用いた治療を選択する際には、心臓外科医及び循環器内科医を含む医療チームにより、本品のリスク・ベネフィットについて慎重に検討すること。[本品を用いた治療では、一定頻度で重篤な合併症を伴うため。]
5. 本品による治療により起こりうる重篤な合併症について、患者に十分に説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
6. 経大腿アプローチが使用できない患者に用い、その適用の可否については慎重に判断すること (臨床成績の項参照)。[経大腿アプローチに比べ、治療成績が劣る傾向が認められているため。]
7. 正確な弁輪径の測定を行うこと。[弁周囲逆流、マイグレーション、塞栓、又は弁輪解離の要因となる可能性があるため。]
8. カルシウム代謝異常がある患者では生体弁の劣化が加速する可能性があること。
9. ペーシングリード穿孔のリスクを回避するため、手技を通してペーシングリードを観察すること。
10. 僧帽弁位に人工弁又は人工弁輪が植え込まれている患者は、大動脈弁輪との関係を慎重に評価し、生体弁の位置決め及び留置が適切に行えるようにすること。
11. 大動脈弁低流量・低圧較差を呈する患者には大動脈弁狭窄の程度を明確にするために追加の評価を行うこと。
12. 臨床上有意な冠動脈疾患を有する患者に生体弁を留置する際には注意すること。
13. サイズを選択する際には、カテーテルのバルーン拡張径を十分に考慮すること。拡張したバルーン径が前拡張する弁輪径より大きくすぎないこと。
14. 重度の胸郭変形を有する患者には、使用しないこと。

【禁忌・禁止】

使用上の禁忌

1. 再使用禁止・再滅菌禁止
2. アセンドラプラスバルーンカテーテルは生体弁の後拡張には使用しないこと。
3. 生体弁を自己の大動脈弁以外の弁位に使用しないこと。

適用上の禁忌

サピエンXT生体弁、アセンドラプラスデリバリーシステム及びアクセサリの使用は以下の患者には禁忌である。

1. 以下の状態の患者には、本品を使用しないこと。
 - ・先天性大動脈単尖弁又は先天性大動脈二尖弁 [留置困難となる、及び逆流が残存並びに発生するため。]
 - ・非石灰化大動脈弁狭窄、非弁部大動脈狭窄 [固定ができない可能性があるため。]
 - ・3+を超える顕著な大動脈弁逆流 [大動脈弁の石灰化が激しく、前拡張及び留置が困難になるため。]
2. 心臓内腫瘍、血栓、疣贅、活動性細菌性心内膜炎又はその他の活動性感染症のエビデンス
3. 抗凝固/抗血小板療法に対する不耐容能
4. 治療できない造影剤過敏症; 重度の腎機能不全
5. 重度の凝固異常
6. コバルト、ニッケル、クロム、モリブデン、チタン、マンガン、シリコン、又は高分子材料に過敏である患者

【形状・構造及び原理等】

1. サピエンXT生体弁 (図1)

サピエンXT生体弁はバルーン拡張型・X線不透過性コバルトニッケルクロム製フレーム、ウシ (原産国 米国) の心のう膜による三葉生体弁、及びポリエチレンテレフタレート (PET) スカートから構成されています。生体弁はThermaFix処理をし、包装され、最終的にグルタルアルデヒドで滅菌されています。

生体弁は、以下に示す、経食道心エコー (TEE) で測定した自己の弁輪径の範囲を参考に留置します。

自己の弁輪径	サピエンXT生体弁
18~22mm	23mm
21~25mm	26mm

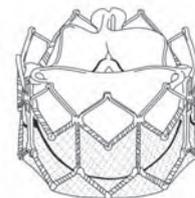


図1 サピエンXT生体弁

2. アセンドラプラスデリバリーシステム (図2a、2b、2c)

アセンドラプラスデリバリーシステムはサピエンXT生体弁をデリバリーするために使用するものです。アセンドラプラスデリバリーシステムはデリバリーカテーテルとローダから構成されています。カテーテルシャフトには生体弁のクリンプ位置を示すためと、バルーンの視認のためにX線不透過マーカが2本あります。更にバルーンの終端を示すためのもう2本のX線不透過マーカがバルーンの近位側にあります。バルーン拡張ハブ、ガイドワイヤーハブ及びプッシュャ格納部はハウジング内にあります。バルーン拡張ハブは“BALLOON”と表示されています。ガイドワイヤーハブは“WIRE.035”と表示されています。トリ

ガに記載されている容量は、デリバリーシステムのバルーンを完全に拡張させるために必要な容量mLに対応しています。ローダはクリンプした生体弁をシース内の止血弁に挿入する際に使用します。クリンプストップはアセンドラプラスデリバリーシステムと同梱されており、クリンパとともに使用します (5. クリンパ項参照)。

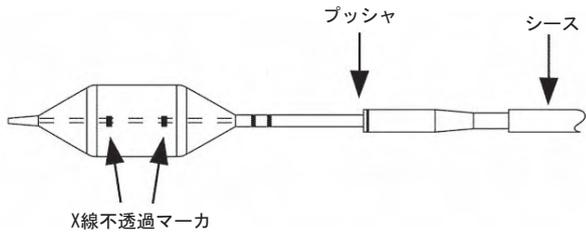


図2a アセンドラプラスデリバリーシステム遠位端

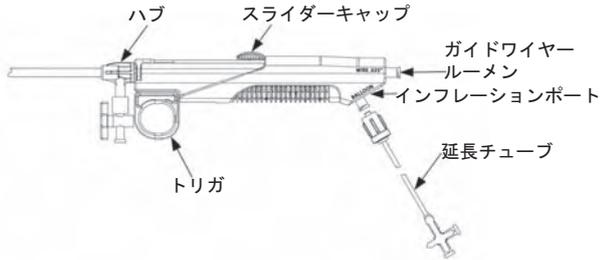


図2b アセンドラプラスデリバリーシステム近位端

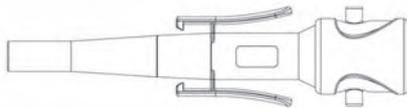


図2c アセンドラプラスローダ

モデル番号	9355AS23J	9355AS26J
拡張時のバルーン径	23mm	26mm
推奨拡張圧及び拡張容量	3.3atm (334kPa)/16mL	2.6atm (263kPa)/20mL
最大拡張圧及び拡張容量	7atm (709kPa)/20mL	7atm (709kPa)/28mL
バルーン有効長	29mm	
外径	23F(7.7mm)	
デリバリーカテーテル有効長 (プッシャが近位にあるときのプッシャ本体の近位端からカテーテルの遠位端まで)	55cm	
使用可能な最大ガイドワイヤ直径	0.035インチ (0.89mm)	

3. アセンドラプラスイントロデューサーシースセット (図3)

アセンドラプラスイントロデューサーシースセットはアセンドラプラスデリバリーシステムとともに使用するものです。シースにはシース先端を可視化するためのX線不透過マーカがあり、シース本体の遠位端には非X線不透過深度マーカがあります。シースの近位側にはフラッシュチューブと止血弁があります。イントロデューサーシースセットにはイントロデューサーも付いています。イントロデューサー遠位端のテーパ加工開始位置にはX線不透過マーカがあります。

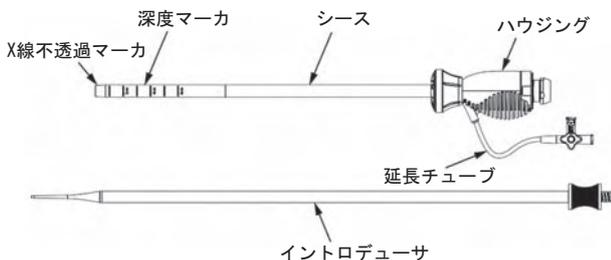


図3 アセンドラプラスイントロデューサーシースセット

モデル番号	9350IS23J/9350IS26J
シース内径	24F(7.9mmMIN)
シース有効長	25cm
イントロデューサー外径	7.8mmMAX
イントロデューサー内径	0.9mmMIN(0.037インチMIN)
イントロデューサー有効長	40cm

4. アセンドラバルーンカテーテル (図4)

アセンドラバルーンカテーテルは遠位に拡張型バルーンを備えた同軸カテーテルです。バルーンの拡張部分を示す2本のX線不透過マーカは、バルーンの位置決めを助けます。カテーテルの近位端にはバルーン拡張ルーメンとガイドワイヤールーメンに接続するY-コネクタがあります。追加のバルーン延長チューブを使用することも可能です。バルーンはY-コネクタにあるルアーポート (“BALLOON” と表示されている) から希釈した造影剤を注入することによって拡張します。

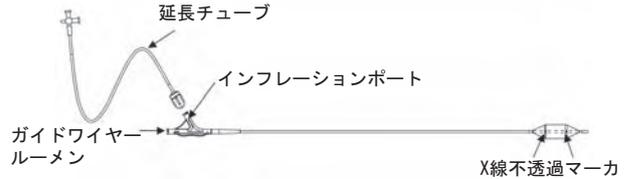


図4 アセンドラバルーンカテーテル

表1 コンプライアンスチャート
圧力又は容量に対する直径

容量 (mL)	容量 (mL) 延長チューブを含む	拡張圧 atm (kPa)	径 (mm) ±10%
10.0	11.0	2.0(202.7)	18.3
10.5	11.5	2.5(253.3)	18.6
11.0	12.0	3.0(304.0)	18.8
11.5	12.5	3.5(354.6)	19.0
12.0	13.0	4.0(405.3)	19.2
12.5	13.5	4.5(456.0)	19.4
13.0	14.0	5.0(506.6)	19.5
13.3	14.3	5.5(557.3)	19.6
13.5	14.5	6.0(608.0)	19.8
13.8	14.8	6.5(658.6)	19.9
14.0	15.0	7.0(709.3)	20.0
14.3	15.3	7.5(759.9)	20.1
14.5	15.5	8.0(810.6)	20.2

注意：バルーン径は容量にのみ基づきます。

網掛け (上段) は推奨拡張容量、圧力、及び直径におけるバルーン径を示します。

網掛け (下段) は最大拡張容量、圧力、及び直径におけるバルーン径を示します。

5. クリンパ (図5)

クリンパは生体弁をデリバリーシステムにマウントするために、生体弁の直径を縮小するものです。クリンパは圧縮機構を備えており、ハウジングのハンドルで締めることができます。クリンパには生体弁を正確にクリンプするためのクリンプストップ (アセンドラプラスデリバリーシステムに同梱) が含まれています。

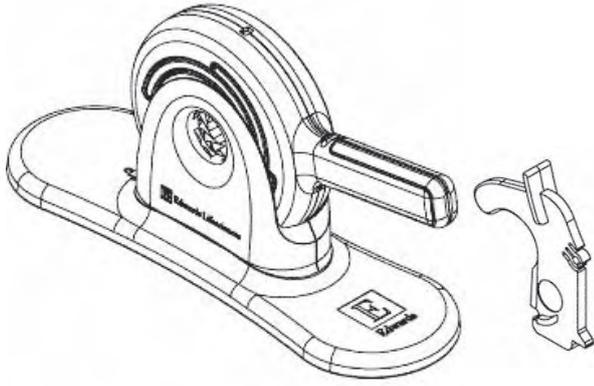


図5 クリンプ

6. エドワーズ インフレーションデバイス

インフレーションデバイスは自己の大動脈弁の前拡張及び生体弁の展開に使用します。

名称	23mmシステム (9355AS323J)	26mmシステム (9355AS326J)
	モデル	
経心尖キットは以下から構成される:		
サビエンXT生体弁	9300TFX23J	9300TFX26J
アセンドラプラスデリバリーシステム*	9355AS23J	9355AS26J
アセンドラプラスイントロドューサー シースセット	9350IS23J (24Fr)	9350IS26J (24Fr)
アセンドラバルーンカテーテル	9100BAVCJ	
クリンプ	9350CRJ	
エドワーズ インフレーションデバイス	96402	

*:クリンプストップが含まれる

【使用目的、効能又は効果】

本品は、経皮的に心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心臓の膜弁）システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

【品目仕様等】

1. 流体力学的試験

IS05840「心臓血管用インプラント—人工心臓弁」の6を参考とし、人工心臓弁の流体力学的特性を評価するとき、本品は既存品と同等以上であること。

2. 動物による前臨床試験

IS05840「心臓血管用インプラント—人工心臓弁」の8を参考とし、動物による前臨床試験を実施し、人工心臓弁の性能及び物理的特性試験では予測できない有害事象を評価するとき、本品は既存品と同等以上であること。

【操作方法又は使用方法等】

必要な器械器具

本品の他に、以下のものが必要です。

- 標準的な心臓カテーテル室の器材及び標準的な心臓手術室の器材
- X線透視装置（経皮的冠動脈インターベンションに用いる固定式、可動式、半可動式X線透視装置）
- 経食道又は経胸壁心エコー
- 180cm又は260cm×0.035インチ(0.89mm)及びエクステンジレングス0.035インチ(0.89mm)エクストラスティッフガイドワイヤ
- ペースメーカー及びペースメーカーリード
- 滅菌済み洗浄用容器；滅菌済み生理食塩水；滅菌済みヘパリン加生理食塩水；希釈済み造影剤（造影剤と生理食塩水を15：85で希釈）
- 機器の準備に使用する滅菌済みテーブル
- 50mL以上の容量のシリンジ
- 高耐圧三方活栓

機器の取扱い及び準備

機器の準備及び植え込みは無菌的に行ってください。

生体弁の洗浄手順

生体弁はスクリューキャップとシールで密封されたプラスチック容器に無菌状態で梱包されています。開封前に容器が損傷していないか念入りに調べて下さい（例、容器や蓋のひび、漏れ、シールの破損又は剥がれ）。

