

第10回先進医療会議(平成25年9月6日)における第3項先進医療(先進医療B)の科学的評価結果

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	総評	その他(事務的対応等)
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	適	別紙5

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 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、かつ左室駆出分画 (EF) が30%を超える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 Disposable 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れます。この点を再考をお願いします。

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

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

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

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

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

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

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

・効果安全性評価委員に下記先生方をお願いいたしました。

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

併せて臨床研究実施体制も見直しました。

臨床研究責任者

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

臨床研究分担者

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

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 一郎

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

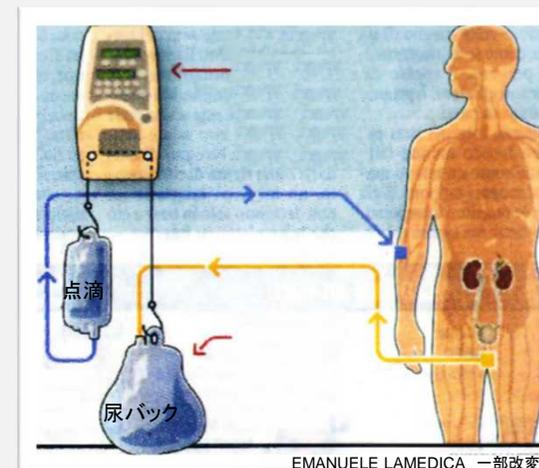
【効果】既存の生理食塩水投与などの治療法と比較して、造影剤腎症発生率、重要心血管心事故、及び尿中L-FABP又は尿中β2-microglobulin測定から算出される腎障害の発症を低下させる。

【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。

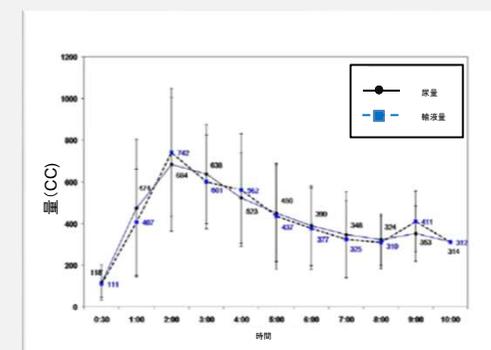
【実施方法】術直前に生理食塩水250ccを30分以上かけて輸液し、フロセミドを投与する。時間尿が300ccに到達するのを待ってリーナルガードシステムを稼働させ、カテーテル治療を開始。システムにより排尿と同量の輸液を行い、腎臓内の灌流量を増加させ、出来るだけ多くの造影剤を尿とともに体外に排出する。残留造影剤が少なくなるよう、カテーテル治療終了後4時間システムを稼働させておく。



尿重量を測り同量を輸液する



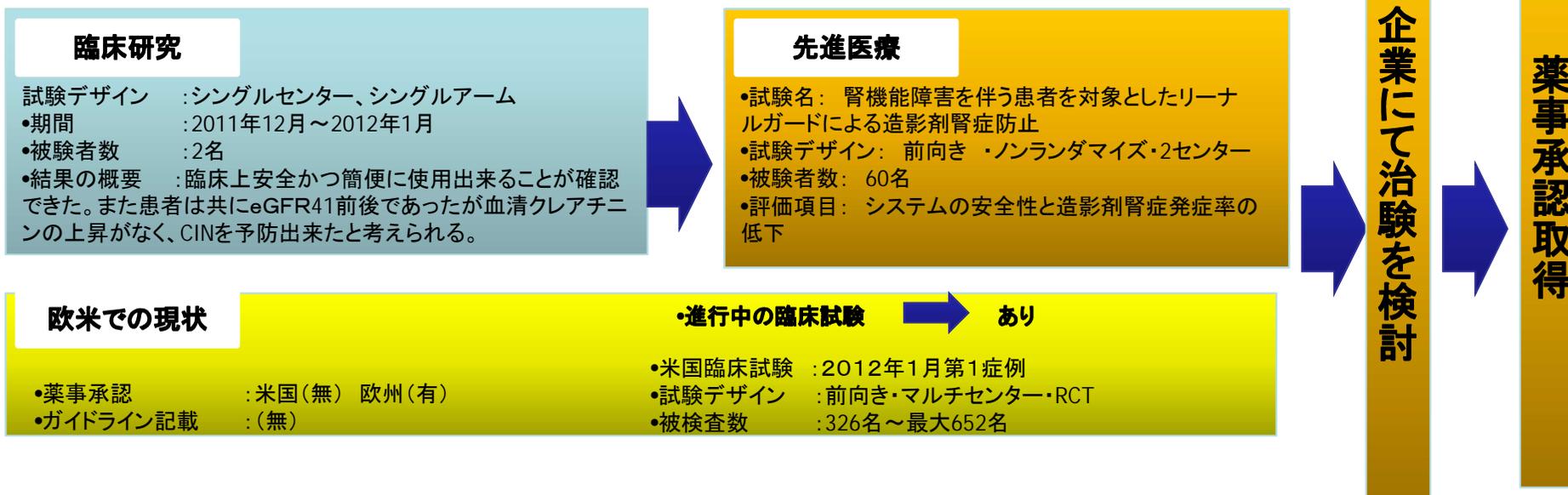
尿量と輸液量が同じになる



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 : 非代償性うつ血性心不全、血液透析患者
- ・予想される有害事象: 尿カテーテルに対するアレルギー。尿カテーテル挿入に伴う出血、血尿、疼痛。尿カテーテル留置による感染、発熱。フロセミドに伴う副作用。心不全の悪化。腎不全の悪化。

【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%を超えた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%を超えていること。

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	$100 \leq SBP$	$PR \leq 100$	$-5 \leq BE \leq 5$	$50 \leq UV$	清明
1	$80 \leq SBP < 100$	$100 < PR < 120$	$\pm 5 \leq BE \leq \pm 10$	$25 \leq UV < 50$	興奮または反応遅延
2	$60 \leq SBP < 80$	$120 < PR < 140$	$\pm 10 \leq BE \leq \pm 15$	$0 \leq UV < 25$	重度の反応遅延
3	$SBP < 60$	$140 < PR$	$\pm 15 \leq BE$	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。

先進医療Bの申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化について

先進医療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. の通りとする。

「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）

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）

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。

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)

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。

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

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（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

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
<p>先進医療 A 及び先進医療 B の分類について</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(先進医療 A)</p> <p>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。）</p> <p>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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(先進医療 B)</p> <p>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。）</p> <p>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>

		<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Q&A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

平成24年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（平成24年度調査）の
本報告案について

中医協総会資料の「総-2」につきましては、中医協診療報酬改定結果検証部会の資料「検-1-1～検-1-7」と同一の内容ですので、コスト削減の観点から省略させていただきますのでご了承ください。

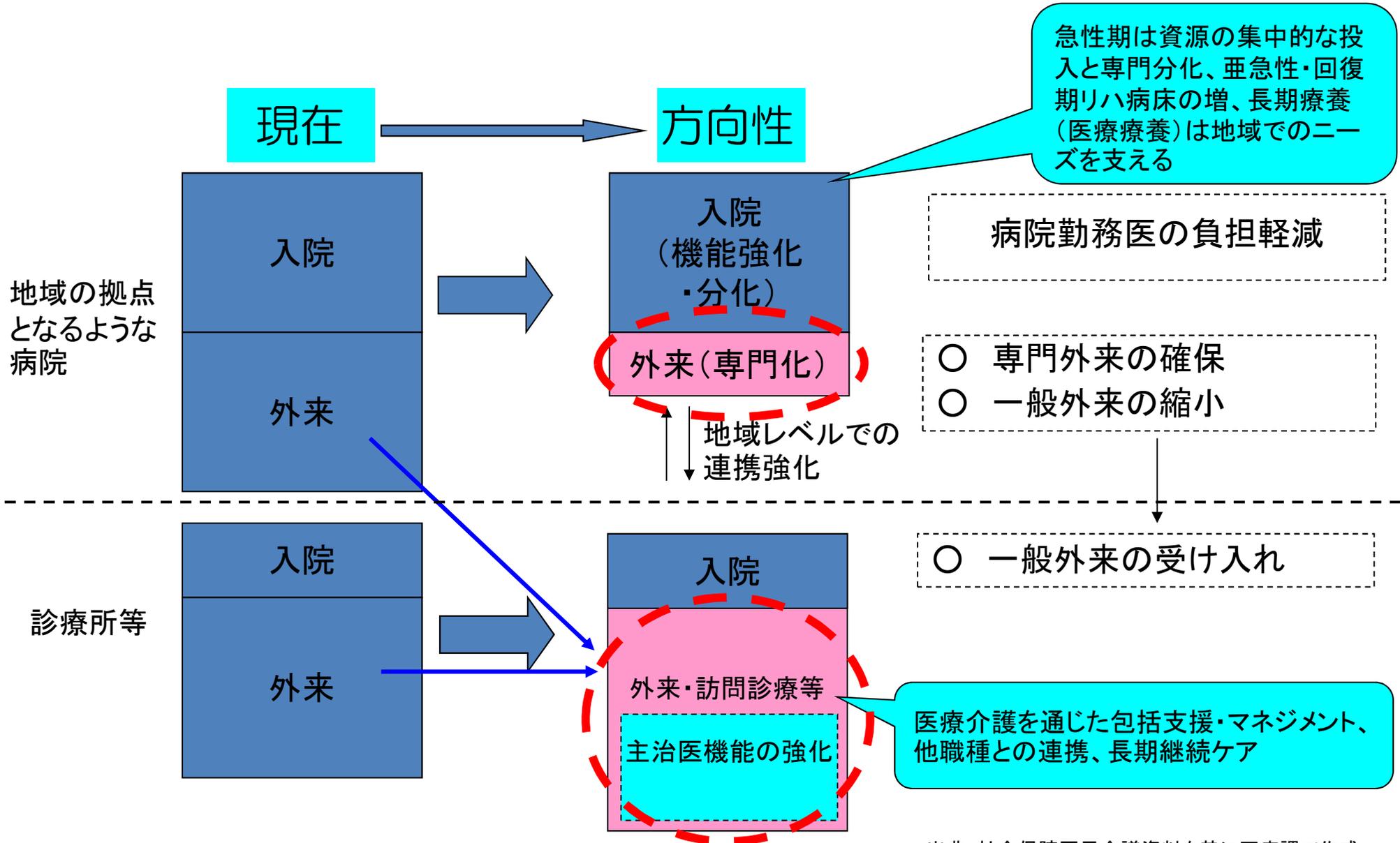
同時にお渡ししている中医協診療報酬改定結果検証部会の資料をご覧ください。

外来医療(その3) ＜主治医機能について＞

平成25年10月9日

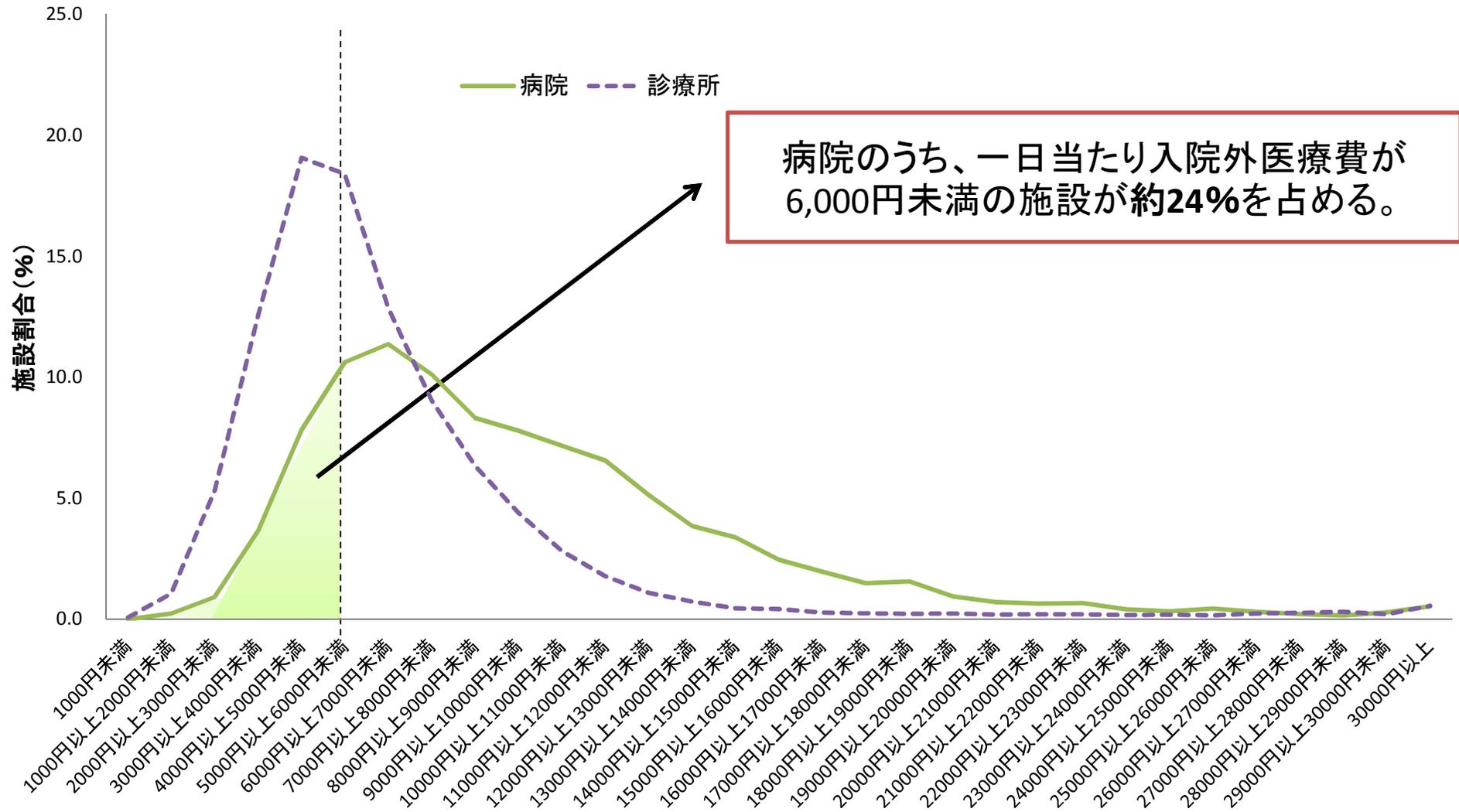
外来医療の役割分担のイメージ

(改) 中医協 総-3
23.11.30



医療機関別一日あたり入院外医療費 (平成24年6月分)

中医協 総 - 1
25 . 1 . 23

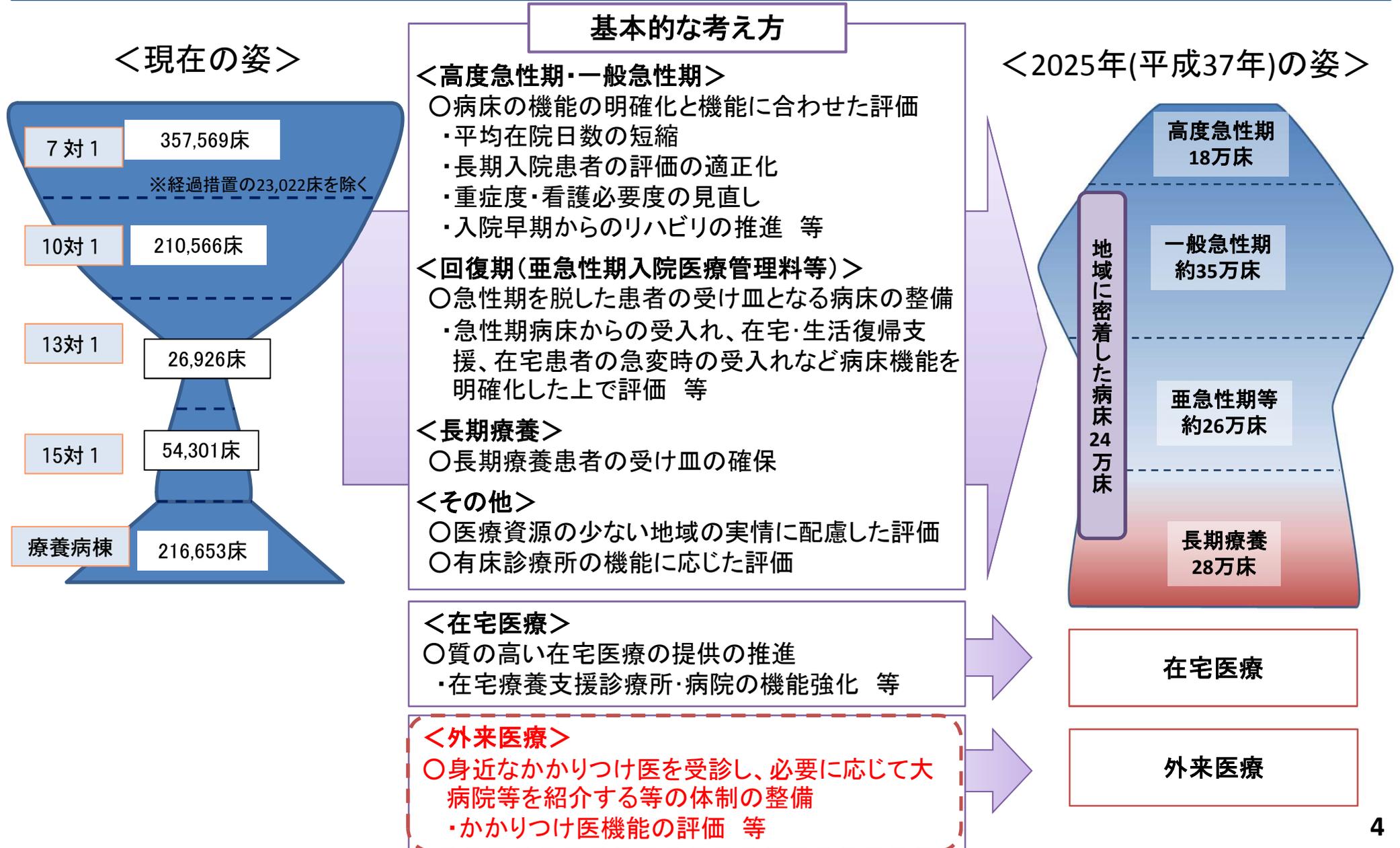


○ 病院の外来においても、医療資源の投入量が低い患者が存在する。

出典: 最近の医療費の動向(メディアス)[概算医療費(保険局調査課特別集計)]をもとに医療課で作成

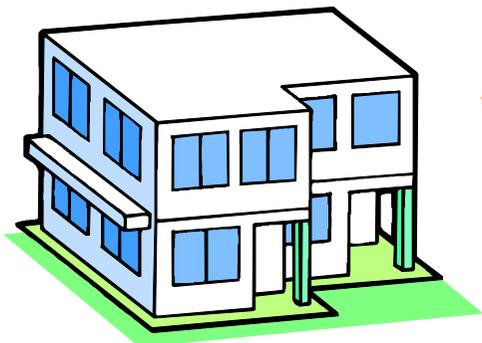
「次期診療報酬改定における社会保障・税一体改革関連の基本的な考え方」(概要)

(平成25年9月6日 社会保障審議会 医療保険部会・医療部会)



外来医療の機能分化と連携 (粗いイメージ図)

全人的かつ継続的な診療



患者がアクセスしやすい中小病院、診療所

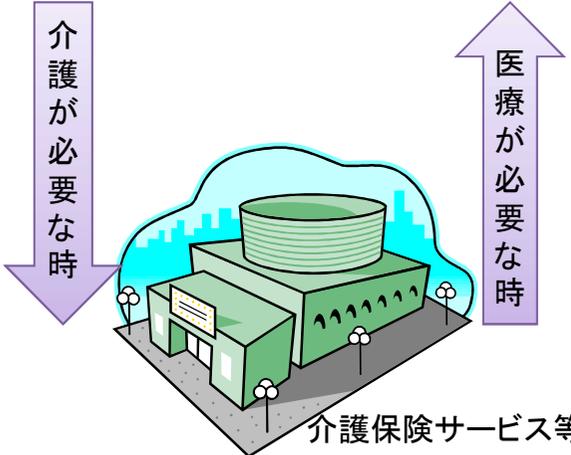


専門的な診療



地域の拠点となるような病院

- 複数の慢性疾患を有する患者の対応
 - 必要な時にいつでも連絡が取れ、適切な指示を出せる体制の確保
 - 専門医や介護保険施設等への適切な紹介
 - 継続的な服薬や健康管理
- 等



- 外来業務の負担軽減
- 専門外来の確保
- 一般外来の縮小

外来医療の課題と論点について

- 我が国は、少子高齢化が進んでおり、65歳以上の高齢者は、現在人口の約20%であるが、平成42年には約32%、平成67年には約41%になると想定されている。また、高齢化の進展に伴う複数の慢性疾患を持つ患者の増加に対して適切な対応が更に求められる。
- 外来医療の役割分担について、病院勤務医が患者に協力して欲しい内容として、「軽症の場合は、近隣の診療所を受診して欲しい」「軽症の場合は、休日・夜間の受診は避けて欲しい。」といった意見が約8割ある。
- 外来診療の機能分化の推進について、病気になるといつも相談し、診療を受ける医師がいる人は2割強であった。一方、日ごろから相談・受診している医師・医療機関へ期待することとして、全人的かつ継続的な対応、アクセスの良さ等があげられる。
- 介護保険施設等の入所(居)者の服薬割合として、医師配置義務のない有料老人ホームにおいては、7種類以上の服薬を行っている入所(居)者が約37%、外用薬ありの人が約48%おり、特養や老健と比べ、その割合が多い傾向があった。



【論点】

- 複数の慢性疾患を持つ患者に対して、適切な医療の提供を図りつつ、外来の機能分化の更なる推進について、どのように考えるか。

主治医機能の強化の課題と論点について

中医協 総 - 3
25 . 6 . 12

【課題】

- 高齢化の進展に伴い、複数の慢性疾患を有する患者への対応や外来医療の機能分化の観点から、中小病院及び診療所において、主治医機能を持った医師が全人的かつ継続的な診療を行うことが重要である。
- 現状では、約45%の患者が複数医療機関あるいは複数診療科を受診している。また、医療機関の選択については、まずかかりつけの医師を受診し、その医師の判断で、必要に応じて病院等の専門医療機関を受診することを望む者が多く、適切に専門医療機関等への紹介ができることが主治医機能として重要である。
- これらに加え、主治医機能としては、アクセスしやすい医療機関であること、服薬管理、検診等の受診勧奨、気軽に健康相談できること、介護保険制度等の理解、在宅医療の提供および24時間の対応等が期待される。



【論点】

- 外来の機能分化の更なる推進の観点から、中小病院及び診療所の主治医機能を持った医師が、複数の慢性疾患を有する患者に対し、適切な専門医療機関等と連携することにより、継続的かつ全人的な医療を行うことを、総合的に評価することについて、どのように考えるか。

主治医機能の強化について

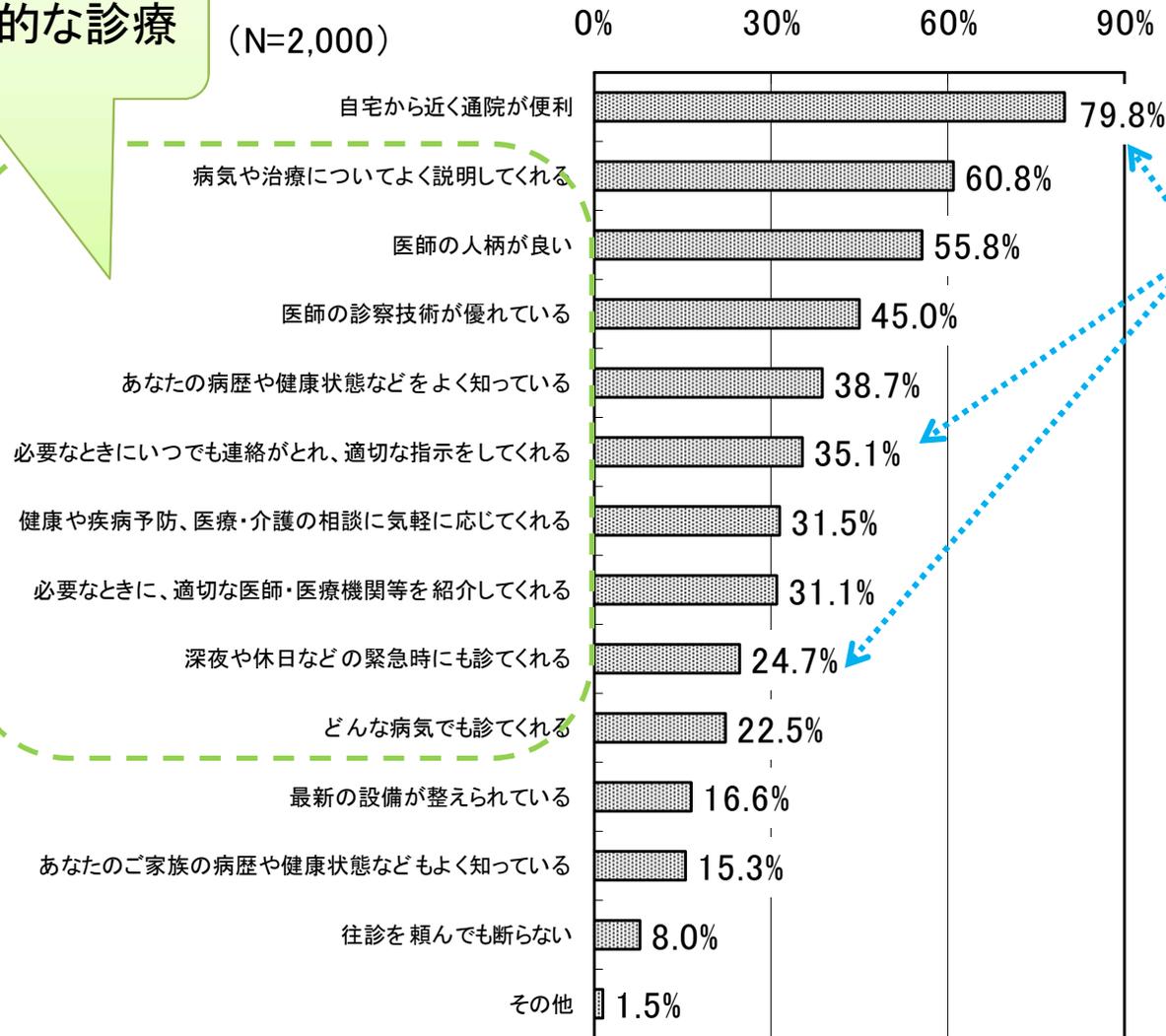
1. 対象医療機関と対象患者
2. 服薬管理
3. 健康管理
4. 介護保険制度の理解と連携
5. 在宅医療の提供および24時間の対応

1. 対象医療機関と対象患者について

日ごろから相談・受診している医師・医療機関へ期待すること (複数回答)

全人的かつ継続的な診療

(N=2,000)

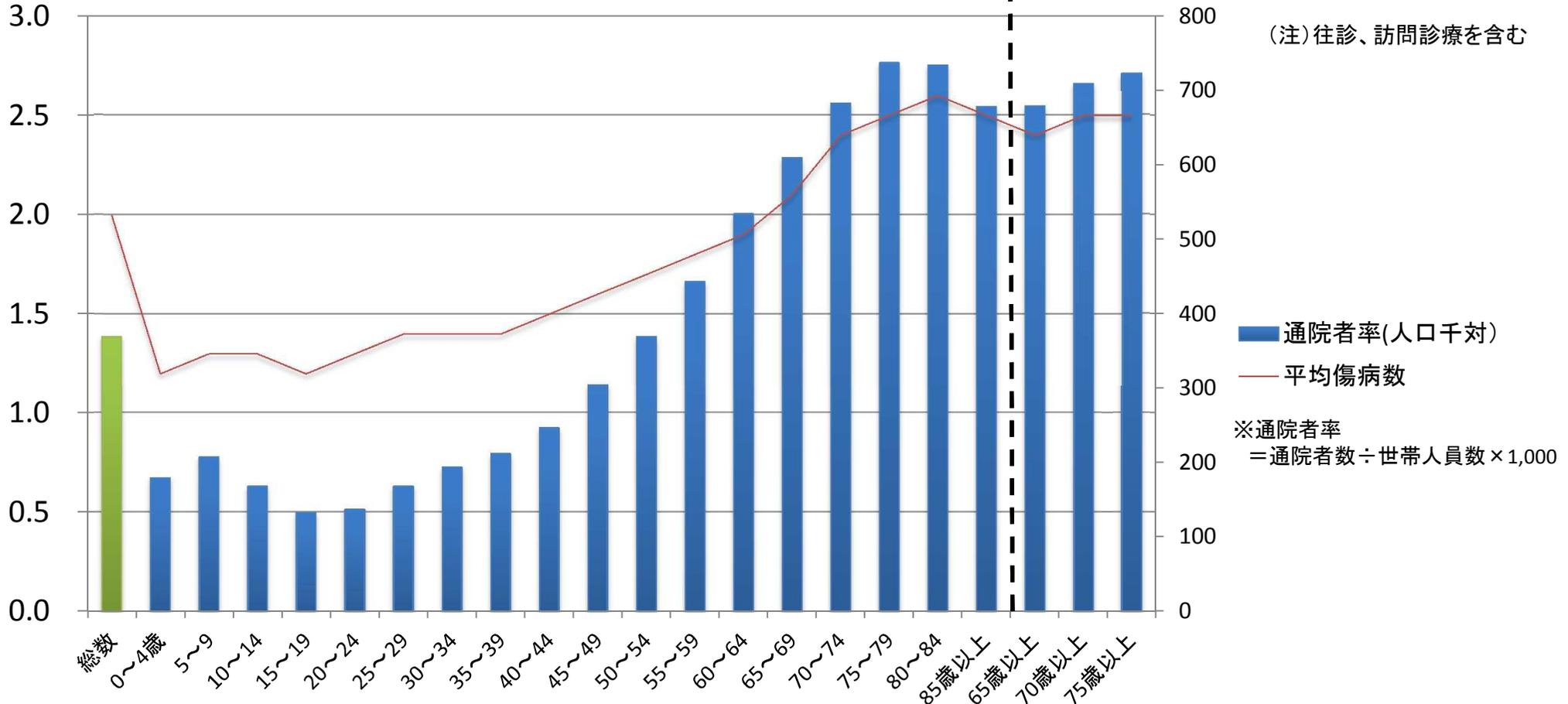


アクセスの良さ

年齢別平均傷病数と通院者率

平均傷病数

(再掲) 通院者率(人口千対)



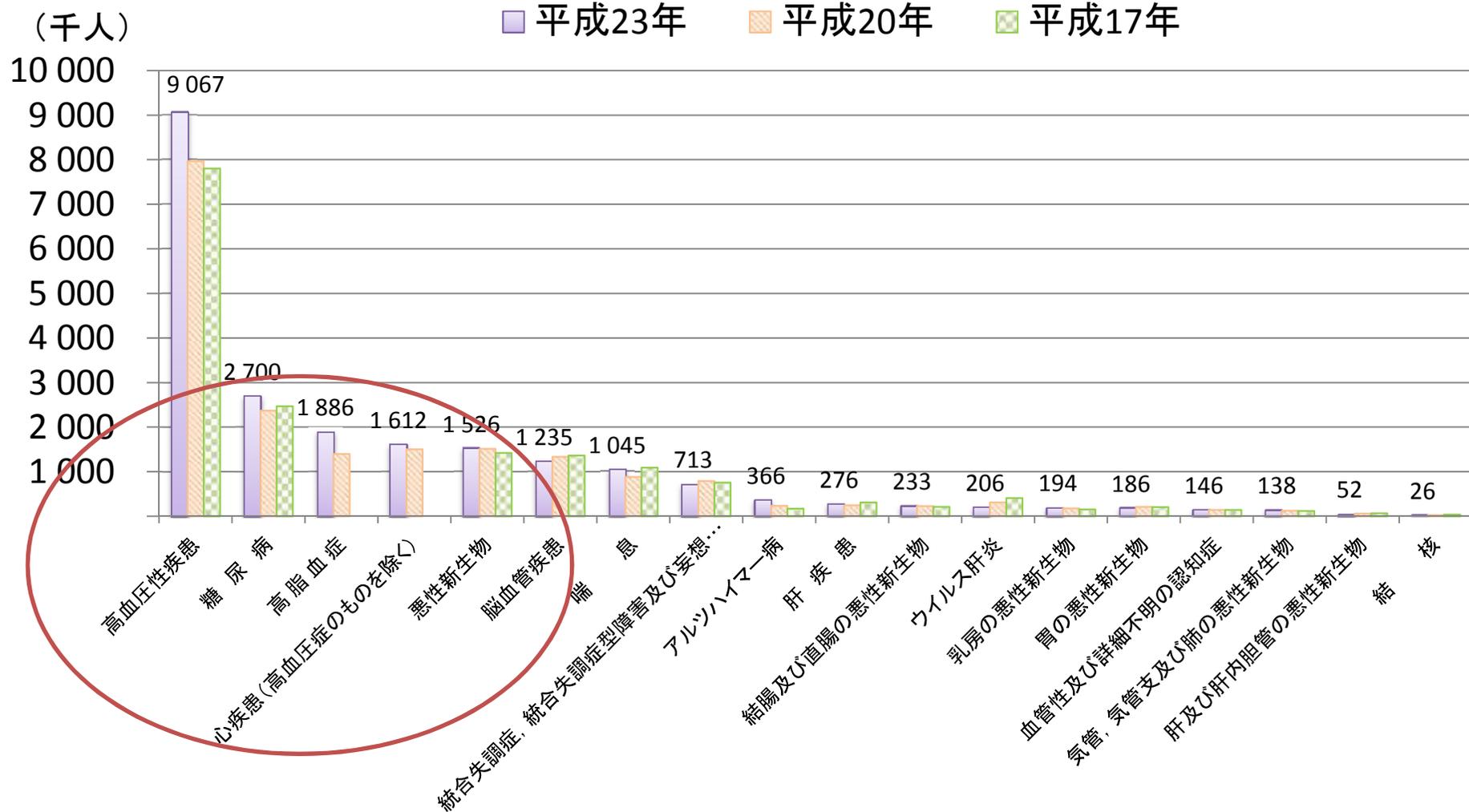
(注) 往診、訪問診療を含む

■ 通院者率(人口千対)
— 平均傷病数
※通院者率 = 通院者数 ÷ 世帯人員数 × 1,000

○ 高齢になるほど、平均傷病数および通院者率は増加する。

※ 通院者とは、世帯員(入院者を除く。)のうち、病気やけがで病院や診療所、あんま・はり・きゅう・柔道整復師に通っている者をいう。(往診、訪問診療を含む。)
 ※ 通院者には入院者は含まないが、分母となる世帯人員数には入院者を含む。

主な傷病の総患者数



※ 高脂血症は平成17年は調査対象となっていない

※ 平成17年では心疾患(高血圧症のものを除く)は虚血性心疾患という分類を行っている

出典: 患者調査を基に医療課で作成

高齢化社会の進展に伴う課題について (認知症高齢者の増加)

(万人)

将来推計 (年)	平成22年 (2010)	平成27年 (2015)	平成32年 (2020)	平成37年 (2025)
日常生活自立度 Ⅱ以上	280	345	410	470
	9.5%	10.2%	11.3%	12.8%

※平成24年(2012)を推計すると、305万人となる。

※下段は65歳以上人口に対する比率

65歳以上高齢者のうち、認知症高齢者が増加していく

病院種類別にみた外来患者の複数科受診の状況

(単位: %)							平成23年10月
	総数	単科受診	複数科受診	2科受診	3科受診	4科以上受診	無回答
総数	100.0	79.9	12.5	10.1	1.7	0.8	7.6
特定機能病院	100.0	80.6	14.6	11.6	2.3	0.7	4.8
大病院	100.0	80.3	14.2	11.4	2.0	0.8	5.5
中病院	100.0	80.1	13.1	10.6	1.8	0.7	6.7
小病院	100.0	80.8	10.1	7.8	1.5	0.8	9.0
療養病床を有する病院	100.0	78.5	11.2	9.0	1.3	0.8	10.3

注：岩手県、宮城県及び福島県を除いた数値である。

- ・特定機能病院.....医療法第4条の2に規定する特定機能病院として厚生労働大臣の承認を得ている病院
- ・大病院.....特定機能病院、療養病床を有する病院を除いた一般病院で、病床規模が500床以上の病院
- ・中病院.....特定機能病院、療養病床を有する病院を除いた一般病院で、病床規模が100床～499床の病院
- ・小病院.....特定機能病院、療養病床を有する病院を除いた一般病院で、病床規模が20床～99床の病院
- ・療養病床を有する病院.....医療法第7条第2項第4号に規定する病院の病床であって、主として長期にわたり療養を必要とする患者を入院させるための病床を有する病院

外来患者の複数科受診は一定程度あり、更なる主治医機能の充実が重要と考えられる

2. 服薬管理について

重複投薬・相互作用防止加算について

中医協 総 - 3
25 . 6 . 1 2

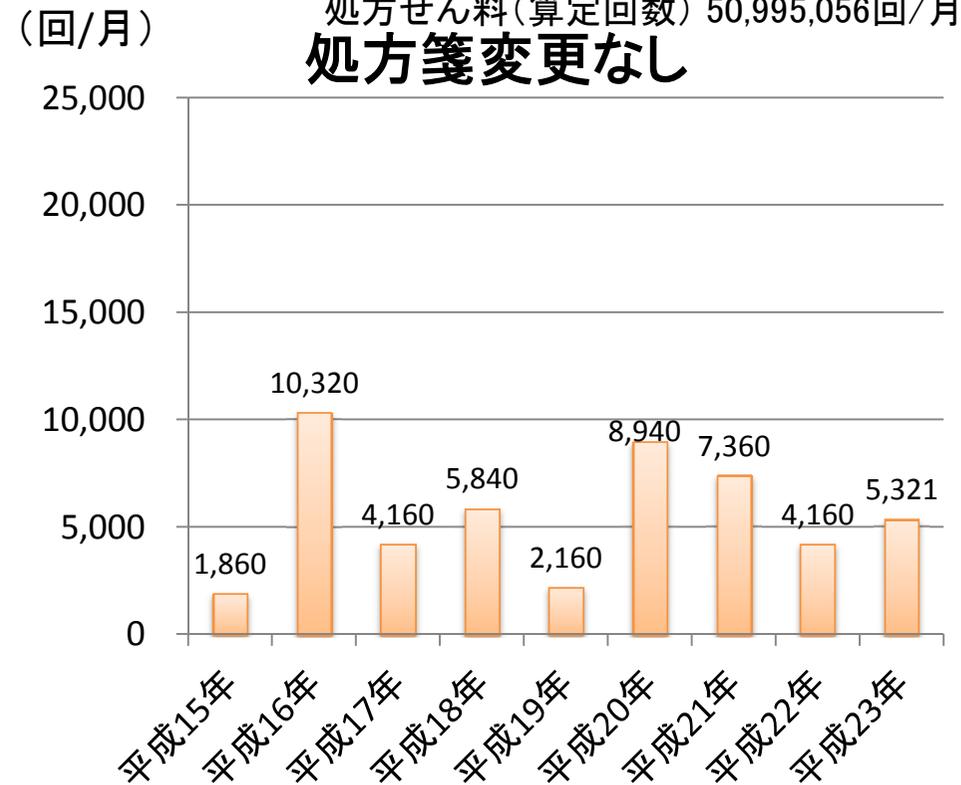
【重複投薬・相互作用防止加算】(調剤報酬)

薬局において、薬剤服用歴に基づき、重複投薬又は相互作用の防止の目的で、処方せんを交付した保険医に対して照会を行った場合に算定できる。

- 〔処方箋変更あり 20点
- 〔処方箋変更なし 10点

(参考)保険薬局数 52,730施設

処方せん料(算定回数) 50,995,056回/月



※平成20年、平成21年については、後期高齢者薬剤服用歴管理指導料の重複投薬・相互作用防止加算を合計している。

多剤投与の影響について

出典：長寿医療研究委託事業 総括研究報告書（研究代表者 古田勝経 国立長寿医療センター 副薬剤部長）
「高齢者に対する多剤投与等による影響把握と症状別の投与選択法に係る研究」

(1) 国立長寿医療センターの入院データベース(2009年1月～2009年12月)から65歳以上の2,484名のうち内服薬を使用していた2,001名を対象に解析

(抜粋)

- 6剤以上の多剤投与は全体の37.5%、平均処方薬剤数は4.9剤
(認知症患者では5.5剤、うつ病患者では7剤と多剤投与の傾向があった)
- 処方数の多い薬剤は、下剤、抗血小板剤、抗Ca剤の順に多かった
- うつ病やパーキンソン病患者では、6割以上の患者で6剤以上の多剤投与がみられた

(2) 東大病院の60歳以上で薬物有害事象の有無について記載のある1,047名を対象とし、薬物有害事象の有無を目的変数としたロジスティック重回帰解析※

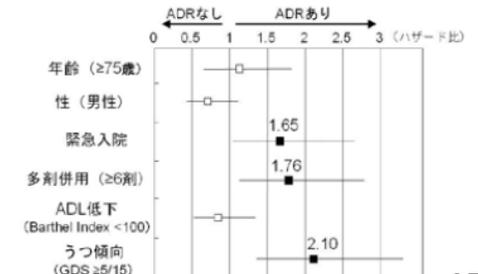
(抜粋)

※「高齢者に対する多剤投与等による影響把握と症状別の投与選択法に係る研究」
分担研究者 秋下雅弘（東京大学大学院医学系研究科加齢医学）

- 6剤以上の多剤投与では有害作用を発現する割合が高まり、抑うつとも関連する
 - ・多剤併用(6剤以上 vs. 5剤以下、オッズ比1.76)
 - ・緊急入院(vs. 待機的入院、オッズ比1.65)
 - ・うつ傾向(Geriatric Depression Scale 10/30以上 vs. 9/30以下、オッズ比2.10)
- が有意な説明変数であったが、年齢、性、ADL低下は有意な説明変数ではなかった