1. 生体弁からグルタルアルデヒド溶液を十分に洗い流すため、滅菌済み生理食塩水を500mL以上入れた滅菌済み容器を2個用意します。
2. 生体弁はホルダに固定されて容器内に入っています。弁尖に触れないよう注意しながら、生体弁/ホルダアセンブリを容器から慎重に取り出します。ホルダには生体弁のシリアル番号が記入されたタグが付いています。この番号を容器の蓋に記載の番号と照合し、カルテに記録します。生体弁のフレームや弁尖に破損の徴候がないか調べます。
3. 以下の手順で生体弁を洗浄して下さい。

生体弁とホルダアセンブリを1つ目の容器に入れ、生体弁とホルダが生理食塩水に完全に浸るようにします。生体弁とホルダを生理食塩水に浸したまま、最低1分間、静かに生体弁とホルダを前後に動かして下さい。2つ目の容器を使ってこの手順をもう一度最低1分間繰り返して下さい。生体弁の弁尖が乾燥しないよう、必要となるまで生体弁は最後の洗浄液に浸しておいて下さい。

注意：生体弁を洗浄する際、生体弁が洗浄用容器の底又は側面に触れないように注意して下さい。識別タグが弁尖に触れて、それを損傷することがないように注意して下さい。洗浄用容器には生体弁とホルダ以外のものを入れてはいけません。

注意：生体弁は保存液及び滅菌済み生理食塩水以外の溶液に暴露しないで下さい。

アセンドラプラスデリバリーシステムの準備

1. すべての構成部品に破損がないか目視で確認します。準備のために、ブッシュが遠位ロック解除の状態であるか確認します。
2. イントロドューサーのガイドワイヤルーメンをヘパリン加生理食塩水でプライミング及びフラッシュします。シースのポートを介してフラッシュします。イントロドューサーとシースを濡らします。
3. イントロドューサーをシースの中しっかりと挿入します。
4. シースとイントロドューサーの間の隙間をフラッシュポートから再度、フラッシュします。
5. 遠位側ハブからデリバリーシステムをヘパリン加生理食塩水でプライミングし、フラッシュします。デリバリーシステムの活栓を閉じます。
6. デリバリーシステムから、遠位側バルーンカバーを慎重に取り外します。
7. ローダアセンブリをフラッシュします。ゆっくりローダと同軸上になるよう、デリバリーシステムを押し進め、ローダが完全に近位になるようにします。
8. スライダーキャップを完全に引き、近位側スロットに回転させます。慎重に近位側バルーンカバーを取り外します。
9. 延長チューブをフラッシュし、バルーン拡張ハブに取り付けます。
10. 50mL以上のシリンジに希釈した造影剤10~20mLを満し、三方活栓に取り付けます。
11. インフレーションデバイスに示された拡張容量よりも多めの量の造影剤を満します。ロックして三方活栓に取り付けます。
12. 50mL以上のシリンジで陰圧をかけ、空気を除去します。システムから気泡がすべてなくなるまでこれを繰り返します。押し子をゆっくり解放して、造影剤をデリバリーシステムのルーメンに満します。システムはゼロ圧にしておきます。
13. デリバリーシステムが閉じた状態となるように、三方活栓を回転させます。下記に示すように、生体弁を展開するのに必要な適切な容量を得るために、余分な造影剤をシリンジへ除去するようインフレーションデバイスの押し子を回転させます。

デリバリーシステム	生体弁	拡張容量
モデル9355AS23J	23mm	16mL
モデル9355AS26J	26mm	20mL

14. シリンジが閉じるよう、活栓を回転し、シリンジを外します。
注意：生体弁の展開が終わるまで、インフレーションデバイスはロックした位置で維持します。

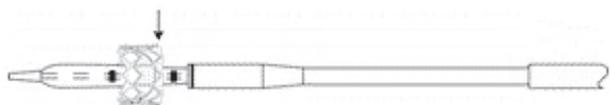
アセンドラバルーンカテーテルの準備

1. パッケージからカテーテルを取り出します。
2. バルーンカバーを外し、カテーテルに損傷がないか検査します。

3. デリバリーシステムのガイドワイヤルーメン（Y-コネクタにある）を生理食塩水でフラッシュします。
4. カテーテルとバルーン延長チューブの外面を生理食塩水で拭きます。
5. インフレーションデバイスに希釈造影剤（造影剤及び生理食塩水を15:85の割合で希釈）を満たします。
6. バルーン延長チューブを使用する場合、チューブを生理食塩水でフラッシュします。
7. Y-コネクタにバルーン延長チューブを取り付けます。
8. インフレーションデバイスをカテーテルの拡張ポートに取り付けます。
9. 陰圧を使ってバルーン及び拡張ルーメンから空気を除去します。空気が完全になるまでこれを繰り返します。活栓を閉じます。
10. カテーテルからインフレーションデバイスを取り外します。希望するバルーン径を得るのに適した量の希釈造影剤をインフレーションデバイスに満たします（表1）。
11. 充填したインフレーションデバイスを活栓に取り付け、活栓を開きます。拡張ルーメンを希釈造影剤で満たし、圧力がかかっていない状態を維持します。

生体弁のデリバリーシステムへのマウント及びクリンプ

1. アパチャが完全に開くまでクリンパを回転させます。
2. クリンプストッパをクリンパ基部底面に取り付け、カチッと音がするまではめ込みます。
3. ホルダから生体弁を取り外し、識別タグを取り外し、生体弁をクリンパのアパチャに載せます。
4. 準備したバルーン上に緩くフィットするように生体弁を少しクリンプします。
5. 生体弁をクリンパから取り出し、バルーン中央に配置してX線不透過マーカの間位置するようにします。生体弁の流入側（布カフ端、下図参照）がデリバリーシステムの近位端を向きます。



6. 生体弁／バルーンアセンブリをクリンパのアパチャ内に戻し、クリンパのハンドルがストッパに当たるまで徐々にクリンプします。
注意：生体弁が近位側X線不透過マーカの間適切に位置していることを確認します。
7. スライダーキャップを進め、プッシャー遠位端がクリンプした生体弁の近位端までくるようにします。スライダーキャップを回転させ、遠位側スロットに回転させます。
8. ローダがバルーンホルダに到達し、クリンプした生体弁がローダに完全に覆われるようにします。必要であれば、生体弁／バルーンアセンブリプロファイルがローダ内に問題なく収納されるまでスライダーキャップを完全に引いて、手順6及び7を繰り返します。クリンプした生体弁がX線不透過マーカの間位置を維持するよう気を付けます。
9. 遠位ハブから生理食塩水をフラッシュし、植え込み前に生体弁が乾燥しないようにします。
注意：液体がローダ内かつ生体弁上に満たされているかを確認するため、プッシャーを引き戻します。生体弁が湿っていたら、スライダーキャップを進め、回転させて遠位スロット内に入れます。クリンプした生体弁の位置はX線不透過マーカの間から動かないようにします。
注意：弁尖の損傷を避けるために、生体弁はローダ内に30分以上入れたままにしないで下さい。
10. デリバリーシステムからスタイレットを抜去し、デリバリーシステムのガイドワイヤルーメンをフラッシュします。
注意：術者は植え込み前に生体弁が正しい位置にあることを確かめる必要があります。
注意：生体弁の流入側（布カフ端）は、プッシャーに対して近位側に位置します。

自己弁の前拡張及び生体弁のデリバリー

自己弁の前拡張及び生体弁のデリバリーは、X線透視装置及び心エコーの備わった手術室又はハイブリッド手術室で、血行動態をモニタリングしながら全身麻酔下で実施して下さい。ヘパリンを投与し、活性化凝固時間（ACT）を250秒以上に維持して下さい。

ベースラインパラメータ

1. 5F（1.67mm）又は6F（2.0mm）ピッグテールカテーテルを下行大動脈

まで進め、自己大動脈弁が画面に垂直に映った状態の大動脈血管造影を実施します。

2. 大動脈弁輪から冠動脈入口部までの距離を評価します。

自己弁の前拡張のための経心尖アクセス

注意：機器の挿入、位置決め、抜去の際に軟組織、腱索、大動脈、大動脈弁尖、又は心室壁に損傷を与えないように注意して下さい。

1. 第5又は第6肋間を小切開し、心尖部心膜にアクセスします。心膜を切開し、左室心尖部を露出します。
2. 心外膜ペーシングリードを左室に置く、或いは経静脈的にペーシングリードを挿入し、リードの近位端をペースメーカに差し込みます。パラメータを設定し、テストペーシングを行います。
3. 左室へのアクセスのため左室心尖部に二重巾着縫合を行います。
4. 標準的な経心尖手技により、大動脈弁へのアクセスを得ます。
5. イントロデューサーシースセット又はバルーン大動脈弁形成術用カテーテルに適したイントロデューサーシースの先端部を左室心尖部を通して左室流出路の大動脈弁直下にくるよう配置し、シースを残したまま、イントロデューサーをゆっくりと抜去します。ガイドワイヤは大動脈弁を通した位置を保持します。

自己弁の前拡張

1. 準備したバルーンカテーテルをシースからガイドワイヤ上に挿入します。
2. X線透視下で、バルーンカテーテルを目的の位置まで進めます。バルーンマーカが目的の位置にくるようにします。
3. 拡張中は患者をモニタリングして下さい。目的の位置に到達したらラビッドペーシングを開始します：
 - ・動脈圧が50mmHg以下になったら、バルーン拡張を開始することができます。
 - ・インフレーションデバイスを使用しバルーンカテーテルを完全に拡張した後、すみやかに収縮させます。
 - ・バルーンを完全に収縮させ、ラビッドペーシングを停止します。**注意：**最大拡張容量を超えてはいけません（表1）。
4. ガイドワイヤを下行大動脈に残したまま、バルーンカテーテルを抜去します。
注意：自己弁の前拡張にアセンドラプラスイントロデューサーシースを使用しなかった場合、バルーン大動脈弁形成術に使用したシースを抜去し、アセンドラプラスイントロデューサーシースセットをガイドワイヤ上から挿入します。
注意：抜去中に陰圧が大きいほど、収縮したバルーンの断面が小さくなります。
注意：抜去時に抵抗を感じた場合、特にバルーンの破裂又は漏れがある、或いは疑われる場合、X線透視下でバルーン、ガイドワイヤ、シースをまとめて抜去します。これはバルーンカテーテルとシースをまとめてしっかり握り、軽く捻りながら引き戻すことによってできます。
注意：アセンドラバルーンカテーテルの拡張には適切な液体を使用し、空気や気体は使用しないで下さい。

生体弁のデリバリー

1. 生体弁の向きが正しいこと、及びインフレーションデバイスの容量がデリバリーシステムのトリガに示されている容量と合っていることを確認します。
2. ガイドワイヤ上からローダ内にある生体弁／バルーンアセンブリを進めます。
3. シースのハウジングをしっかり握りながらローダを接続します。
4. シースのハウジングを軽く叩き、ローダの近位端から気泡を除去します。ローダのボタン弁を軽く押し、ローダを吸引します。
5. X線透視下及び／又はエコー下にて、生体弁の中心が狭窄した自己大動脈弁の弁尖ヒンジ部分にくるよう生体弁／バルーンアセンブリの位置決めを行います。
6. スライダーキャップを遠位スロットから回転し、ハンドルの近位側まで移動させてプッシャーを格納します。スライダーキャップを近位スロットに回転して入れます。プッシャーチップにあるマーカが近位側のバルーンマーカを通過したことを確認します。
7. X線透視下又はエコー下で、生体弁が自己の大動脈弁に対して正しい位置にあることを確認します。
8. 以下の手順で生体弁の展開を開始します。
 - ・インフレーションデバイスのロックを解除します。
 - ・血行動態が安定していることを確認し、ラビッドペーシングを開始します。血圧が50mmHg以下に低下したら、バルーン拡張を開始することができます。

- ・インフレーションデバイス内の造影剤全量を注入してバルーン拡張により生体弁を展開します。バルーンを完全に拡張させるため、3秒間バルーン拡張を維持し、インフレーションデバイス内に造影剤が残っていないことを確認します。
 - ・生体弁を展開後、すみやかにバルーンを収縮します。
 - ・デリバリーシステムのバルーンが完全に収縮したら、ペースメーカをオフにします。
9. デリバリーシステム及びガイドワイヤをシース内に収納します。

生体弁留置位置の確認及び測定

1. 大動脈造影を実施し、生体弁機能の評価及び冠動脈の開存を確認します。
2. 圧較差を測定及び記録します。
3. ACTが適切なレベル（例えば150秒未満）に達したら、すべての機器を抜去します。
4. 巾着縫合を締め、止血を確認します。

患者登録

特定医療機器登録用紙：

弊社人工弁が使用された場合は、特定医療機器トラッキング制度に基づいて、患者の同意を得た上で、特定医療機器登録用紙に必要な事項をもなく記入し、製造販売承認取得者控（ピンク）を弊社まで返送して下さい。また、医療関係者控（青）を保存し、利用者控（黄）を患者へお渡し下さい。本品が使用されなかった場合には、その旨を記入の上、製造販売承認取得者控のみを返送して下さい。

摘出弁の回収

弊社では、摘出された本品を研究目的で回収しています。摘出弁の回収に関しては弊社営業担当者まで連絡して下さい。摘出弁は、10%ホルマリン溶液や2%グルタルアルデヒド溶液などの組織固定液に入れて弊社に返送して下さい。その場合、冷蔵の必要はありません。

【使用上の注意】

重要な基本的注意

1. 生体弁が適切に留置されない場合や、血行動態の重篤な悪化を認める場合、術者には2つ大きな選択肢があります。つまりValve in Valveを行ってbailoutするか、開胸術に移行するかです。本機器の対象患者はもともとハイリスクな状態にあることから、上記のような場合には緊急的な救命処置が必要とされます。術者によりValve in Valveが救命措置として唯一の対処法と判断された場合は、Valve in Valveが考慮されます。[生体弁の内側に生体弁を留置することの安全性（及び有効性）はまだ確認されていません。]
2. 抗凝固／抗血小板療法として、以下のプロトコールの2剤併用抗血小板療法を推奨します（臨床成績の項参照）。

抗凝固／抗血小板薬	手技前	手技施行時	手技後	
			6ヶ月まで	6ヶ月以降
ヘパリン	なし	5000IU/回、以後ACTが250秒以上に到達し維持できるように必要に応じて	なし	なし
アスピリン	なし	なし	75-100mg毎日	
チクロピジン塩酸塩	なし	なし	200-300mgを1日2-3回に分けて	なし

3. 臨床試験において、以下の既往歴を有する患者に対する有効性・安全性は確認されていません。
 - ・予定したインターベンション前1ヶ月以内の心筋梗塞の既往
 - ・予定したインターベンション前6ヶ月以内の脳血管障害の既往
4. 以下の患者への生体弁植え込みの安全性は確認されていません。
 - ・大動脈弁位に既に植え込まれている人工弁
 - ・駆出率が20%未満の重度左室機能不全
 - ・閉塞を伴う又は伴わない肥大型心筋症
5. MRI情報



MR Conditional

非臨床試験により、サビエンXT生体弁はMR Conditional (MRでは条件付)と判断されました。次の条件下で、植え込み後の患者が安全にMRI検査を受けることができます。

- ・1.5テスラ又は3テスラ以下の静磁場
- ・最大傾斜磁場で2500gauss/cm以下
- ・15分間のMRの照射により、2.0W/kgの最大全身平均比吸収率(SAR)の磁束密度
- ・IEC60601-2-33第2版に規定された通常モードでのMRシステムの使用

人体解剖モデルを用いた非臨床試験及びコンピュータ解析から、全身SARが2.0W/kgで、GE Signa MRシステムからWhole body coil 1.5テスラで15分間のMRIスキャンを行った場合、それにより生じると予測される温度上昇は2.3℃以下であることが分かりました。全身SARが2.0W/kgで、Whole body円筒状MRシステムGE Signa HDxt 3T (software version 14/LX/MR) 3.0テスラの場合、予測される体温上昇は2.6℃以下でした。以上の計算では血液による冷却効果が考慮されていないことから、実際の生体内における温度上昇を過剰に見積もっているといえます。

- 3.0テスラGE Signa HDx MRシステム (software version 14/LX/MR) を使った非臨床試験で測定した画像のゆがみは、留置部位から10mm (spin echo画像) 及び30mm (gradient echo画像) まで及んでいました。
- 1.5テスラ又は3.0テスラ以外のMRシステムでの生体弁の評価は行われていません。
6. 本機器が体内にある際は、X線透視下でない状態で進めたり、引き戻したりしないで下さい。バルーンが完全に収縮していない状態で進めたり、引き戻したりしないで下さい。
7. グルタルアルデヒド溶液は皮膚、目、鼻及びのどに炎症を起こすことがあり、皮膚の感作の原因にもなります。グルタルアルデヒド溶液に長時間にわたって触れたり、繰り返し触れたり、長時間その蒸気を吸うことは避けて下さい。十分に換気されている場所でのみ使用して下さい。グルタルアルデヒド溶液に触れた場合にはその箇所をすぐに水で洗浄して下さい。目に入った場合には医学的な処置をして下さい。グルタルアルデヒド溶液に接触したときの詳細な情報に関しては、弊社が提供するMSDS (Material Safety Data Sheet) を参照して下さい。
8. 人工弁感染症及び心内膜炎のリスクがある患者では、適切な抗生物質を予防的に使用することを推奨します。
9. 生体弁が植え込まれた患者は、医師の判断で抗凝固療法／抗血小板療法を継続して下さい。
10. 生体弁の長期耐久性は確認されていないため、本品に関連する合併症を診断し、適切に管理するために医学的フォローアップが推奨されます。
11. シールが破れている場合、破損や漏れがある場合、生体弁がグルタルアルデヒド溶液に完全に浸っていない場合、温度表示器が作動した場合、生体弁が損傷している場合、使用期限が過ぎている場合、その生体弁を使用しないで下さい。
12. デリバリーシステム及びアクセサリは丁寧に扱って下さい。またそれらの包装の滅菌バリアが開封されている場合や、いずれかの構成部品に破損（キック、伸び等）が認められる場合、或いは使用期限が過ぎている場合、それらを使用しないで下さい。
13. 使用前に、カテーテルが機能するか、またサイズと形状が手技に適しているか確認して下さい。
14. システム内への空気の侵入を防止するため、カテーテルの確実な接続と吸引を持続するよう注意して下さい。
15. いかなる場合でも、抵抗に逆らってカテーテルを前進させないで下さい。X線透視下で抵抗の原因を突き止め、問題を解決するために処置して下さい。
16. 抜去時に抵抗を感じた場合、特にバルーンの破裂又は漏れがある、或いは疑われる場合、バルーン、ガイドワイヤ、シースをまとめて抜去して下さい。これはバルーンカテーテルとシースをまとめてしっかり握り、軽く捻りながら引き戻すことによって行うことができます。
17. 使用できるシースの最小サイズ (Fr) は包装ラベルに印字されています。ラベルに記載されているサイズより小さいシースイントロデューサにバルーンカテーテルを通さないで下さい。
18. シースからカテーテルを抜去する前に、バルーンを完全に収縮して下さい。
19. 脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含む医薬品、ヒマシ油等の油性成分、界面活性剤又はアルコール等の溶解補助剤などを含む医薬品を投与する場合及びアルコールを含む消毒剤を使用する場合は、三方活栓及びコネクタのひび割れについて注意して下さい。[薬液により三方活栓及び延長チューブ等のメスコネクタにひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があります。特に、全身麻酔剤、昇圧剤、抗悪性腫瘍剤及び免疫抑制剤等の投与では、必要な投与量が確保されず患者への重篤な影響が生じる可能性があります。なお、ライン交換時の締め直し、過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する原因となります。]

20. 使用中は本品の破損、接合部のゆるみ及び葉液漏れについて、定期的に確認して下さい。
21. ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換して下さい。
22. サビエンXT生体弁は地理的に限定された農場で厳重な管理の下に飼育された米国産のウシの心のう膜を用いて製造されたものです。原材料であるウシ心のう膜は、WHO（世界保健機構）/EMA（欧州医薬品庁）により伝達性海綿状脳症（TSE）感染の危険性が低い組織に分類されています。弊社が認証したウシ群（農場・と畜場）のみから心のう膜を採取し、感染性因子及びウイルスに対して生物学的に安全であるように製造・滅菌しています。本品の使用・植え込みによりTSEがヒトに感染したとの報告はありません。したがって本品がTSEの感染源となる危険性は極めて低いと考えられますが、理論的には完全に否定し得ないので、本品の利点とリスクを十分に評価した上で患者への説明を考慮して下さい。
23. 大動脈等の損傷で出血した場合、直ちに開胸手術への移行を検討して下さい。
24. 本品と併用する医薬品及び医療機器等の添付文書及び取扱説明書等も精読した上で、本品を使用して下さい。

不具合・有害事象

重大な不具合

生体弁、デリバリーシステム及びその他の構成品の不具合には以下のものがありますが、これらに限られるわけではありません。

カテーテル等の挿入・病変到達困難、カテーテル等の抜去困難、クリンパの作動不良、シースのキンク、デリバリーシステムの破損、バルーン拡張/収縮不良、バルーン破裂、フレームのゆがみ、機器の破損等、接合部からのリーク、逆流防止弁からのリーク、併用医療機器との干渉による抵抗感、弁尖の接合不良、カテーテル等のルーメン閉塞

重大な有害事象

標準的な心臓カテーテル、バルーン弁形成術、及び麻酔の使用などに関連した合併症には以下のものがありますが、これに限られるわけではありません。

- 臨床検査値異常；麻酔又は造影剤に対するアレルギー反応；溶血性貧血を含む貧血；狭心症；不整脈；心雑音；出血；血管、心室、心筋、又は弁構造の穿孔又は解離を含む、インターベンションを必要とするような心血管損傷；ペースメーカーの植え込みが必要になるような伝導系障害；死亡；空気、石灰塊又は血栓による塞栓症；運動不耐容能又は虚弱；動静脈瘻又は仮性動脈瘤；発熱；心不全；血腫；輸血又はインターベンションを要する出血；高血圧/低血圧；敗血症及び心内膜炎を含む感染症；炎症；心筋梗塞；アクセス部位の疼痛又は変化；麻痺；心嚢液貯留/心タンポナーデ；不可逆的障害；胸水貯留；肺浮腫；腎不全；腎機能障害；再手術；再狭窄；脳卒中/一過性虚血性発作/群発発作/神経学的変化；失神；全身末梢虚血/神経損傷；デリバリーシステム或いはガイドワイヤの位置不良による乳頭筋及び/又は僧帽弁機能への干渉、及び弁裂傷又は外傷

上記に挙げたリスクのほかに、大動脈弁置換術及び生体弁に関連したその他のリスクとして以下のものがありますが、これに限られるわけではありません。

- 心不全/低心拍出量；心停止；心原性ショック；冠動脈血流の閉塞；弁通過血流障害；機器変性；機器摘出；機器塞栓；インターベンションを要する機器のマイグレーション又は位置異常；インターベンションを要する機器血栓；緊急心臓手術；溶血；外科的修復を要する静脈、動脈、大動脈又は心室アクセス部位の損傷；出血；非緊急再手術；非構造的機能不全；弁周囲逆流或いは弁中心からの逆流；左冠尖又は右冠尖が関与した重度の巨大石灰化による冠動脈閉塞；構造的弁劣化（摩耗、破断、石灰化、弁尖の裂け/ステントポストからの裂け、弁尖退縮、人工弁部品縫合線の離断、腱索断裂、肥厚化、狭窄、その他）；弁逆流；弁狭窄；弁血栓；意図しない部位への生体弁留置

【臨床成績】

国内臨床試験（PREVAIL JAPAN）

1. 有効性に関する試験成績

本邦で実施した臨床試験のうち、有効性の試験成績を表2-1から表2-2に示します。

表2-1 臨床試験成績：有効性1（生存解析）

アプローチ	30日		1年	
	件数	KM生存率	件数	KM生存率
経心尖	3/27	88.5%	6/27	75.0%
経大腿	2/37	94.5%	3/37	91.7%

表2-2 臨床試験成績：有効性2（弁口面積、平均圧較差）

アプローチ	観察期	弁口面積cm ²	平均圧較差mmHg
経心尖	手技前	0.58±0.11	60.9±23.8
	6ヶ月時	1.47±0.29	12.7±4.0
	1年時	1.37±0.29	12.6±3.4
経大腿	手技前	0.53±0.15	57.9±20.7
	6ヶ月時	1.51±0.25	11.4±4.7
	1年時	1.47±0.25	11.3±5.2

2. 安全性に関する試験成績

本邦で実施した臨床試験のうち、安全性の試験成績を表3-1から表3-3に示します。

表3-1 不具合（発現例数（%））

	経心尖	経大腿
バルーン破裂*	0(0.0)	3(8.1)
バルーン拡張/収縮不良*	0(0.0)	1(2.7)
位置決め不良による機器塞栓	0(0.0)	1(2.7)

*：1例に重複して発現

表3-2 機器関連の重篤な有害事象（例数（%））

事象名	経心尖		経大腿	
	0-30日	30日以降	0-30日	30日以降
完全房室ブロック	6(22.2)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)
冠動脈閉塞	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血	3(11.1)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)
心タンポナーデ	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
心肺停止	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
心不全	1(3.7)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
心房細動	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈弁置換	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
洞不全症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
乳腺炎	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
敗血症	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表3-3 手技関連の重篤な有害事象（例数（%））

事象名	経心尖		経大腿	
	0-30日	30日以降	0-30日	30日以降
完全房室ブロック	5(18.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈閉塞	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸水	2(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血	3(11.1)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)
腎機能障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
心タンポナーデ	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
心肺停止	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
心不全	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎不全	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈破裂	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
大動脈弁置換	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈弁輪からの治癒弁離脱	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
洞不全症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
乳腺炎	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
バルーン収縮不全	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)

3. 抗凝固/抗血小板療法

本邦で実施した臨床試験における、抗凝固/抗血小板療法の使用実績

を表4-1から表4-2に示します。

表4-1 抗凝固／抗血小板療法：経大腿アプローチ

薬剤名	例数(%)	
アスピリン及び チクロピジン塩酸塩	二剤併用	14(37.8)
	アスピリンのみ	14(37.8)
	チクロピジン塩酸塩のみ	3(8.1)
	他の抗血小板（凝固）剤	6(16.2)
合計	37(100.0)	
アスピリン	6ヶ月間服薬	21(56.8)
	全く服薬せず	9(24.3)
	途中中止	7(18.9)
	合計	37(100.0)
チクロピジン塩酸塩	6ヶ月間服薬	7(18.9)
	全く服薬せず	20(54.1)
	途中中止	10(27.0)
	合計	37(100.0)
硫酸クロピドグレル	5(13.5)	
ワルファリンカリウム	12(32.4)	