図1. 薬物有害事象(ADR)と関連する因子

ADRを目的変数としたロジスティック重回帰分析による各説明変数のハザード比と95%信頼区間を示す。



参考

1人当たり内服薬の種類

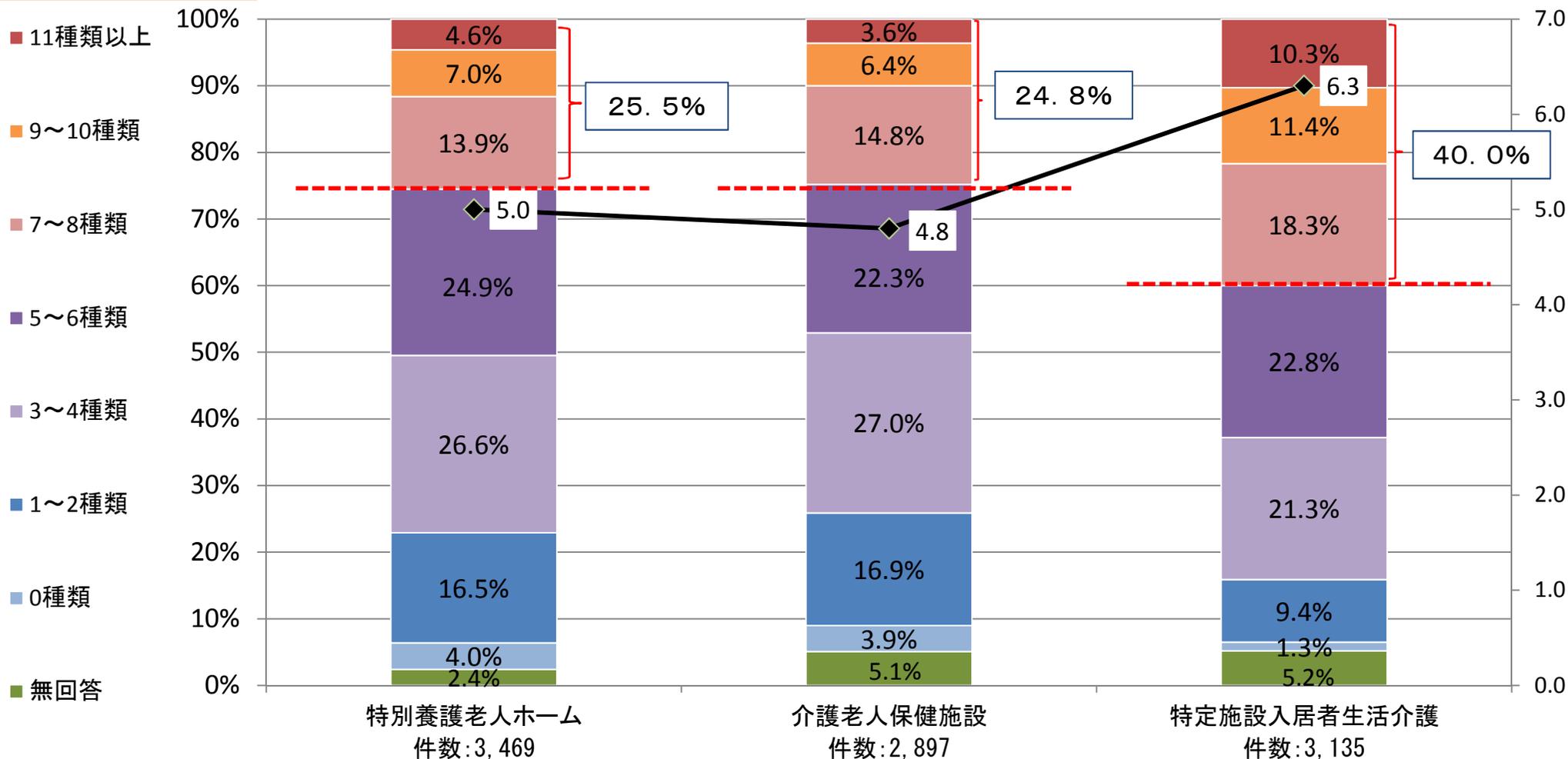
中医協 総 - 3
25.6.12

内服薬の種類

◆ 平均値 … 1人当たり内服薬の平均種類数

□ … 7種類以上の内服薬を使用している者の割合

単位:種類

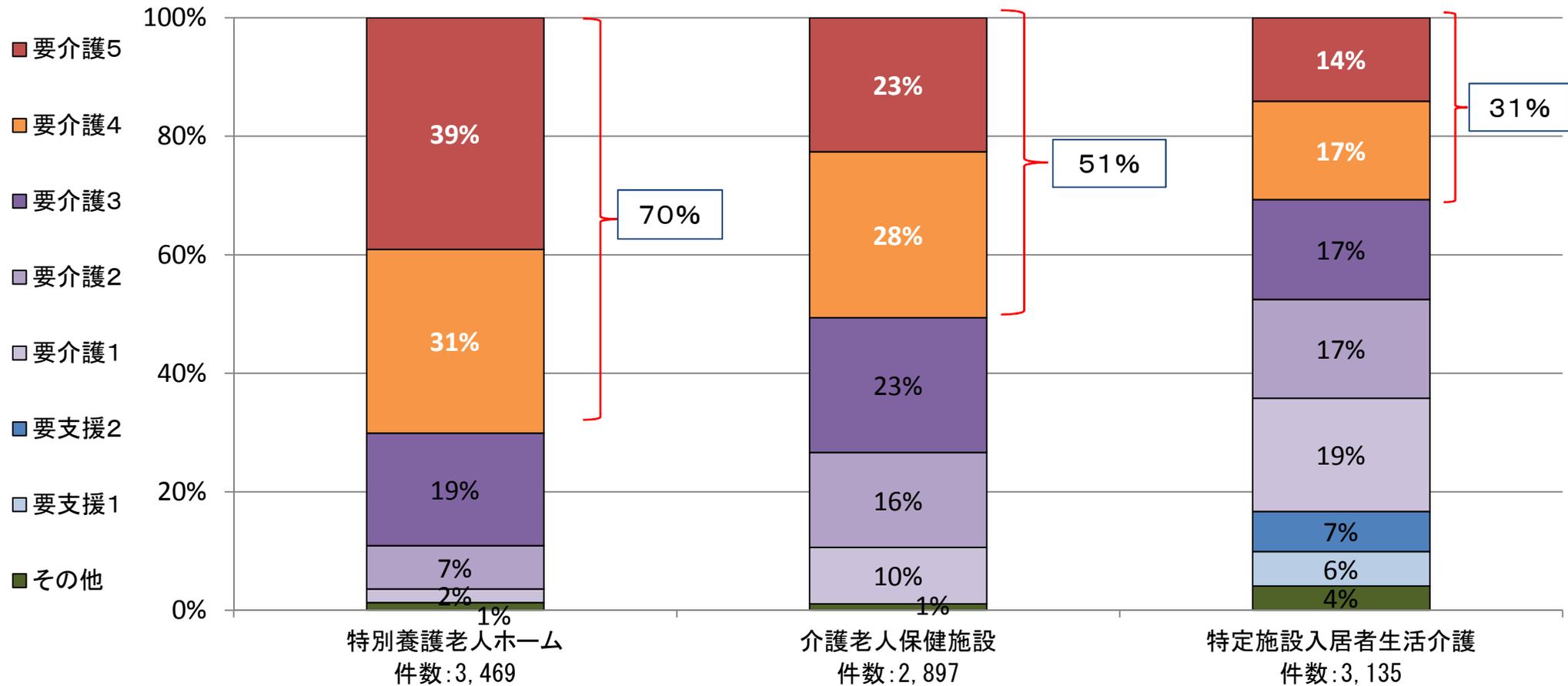


出典:平成24年度老人保健健康増進等事業「介護サービス事業所における医療職のあり方に関する調査研究事業」

○特別養護老人ホーム、介護老人保健施設においては、1種類以上の服薬を行っている入所(居)者は約9割いる。また、特定施設入居者生活介護においては、7種類以上の服薬を行っている入所(居)者が約40%おり、特養や老健と比べ、その割合は多い。

要介護度

…要介護度4・5の利用者の割合

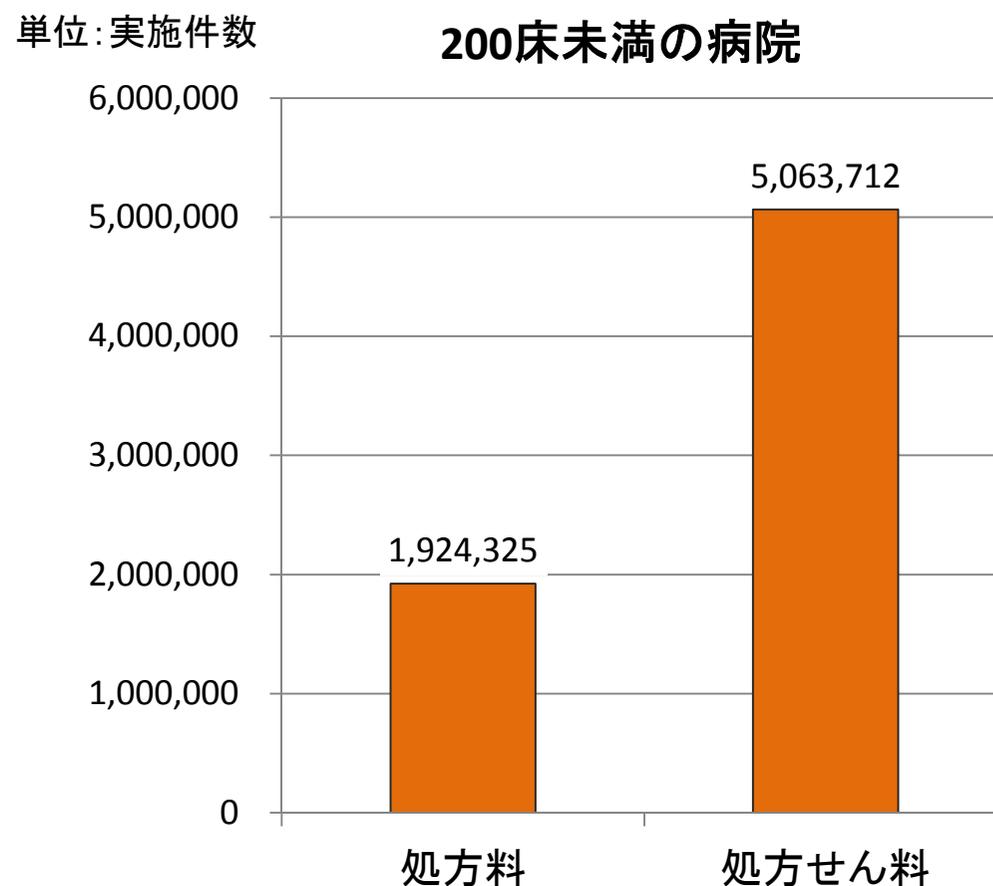
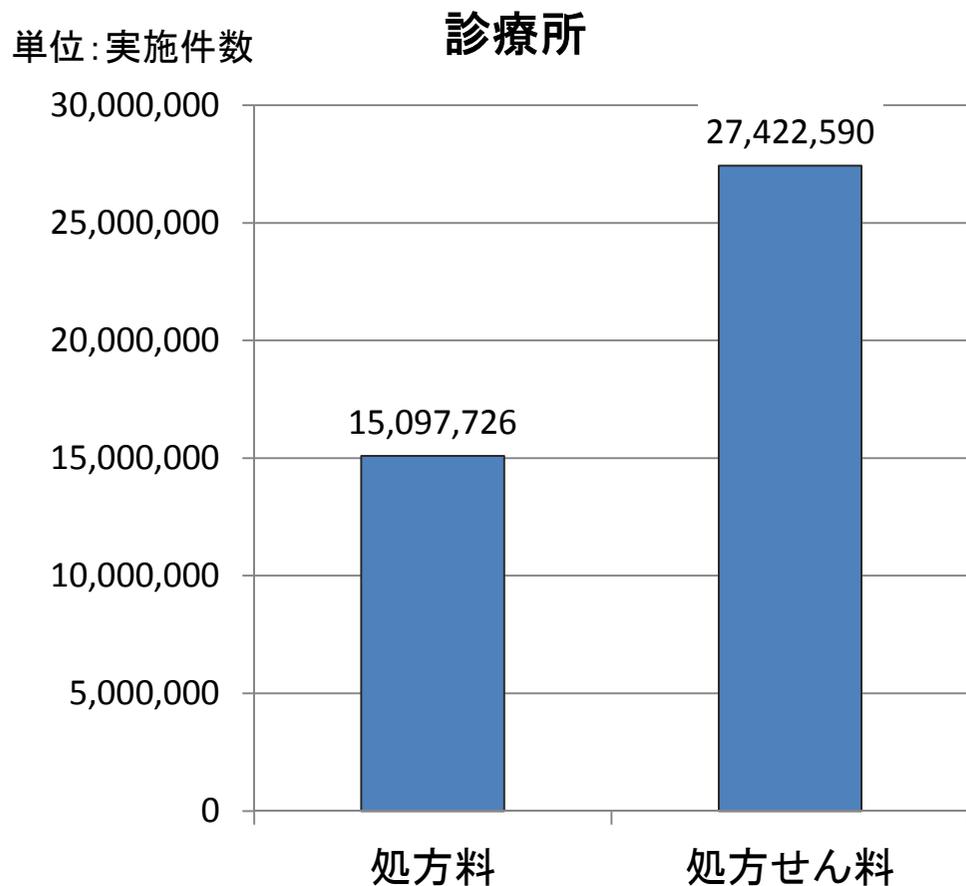


※その他: 非該当、不明及び無回答

出典: 平成24年度老人保健健康増進等事業「介護サービス事業所における医療職のあり方に関する調査研究事業」

○特別養護老人ホームでは、「要介護4・5」の利用者が7割を占めており、介護老人保健施設では「要介護4・5」の利用者が5割を占めている。一方で、特定施設入居者生活介護では「要介護4・5」の利用者が約3割である。

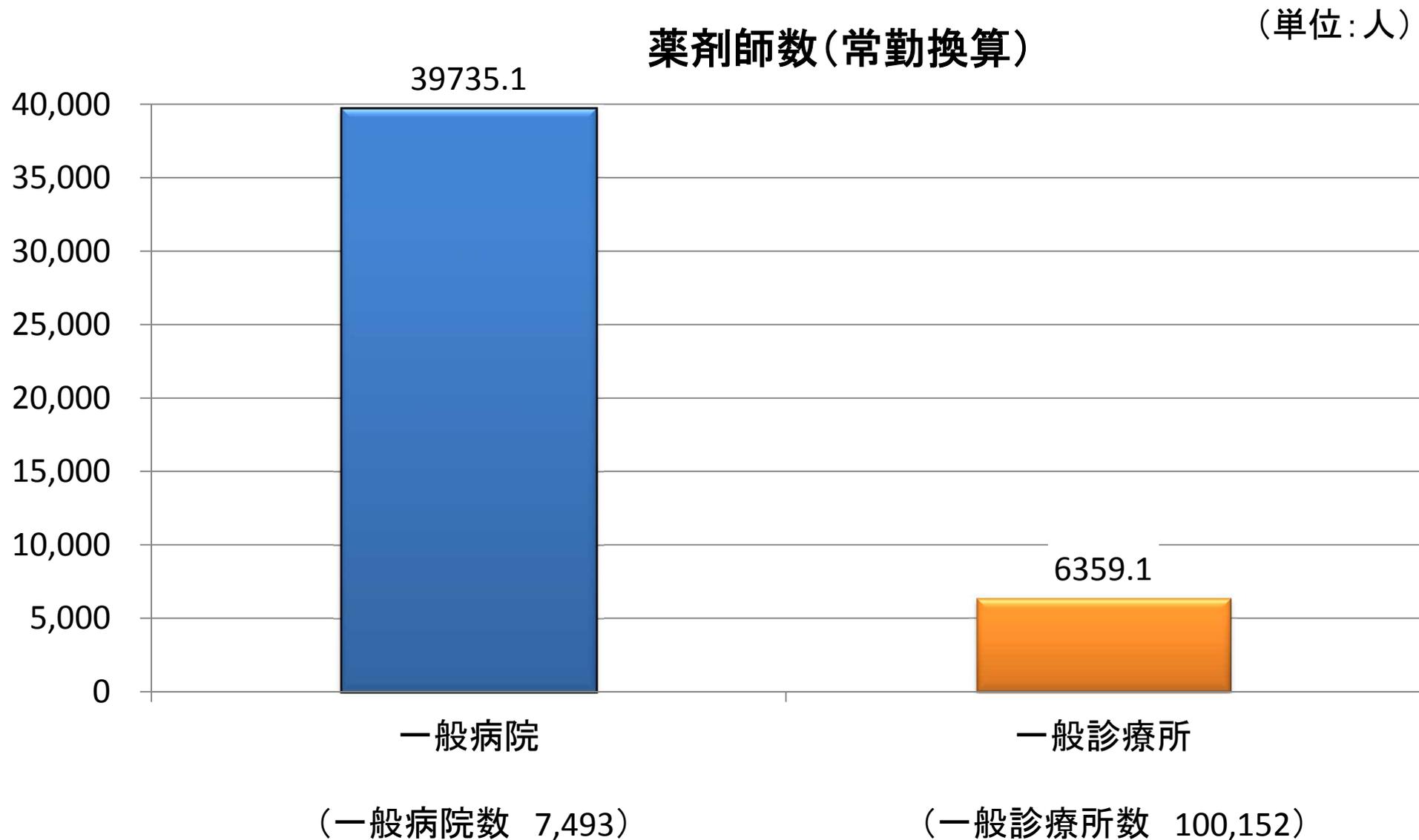
診療所及び200床未満の病院における 処方せん料、処方料の実施件数について



処方料 : 院内で処方する場合に算定

処方せん料 : 保険薬局で保険調剤を受けるために、患者に院外処方せんを交付した場合に算定

施設の常勤換算従事者数(薬剤師)について



(空白)

3. 健康管理について

市町村のがん検診の項目について

厚生労働省においては、「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」
(平成20年3月31日付け健発第0331058号厚生労働省健康局長通知)を定め、市町村
による科学的根拠に基づくがん検診を推進。

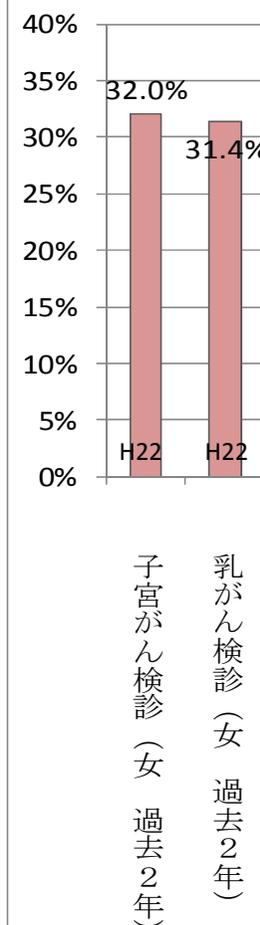
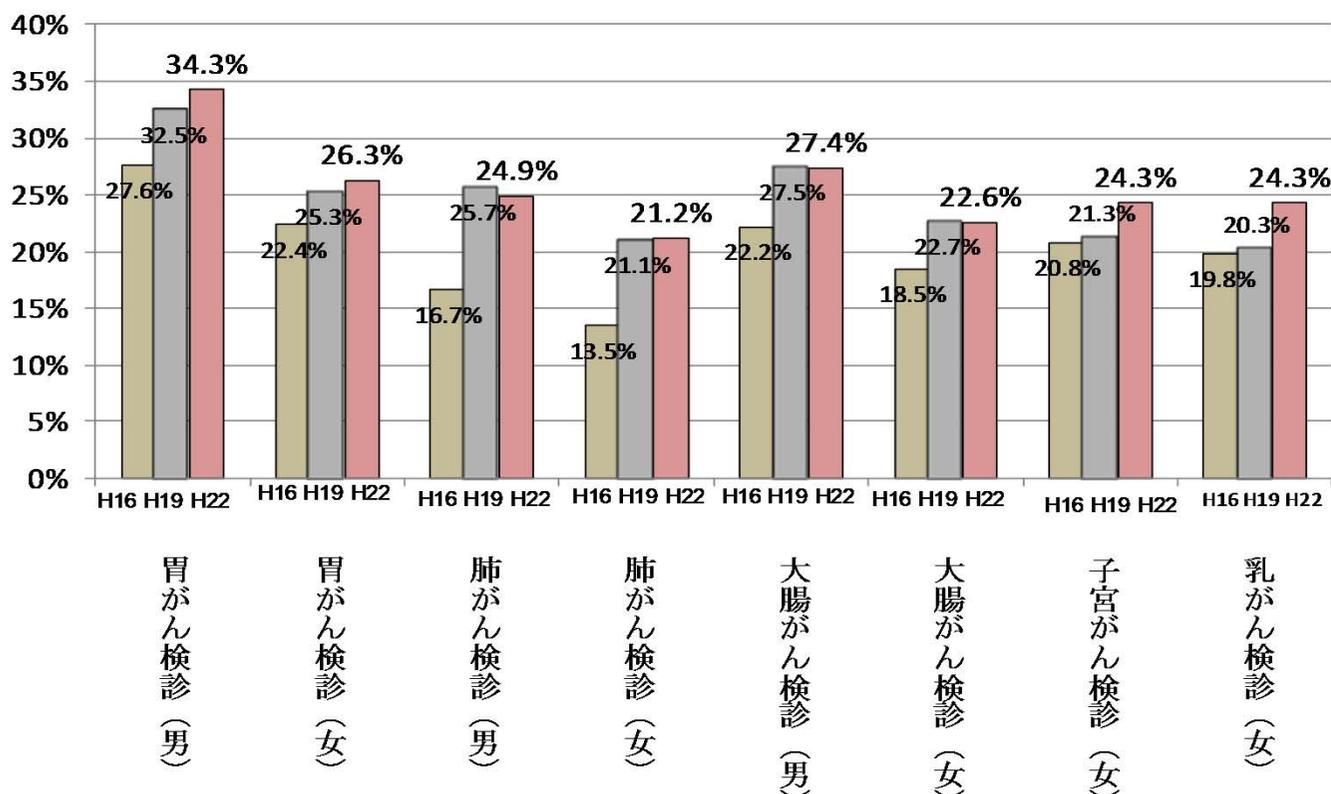
指針で定めるがん検診の内容

種類	検査項目	対象者	受診間隔
胃がん検診	問診及び胃部エックス線検査	40歳以上	年1回
子宮頸がん検診	問診、視診、子宮頸部の細胞診及び内診	20歳以上	2年に1回
肺がん検診	問診、胸部エックス線検査及び喀痰細胞診	40歳以上	年1回
乳がん検診	問診、視診、触診及び乳房エックス線検査 (マンモグラフィ)	40歳以上	2年に1回
大腸がん検診	問診及び便潜血検査	40歳以上	年1回

がん検診の受診率の推移 (国民生活基礎調査)

「がん対策推進基本計画」(平成24年6月閣議決定)では、5年以内になん検診受診率(胃・肺・大腸・乳・子宮頸)50%の達成(胃、肺、大腸は当面40%)を目標に掲げている。

(直近平成22年では、胃がん:34.3%(男性)・26.3%(女性)、肺がん:24.9%(男性)・21.2%(女性)、大腸がん:27.4%(男性)・22.6%(女性)、子宮頸がん:32.0%、乳がん:31.4%、)