表4-2 抗凝固／抗血小板療法：経心尖アプローチ

薬剤名	例数(%)	
アスピリン及び チクロピジン塩酸塩	二剤併用	7(25.9)
	アスピリンのみ	18(66.7)
	チクロピジン塩酸塩のみ	1(3.7)
	他の抗血小板（凝固）剤	1(3.7)
合計	27(100.0)	
アスピリン	6ヶ月間服薬	16(59.3)
	全く服薬せず	2(7.4)
	途中中止	9(33.3)
	合計	27(100.0)
チクロピジン塩酸塩	6ヶ月間服薬	5(18.5)
	全く服薬せず	19(70.4)
	途中中止	3(11.1)
	合計	27(100.0)
硫酸クロピドグレル	4(14.8)	
ワルファリンカリウム	8(29.6)	

海外臨床試験（PARTNER-US）

4. 有効性に関する試験成績

海外で実施した臨床試験（PARTNER-US）のうち、有効性の試験成績を表5-1から表5-2に示します。

表5-1 臨床試験成績：有効性1（生存解析）

アプローチ	30日		1年	
	件数	KM生存率	件数	KM生存率
コホートA				
経心尖				
試験群	9/104	91.3%	30/104	70.9%
対照群	7/92	92.4%	23/92	74.7%
経大腿				
試験群	6/240	96.3%	51/240	78.7%
対照群	18/221	91.8%	55/221	74.8%
コホートB				
経大腿				
試験群	11/175	93.7%	54/174	69.1%
対照群	5/181	97.2%	89/181	49.8%

表5-2 臨床試験成績：有効性2（弁口面積、平均圧較差）

アプローチ	観察期	弁口面積cm ²	平均圧較差mmHg
コホートA			
試験群	手技前	0.66±0.20	42.70±14.52
	6ヶ月時	1.66±0.52	10.22±4.31
	1年時	1.59±0.48	10.20±4.28
対照群	手技前	0.64±0.19	43.46±14.34
	6ヶ月時	1.52±0.53	10.82±4.80
	1年時	1.44±0.47	11.51±5.38

コホートB			
試験群	手技前	0.63±0.19	44.68±15.60
	6ヶ月時	1.53±0.52	11.76±7.19
	1年時	1.58±0.50	12.48±10.27
対照群	手技前	0.65±0.21	43.13±15.31
	6ヶ月時	0.69±0.24	39.50±12.92
	1年時	0.70±0.26	44.38±15.75

5. 安全性に関する試験成績

海外で実施した臨床試験（PARTNER-US）のうち、安全性の試験成績を表6-1から表6-2に示します。

表6-1 重篤な有害事象（例数（KM回避率）、コホートA）

事象名	経心尖		経大腿	
	30日	1年	30日	1年
臨床検査値異常	2(98.0)	4(95.5)	4(98.3)	13(94.1)
狭心症	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	7(96.8)
弁周囲逆流のない大動脈弁閉鎖不全	2(98.1)	2(98.1)	2(99.2)	2(99.2)
不整脈	6(94.1)	8(91.4)	19(92.0)	23(90.2)
出血事象	5(95.1)	6(94.0)	15(93.7)	25(89.1)
CHF	8(91.8)	19(79.2)	10(95.7)	31(86.0)
伝導欠損	2(98.0)	2(98.0)	3(98.7)	7(96.9)
デバイス塞栓	1(99.0)	1(99.0)	5(97.9)	5(97.9)
弁マイグレーション	0(100.0)	0(100.0)	1(99.6)	1(99.6)
電解質失調	0(100.0)	1(98.9)	0(100.0)	0(100.0)
発熱	0(100.0)	2(97.5)	2(99.2)	2(99.2)
胃腸事象	4(96.0)	5(94.8)	4(98.3)	17(92.1)
血腫	0(100.0)	0(100.0)	2(99.2)	3(98.7)
出血／血管事象	2(98.0)	3(96.8)	16(93.3)	17(92.8)
低血圧	4(96.2)	5(95.0)	4(98.3)	6(97.4)
感染（心内膜炎を含む）	16(84.0)	29(69.9)	14(94.1)	40(82.4)
虚血	1(99.0)	2(97.8)	0(100.0)	2(99.0)
MI	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	4(98.1)
神経学的事象（TIA、脳卒中、精神運動欠損を含む）	9(91.1)	14(84.7)	12(95.0)	18(92.1)
穿孔又は心筋損傷	1(99.0)	1(99.0)	1(99.6)	2(99.1)
心嚢液貯留	0(100.0)	0(100.0)	1(99.6)	2(99.1)
弁周囲逆流	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	1(99.6)
胸水	2(98.0)	7(92.4)	3(98.7)	7(96.9)
腎不全	3(97.0)	6(93.4)	6(97.5)	13(94.3)
腎機能不全	4(96.0)	4(96.0)	3(98.7)	4(98.3)
呼吸事象	17(83.2)	23(76.3)	13(94.5)	22(90.4)
失神	0(100.0)	1(98.8)	0(100.0)	4(98.1)
血栓塞栓症	1(99.0)	1(99.0)	2(99.2)	2(99.2)
弁狭窄	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	1(99.6)
その他	16(84.3)	31(67.8)	17(92.8)	61(73.2)

表6-2 重篤な有害事象（例数（KM回避率）、コホートB）

事象名	経大腿	
	30日	1年
臨床検査値異常	5(97.1)	12(92.3)
アクセス部位神経損傷	1(99.4)	1(99.4)
狭心症	1(99.4)	2(98.6)
弁周囲逆流のない大動脈弁閉鎖不全	1(99.4)	1(99.4)
不整脈	17(90.2)	22(86.8)
出血事象	18(89.5)	23(86.0)
CHF	10(94.0)	23(85.2)
伝導欠損	4(97.7)	5(97.1)
発熱	2(98.8)	2(98.8)
胃腸事象	1(99.4)	9(93.6)
血腫	2(98.8)	2(98.8)
出血／血管事象	22(87.4)	23(86.8)
高血圧	1(99.4)	3(98.2)
低血圧	6(96.5)	10(93.4)

感染（心内膜炎を含む）	7(95.9)	34(77.8)
虚血	1(99.4)	2(98.8)
MI	1(99.4)	5(96.5)
神経学的事象（TIA、脳卒中、精神運動欠損を含む）	13(92.5)	25(84.4)
穿孔又は心筋損傷	1(99.4)	1(99.4)
弁周囲逆流	2(98.9)	2(98.9)
胸水	2(98.8)	3(98.1)
腎不全	4(97.7)	11(93.0)
腎機能不全	2(98.8)	2(98.8)
呼吸事象	12(92.9)	26(83.6)
失神	1(99.4)	3(97.8)
血栓塞栓症	3(98.3)	3(98.3)
弁狭窄	0(100.0)	1(99.3)
その他	21(87.8)	57(64.1)

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

貯蔵・保管方法

直射日光を避け乾燥した場所に10℃から25℃で保管して下さい。
 なお、単品で流通する生体弁以外の構成品については涼しく乾燥した場所で保管して下さい。

有効期間・使用の期限

ラベルに記載（自社基準による）

【承認条件】

1. 外科手術リスクの高い症候性重度大動脈弁狭窄症に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
2. 1 に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

【包装】

ラベルに記載

なお、生体弁はグルタルアルデヒド溶液に浸され、滅菌された発熱性物質のない状態で供給されます。このプラスチック容器にはシールが施されています。容器が極度の温度に曝されたかわかるように、温度表示器が箱に同梱され供給されます。

デリバリーシステムやその他の構成品は滅菌パウチに入り、エチレンオキシサイドガス滅菌された状態で供給されます。

エドワーズ インフレーションデバイスは熱成形ピールトレイに入り、エチレンオキシサイドガス滅菌された状態で供給されます。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

エドワーズライフサイエンス株式会社

〒160-0023 東京都新宿区西新宿6丁目10番1号

電話番号：03-6894-0500（顧客窓口センター）

外国製造業者（国名）：エドワーズライフサイエンス社（米国、シンガポール）

Edwards Lifesciences LLC

アトリオンメディカルプロダクツインク（米国）

Atrion Medical Products, Inc.

先-2 (参考資料3)
2 5 . 9 . 6

先 - 3
2 2 . 3 . 3

高度医療評価会議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	事前評価 担当構成員 (敬称略)	総評	適応症	医薬品・ 医療機器情報	保険給付 されない費用 ^{※1※2} (「高度医療に係る費用」)	保険給付 される費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	その他 (事務的対応 等)
006	経カテーテル大動脈弁留置術	北村 惣一郎	適	弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄症	Edwards Lifesciences製 (製品名) Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve (未承認医療機器)	556万7千円 ^{※3}	38万5千円	別紙1

※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1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

※3 患者負担は一律150万円であり、差額は研究助成金で医療機関が負担予定。

高度医療の名称： 経カテーテル大動脈弁留置術

適応症： 弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄症（詳細は別添参照）

内容：

（先進性）

大動脈弁狭窄症は、炎症性反応・癒着・硬化・石灰化等によって大動脈弁が機能不全に陥り、狭心症・失神・心不全等の症状をきたす進行性の弁膜疾患である。狭窄が重度になって初めてこうした症状を呈するケースが多いことから、症状出現後の予後は悪く、患者のQOLも著しく障害される。

従来、こうした重度の大動脈弁狭窄症に対しては、①薬物治療 ②バルーン大動脈形成術^{※1} ③外科的大動脈弁置換術^{※2} が行われるが、①は対症療法であり、②は外科手術よりも低侵襲だが治療効果の持続時間が短い。また、唯一根治的である③については、ア)胸骨正中切開を行い、イ)体外循環を用いて、ウ)心停止下に人工弁置換を行うものであり、このア)～ウ)の手術侵襲が著しいため、高齢者や重篤な術前合併症のある患者（同症患者の約3割）は手術適応外となり、根治術の選択肢がないことが課題とされてきた。

これに対して本技術は、病的な大動脈弁の位置に留置される生体弁^{※3}と、それを適正位置まで送達するバルーンカテーテル等のデリバリーシステムからなる医療機器（製品名：Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve）を用いて、従来は手術の適応となり得なかった患者を対象として、侵襲性の低いカテーテル治療でありながら根治的な弁置換を実施するものである。本技術はすでに欧米にて1,000例以上の臨床実績があり、高い成功率が得られている。

※1： K556-2 経皮的な大動脈弁拡張術 22,800点

※2： K555 弁置換術(1弁のもの) 57,000点

※3： ステンレス製のステント状フレームに、ウシの心嚢膜弁を設置したもの。

〔参考〕 特定保険医療材料 異種大動脈弁 861,000円

（概要）

術前に、患者の解剖学的特徴等を踏まえて A)経大腿アプローチ又は B)経心尖アプローチを選択する。A)の場合は、大腿動脈（又は総腸骨動脈）を直視下に穿刺してガイドワイヤを左心室まで進める。B)の場合は、第5又は6肋間を小切開し、心膜を切開して露出させた心尖部に穿刺してガイドワイヤを左心室内に挿入する。いずれの場合も、全身麻酔下とし、経食道心臓超音波検査及び体外ペーシングを併用する。

こうして留置したガイドワイヤに沿って、まず、バルーンカテーテルを挿入し、通常バルーン大動脈形成術を実施した後、一旦カテーテルを抜去する。次に、カテーテルのバルーン周囲に、新たに留置する生体弁を圧縮して装着した上で、このカテーテルを再び挿入し、病的な大動脈弁の位置まで送達する。続いて、体外ペーシングで数秒間の心停止状態とし、その間にバルーンを拡張させて折り畳まれていた生体弁を展開して、病的な大動脈弁の弁口部に留置する。最後に、カテーテルを抜去して終了する。

（効果）

これまで根治術を実施できなかった患者において、大動脈弁狭窄に起因する症状が速やかに改善することが期待される。また、低侵襲であるため、外科手術に比べて術後の回復が早く、入院期間の短縮が期待される。

なお、本技術の国内実績としては申請医療機関における2例があり、いずれも術後症状及び血行動態の改善が認められている。

（高度医療に係る費用）

556万7千円

（注：上記の費用のうち、患者負担額は一律150万円であり、差額は研究助成金で医療機関が負担予定）

申請医療機関（診療科）

大阪大学医学部附属病院（心臓血管外科）

【別添】 「経カテーテル的大動脈弁留置術」の適応症（申請書類より抜粋）

選択基準

1. 平均圧較差が 40mmHg 超、あるいは血流速度が 4.0m/sec 超、または弁口面積が 0.8cm² 未満（あるいは弁口面積指数が 0.5 cm²/m² 未満）である大動脈弁狭窄を有する患者。
2. 大動脈弁狭窄に起因する NYHA クラス分類Ⅱ度以上の症候を有する患者。
3. STS スコアが 10 以上である患者。ただし、STS スコアが 10 以上を満足しない患者であっても、術前合併症等により手術死亡のリスクが高く外科手術が困難であると心臓血管外科医及び循環器内科医が判断した患者。
4. 被験者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、各々の医療機関の審査委員会によって承認されたインフォームドコンセントに書面で同意していること。
5. 手技施行後の必要とされる全ての経過観察日に被験者が来院することについて、被験者及び治療を行う医師が同意していること。

除外基準

（一般除外基準）

1. 当該試験開始前 1 ヶ月以内に急性心筋梗塞のエビデンスがみられる患者（以下の Q 波あるいは非 Q 波心筋梗塞と定義；CK-MB が正常値の 2 倍以上である CK 上昇。このとき CK-MB 上昇かつ／あるいはトロポニンレベル上昇を認めている。）
2. 大動脈弁が先天的に単尖弁、あるいは二尖弁である患者。あるいは大動脈弁が石灰化を呈していない患者。
3. 重度（4+以上）の大動脈弁逆流を合併している患者。
4. 当該試験手技の 30 日以内に心臓に対する侵襲的処置を施した患者（薬剤溶出ステントが留置された場合は 6 ヶ月以内）。
5. いずれかの部位に既に人工弁が植え込まれている、人工弁輪がある、あるいは重度僧帽弁閉鎖不全（3+以上）の患者。
6. 以下に定義する血液疾患を有する患者。白血球減少症、急性貧血、血小板減少症の患者。出血性素因あるいは凝固障害の既往を有する患者。
7. 血行再建を必要とする未治療で臨床上顕著な冠動脈疾患を有する患者。
8. 機械的循環補助を必要とする不安定な血行動態を有する患者。
9. 何らかの理由による緊急手術の必要性を有する患者。
10. 閉塞性あるいは非閉塞性肥大型心筋症を有する患者。
11. LVEF（左室駆出率）が 20%未満の重度心室機能不全を有する患者。
12. 心エコーによる心臓内腫瘍、血栓、疣贅のエビデンスを有する患者。
13. 活動性消化性潰瘍あるいは過去 3 ヶ月以内に上部消化管出血の既往がある患者。
14. 薬剤による適切な前治療が不可能な、アスピリン、ヘパリン、チクロピジン塩酸塩への既知の過敏症または禁忌、造影剤への感受性のある患者。
15. 心エコーにより、左室流出路から推定した大動脈弁輪サイズ（自己弁）が、16mm 未満であるか、24mm を超える患者。
16. 最近（6 ヶ月以内）CVA（脳血管障害）あるいは TIA（一過性虚血発作）を呈した患者。
17. 非心臓関連の術前合併症によって余命が 12 ヶ月未満とされている患者。
18. 現在、治験薬または他の医療機器の治験に参加している患者 [注：治験製品であったが、その後に市販された製品について、延長追跡調査を必要とする試験は、治験とはみなさない]。
19. その他、心臓血管外科医及び循環器内科医が当該試験の対象として不相当と判断した患者。

（経大腿アプローチ除外基準）

20. 最大 5cm 以上の径と定義された腹部大動脈瘤あるいは胸部大動脈瘤、アテローム（特に 5mm を超える厚さ、突出状のあるいは潰瘍化）、留置が困難とされる程の胸腹部大動脈に重篤な変性や解剖学的特徴を有する患者。
21. 22F あるいは 24F のシースイントロデューサの安全な留置を不可能にするような重度の石灰化、極度の蛇行、7mm 未満の腸骨大腿血管を有する患者。

先進技術としての適格性	
技術の名称	経カテーテル大動脈弁留置術
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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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。 [本技術の普及・拡充に際し、学会による指針の策定がなされる べきである。その際、研修の在り方も併せて議論される必要がある。] <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 ・ 否 コメント: 適応が厳選された場合には既に保険導入されている技術よりも大幅に 効率的であると言えるが、一般化された場合にはむしろ効率性に劣ること から、適応症の適切な設定が特に重要である。こうした観点から、普及に 先立ち、関係学会による指針の策定が必要であると考えます。

先-2 (参考資料4)
25.9.6

先-4
25.5.17

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

第3項先進医療（高度医療）の削除について

番号	12
高度医療名	胎児胸腔・羊水腔シャントチューブ留置術
適応症	原発性胎児胸水又は肺分画症による続発性胎児胸水（胎児水腫又は羊水過多であって、胸腔穿刺後に速やかな胸水の再貯蓄が認められるもの（妊娠二十週以上三十四週未満のものに限る。）に限る。）
承認状況	未承認医療機器
削除年月日	平成24年7月1日
削除理由	平成23年12月20日付にて、対象となる医療機器（製品名：胎児シャント）が薬事承認を取得し、平成24年7月1日付にて保険収載されるため。
医療機器情報	・胎児胸水排出用シャント（製品名：胎児シャント）八光社
申請医療機関	東京都 国立成育医療センター
協力医療機関	茨城県 筑波大学附属病院 神奈川県 神奈川県立こども医療センター 大阪府 国立循環器病センター 静岡県 聖隷浜松病院 山口県 山口大学医学部附属病院 岐阜県 長良医療センター

第3項先進医療にかかる取り下げについて

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

※協力医療機関

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

先進医療制度の運用の見直しについて（案）

（「医療上の必要性の高い抗がん剤」を用いる先進医療の外部機関における評価について）

1. 背景

我が国における、いわゆるドラッグラグ、デバイスラグや、我が国発の新医薬品の開発及び実用化の促進等といった課題については、研究開発の支援や、薬事承認の迅速化等が直接のアプローチとなるが、これに加えて、医療保険制度における先進医療制度についても、こうした課題に資するよう、下記のような見直しを行ってきた。

（1）これまでの経緯

- ① 新成長戦略（平成22年6月18日閣議決定）及び規制・制度改革に係る対処方針（平成22年6月18日閣議決定）において、新たな医薬品の創出等、医療の実用化促進を目的として、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続きを簡素化することが求められた。
- ② 中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について」と題して、平成22年10月15日から平成23年2月16日までの7回にわたり検討され、平成23年5月18日の中医協において「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方」として報告され、以下の3点について了承された。（参考①）
 - （ア） 「医療上の必要性の高い抗がん剤」を用いる先進医療の外部機関における評価について
 - （イ） 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について
 - （ウ） 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の整理について（先進医療・高度医療一本化）
- ③ 上記（イ）及び（ウ）については、平成24年10月1日より、運用を開始しているところ。
- ④ 日本再興戦略（平成25年6月14日閣議決定）において、「保険診療と保険外の安全な先進医療を幅広く併用して受けられるようにするため、新たに外部機関等による専門評価体制を創設し、評価の迅速化・効率化を図る」とされた。（【本年秋を目途に抗がん剤から開始】）

2. 医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療の外部機関における技術的評価に関する基本的考え方(案)

抗がん剤の外部機関における技術的評価について、本年秋を目途に開始するとされていることから、その実施に係る基本的考え方を下記の通り定めてはどうか。

(1) 外部機関について

① 先進医療会議（先進医療技術審査部会を含む。）と外部機関の関係について

(ア) 平成23年5月18日の中医協「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方」においては、「がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関に委託するとされていること」とされていることから、当該条件を満たす医療機関に先進医療技術審査部会の業務を外部委託するという形式で実施する。

(イ) 外部委託を受けた機関は、下記の領域の専門家を含む専門家を参集し、評価委員会を設置することとする。

- i 各臓器のがん臨床の専門家
- ii 生物統計家・臨床評価の専門家
- iii 生命倫理の専門家

(ウ) 外部委託を受けた機関内に評価委員会の事務局を設置することとする。

(エ) 評価委員会の開催要綱等については、先進医療技術審査部会に準じることとする。

② 外部機関における技術的評価の質の担保について

(ア) 先進医療技術審査部会の構成員は、上記評価委員会の傍聴等により、上記評価委員会における技術的評価のあり方について確認を行うとともに、必要に応じて外部機関に助言等を行い、外部機関における技術的評価の質を担保することとする。

③ 外部機関の体制及び利益相反について

(ア) 外部機関は、「がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関」であり、がん領域の研究・開発に対して重要な役割を担っていることが想定されるため、「医療上の必要性の高い抗がん剤」を用いる先進医療を申請することが可能であることとする。

(イ) 外部機関の評価体制については、下記の要件を満たすこととする。

i 事務局の設置について

- ・ 先進医療の技術的評価を行う評価委員会の事務局を行う部署は、抗がん剤の臨床や研究開発を行う部署とは別な部署とし、異なる責任者を置いていること。

ii 評価委員会の構成員について

- ・ 構成員については、厚生労働省が指名すること。
- ・ 外部機関に所属する者は若干名とすること。

iii 外部機関自らが申請した医療技術の評価について

- ・ 外部機関が申請した医療技術の技術的評価を行う際は、当該外部機関に所属する評価委員会の構成員は評価に加わらないこと。

(2) 外部機関による評価の対象となる抗がん剤について

①前提

(ア) 平成 23 年 5 月 18 日の中医協「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方」においては、下記の通り定められている。

- i 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下「未承認薬等検討会議」という）において医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業により治験が着手され、又は薬事承認に係る公知申請がされることが原則であるが、これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、開発企業の公募中等、長期間治験が見込まれない場合に、これに係る技術を先進医療の対象とすることとする。
- ii 未承認薬等検討会議における開発要望の募集の際に、海外における標準的使用状況（米国の承認状況等）の記載欄を設けることとしているが、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、この海外における標準的使用状況の情報を活用し、先進医療としての適格性等を先進医療会議において確認することにより、先進医療の対象技術として告示することとする。

(イ) 新薬創出・適応外薬解消等促進加算（以下、「新薬創出等加算」という。）の要件として、開発要請を受けた企業は、開発要請後 1 年以内に治験を開始することとされている。

(ウ) 公募を行い、企業が開発の意思を申し出る場合は概ね1年以内に申し出が行われている。

② 考え方

(ア) 下記の条件を満たす場合に、医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療の外部機関における技術的評価の対象とする。

i 企業に対する開発要請後、1年を経過しても治験に着手されなかった未承認薬または適応外薬

(適応外薬については、新薬創出等加算の適用の有無を問わない)

ii 開発企業の公募後、1年を経過しても開発の申し出がない未承認薬

(イ) 開発要請又は公募から1年を経過した場合、先進医療の対象として告示するための手続きを速やかに進めるものとする。

(3) 実施医療機関群の要件について

① 前提

平成23年5月18日の中医協「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方」においては、下記の通り定められている。

(ア) 先進医療会議において、当該抗がん剤を用いた先進医療を実施可能な医療機関の属性をあらかじめ特定する。(医療機関群)

(イ) 医療機関の施設属性・・・臨床研究中核病院(ICH-GCP水準の臨床研究を実施) 都道府県がん診療連携拠点病院、特定機能病院等

(ウ) 医療機関の施設要件・・・治験が適切に実施できる体制が整備されていること等

② 考え方

(ア) 先進医療会議において、当該抗がん剤を用いた先進医療を実施可能な医療機関の属性をあらかじめ特定する際は、施設属性に沿って以下の取り扱いとする。

i 臨床研究中核病院、早期・探索的臨床試験拠点 … 質の高い臨床研究等を実施する体制や科学性、安全性、信頼性の観点から適切かつ透明性の高い倫理審査ができる体制、治験・臨床研究に精通する医師、臨床研究コーディネーター等人員の確保等の整備を行っていることから、原則として、全ての技術を実施可能とする。

ii 特定機能病院 … 施設の実情に応じて、技術ごとに先進医療の実施の可否を先進医療会議において検討する。

iii 都道府県がん診療連携拠点病院 … 施設の実情に応じて、技術（適応外薬を用いるものに限る）ごとに先進医療の実施の可否を先進医療会議において検討する。

(イ) 先進医療としての実施が認められた後は、従前と同様の取り扱いとして、協力医療機関の追加の可否を先進医療技術審査部会において検討する。

3. 今後の進め方について

(1) 「医療上の必要性の高い抗がん剤」を用いる先進医療の外部機関における評価について

上記2.(2)の「医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療の外部機関における技術的評価に関する基本的考え方」に沿って先進医療会議において、具体的な運用方法について検討し、結果を中医協総会に報告し、了承を得ることとする。

(2) 再生医療、医療機器等の先進医療の申請に係る専門評価体制について

再生医療、医療機器等については、専門評価体制を創設し、評価の迅速化・効率化を図ることとされていることから、今後、薬事法改正や再生医療の安全性の確保に関する法律案の国会審議状況等を踏まえ、その具体的なあり方を検討していくこととする。

4. 「外部機関による評価の対象となる抗がん剤」に係る今後の考え方について

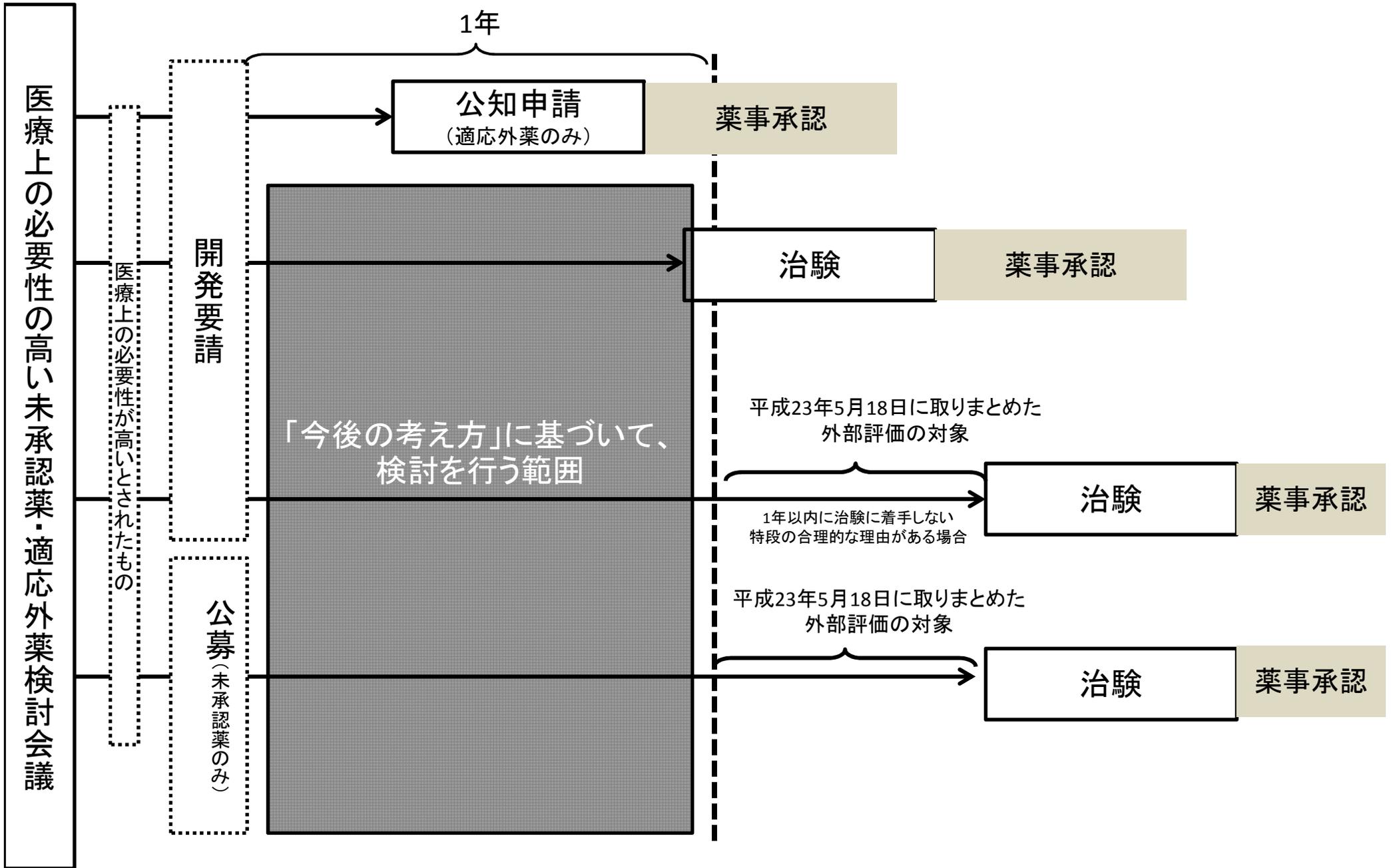
引き続き、抗がん剤への迅速なアクセスを求める声が強いことや「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、患者や学会等から抗がん分野（小児がんを含む。）に係る多くの要望があることを踏まえ、「外部機関による評価の対象となる抗がん剤」について、今後、下記のように取り扱うことをどのように考えるか。