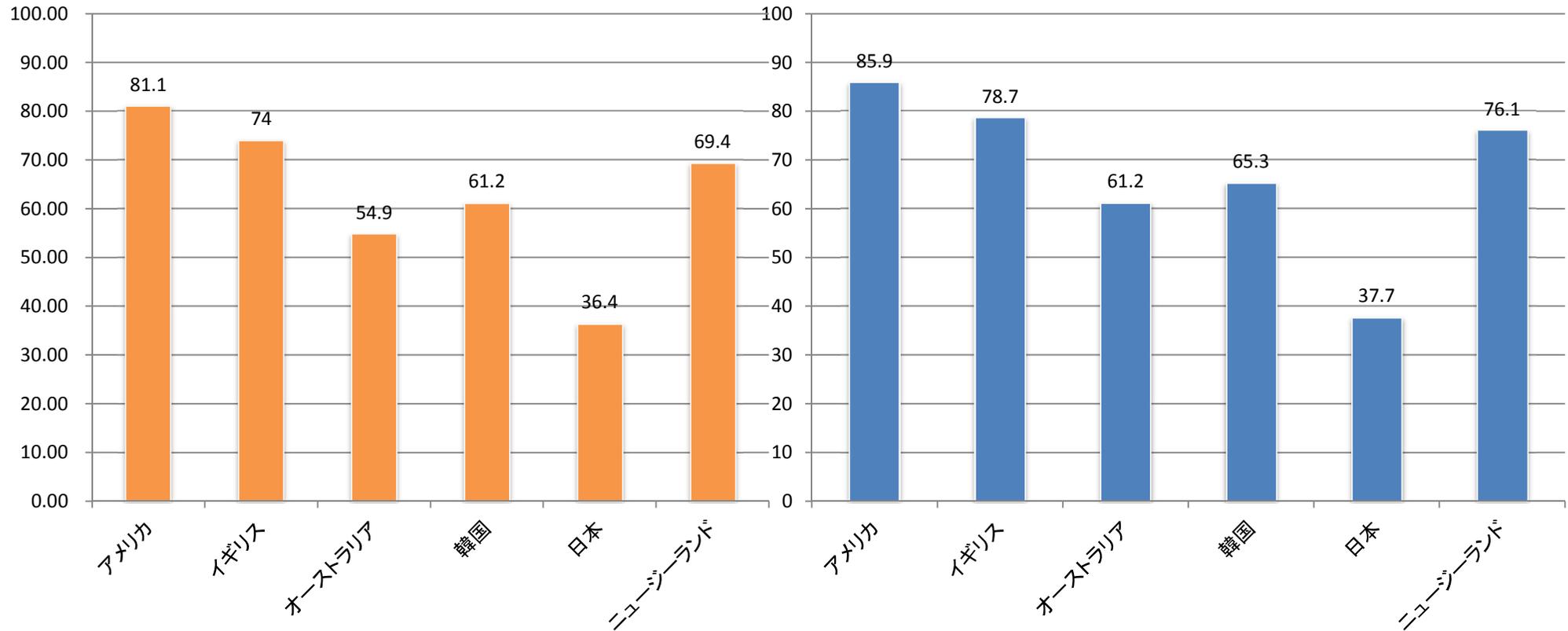


- 胃がん、肺がん、乳がん、大腸がんは40歳以上、子宮がんは20歳以上を対象。
- 健診等(健康診断、健康診査及び人間ドック)の中で受診したものも含む。

がん検診受診率の国際比較

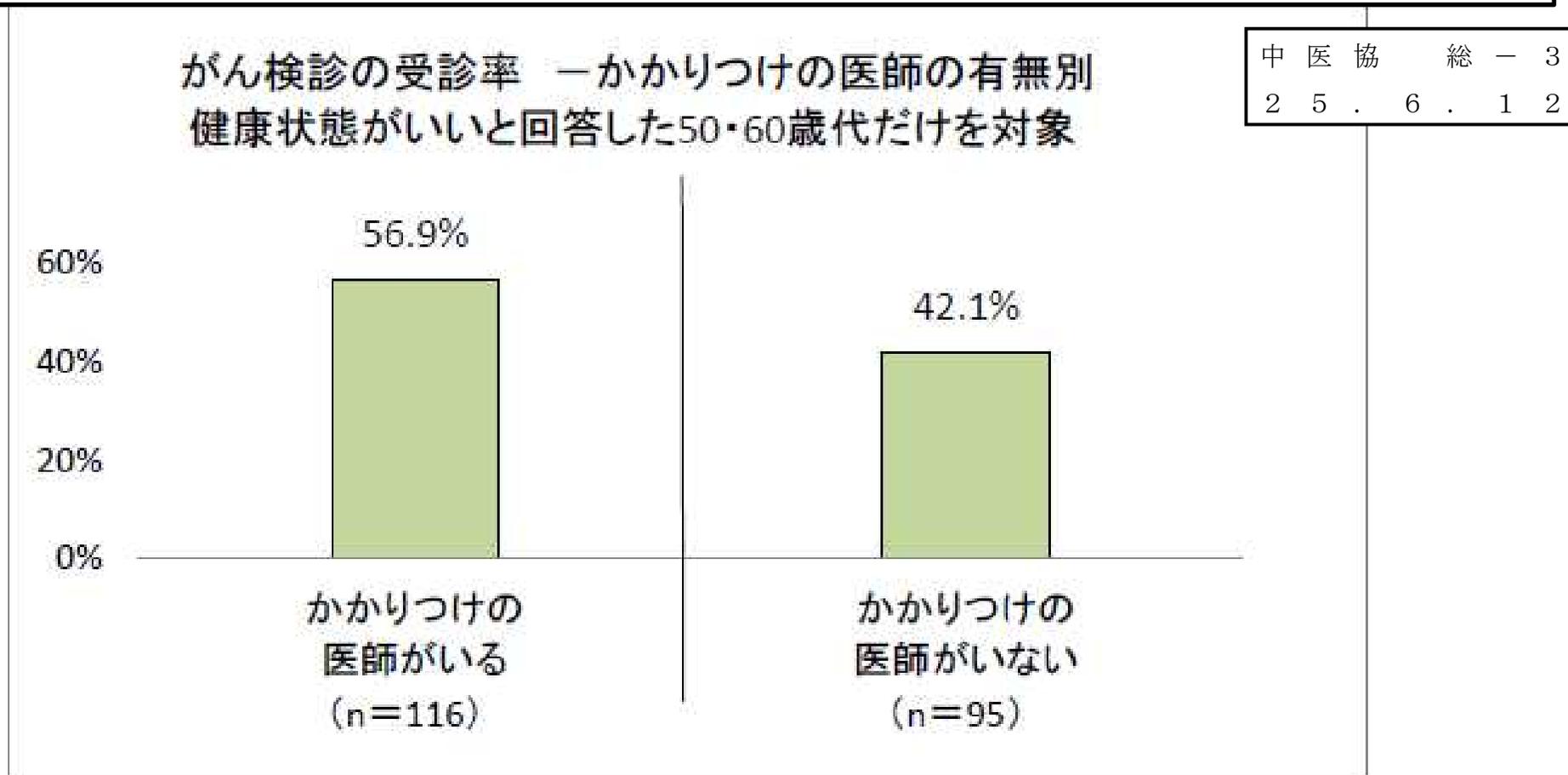
乳がん検診(50-69歳)

子宮がん検診(20-69歳)



出典: OECD Health Data 2011

かかりつけの医師とがん検診の受診率(過去1年間)－健康な50歳～60歳代



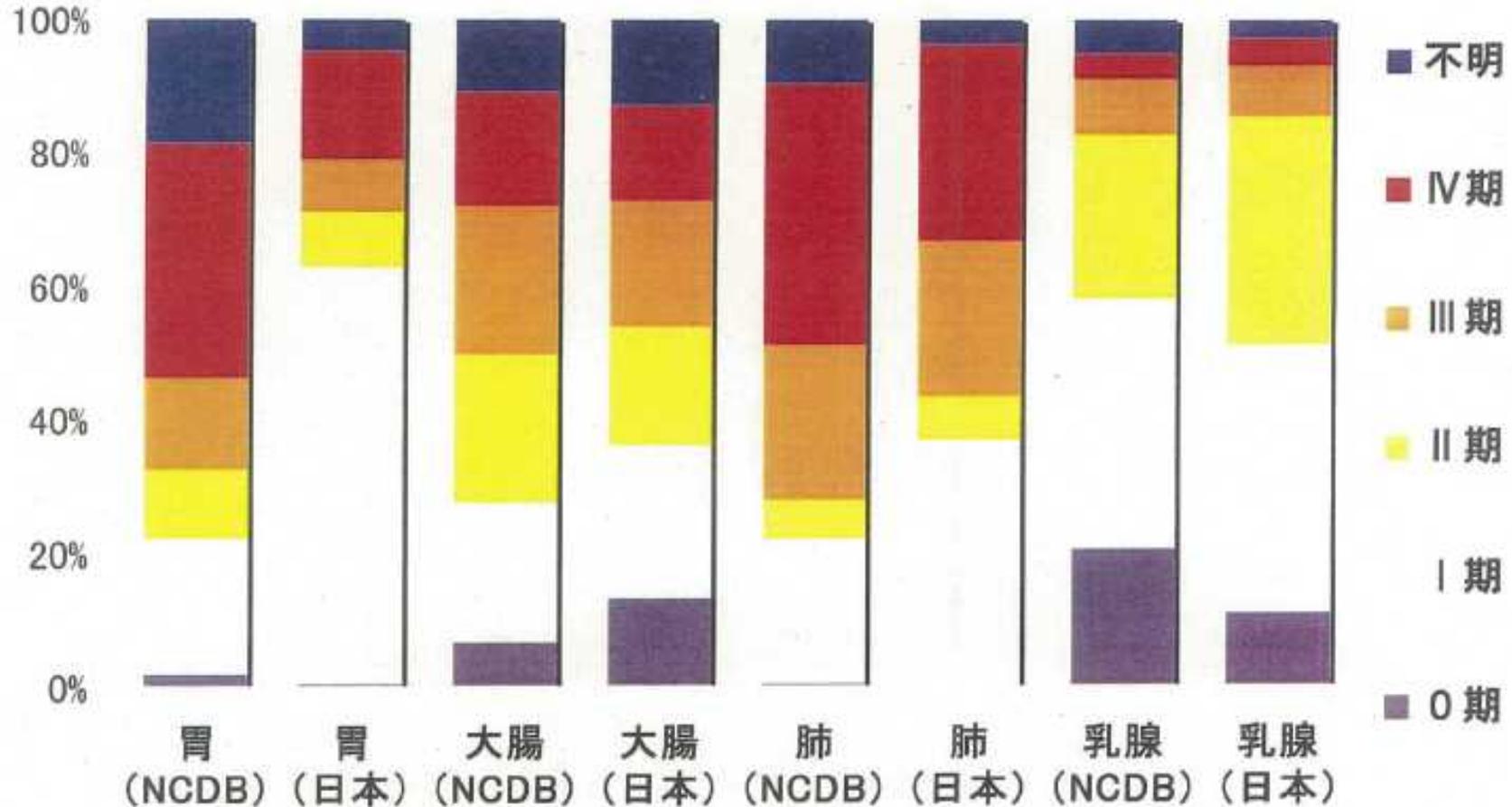
※がん検診の種類は胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮がん。

- がん検診の対象となる50歳・60歳代で、健康と回答した国民を対象にかかりつけの医師の有無によるがん検診受診率の違いがみられた。かかりつけの医師がいる場合の受診率は56.9%であったが、いない場合は42.1%であった。
- かかりつけ医がいることでがん検診を受ける割合が有意に高くなっていた。

病期分類の分布 (米国との比較・2008年データ)

1

中医協 総 - 3
25 . 6 . 12



がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2008年全国集計

Hospital Comparison Benchmark Reports(HCBR) <http://www.facs.org/cancer/ncdb/hcbr.html>

出典:第28回がん対策推進協議会参考資料

特定健康診査・特定保健指導の概要

基本的な考え方

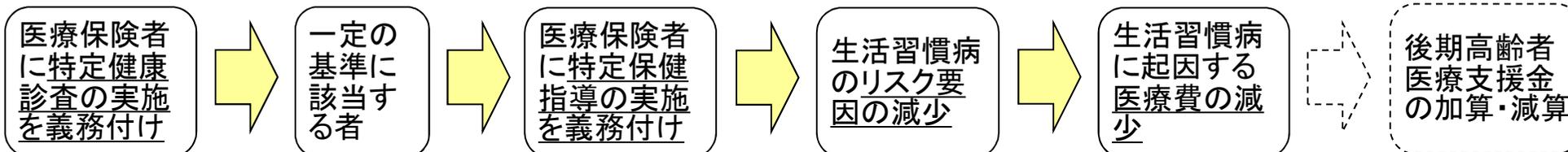
- 内臓脂肪型肥満(メタボリックシンドローム)に着目した健診及び保健指導を医療保険者に実施を義務づけており、生活習慣病の予防及び医療費の適正化を目指す。

主な内容

- 医療保険者は、40歳以上74歳以下の被保険者・被扶養者に対して特定健診を実施。
- 健診の結果、一定の基準に当てはまる者に対して特定保健指導を実施。
【一定の基準】：腹囲が基準以上（男性85cm、女性90cm）でかつ、血糖・血圧・脂質の検査値が基準に当てはまる者（リスクの程度によって指導内容が変化（喫煙者は指導レベル上昇））
- 平成25～29年度における全国目標
 - ・特定健康診査の実施率 70%【29年度の目標値】
 - ・特定保健指導の実施率 45%【29年度の目標値】
 - ・メタボリックシンドロームの該当者・予備群の減少率 25%（20年度比）【29年度の目標値】
- 平成25年度より、医療保険者ごとの達成状況に応じ、後期高齢者支援金の加算・減算を行う。

(参考)特定健診・保健指導の実績

	20年度	21年度	22年度	23年度(速報値)
特定健診の実施率	38.9%	41.3%	43.2%	45.0%
特定保健指導実施率	7.7%	12.3%	13.1%	15.9%



特定健康診査

<p>対象者</p>	<p>実施年度中に40-75歳に達する加入者(被保険者・被扶養者) 実施年度を通じて加入している(年度途中に加入・脱退がない)者 除外規定(妊産婦・刑務所服役中・長期入院・海外在住等)に該当しない者</p> <p>※年度途中に75歳に達する加入者は、75歳に到達するまでの間が対象</p>
<p>基本的な 健診の 項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 質問票(服薬歴、喫煙歴 等) ○ 身体計測(身長、体重、BMI、腹囲) ○ 理学的検査(身体診察) ○ 血圧測定 ○ 血液検査 <ul style="list-style-type: none"> ・ 脂質検査(中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール) ・ 血糖検査(空腹時血糖又はHbA1c) 注)摂食時はHbA1c ・ 肝機能検査(AST、ALT、γ-GT) ○ 検尿(尿糖、尿蛋白)
<p>詳細な 健診の 項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 心電図検査 ○ 眼底検査 ○ 貧血検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値) <p>注)一定の基準の下、医師が必要と認めた場合に実施</p>



特定健診・特定保健指導の実施状況(保険者別年次推移)

●特定健康診査の保険者種類別の実施率

	全 体	市町村 国保	国保組合	全国健康 保険協会	船員保険	組合健保	共済組合
平成23年度 (速報値)	45.0%	32.7%	41.1%	37.4%	35.4%	69.7%	73.0%
平成22年度 (確報値)	43.2%	32.0%	38.6%	34.5%	34.7%	67.3%	70.9%
平成21年度 (確報値)	41.3%	31.4%	36.1%	31.3%	32.1%	65.0%	68.1%
平成20年度 (確報値)	38.9%	30.9%	31.8%	30.1%	22.8%	59.5%	59.9%

●特定保健指導の保険者種類別の実施率

	全 体	市町村 国保	国保組合	全国健康 保険協会	船員保険	組合健保	共済組合
平成23年度 (速報値)	15.9%	21.7%	8.7%	11.3%	6.6%	17.1%	12.6%
平成22年度 (確報値)	13.1%	19.3%	7.7%	7.4%	6.3%	14.5%	8.7%
平成21年度 (確報値)	12.3%	19.5%	5.5%	7.3%	5.8%	12.2%	7.9%
平成20年度 (確定値)	7.7%	14.1%	2.4%	3.1%	6.6%	6.8%	4.2%

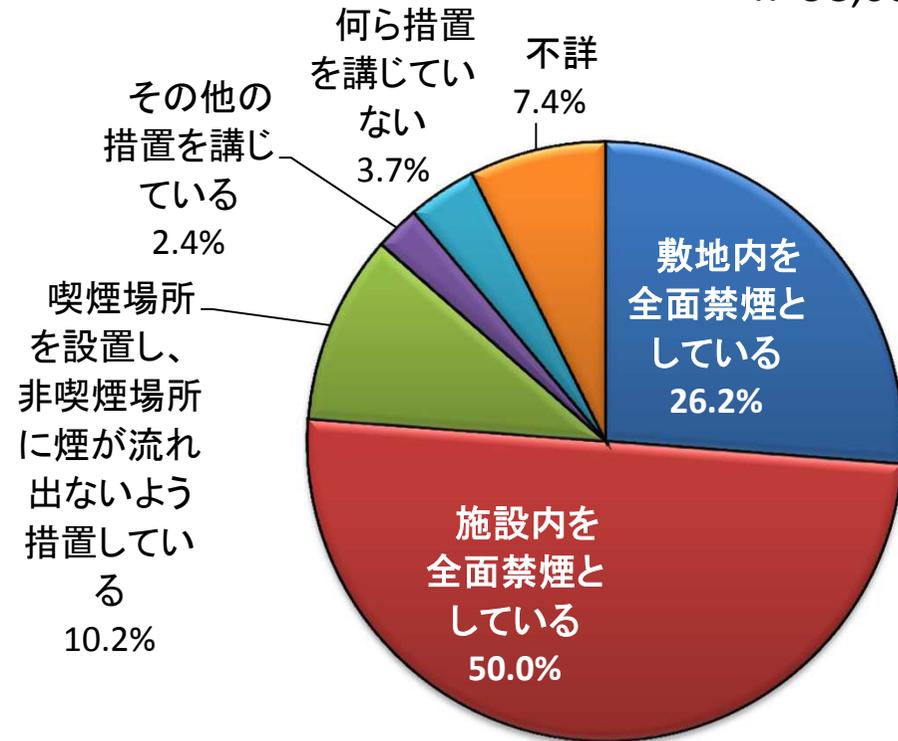
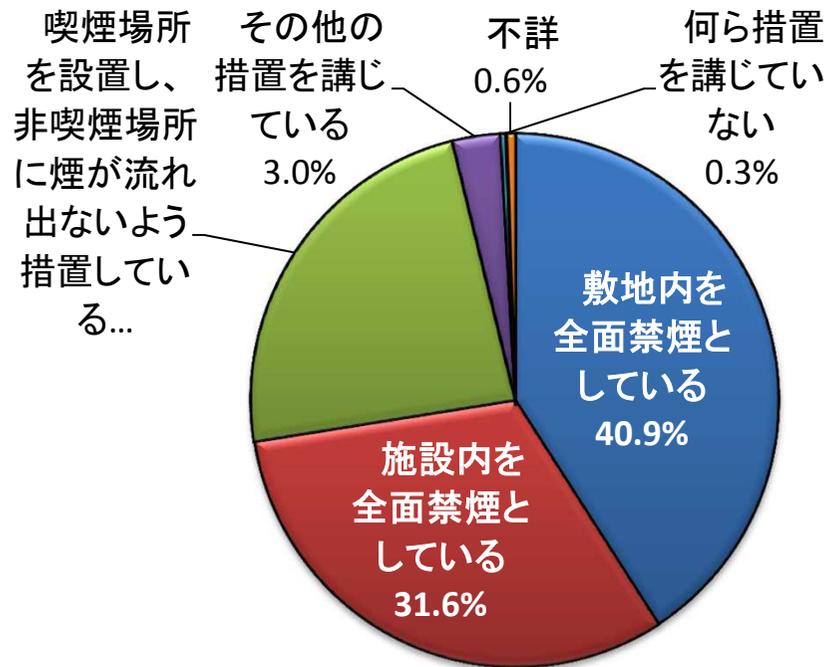
受動喫煙防止対策の状況