対応の方向性

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤は、速やかに先進医療の外部評価の対象とする。

（「企業に対する開発要請後 1 年を経過しても、特段の合理的理由無く治験に着手されなかった際は、新薬創出等加算を適応しない」等、これら従来の新薬創出等加算の取り扱いを変更するものではない。）

医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療の外部評価の対象について



医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について(案)

(先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

我が国における、いわゆるドラッグラグ、デバイスラグや、我が国発の新医薬品の開発及び実用化の促進等といった課題については、研究開発の支援や、薬事承認の迅速化等が直接のアプローチとなるが、これに加えて、医療保険制度における先進医療制度についても、こうした課題に資するよう、その運用の見直しを以下のとおり行うこととする。

1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下「未承認薬等検討会議」という)において医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業により治験が着手され、又は薬事承認に係る公知申請がされることが原則であるが、これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、開発企業の公募中等、長期間治験が見込まれない場合に、これに係る技術を先進医療の対象とすることとする。

未承認薬等検討会議における開発要望の募集の際に、海外における標準的使用状況(米国の承認状況等)の記載欄を設けることとしているが、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、この海外における標準的使用状況の情報を活用し、先進医療としての適格性等を先進医療会議(仮称)において確認することにより、先進医療の対象技術として告示することとする。(中医協へ報告)

また、先進医療会議(仮称)において、当該抗がん剤を用いた先進医療を実施可能な医療機関の属性をあらかじめ特定し(医療機関群)、これに該当する医療機関については、実施計画書を審査することにより、実施可能とする。(中医協へ報告)

- ・ 医療機関の施設属性・・・臨床研究中核病院(ICH-GCP水準の臨床研究を実施) 都道府県がん診療連携拠点病院、特定機能病院等
- ・ 医療機関の施設要件・・・治験が適切に実施できる体制が整備されていること等
- ・ 当該実施計画書の審査については、先進医療会議(仮称)が適当と認めた場合には、一定の要件を満たす機関(がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関)に委託できるとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議(仮称)において適否を判断することができることとする。

実施医療機関において、当該先進医療のデータの質を確保することにより、薬事承認の一定の効率化を図ることとする。

なお、データの質の確保のためには、一定の要件を満たすような臨床試験が実施される必要があり、具体的な要件については、今後関係部局と調整することとする。

次回の未承認薬等検討会議における要望募集が夏に行われる予定であるため、医療上の必要性の議論の結果や、企業による開発状況等に応じて適宜実施する。

2．先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

現在、先進医療の対象技術の申請においては、国内において数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

この場合には、申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととし、先進医療会議（仮称）において、この適否を判断する。

- ・安全性等の確認において必要な項目の例・・・臨床研究中核病院等であること、
治験が適切に実施できる体制が整備されていること等

この申請方法により先進医療を実施することができる医療機関としては、特に臨床研究中核病院等の高度な臨床研究を、安全かつ有効に行うことができる機関とするよう適切に審査を行う。

当該スキームを認めるに当たっては、分野ごとに以下の取扱いとする。

- ・適応外薬、未承認薬

新薬の創出、実用化等の促進の観点を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別にこの取扱いの適用を検討すること。

- ・上記以外の医療技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ、医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

3. 現行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の整理について

現行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の効率化、重点化を図ること、上記1の取扱いを迅速に行うことを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。

新たな会議体（「先進医療会議（仮称）」）においては、以下の項目について審査を行う

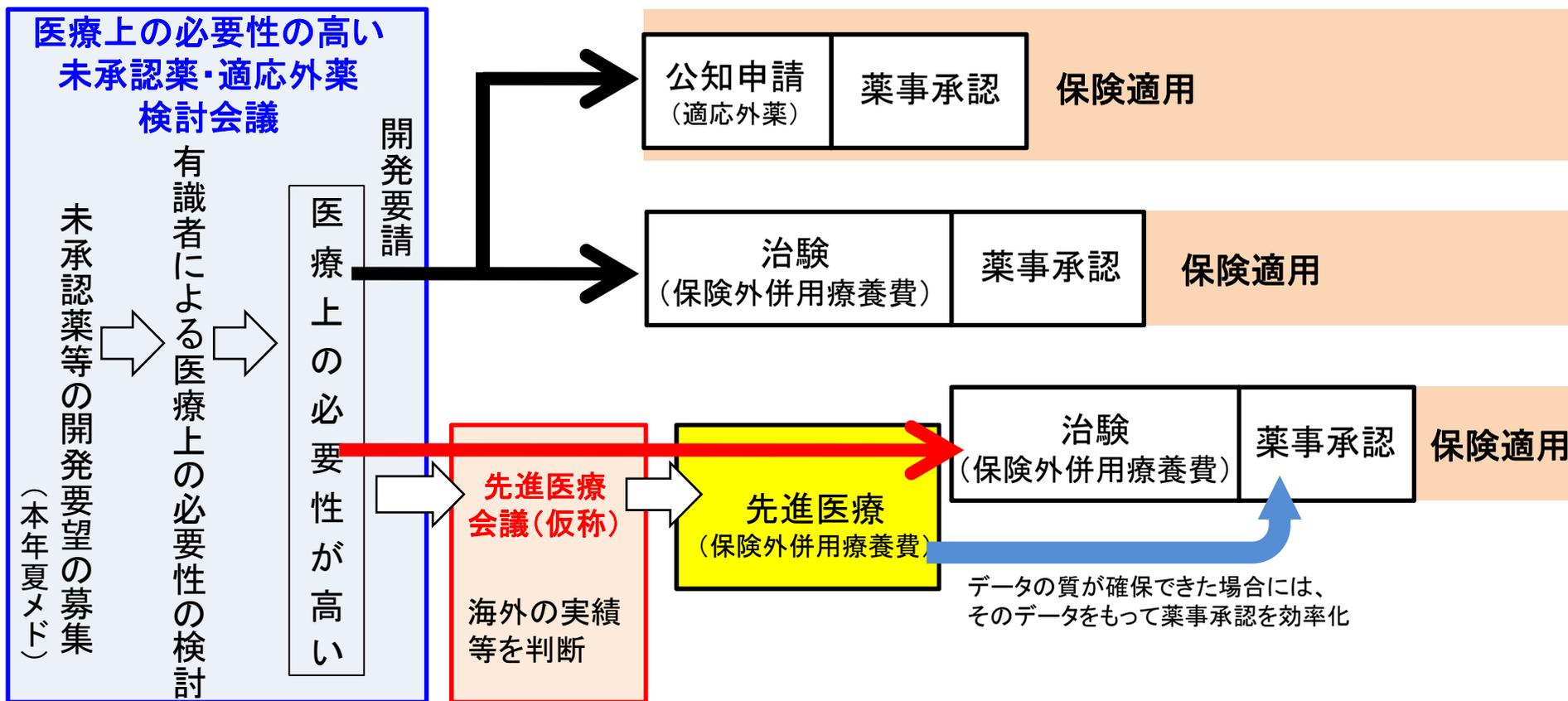
- ・ 個別の医療機関から申請のあった技術（未承認の医薬品、医療機器等を用いたものを含む。）について、倫理性、安全性、有効性、効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等を審査【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 当該技術を実施する医療機関について、実施機関の施設要件の設定又は個別の医療機関の実施の可否を審査。【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 上記1のスキームにおいて、未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等に鑑み、先進医療の対象とすることの可否の審査。実施可能な医療機関群の設定。また、当該技術を実施する医療機関の申請による実施計画書の審査。

当該会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

現行の評価療養の枠組みを変更するものではない。

医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について (先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

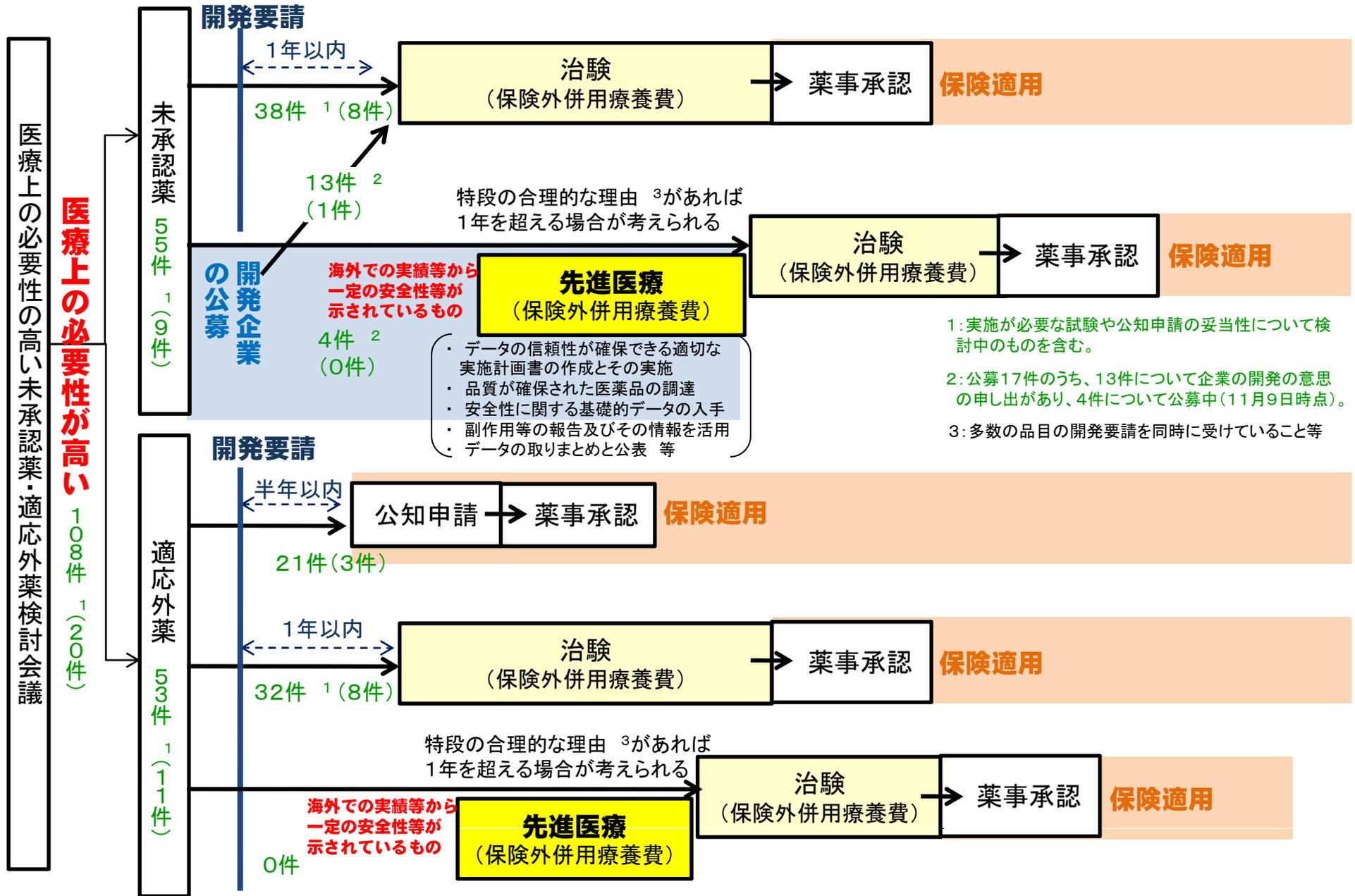
1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に係る先進医療の実施について



- ① 医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等を判断した上で、あらかじめ先進医療の対象として告示
- ② 実施可能な医療機関の属性(医療機関群)をあらかじめ特定
- ③ 医療機関は、実施計画書(プロトコル)審査のみで実施可能(外部機関の審査を活用可能)

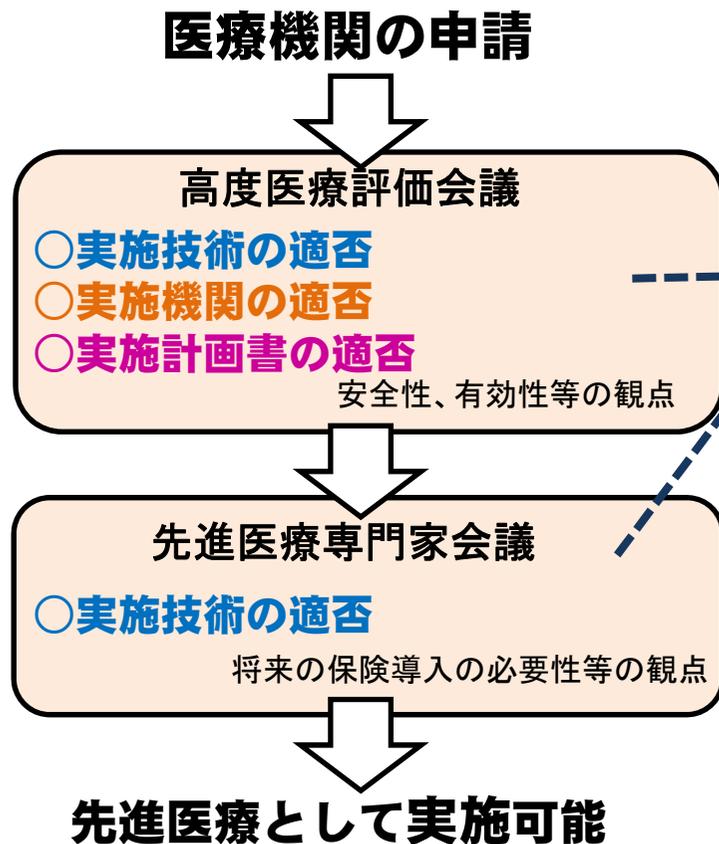
【①～③は先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の活用のイメージ

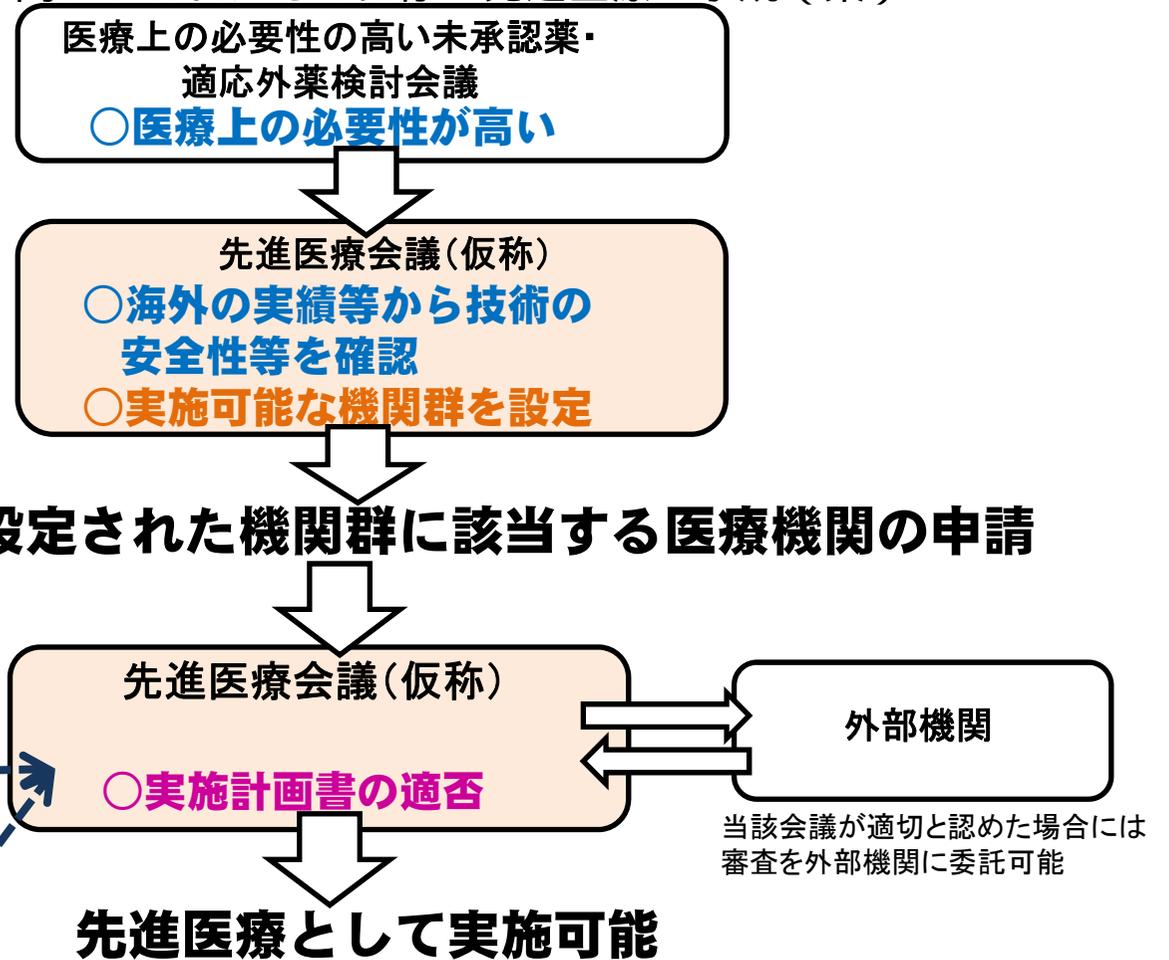


数字は、検討会議に要望として集まったもののうち医療上の必要性が高いとされたものとして第1弾として5月に開発要請等したもの。()内は抗がん剤。年内を目途に第2弾として74件(うち、抗がん剤は22件)を開発要請等予定。

現行の第3項先進医療の手続



未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の手続（案）



まずは、抗がん剤から当該運用を適用
外部機関は、当該分野について高度な知見等を有する機関とする。

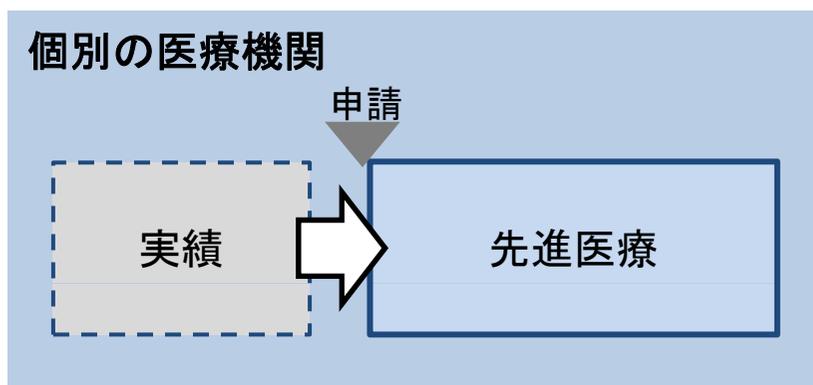
2. 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

- 先進医療の対象技術の申請においては、数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。
- 申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととする。

【先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

【通常の先進医療】

申請に当たっては、国内における実績が必要



【(例)臨床研究中核病院の場合】

申請に当たっては、実績に替えて、当該技術を安全かつ有効に実施できる旨を確認する



①未承認薬、適応外薬

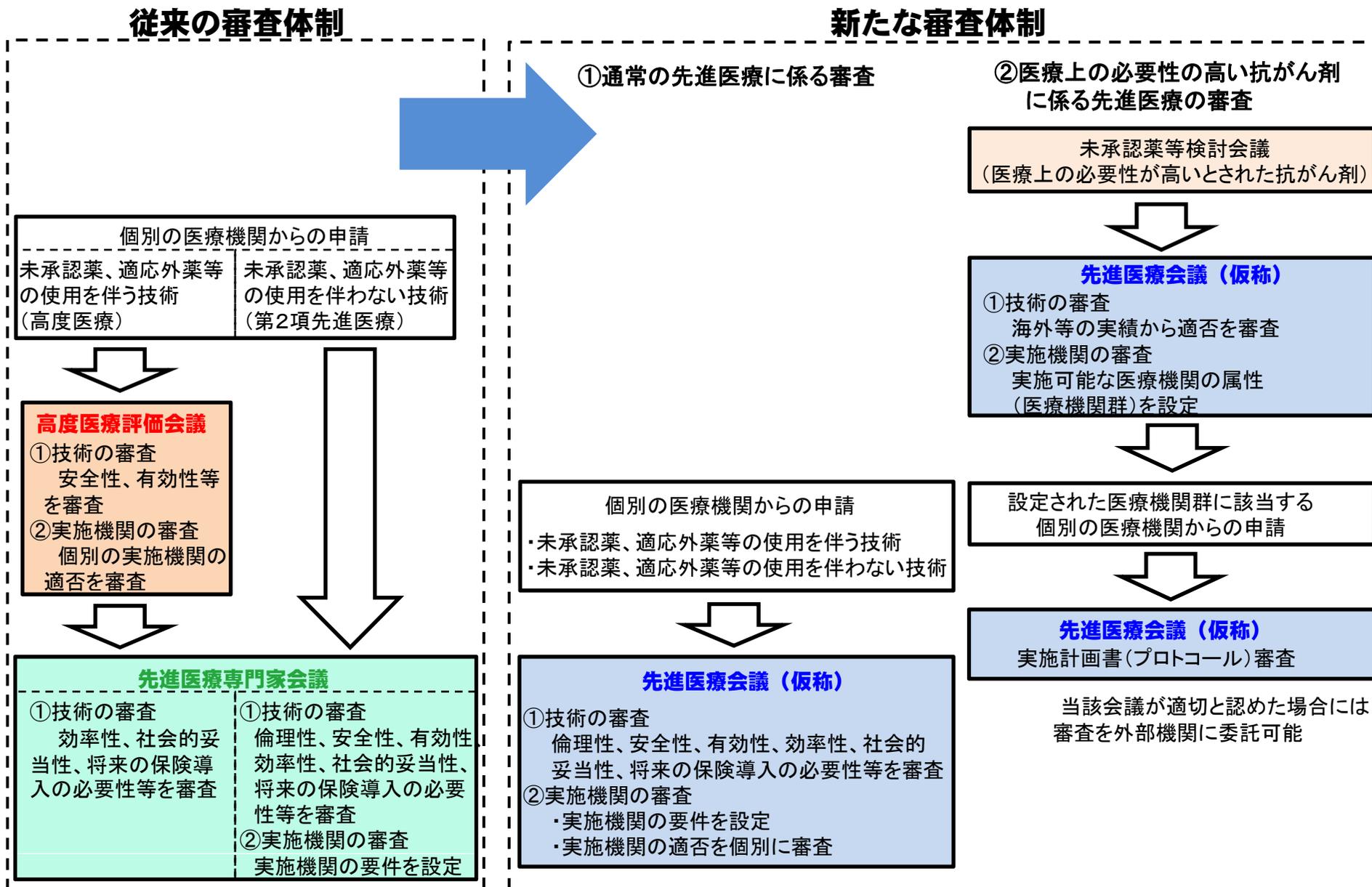
新薬の創出、実用化等の促進の観点等を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬検等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別に当該スキームの適用を検討すること。

②上記以外の技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。

なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

3. 先進医療会議(仮称)の審査体制等について



新たな会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

「新成長戦略」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

・ライフ・イノベーションにおける国家戦略プロジェクト

今後、飛躍的な成長が望まれる医薬品・医療機器・再生医療等のライフサイエンス分野において、我が国の技術力・創造力を発揮できる仕組みづくりに重点に置いたプロジェクトに取り組む。また、医療分野での日本の「安心」技術を世界に発信し、提供する。

4. 医療の実用化促進のための医療機関の選定制度等

がんや認知症などの重点疾患ごとに、専門的医療機関を中心としたコンソーシアムを形成し、研究費や人材を重点的に投入するほか、先進医療に対する規制緩和を図ることにより、国民を守る新医療の実用化を促進する。

また、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続を簡素化する。

これにより、必要な患者に対し世界標準の国内未承認又は適応外の医薬品・医療機器を保険外併用にて提供することで、難治療疾患と闘う患者により多くの治療の選択肢を提供し、そのような患者にとってのドラッグ・ラグ、デバイス・ラグを解消する。