中医協 総 - 3
25.6.12

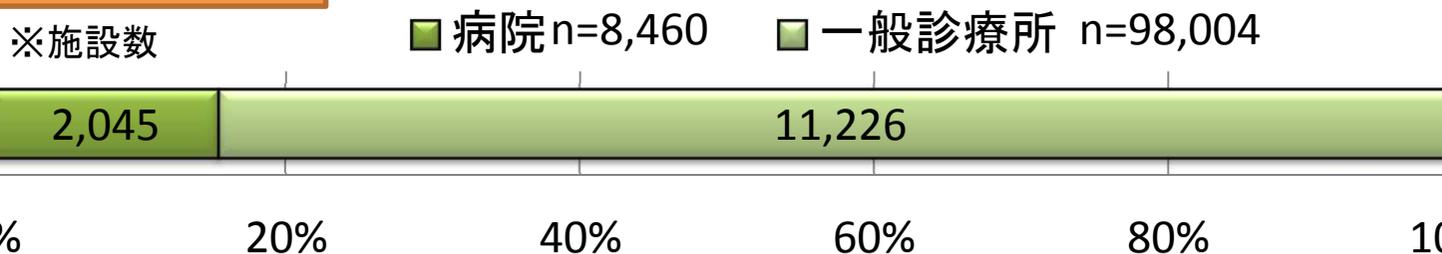
平成23(2011)年10月1日現在

＜一般病院＞ n=8,460

＜診療所＞ n=98,004



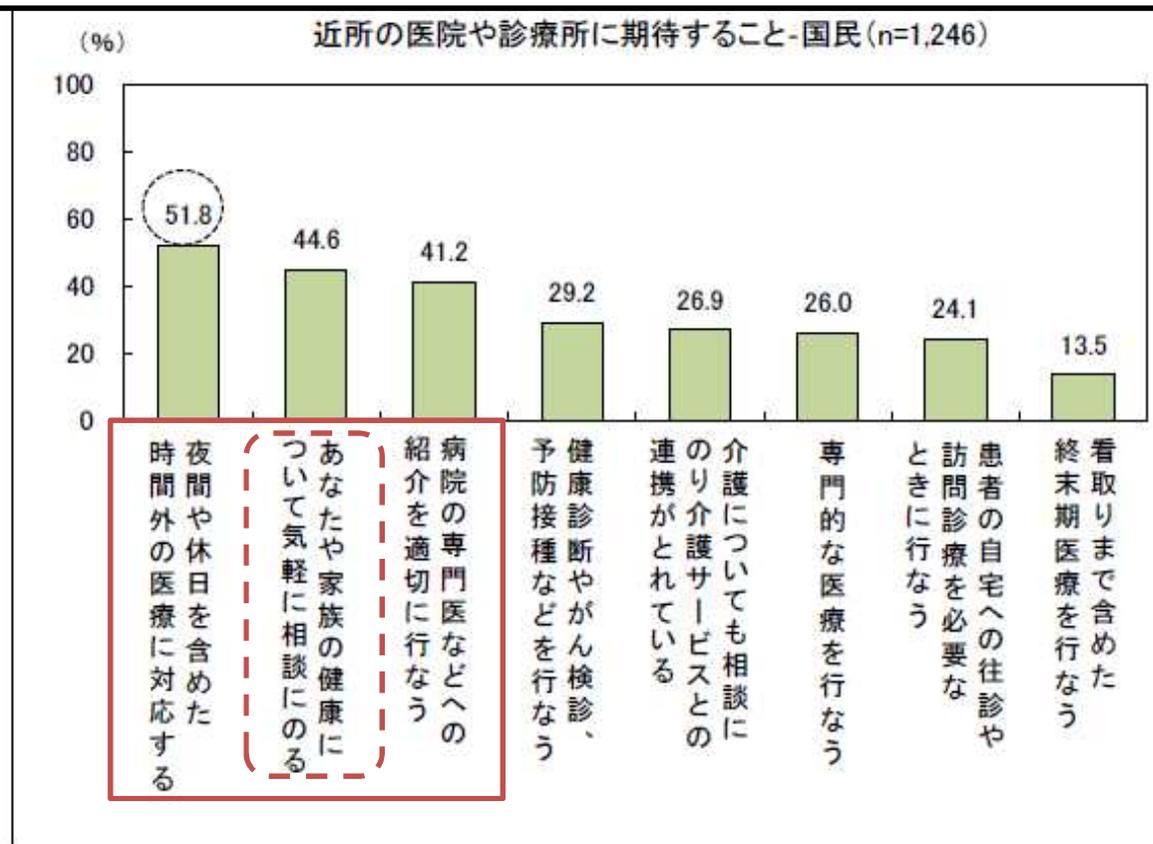
禁煙外来の設置の状況



注: 宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏及び福島県の全域を除いた数値である

出典: 医療施設調査(平成23年)32

近所の診療所に期待すること(複数回答)(日常的な病気の診療以外)



中医協 総 - 3
25 . 6 . 12

(診療所への期待)

- 国民が近所の診療所に期待することを8項目の中から複数回答で求めたところ、最も割合が高かったのは「夜間や休日を含めた時間外の医療に対応する」(51.8%)であった。続いて「あなたや家族の健康について気軽に相談にのる」(44.6%)、「病院の専門医などへの紹介を適切に行う」(41.2%)であった。
- 身近な診療所に対して時間外の医療を望む国民のニーズが高いことが示されている。

(空白)

4. 介護保険制度の理解と連携について

今後の介護保険をとりまく状況について

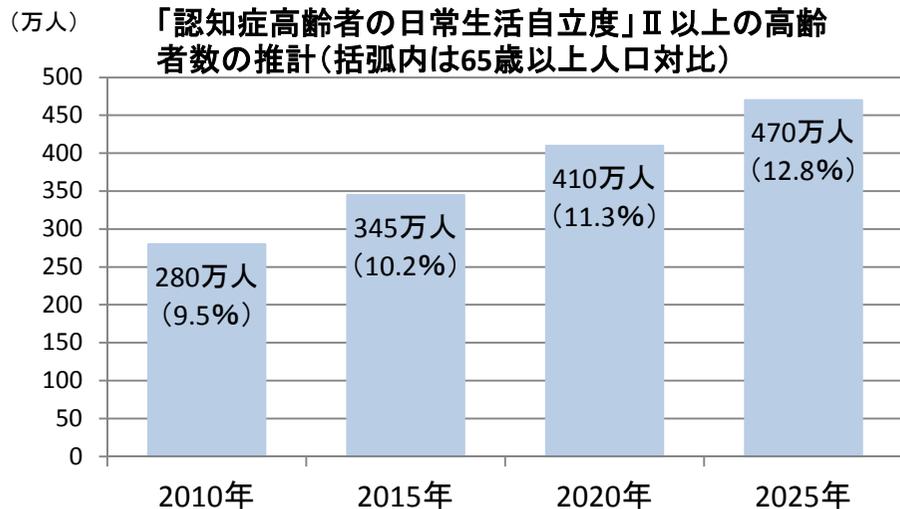
出典：介護保険部会（平成25年5月15日）資料

中 医 協 総 一 3
2 5 . 6 . 1 2

① 65歳以上の高齢者数は、2025年には3,657万人となり、2042年にはピークを迎える予測(3,878万人)。また、75歳以上高齢者の全人口に占める割合は増加していき、2055年には、25%を超える見込み。

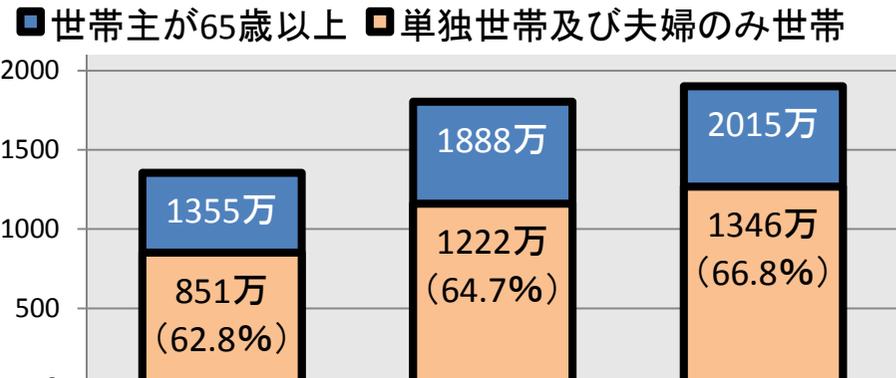
	2012年8月	2015年	2025年	2055年
65歳以上高齢者人口(割合)	3,058万人(24.0%)	3,395万人(26.8%)	3,657万人(30.3%)	3,626万人(39.4%)
75歳以上高齢者人口(割合)	1,511万人(11.8%)	1,646万人(13.0%)	2,179万人(18.1%)	2,401万人(26.1%)

② 65歳以上高齢者のうち、「認知症高齢者の日常生活自立度」Ⅱ以上の高齢者が増加していく。



③ 世帯主が65歳以上の世帯のうち、単独世帯や夫婦のみの世帯が増加していく

高齢世帯の推計
(括弧内は高齢世帯のうち単独世帯及び夫婦のみ世帯の割合)



平成17年(2005年) 平成27年(2015年) 平成37年(2025年)

出典：国立社会保障・人口問題研究所「日本の世帯数の将来推計(全国推計)」2013(平成25)年1月推計

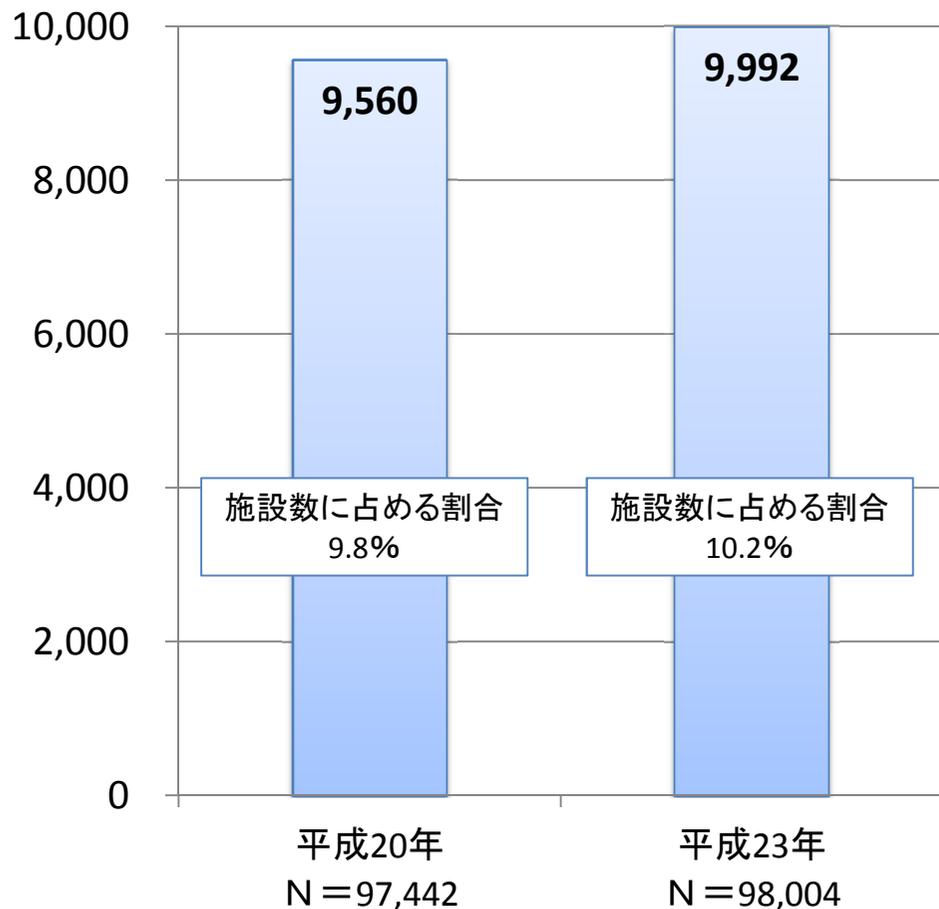
④ 75歳以上人口は、都市部では急速に増加し、もともと高齢者人口の多い地方でも緩やかに増加する。各地域の高齢化の状況は異なるため、各地域の特性に応じた対応が必要。

	埼玉県	千葉県	神奈川県	大阪府	愛知県	東京都	~	鹿児島県	島根県	山形県	全国
2010年 <>は割合	58.9万人 <8.2%>	56.3万人 <9.1%>	79.4万人 <8.8%>	84.3万人 <9.5%>	66.0万人 <8.9%>	123.4万人 <9.4%>		25.4万人 <14.9%>	11.9万人 <16.6%>	18.1万人 <15.5%>	1419.4万人 <11.1%>
2025年 <>は割合 ()は倍率	117.7万人 <16.8%> (2.00倍)	108.2万人 <18.1%> (1.92倍)	148.5万人 <16.5%> (1.87倍)	152.8万人 <18.2%> (1.81倍)	116.6万人 <15.9%> (1.77倍)	197.7万人 <15.0%> (1.60倍)		29.5万人 <19.4%> (1.16倍)	13.7万人 <22.1%> (1.15倍)	20.7万人 <20.6%> (1.15倍)	2178.6万人 <18.1%> (1.53倍)

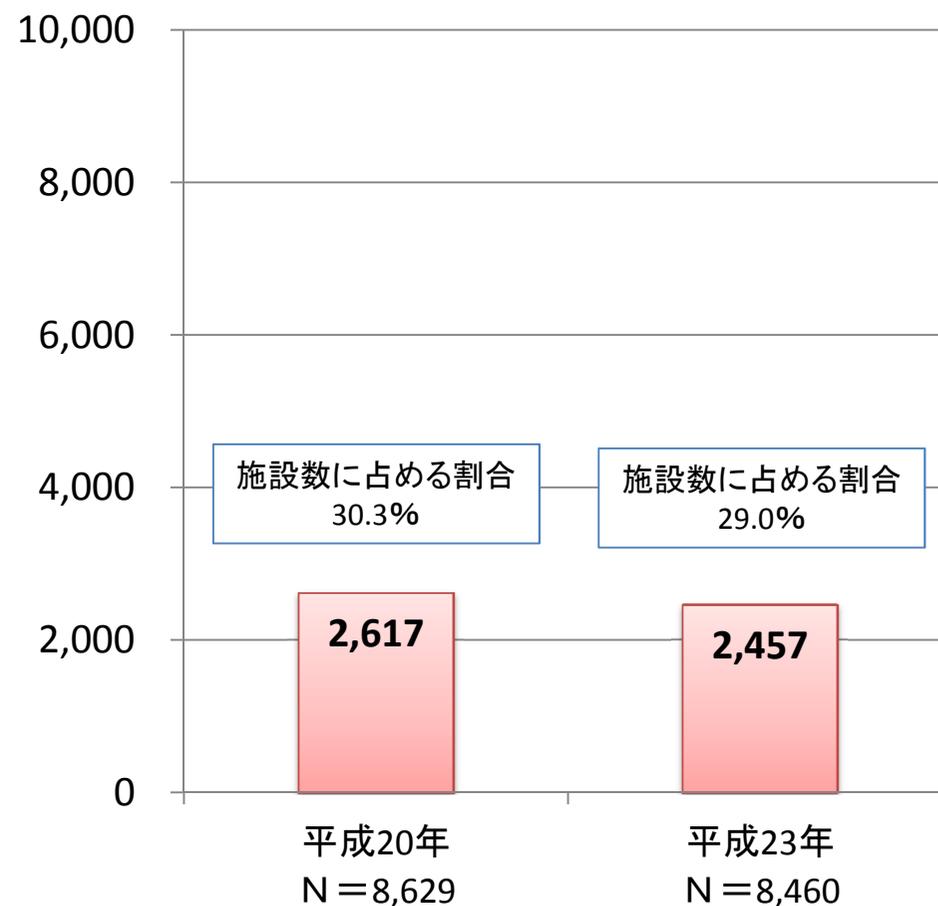
病院・一般診療所が行う介護保険による在宅サービスの実施状況

中 医 協 総 ー 3
2 5 . 6 . 1 2

介護保険による在宅サービスを実施している
一般診療所の数



介護保険による在宅サービスを実施している
病院の数



注: 介護保険による在宅サービス: 居宅療養管理指導(介護予防サービス含む)、訪問看護(介護予防サービス含む)、訪問リハビリテーション(介護予防サービス含む)

注: 宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏及び福島県の全域を除いた数値である

出典: 平成23年医療施設調査より

介護保険制度における要介護認定制度について

趣旨

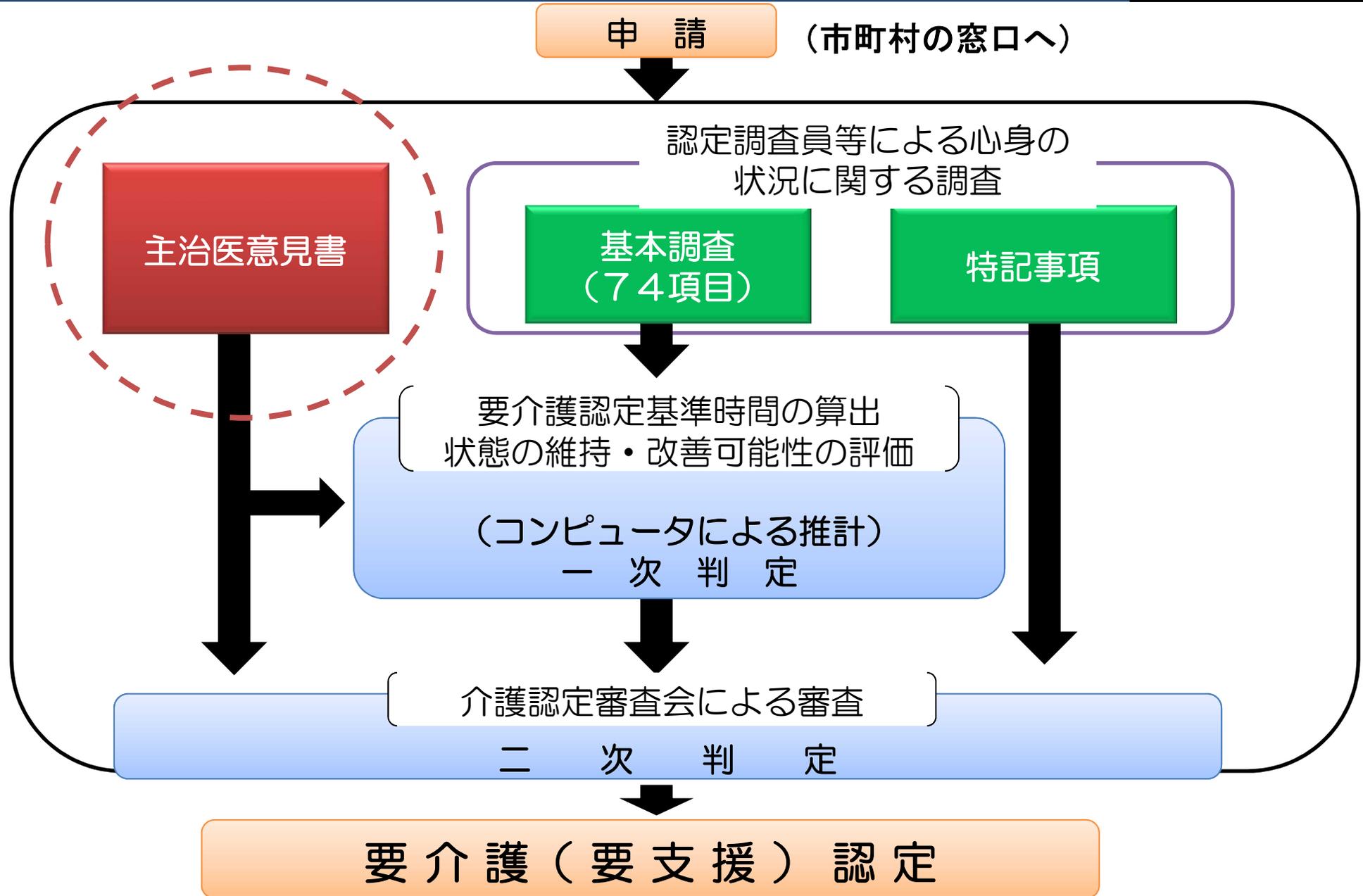
- 介護保険制度では、寝たきりや認知症等で常時介護を必要とする状態(要介護状態)になった場合や、家事や身支度等の日常生活に支援が必要であり、特に介護予防サービスが効果的な状態(要支援状態)になった場合に、介護の必要度合いに応じた介護サービスを受けることができる。
- この要介護状態や要支援状態にあるかどうかの程度判定を行うのが要介護認定(要支援認定を含む。以下同じ。)であり、介護の必要量を全国一律の基準に基づき、客観的に判定する仕組み。

要介護認定の流れ

- 要介護認定は、まず、市町村の認定調査員による心身の状況調査(認定調査)及び主治医意見書に基づくコンピュータ判定を行う。(一次判定)
- 次に保健・医療・福祉の学識経験者により構成される介護認定審査会により、一次判定結果、主治医意見書等に基づき審査判定を行う。(二次判定)
- この結果に基づき、市町村が申請者についての要介護認定を行う。

要介護認定の流れ

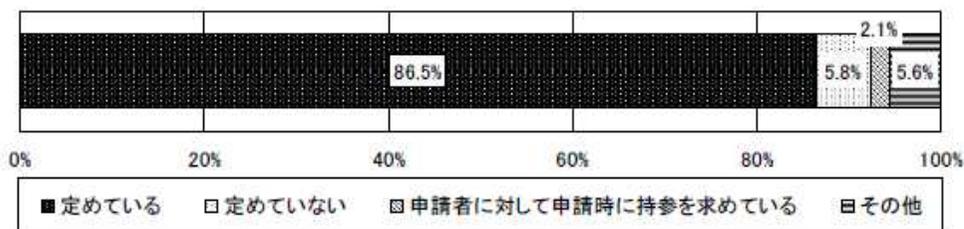
中医協 総 - 3
25 . 6 . 12



要介護認定に係る主治医意見書の業務について <全国の自治体を対象に調査>

中医協 総 - 3
 25.6.12

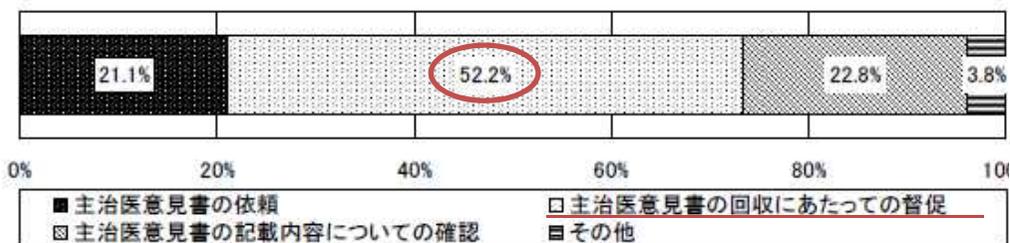
1. 主治医意見書の提出期限(n=1,169)



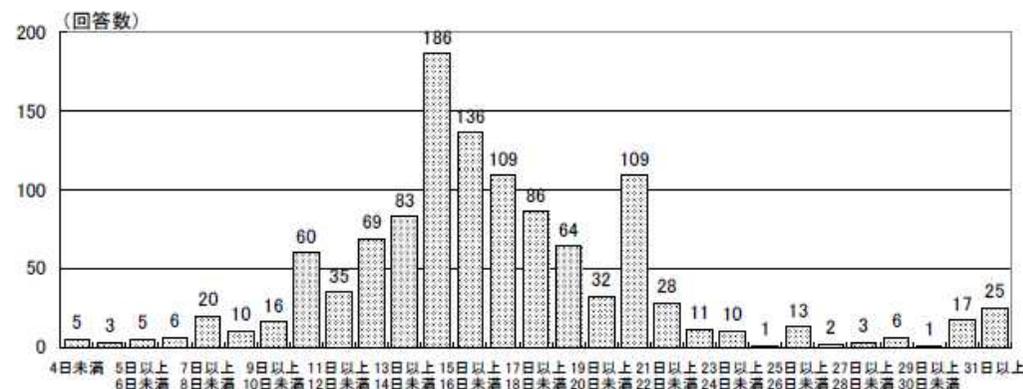
2. 期限内に提出される主治医意見書の割合(n=1,169)



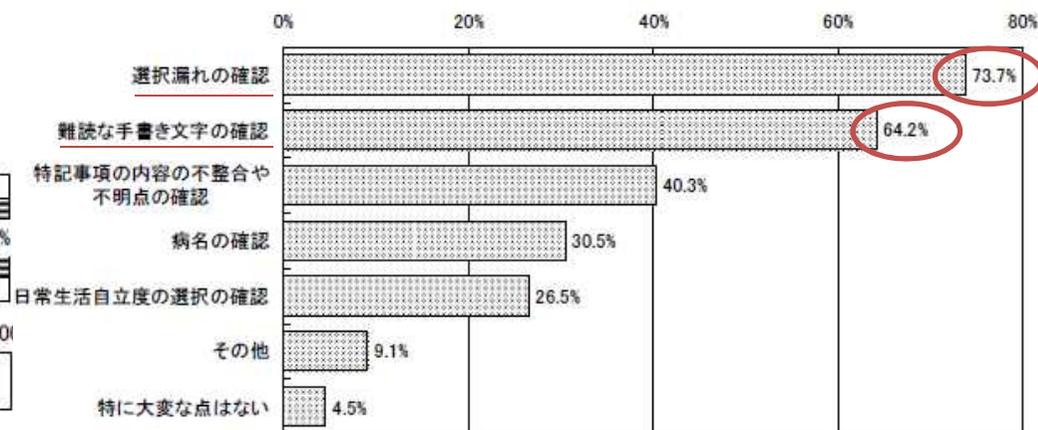
3. 主治医意見書に係るもっとも負担の大きい業務(n=1,169)



4. 主治医意見書の平均回収日数(n=1,151)



5. 主治医意見書の内容確認で負担の大きい作業 複数回答(n=1,169)



分類	発送数	回答数	回答率
市区町村	1,569	1,093	69.7%
政令指定都市	19(189)	16(112)	84.2%
広域行政事務組合	143	112	78.3%
全体	1,731(1,901)	1,221(1,293)	70.5%(68.0%)

出典：平成23年度 老人保健事業推進費等補助金 老人保健健康増進等事業
 「要介護認定における事務負担の軽減に関する調査研究事業 報告書(平成24年3月)」

※()内は政令指定都市行政区の発送数・回答数も含めた数

介護保険法における指定居宅サービス事業者の特例について

指定居宅サービス事業所の特例(見なし指定)・・・介護保険法 第71条の要約

病院等について、健康保険法第63条第3項第一号の規定による保険医療機関又は保険薬局の指定があったとき(同法第69条の規定により同号の指定があったものと見なされたときも含む)は、その指定の時に、当該病院等の開設者について、当該病院等により行われる居宅サービス(病院又は診療所にあつては、居宅療養管理指導、訪問看護、訪問リハビリテーション及び通所リハビリテーションに限り、薬局にあつては居宅療養管理指導に限る)の指定があったものとみなす。

(参考)

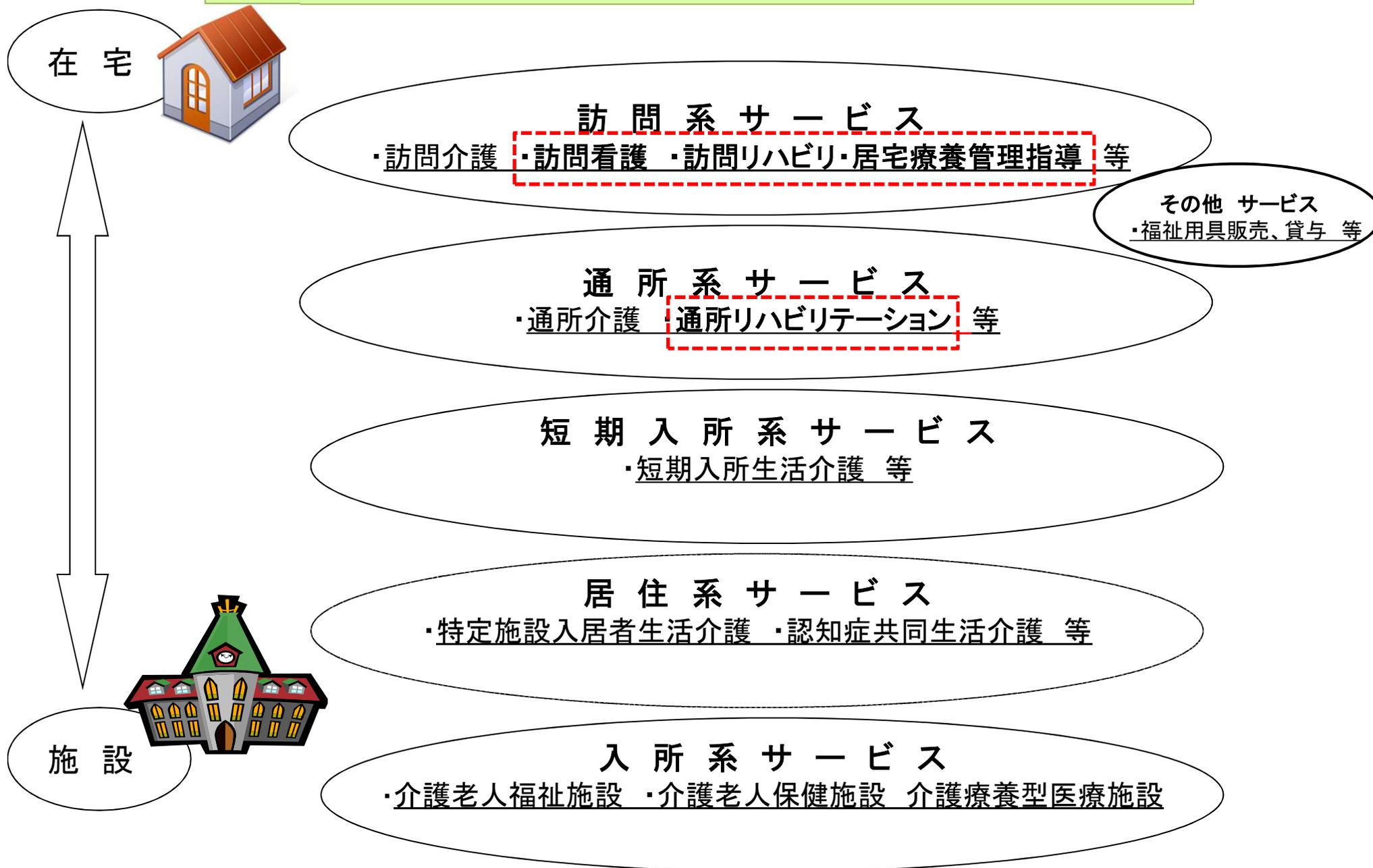
○医療法人が行う介護保険サービス種類別の請求事業所数

居宅療養管理指導を提供している事業所数	5,652事業所
訪問看護を提供している事業所数	3,333事業所
訪問リハビリテーションを提供している事業所数	2,459事業所
通所リハビリテーションを提供している事業所数	5,373事業所

○病院・診療所が行う介護保険サービス種類別の請求事業所数

訪問看護を提供している事業所数	1,744事業所
訪問リハビリテーションを提供している事業所数	3,006事業所
通所リハビリテーションを提供している事業所数	3,501事業所

(参考)介護保険サービスの体系



居宅療養管理指導について

「居宅療養管理指導」

居宅要介護者について、病院、診療所又は薬局の**医師**、歯科医師、薬剤師その他厚生労働省令で定める者により行われる**療養上の管理及び指導**であって、厚生労働省令で定めるものをいう。

算定要件の概要(医師が行う場合):

在宅の利用者であって通院が困難なものに対して、当該指定**居宅療養管理指導事業所の医師が**、当該利用者の**居宅を訪問して行う計画的かつ継続的な医学的管理に基づき、介護支援専門員に対する居宅サービス計画の策定などに必要な情報提供並びに利用者またはその家族などに対する居宅サービスを利用する上での留意点、介護方法等についての指導及び助言**を行った場合に、1月に2回を限度として算定する。

○ケアマネージャーに対する情報提供の方法

ケアプランの策定等に必要な情報提供は、サービス担当者会議への参加により行うことを基本とする(必ずしも文書等による必要はない)

当該会議への参加が困難な場合やサービス担当者会議が開催されない場合等においては、下記の「情報提供すべき事項」について、原則として文書等(メール・FAX等でも可)により、ケアマネージャーに対して情報提供を行うことで足りることとする。

なお、サービス担当者会議等への参加により情報提供を行った場合については、その情報提供の要点を記載すること。当該記載については、医療保険の診療録に記載することは差し支えないが、下線又は枠で囲う等により、他の記載と区別できるようにすること。また文書等により情報提供を行った場合については、当該文書等の写しを診療録に添付する等により保存すること。

(情報提供すべき事項)

・基本情報(医療機関名、住所、連絡先、医師名、利用者氏名、生年月日、性別等)、利用者の病状、経過等、介護サービスを利用する上での留意点、介護方法等、利用者の日常生活上の留意事項

○利用者・家族等に対する指導又は助言の方法

介護サービスを利用する上での留意点、介護方法等に関する指導又は助言は、文書等の交付により行うよう努めること

なお口頭により指導又は助言を行った場合については、その要点を記録すること。当該記載については、医療保険の診療録に記載することとしても良いが、下線又は枠で囲う等により、他の記載と区別できるようにすること。

また文書等により指導又は助言を行った場合については、当該文書等の写しを診療録に添付するなどにより保存すること。

介護サービスを実施していない理由

・短期入所療養介護を実施していないと回答した施設について、有床診療所の理由を見ると、病院や介護老人保健施設と比べ、「指定申請手続きが煩雑だから」「施設基準が満たせないから」「入院で対応できるので必要性を感じないから」「ケアプランに組み込まなければならず、利用しにくいから」「採算が取れないから」が高く、小規模の医療機関では手続きの煩雑さ等の理由が高くなる傾向がみられた。

短期入所療養介護を実施していない理由（複数回答）

	合計	病院	有床診療所	介護老人保健施設
施設数	246 件	109 件	123 件	14 件
<u>指定申請手続きが煩雑だから</u>	8.9 %	4.6 %	<u>13.8 %</u>	0.0 %
<u>設備基準が満たせないから</u> (一人当たり病室床面積 6.4 m ² 、食堂等)	15.0 %	2.8 %	<u>26.0 %</u>	14.3 %
空床が少なく、受け入れができないから	34.6 %	43.1 %	25.2 %	50.0 %
<u>入院で対応できるので必要性を感じないから</u>	35.8 %	43.1 %	<u>31.7 %</u>	14.3 %
<u>ケアプランに組み込まなければならず、</u> <u>利用しにくいから</u>	7.7 %	5.5 %	<u>9.8 %</u>	7.1 %
<u>採算が取れないから</u>	14.2 %	12.8 %	<u>15.4 %</u>	14.3 %
併設施設もしくは同一法人内で既に実施しているから	13.0 %	22.0 %	4.9 %	14.3 %
その他	19.5 %	14.7 %	24.4 %	14.3 %
無回答	1.6 %	0.9 %	0.8 %	14.3 %

調査対象：短期入所療養介護の実施の有無に関わらず、全国の療養病床を有する病院1,000施設、有床診療所1,500施設、介護老人保健施設1,500施設を無作為抽出して調査対象施設とした。

(回収率 病院24.6% 診療所13.1% 介護老人保健施設 27.9%)

※ただし、東日本大震災の影響のある地域に所在する医療機関、介護保険施設は除いた

出典：平成23年度 老人保健事業推進費等補助金 老人保健健康増進等事業

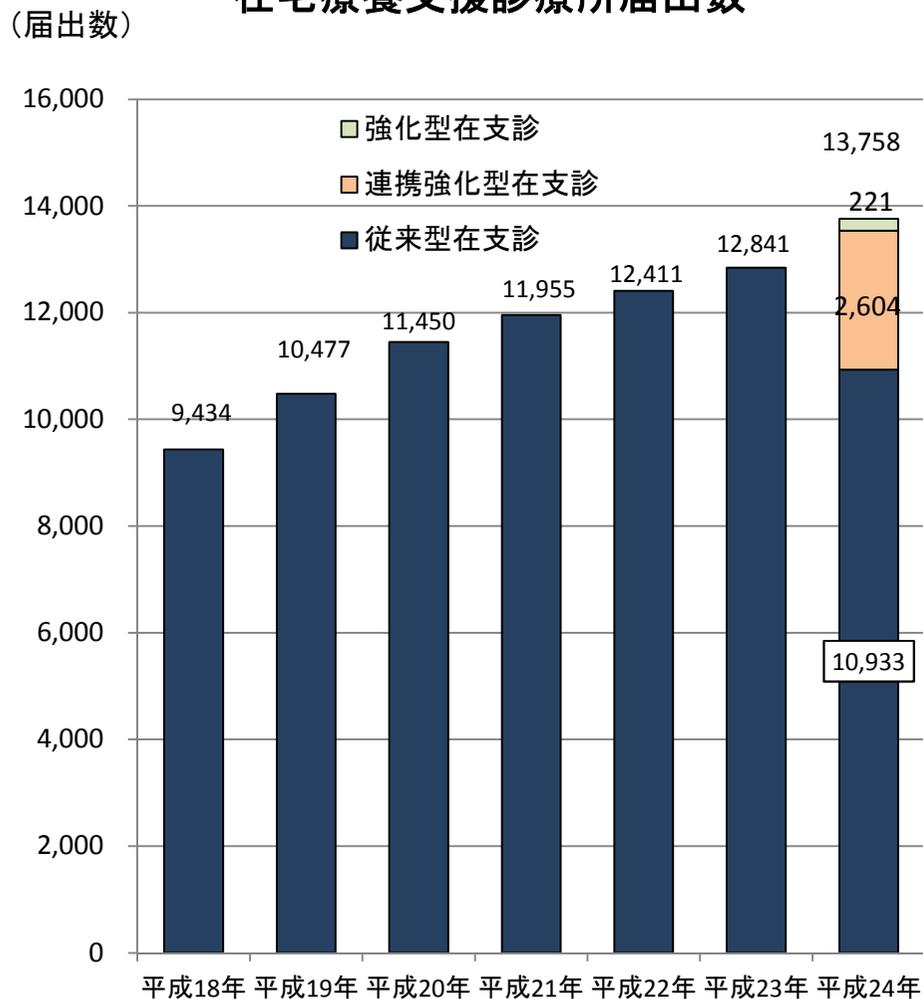
「医療依存度の高い要介護高齢者の在宅生活継続のための短期入所療養介護のあり方に関する調査 報告書」をもとに保険局医療課作成