新たな医薬品・医療機器の創出、再生医療市場の顕在化などにより、2020年までに年間約7,000億円の経済効果が期待される。

「規制・制度改革に係る対処方針」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

・各分野における規制改革事項・対処方針

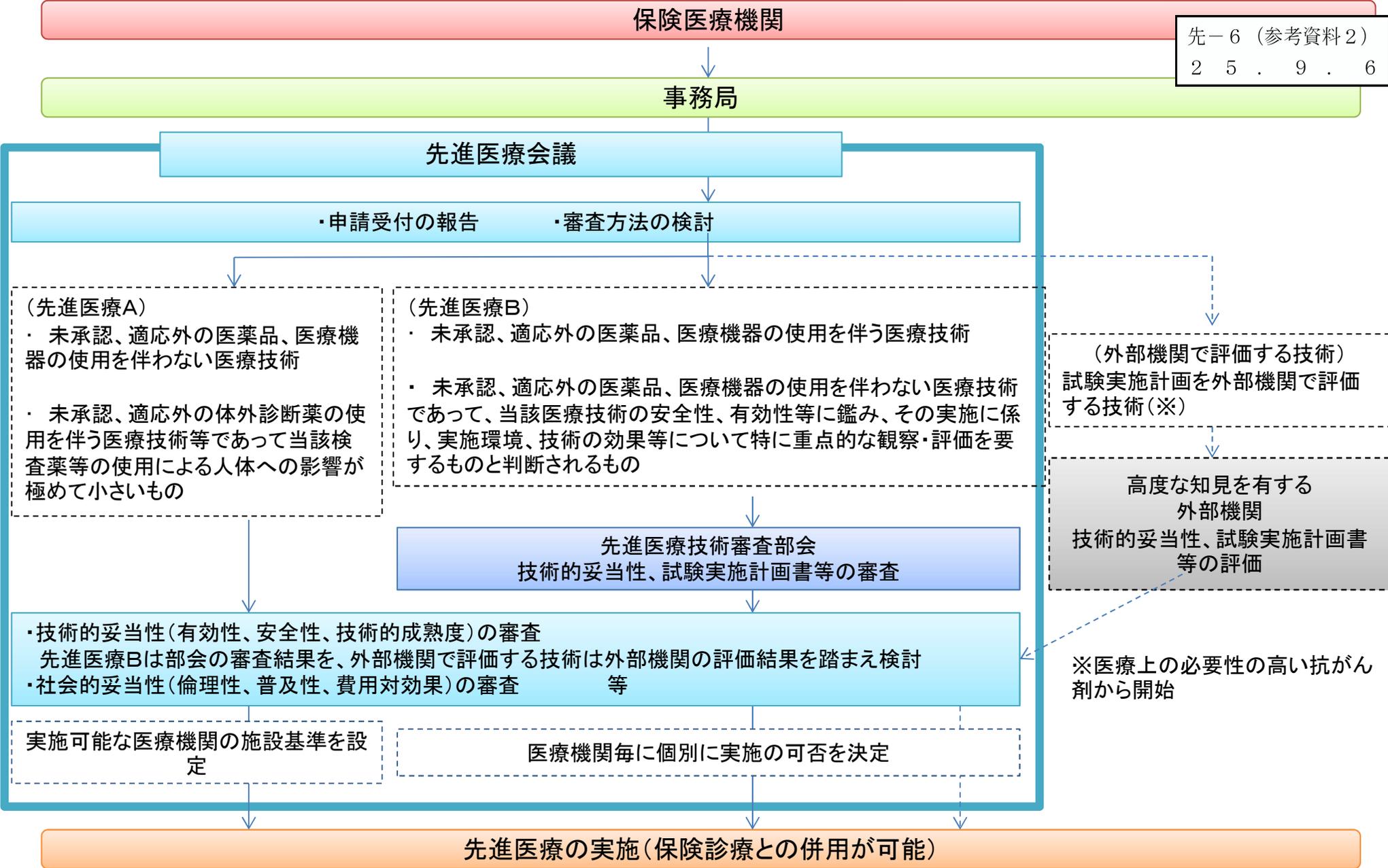
2. ライフイノベーション

規制改革事項	保険外併用療養の拡大
対処方針	<p>・現在の先進医療制度よりも手続が柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討し、結論を得る。具体的には、例えば、再生医療等を含めた先進的な医療や、我が国では未承認又は適応外の医薬品を用いるものの海外では標準的治療として認められている療法、或いは、他に代替治療の存在しない重篤な患者に対する治験中又は臨床研究中の療法の一部について、一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこと等について検討する。 <平成22年度中に結論></p>

先進医療の申請から保険適用までの流れについて

中医協 総-2 参考②
25.9.4

中医協 総-2-1
24.7.18 (改)



先進医療の申請から保険適用までの流れについて

(前ページからの続き)

先進医療の実施

- ・診療報酬改定での保険導入に向けた検討のための報告
- ・毎年1回の定期報告

- ・試験期間の終了または症例登録の終了による総括報告
- ・毎年1回の定期報告

(先進医療A)

先進医療会議

(先進医療B)

先進医療技術審査部会
定期報告等を踏まえ、技術的妥当性(有効性、安全性、技術的成熟度)の評価

- 定期報告等を踏まえ、以下の内容を評価・検討。
- ・技術的妥当性(有効性、安全性、技術的成熟度)の評価
先進医療B及び外部機関で評価する技術においては部会の評価結果を踏まえ実施
 - ・社会的妥当性(倫理性、普及性、費用対効果)の評価
 - ・保険収載の必要性の検討
 - ・実施状況等を踏まえた先進医療としての継続の可否の検討 等

中医協

保険収載

※診療報酬改定時における検討

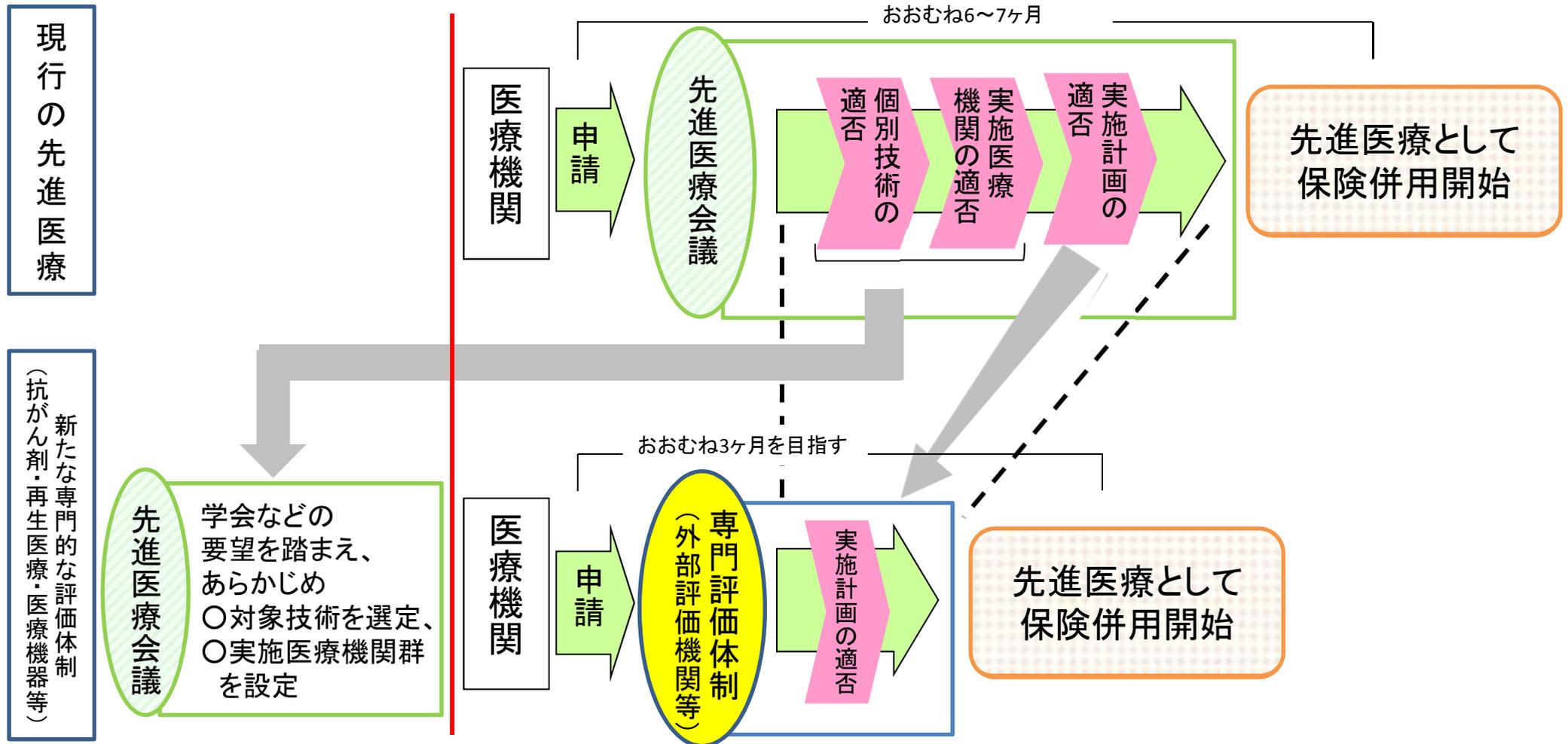
先進医療として継続

先進医療告示から取消し

最先端医療迅速評価制度(抗がん剤・再生医療・医療機器等)(仮称) の創設(案)～保険外併用の評価の迅速化、効率化～

中医協 総 - 7
25.6.12

患者が安全かつできるだけ早期に、最先端の医療を受けられるよう、最先端の医療(抗がん剤・再生医療・医療機器等)に関して新たに専門的な評価体制を創設。

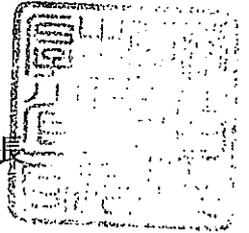


まずは抗がん剤について上記の専門評価体制を本年秋頃を目途に整備。
再生医療、医療機器等についても、専門評価体制を創設し、評価の迅速化、効率化を図っていく。

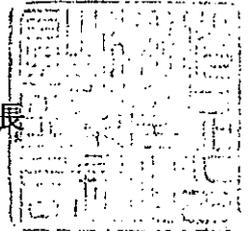
医政発0731第2号
薬食発0731第2号
保発0731第7号
平成24年7月31日

各都道府県知事 殿
地方厚生（支）局長 殿
独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿
日本製薬工業協会会長 殿
日本医療機器産業連合会会長 殿
独立行政法人国立高度専門医療研究センター理事長 殿
独立行政法人国立病院機構理事長 殿
文部科学省高等教育局医学教育課長 殿

厚生労働省医政局長



厚生労働省医薬食品局長



厚生労働省保険局長



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

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

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

記

第1 先進医療に係る基本的な考え方

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

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

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

第2 先進医療の対象となる医療技術の分類

先進医療の対象となる医療技術については、以下のとおり分類する。

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

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

1 実施上の留意事項

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

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

している保険医療機関以外の医療機関における経験を含めたものであること。

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

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

2 新規技術に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

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

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

(2) 届出書の添付書類

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

(3) 先進医療実施届出書の添付文献

① 先進医療実施届出書には、次の文献を添付すること。

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

② 添付文献に関する留意事項

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

(4) 届出書提出後の手続

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

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

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

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

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

（1）委託側医療機関による手続

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

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

（2）委託側医療機関が提出する届出書の添付書類

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

ア 実施計画書

イ 同意・説明文書

ウ 医療技術の概要図（1枚程度）

エ 薬事承認又は保険収載までのロードマップ

オ 倫理審査委員会の開催要項

- ② 委託側新規共同実施施設届出書については、別紙2の様式第3号、第5

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

(3) 受託側医療機関による手続

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

(4) 受託側医療機関が提出する届出書の添付書類

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

(5) 届出書提出後の手続

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

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

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

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

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

5 既評価技術の実施に係る手続

(1) 既評価技術施設届出書の提出

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

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

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

(2) 届出書の添付書類

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

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

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

(3) 届出書提出後の手続

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

6 届出書の取下げに係る手続

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

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

7 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

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

て、変更する旨の届出を前記5に準じて行うこと。

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

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

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

8 先進医療の実績報告等

(1) 定期報告

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

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

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

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

（2） 先進医療ごとの施設基準に基づく実績報告

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

（3） 安全性報告

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

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

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

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

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

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの

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

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

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

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

9 先進医療の取消しに係る手続

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

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

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

11 その他

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

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

1 実施上の留意事項

先進医療告示第3各号に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）につ

いては、以下の点に留意すること。

(1) 取り扱う医療技術は、第2の3又は4に掲げるものであること。

(2) 次の①から⑤までの要件を満たす保険医療機関において実施すること。

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

ア 緊急時の対応が可能な体制を有すること。

イ 医療安全対策に必要な体制を有すること。

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

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

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

⑤ 臨床研究のデータの信頼性確保のため、次の体制の確保に努めていること。

ア データマネジメント体制

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

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

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

② 試験計画が、次の内容をすべて満たすこと。

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

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

2 新規技術に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

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

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

(2) 届出書の添付書類

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

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

(3) 届出書提出後の手続

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

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

3 既評価技術の実施に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

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

(2) 届出書の添付書類

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

(3) 届出書提出後の手続

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

4 届出書の取下げに係る手続

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

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

5 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

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

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

- (1) 先進医療の実施責任者
- (2) 先進医療に係る費用

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

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

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

7 先進医療の定期・総括報告、立ち入り調査等

(1) 実績の公表

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

(2) 定期報告

定期報告については、第3の8の(1)の例によること。

(3) 実績報告

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

(4) 総括報告

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

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

(5) 安全性報告

安全性報告については、第3の8の(3)の例によること。

(6) 健康危険情報に関する報告

健康危険情報に関する報告については、第3の8の(4)の例によること。

(7) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

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

(8) 立入調査

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

(9) 説明責任

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

(10) その他

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

8 先進医療技術審査部会による技術的妥当性、試験実施計画等の審査等

先進医療Bに係る新規技術の審査、協力医療機関の追加又は総括報告書等の評

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

9 実施後の取扱い

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

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

10 取消しに係る手続

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

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

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

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

12 その他

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

第5 先進医療実施届出書の提出に係る留意事項

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

第6 医薬品及び医療機器の入手等

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

第7 先進医療による成果の活用

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

第8 既評価技術の再評価

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

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

第9 経過措置

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

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

先進医療会議における利益相反の対応について

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

- (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。

1. 構成員、技術委員及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 万円以下の場合には、「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。

寄付金・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) 申告対象期間中に 年度当たり <u>500 万円を超える</u> 年度がある場合	×	× ※2	×
(3) 申告対象期間中の いずれの年度も <u>500 万円以下</u> 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用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、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、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、座長が会議にかかって、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。