5. 在宅医療の提供および 24時間の対応について

在宅療養支援診療所・病院の届出数の推移

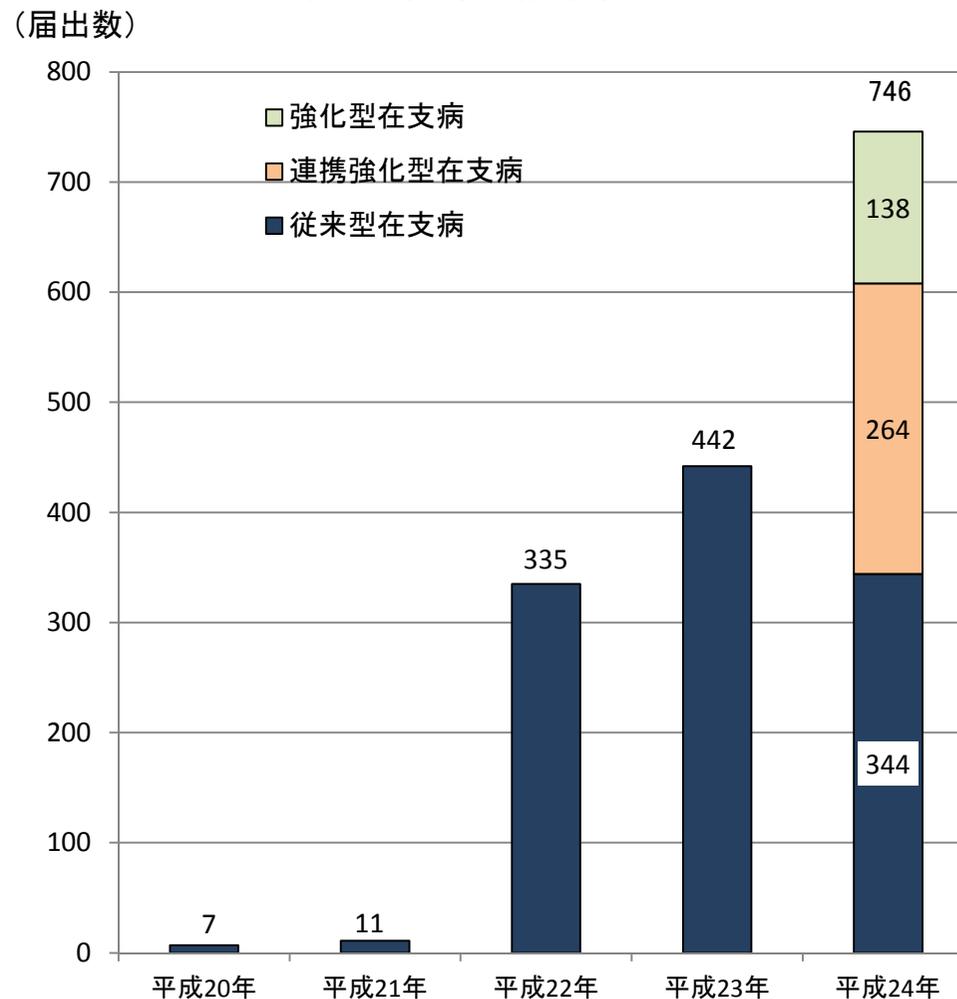
中医協 総 - 3
25 . 6 . 12

在宅療養支援診療所届出数



(注)連携強化型在支診については、連携医療機関平均数3.6

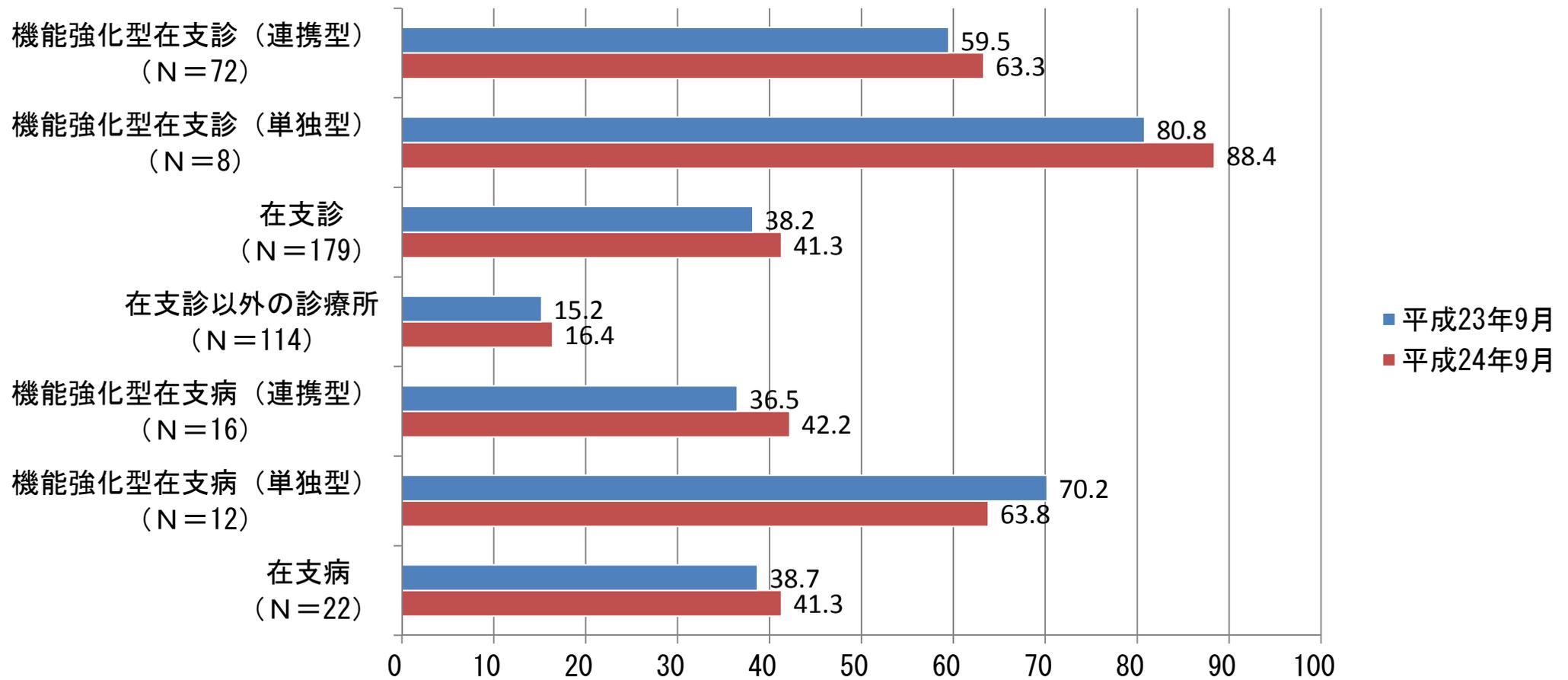
在宅療養支援病院届出数



(注)連携強化型在支病については、連携医療機関平均数3.1

在宅医療の提供状況①

【主治医として在宅医療を提供している患者数(1施設あたり)】



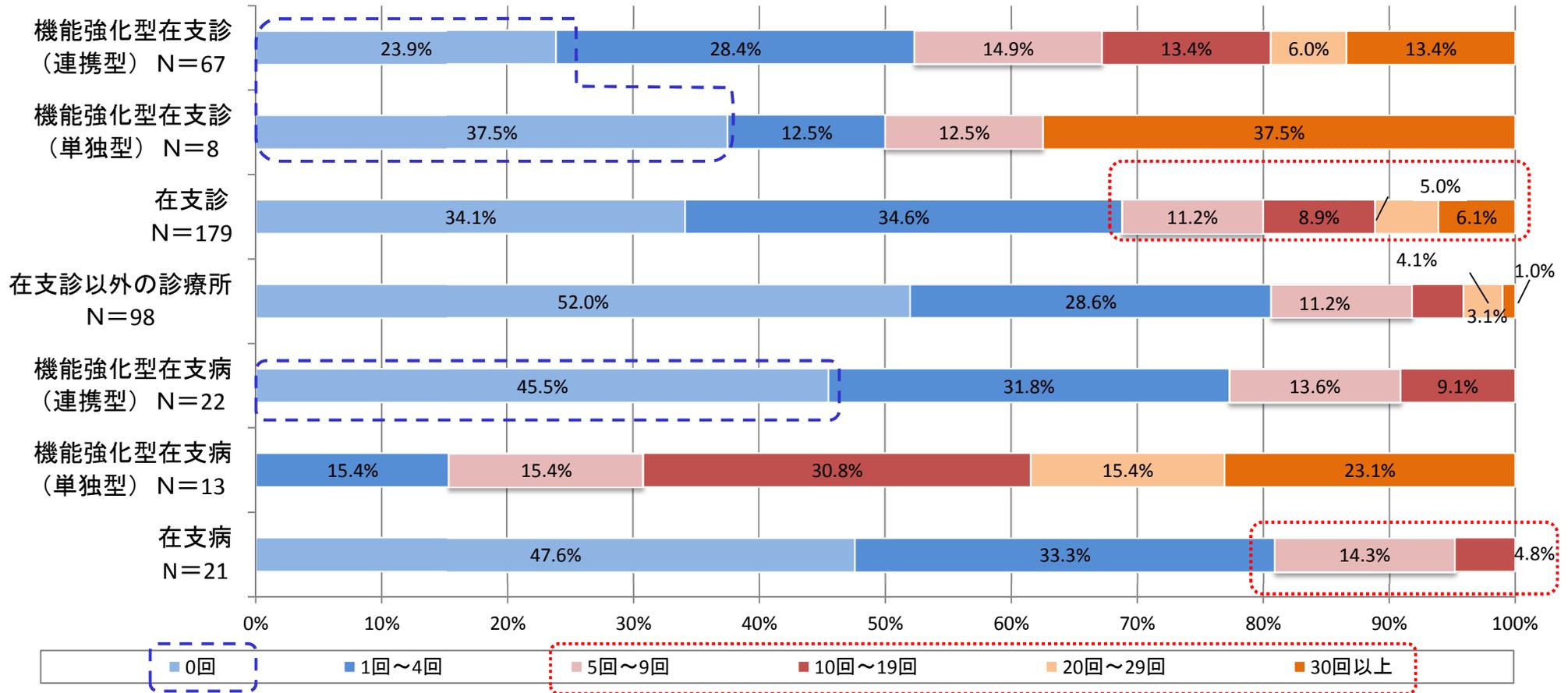
出典:H24検証部会調査(在宅医療)

主治医として在宅医療を提供している患者数について、平成24年は平成23年に比べて増えており、また、機能強化型在支診/病院 は 在支診/病院 に比べて多い。

緊急時の往診 ①

【緊急時に往診した回数】

(平成24年4月～9月)



出典: H24検証部会調査 (在宅医療)

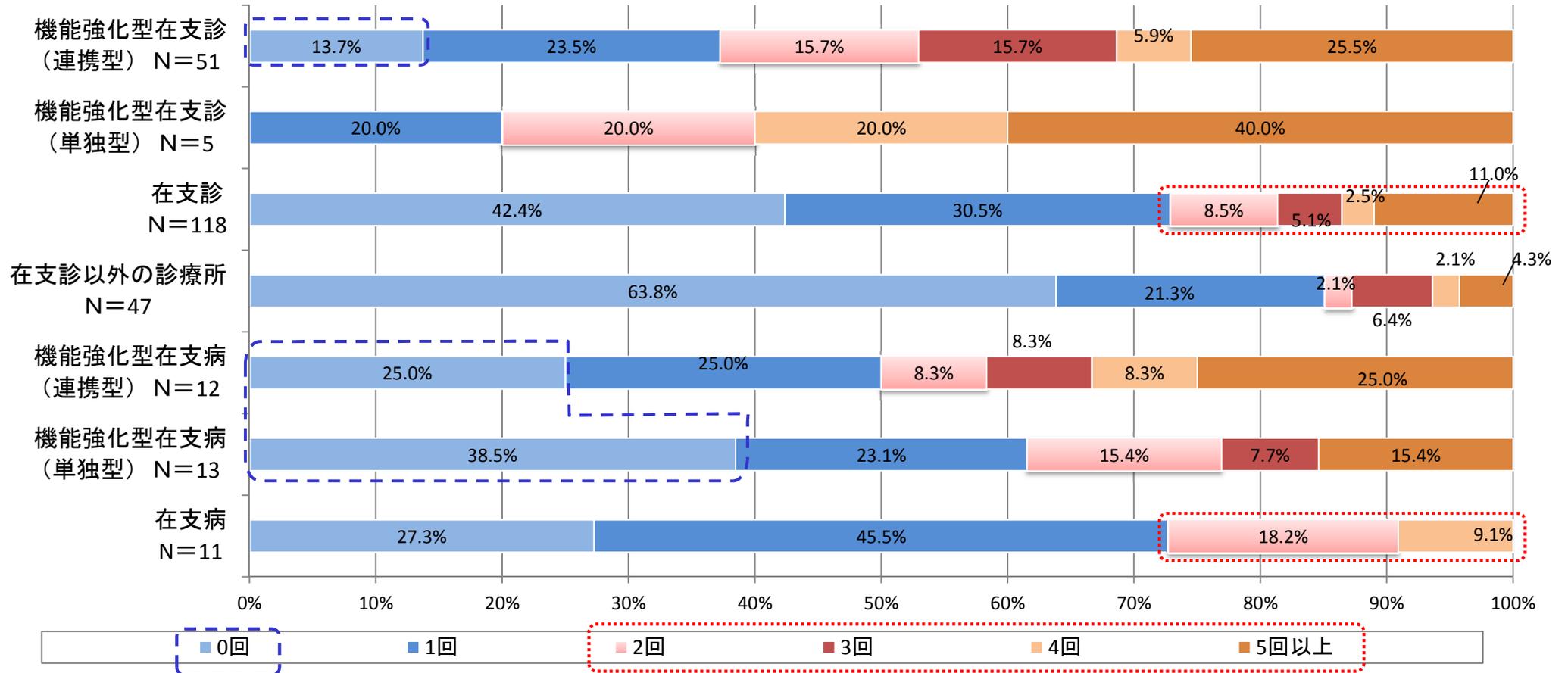
機能強化型在支診/病院において緊急往診が0回のところが存在する一方、在支診/病において緊急往診が5回以上のところが存在する。

看取り

中医協 総 - 4
25 . 6 . 26

【緊急往診を行った病院のうち、在宅で看取りを行った回数】

(平成24年4月～9月)

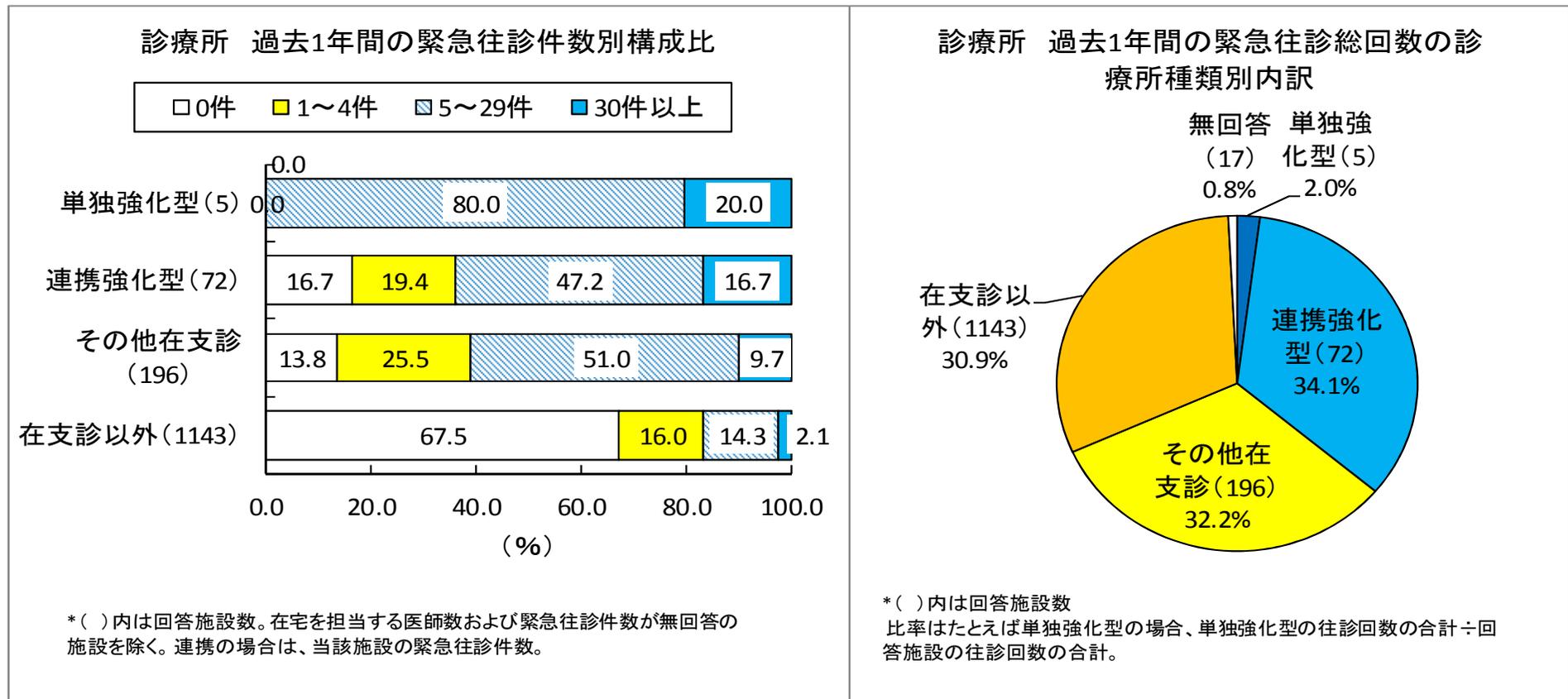


出典: H24検証部会調査 (在宅医療)

機能強化型在支診/病院で看取りの回数が0回のところが存在する一方、在支診/病において看取りの回数が2回以上のところが存在する。

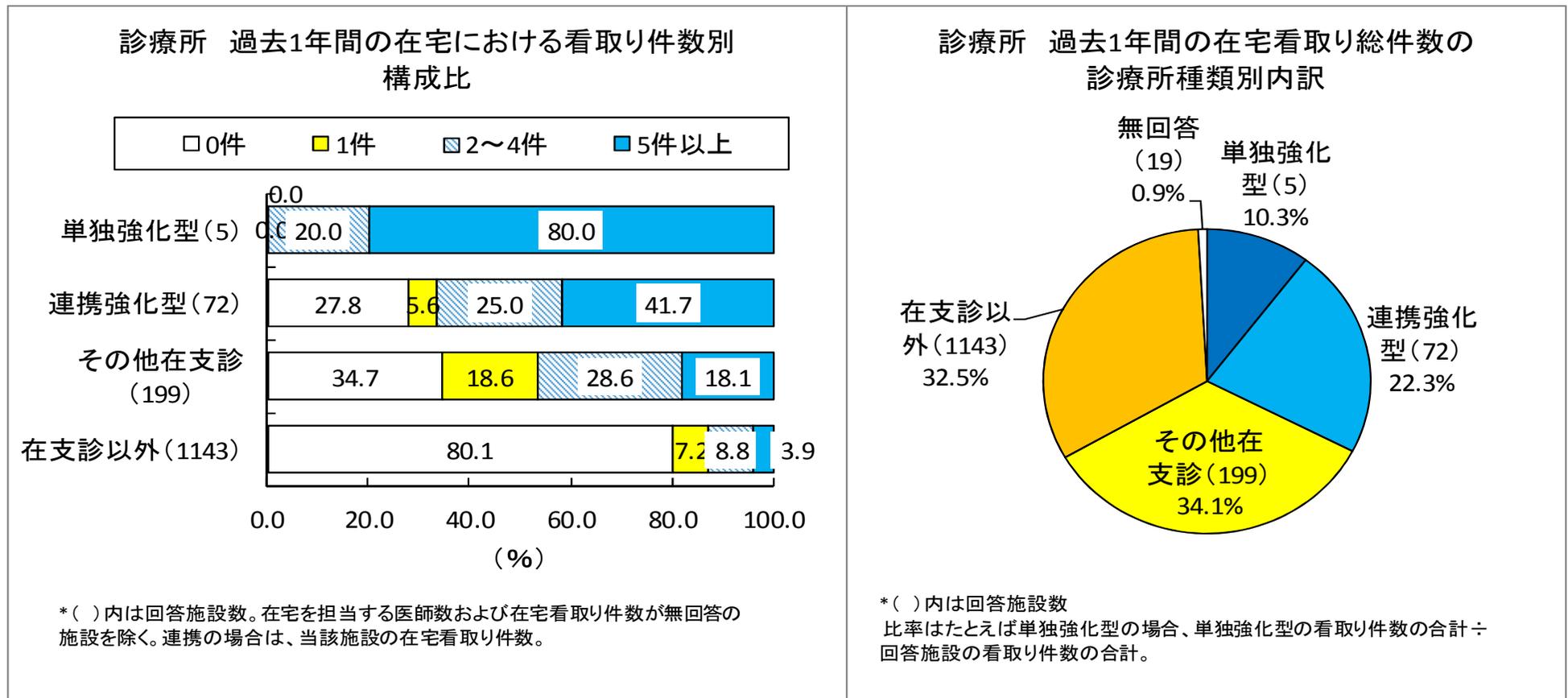
診療所 在宅医療－緊急往診－

今後、新たに在支診の届出をしようというところは少ないものの、在支診以外の診療所でも、緊急往診を行っているところが3割強あり、緊急往診総回数(本調査の回数の合計)の30.9%を担っている。



診療所 在宅医療－在宅看取り－

また、在宅での看取りについても、在支診以外の診療所の約2割が行っており、在宅看取り総件数(本調査の件数の合計)の32.5%を担っている。



時間外対応加算について(平成24年改定)

中医協 総 - 3
25.6.12

初・再診料及び関連する加算の評価

- 地域医療貢献加算について、分かりやすい名称に変更するとともに、診療所の時間外の電話対応等の評価体系を充実させ、休日・夜間に病院を受診する軽症患者の減少、ひいては病院勤務医の負担軽減につながるような取組のさらなる推進を図る。

【現行】地域医療貢献加算

地域医療貢献加算	3点
----------	----

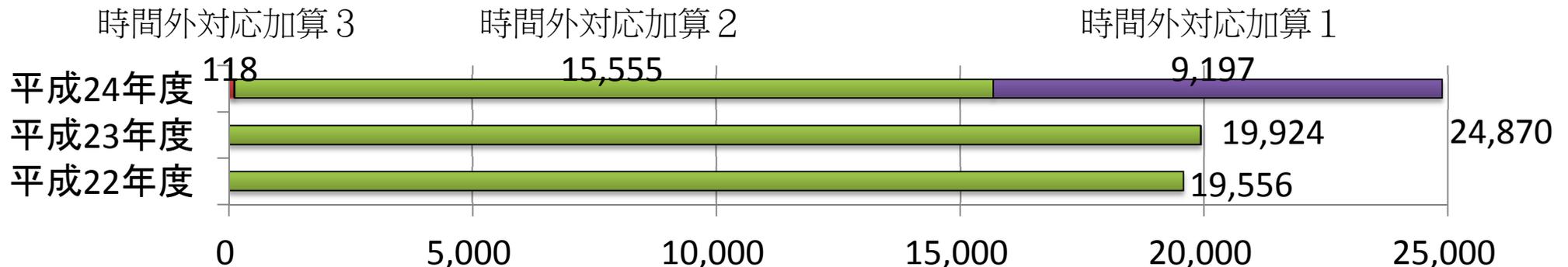


【改定後】時間外対応加算

(新) 時間外対応加算1 (常時対応)	5点
(改) 時間外対応加算2 (標榜時間外の夜間の数時間の対応)	3点
(新) 時間外対応加算3 (連携して対応)	1点

時間外対応加算の届出状況

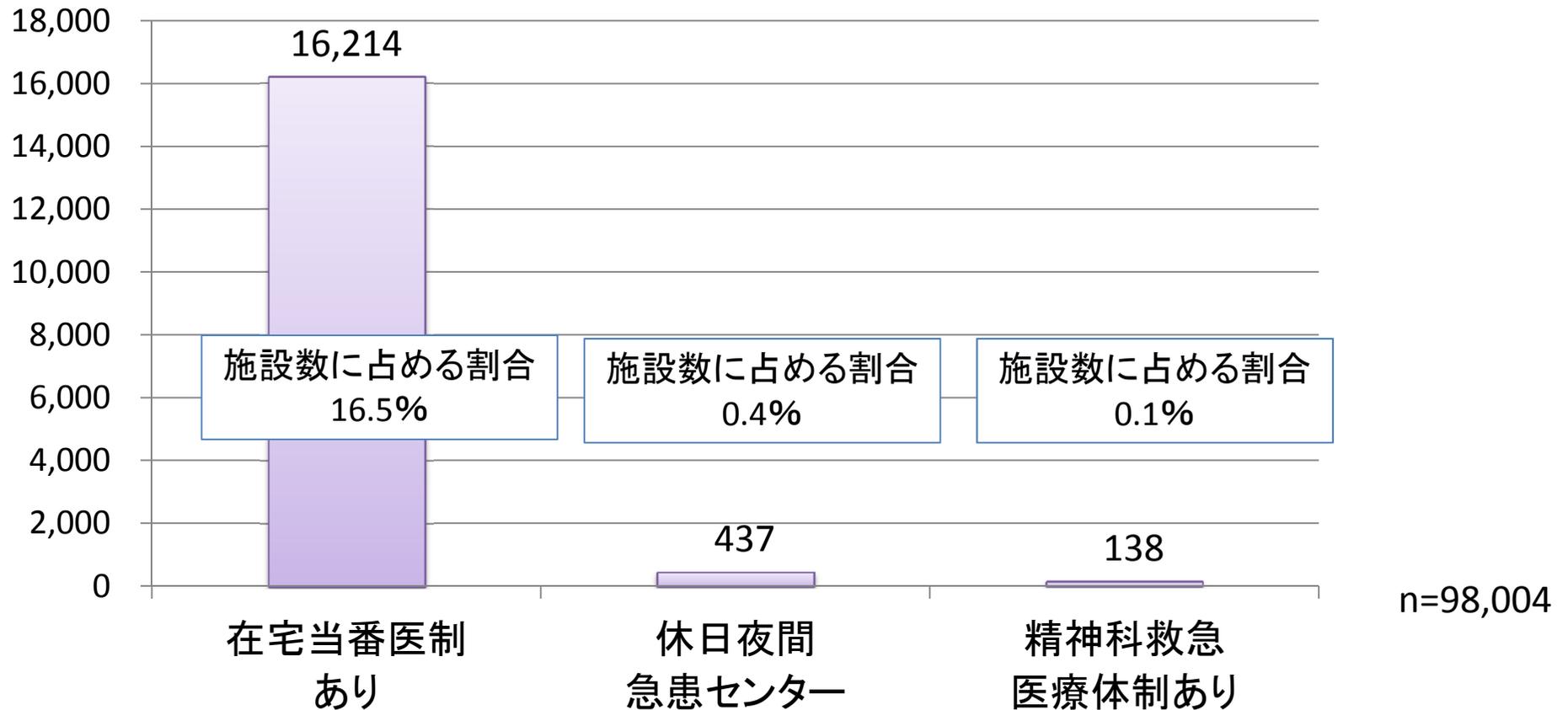
※平成22年度、23年度は地域医療貢献加算 3点



出典: 保険局医療課調べ

一般診療所の救急医療体制の状況と 休日夜間急患センターの状況(複数回答)

平成23 (2011) 年10月 1 日現在



※ 休日・夜間急患センター: 比較的軽症な急病患者的の診療を受け持つ
 在宅当番医制 : 地区医師会の会員が当番制で診療を行う
 精神科救急医療体制 : 「精神科救急医療システム整備事業の実施について」(平成7年10月27日健医発1321号)により規定される精神科救急医療施設

注: 宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏及び福島県の全域を除いた数値である

出典: 医療施設調査(平成23年) 53

主治医機能について① (対象医療機関と対象患者)

概要

- ・ 外来の機能分化の更なる推進の観点から、診療所や中小病院の主治医機能を持った医師が、複数の慢性疾患を有する患者に対し、適切な専門医療機関等と連携することにより、継続的かつ全人的な医療を行う。

対象医療機関

- ・ 外来の機能分化の観点から、主治医機能については、地域の拠点となる病院ではなく、主としてアクセスしやすい診療所や中小病院が担うことが重要であると考えられる。
- ・ また、複数の慢性疾患を持つ患者に対して、主治医機能を持った医師が、それぞれの専門性を持った医療機関と連携しながら、一元的な管理を行うことが重要であると考えられる。

対象患者

- ・ 複数の慢性疾患を有している患者は高齢者に多いが、それ以外の年齢層にも一定程度みられ、年齢に関わらず継続的かつ全人的な医療を行うことが重要であると考えられる。
- ・ また、高血圧症、糖尿病、脂質異常症や認知症を有する患者が増加することが見込まれ、これらの疾患を主病とする患者に対する対応が重要であると考えられる。

主治医機能について②(服薬管理等)

概要

- ・主治医機能としては、アクセスしやすい医療機関であること、服薬管理、検診等の受診勧奨、気軽に健康相談できること、介護保険制度等の理解、在宅医療の提供および24時間の対応等が期待される。

服薬管理

- ・服薬管理のためには、主治医機能を担う医療機関が、患者が通院している医療機関をすべて把握するとともに、処方されている医薬品を全て管理することが重要であると考えられる。そのため、診療所や中小病院においても、院内処方等により、医師自ら又は配置されている薬剤師等が、一元的な服薬管理を行う体制が重要と考えられる。

健康管理

- ・健康診断・検診の受診勧奨を行いその結果等をカルテに記載するとともに、評価結果をもとに患者の健康状態を管理し、又、気軽に健康相談できることが重要であると考えられる。あわせて、たばこ対策を行うことも重要である。

介護保険制度の理解と連携

- ・介護保険制度について、介護保険サービスを提供している医療機関が一定程度みられる一方で、指定申請手続きが煩雑等の理由で介護サービスを実施していない場合があり、要介護認定に係る主治医意見書の作成や居宅療養管理指導等の介護サービスを提供すること等が重要であると考えられる。

在宅医療の提供および24時間の対応

- ・在宅医療の提供や24時間の対応を行う医療機関は、在支診・在支病に限らないが、在宅医療への積極的な関与が重要である。また、時間外対応加算の届出数も一定程度増えており、患者への時間外のニーズにも対応している。

主治医機能の強化に係る論点について

【課題】

- 外来の機能分化の更なる推進の観点から、診療所や中小病院の主治医機能を持った医師が、複数の慢性疾患を有する患者に対し、適切な専門医療機関等と連携することにより、継続的かつ全人的な医療を行うことが重要である。
- 主治医機能としては、アクセスしやすい医療機関であること、服薬管理、検診等の受診勧奨、気軽に健康相談できること、介護保険制度等の理解、在宅医療の提供および24時間の対応等が期待される。

【論点】

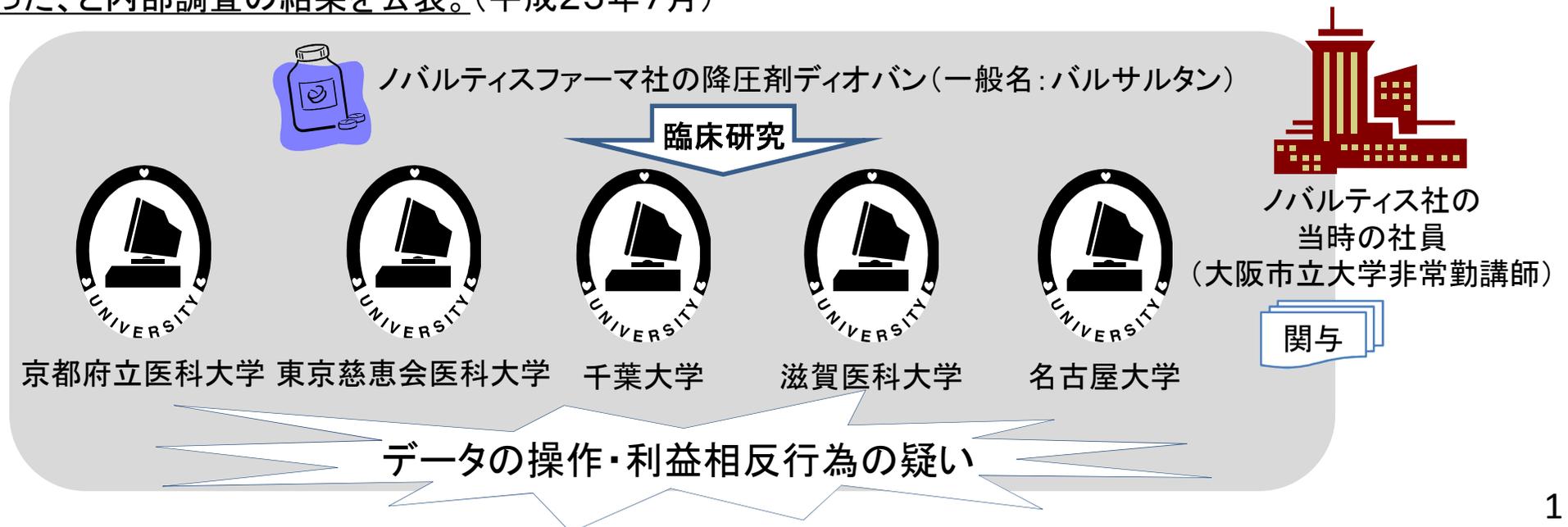
- (1) 外来の機能分化における主治医機能のあり方を踏まえ、診療所や中小病院を対象とし、対象患者については、年齢による区分は行わないこととするとともに、高血圧症、糖尿病、脂質異常症や認知症を有する患者を対象とすることについて、どう考えるか。
- (2) 服薬管理について、患者が通院している医療機関をすべて把握するとともに、処方されている医薬品を全て管理することが重要であり、診療所や中小病院において、院内処方等により、医師自ら又は配置されている薬剤師等が、一元的な服薬管理を行う体制について、どう考えるか。
- (3) 健康管理について、健康診断・検診の受診勧奨を行いその結果等をカルテに記載するとともに、評価結果をもとに患者の健康状態を管理し、又、気軽に健康相談できる体制について、どう考えるか。あわせて、たばこ対策を行うことについてどう考えるか。
- (4) 介護保険制度について、要介護認定に係る主治医意見書の作成や居宅療養管理指導等の介護サービスを提供すること等について、どう考えるか。
- (5) 外来から在宅医療までの継続した医療の提供を行い、また24時間の対応を行うことについて、在宅医療への積極的な関与及び夜間の連絡先も含めて患者に対して説明と同意を求めること等についてどう考えるか。

高血圧症治療薬ディオバン(一般名:バルサルタン)の臨床研究事案



経緯

- 京都大学医師等より、東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学及び千葉大学が中心となって実施されたノバルティスファーマ社(以下「ノバルティス社」という。))の降圧剤バルサルタンに関する研究論文について、血圧値に係る疑義が指摘され、学会誌等が相次ぎ京都府立医科大学の関係論文を撤回。(平成24年)
- 今回の研究に、ノバルティス社の当時の社員が大阪市立大学非常勤講師の肩書きで関わっていたとの指摘があったことから、厚生労働省より、ノバルティス社から事情を聴取した上で、事実関係の調査及び再発防止等について、口頭で指導(以降、関連大学に対しても調査等の実施につき指導)。(平成25年5月)
- 京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学は、データの操作が認められた、と内部調査の結果を公表。一方、ノバルティス社は、当時の社員による意図的なデータ操作等を行ったことを示す証拠は発見できなかった、と内部調査の結果を公表。(平成25年7月)



これまでの取組

1. 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会

- 厚生労働省において、平成25年8月より「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を設置し、状況把握及び再発防止策に関する検討を開始。（第1回を8月9日に、第2回を9月2日に実施）
- 関係者からのヒアリングを実施。
- 9月30日の第3回検討委員会において中間とりまとめ案について議論の上、10月8日にとりまとめられた。

2. 自主点検の実施・報告について

- 平成25年8月23日に医療機関・研究機関の臨床研究に係る自主点検の実施のため、文部科学省・厚生労働省連名で「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願いについて」(25文科振第453号 医政発0823第2号)を関係医療機関・研究機関宛に発出。
- 平成25年9月30日の第3回検討委員会において、9月27日時点での集計結果を公表した。

今後の進め方

- 検討委員会での中間とりまとめの内容を踏まえ、適切に対応していく。
- ※ なお、詳細な調査結果を公表していない大学もあることから、検討委員会では、引き続き状況把握及び必要な対応等の検討を行う。

補 足

※ 臨床研究に関する倫理指針の見直しについて

- 平成24年12月より文部科学省及び厚生労働省において「疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る合同会議」を開催してきたところ
- 平成25年8月22日に疫学研究に関する倫理指針と臨床研究に関する倫理指針の一本化や、「研究の質」の項目を設け、研究データの保管等、研究の信頼性確保のための措置を講じることなど、見直しの方向性について「中間とりまとめ」を行ったところ

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会

【目的】 ノバルティスファーマ株式会社が販売する降圧剤バルサルタンに係る臨床研究について、研究結果の信頼性や研究者の利益相反行為の疑い等から社会問題化していることを踏まえ、当該事案の状況把握及び必要な対応等を検討する組織を定め、もって同様の事案の再発防止を図る。

【主な検討項目】 当該事案の状況把握及び対応方針・再発防止策・臨床研究の信頼性及び質を確保するための具体的方策

【構成員】

いながき 稲垣	おさむ 治	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 委員長
くわじま 桑島	いわお 巖	特定非営利活動法人臨床研究適正評価教育機構 理事長
そね 曾根	さぶろう 三郎	日本医学会利益相反委員会 委員長
たけうち 竹内	まさひろ 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
たしま 田島	ゆうこ 優子	さわやか法律事務所 弁護士
たしろ 田代	しもん 志門	昭和大学研究推進室 講師
はない 花井	じゅうご 十伍	全国薬害被害者団体連絡協議会 代表世話人
ふじわら 藤原	やすひろ 康弘	（独）国立がん研究センター 企画戦略局長
みやた 宮田	みつる 満	日経 BP 社 特命編集委員
もりした 森下	のりこ 典子	（独）国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 臨床研究推進部 臨床研究推進室 室長
○ もりしま 森 昭夫	あきお 昭夫	名古屋大学名誉教授
やまもと 山本	まさゆき 正幸	公益財団法人かずさ DNA 研究所 所長

（敬称略）
○：委員長

【スケジュール】

第1回（8月9日）
【議題】各大学及び関係企業による調査状況・今後の進め方について

第2回（9月2日）
【議題】諸外国法規制の状況報告・中間報告に向けた議論

第3回（9月30日）
【議題】ヒアリング概要の公表
中間取りまとめ（案）について

10月8日 中間取りまとめの公表

○ 事案の背景と問題の所在

- (1) 医学的研究課題の解明に向けられたものとは言えない臨床研究であり、被験者保護の観点から問題
- (2) 実態として、一個人というよりノバルティス社として今回の事案に関与
- (3) 大学及びノバルティス社双方における利益相反管理上の問題
- (4) データ操作に関わっていないことの説明責任をノバルティス社及び大学関係者の双方が十分果たしていない
我が国の医学界に対する信頼性が大きく低下したことに対する責任は、双方で負うべき
- (5) 臨床研究の実施責任者・倫理審査会の不十分な対応、また、資料廃棄により検証が不能

○ 今後の対応と再発防止策

- ・法制度に係る検討について来年秋までを目途に進める
- ・「臨床研究に関する倫理指針」の見直しの一環として必要な対応を図る

等

- (1) 信頼回復のための法制度の必要性
来年秋までを目途に法制度に係る検討について進めるべき
- (2) 臨床研究の質の確保と被験者保護
 - ① 倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保
 - ② 研究責任者の責務の明確化と教育・研修の徹底
 - ③ データ改ざん防止体制の構築
 - ④ 資料の保管管理に関する体制・ルールの整備
- (3) 研究機関と製薬企業の利益相反の管理体制及び製薬企業のガバナンス
 - ① 研究機関と製薬企業間の透明性確保
 - ② 製薬企業のガバナンスの徹底

○ その他の重要課題

- (1) 薬事法に基づく対応の必要性
- (2) 学会ガイドラインについて
- (3) 今回の事案による医療保険財政への影響
- (4) 非常勤講師の委嘱のあり方
- (5) 主な臨床研究実施機関による自主点検の結果

○ 今後の検討委員会の進め方

- ・ 詳細な調査結果を公表していない大学もあることから、引き続き検討委員会において状況把握及び必要な対応等の検討を実施

高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた
対応及び再発防止策について
(中間とりまとめ)

平成25年10月8日

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する
検討委員会

目次

第一	はじめに	1
第二	事案の概要	3
第三	現時点までの検討委員会の検討結果	5
	1. 検討委員会における調査・ヒアリングの実施方法及び結果	5
	2. 今回の事案が起こった背景、原因と問題点	7
	3. 対応が必要な事実関係と再発防止策	13
	(1) 信頼回復のための法制度の必要性	
	(2) 臨床研究の質の確保と被験者保護	
	①倫理審査委員会の機能強化及び透明性確保	
	②研究責任者の責務の明確化と教育・研修の徹底	
	③データ改ざん防止体制の構築	
	④臨床研究関連資料の保管義務	
	⑤その他	
	(3) 研究機関と製薬企業の利益相反の管理体制及び製薬企業のガバナンス	
	①研究機関と製薬企業間の透明性確保	
	②製薬企業のガバナンスの徹底	
	4. その他の重要課題	21
	(1) 薬事法に基づく対応の必要性	
	(2) 学会ガイドラインについて	
	(3) 今回の事案による医療保険財政への影響	
	(4) 非常勤講師の委嘱のあり方	
	(5) 主な臨床研究実施機関による自主点検の結果	
第四	むすびに	24

別紙一覧

(別紙 1)	25
高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 委員名簿	
(別紙 2)	26
高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する経緯等	
(別紙 3)	27
関連5大学における臨床研究の概要	
(別紙 4)	29
ヒアリングチーム 名簿	
(別紙 5)	30
各ヒアリングの概要	
(別紙 6)	46
「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願いについて(通知)」に基づく研究機関からの報告結果概要(9月27日時点)	

第一 はじめに

高齢化社会を本格的に迎えた我が国にとって、生活習慣病対策は重要なものである。中でも我が国での高血圧性疾患患者の総数は、厚生労働省の「平成23年患者調査の概況」によると約907万人と推計されており、我が国で最も多い疾患の一つに位置づけられている。高血圧症治療の目的は、血圧を下げることにあり、将来的な虚血性心疾患や脳卒中などの重篤な疾病の発症を防ぐことにあり、高血圧症の薬物療法は、食事療法・運動療法と並ぶ重要な治療法に位置づけられている。

このような状況下において、ノバルティスファーマ株式会社(以下「ノバルティス社」という。)の高血圧症治療薬ディオバン(一般名:バルサルタン、以下「ディオバン」という。)の市販後大規模臨床研究について、当該研究に関わらない他の医師の疑義等に端を発し、世界的に権威のある医学雑誌からの関連論文の撤回、研究データの人為的な操作による事実と異なる結論の判明といった臨床研究の質に関する問題が複数の大学において明らかになった。また、ノバルティス社元社員によるこれら臨床研究の統計解析業務への関与及び利益相反に関する透明性が確保されていないことなどの問題も明らかになった。

今回の高血圧症治療薬に関する臨床研究事案は、一研究者によるデータの不正処理問題に留まるものではない。当該撤回された論文等は、特定非営利活動法人・日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン」に引用されており、また、ノバルティス社が当該論文等を利用した広告を大々的に行ったことから、結果として当該論文における事実と異なる結論が医療現場に広く周知されることとなり、ひいては高血圧症治療にあたる医師の処方行動に大きな影響をもたらしたものと考えられる。このため、今回の事案に関する事実関係が明らかになるにしたがって、ディオバンを使用する患者及び国民全般に不安を引き起こしている。また、今後の我が国の成長戦略に当たり、日本発の医薬品等を創出するために不可欠な質の高い臨床研究を推進していく中で、今回の事案によって国内外で我が国の臨床研究に対する信頼性を大きく損ねるなど、国益の損失にもつながる重大な問題であると言わざるを得ない。

このような状況を踏まえ、厚生労働省は文部科学省とも協力の上、今回の

事案についてその事実関係を可能な限り明らかにするとともに、その再発防止策について検討することとし、本年8月、厚生労働大臣の下に「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を設置した（検討委員会委員は別紙1参照）。本検討委員会は、9月末までの約2ヶ月間、関係者に対するヒアリングや関係資料の精査を含め精力的に調査・検討を重ねてきたところであり、これまでに明らかになった事実関係及びそれらを踏まえた対応と再発防止策をとりまとめたので、以下のとおり報告する。

なお、本検討委員会としては、今後、今回の事案に関して未だ詳細な調査結果を公表していない他の関係大学の調査結果等についても精査するとともに、更なる再発防止策の必要性等についても検討することとしている。

第二 事案の概要

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB:AngiotensinⅡ Receptor Blocker)は高血圧症治療薬としては比較的最近上市されたものであり、ノバルティス社のディオバンについては、平成12年(2000年)9月に我が国で承認され、同年11月に販売開始された。我が国においてディオバンはARBとして2種類目の医薬品であり、現在我が国では7種類のARBが先発医薬品として販売されている。

ディオバン承認後の平成14年(2002年)以降、東京慈恵会医科大学、千葉大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学及び名古屋大学(以下「関連5大学」という。)等で、ディオバンと既存の高血圧症治療薬との間の臨床研究(治療介入を伴う前向き臨床研究)が相次いで行われた。その結果、例えば東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学における臨床研究については、それぞれ「脳卒中や狭心症等の発症について、ディオバン投与群はディオバンを含むARB以外の高血圧症治療薬投与群よりも抑制した。」との結論を得て、Lancet や European Heart Journal などの著名な国際的医学雑誌等に投稿・公表された。

しかしながら、平成24年(2012年)の京都大学医師や一般社団法人・日本循環器学会による疑義等に基づき、相次いで関係論文が撤回された(その後、Lancet の関連論文も本年9月に撤回された。)。また、本年5月、ノバルティス社の元社員が、当時これらの臨床研究に大阪市立大学非常勤講師の肩書きで関わっていたとの指摘を踏まえ、厚生労働省はノバルティス社に対し事情聴取の上、事実関係の調査及び再発防止策について指導し、併せて関連5大学に対しても調査等を指導している。また、大阪市立大学に対しても、ノバルティス社の元社員を非常勤講師に委嘱した経緯等について調査を指導している。

その後、7月末までに大学等から公表された調査結果等によると、京都府立医科大学で実施された臨床研究(KYOTO Heart Study;KHS)については、「カルテ情報と論文作成に用いられた解析データ等を比較したところ、血圧値や狭心症等の合併症の発生数等のデータの操作が認められ、本臨床研究で得られた結論には誤りがあった可能性が高い。」と発表されている。東京慈恵会医科大学で実施された臨床研究(JIKEI Heart Study;JHS)につい

ては、「カルテ情報と論文作成に用いられた解析データ等を比較したところ、血圧値等のデータの操作が認められ、論文の正当性を判断することができず、信頼性を欠くものと言わざるを得ない。」と発表されている。また、ノバルティス社は、「第三者による関係者への聞き取り調査等を実施したが、元社員による意図的なデータ操作や改竄(かいざん)を行ったことを示す証拠は発見できなかった。」と発表している(今回の事案に関する経緯等の概要及び関連5大学における臨床研究の概要は別紙2及び別紙3参照)。

第三 現時点までの検討委員会の検討結果

1. 検討委員会における調査・ヒアリングの実施方法及び結果

(1) 検討委員会の開催状況

本年9月末までの検討委員会開催状況は以下のとおりである。

第1回検討委員会 平成25年8月 9日

第2回検討委員会 平成25年9月 2日

第3回検討委員会 平成25年9月30日

第1回検討委員会においては、ノバルティス社、関連5大学及び大阪市立大学よりその時点までの調査概要について報告を受け、質疑応答を行うとともに、今後の本検討委員会における主な論点について議論を行った。

第2回検討委員会においては、当面9月までの調査検討の進め方、関係者に対するヒアリング等の実施体制について議論した。また、ノバルティス社、京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学より今回の事案の企画立案から論文作成に至るまでの経緯や関係者等に関する報告を受けて質疑応答を行うとともに、今後の再発防止策になり得る対応方策について議論を行った。また、諸外国における臨床研究に関する規制の状況や日本における利益相反の管理等について確認した。

第3回検討委員会においては、これまでのノバルティス社及び関係大学からの調査並びに関係者に対するヒアリング等を踏まえ、本中間報告書のとりまとめについて議論を行った。

そのほか、関係者に対して書面により事実確認を行った。

(2) 9月末までの検討の進め方

本検討委員会としては、9月末を一つの目処に、まずはその時点までに明らかになった事実関係に基づき当面の対応方策について検討することとした。

そのため、ディオバンの臨床研究事案に関する調査結果を7月末までに公表しているノバルティス社、京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学を対象とした調査並びに主な関係者からのヒアリングを実施し、当該臨床研究に関する事実関係及び当時の臨床研究実施にかかる構造

上の欠陥を可能な限り明らかにするとともに、そこから考え得る当面の再発防止策をとりまとめることとした。

関係者に対するヒアリング等の実施体制としては、ノバルティス社、京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学をそれぞれ対象とするチームを検討委員で形成し、その中から主査を指名して対応した。(各チームの主査及び所属委員については別紙4参照。)

(3) ヒアリングの結果

今回のヒアリングは以下の者を対象に実施した。なお、ヒアリングに当たっては、今回の事案に関する事実関係を可能な限り解明する上で必要不可欠かつ重要である一方、個々の対象者の人権に配慮する必要があることから非公開で実施するとともに、対象者の弁護士同席を認めた上で実施した。また、ヒアリングの結果概要については、第3回検討委員会において報告した。(各ヒアリング出席者及び結果については別紙5参照)

① 東京慈恵会医科大学における本事案研究責任者

実施日:9月18日

担当チーム:東京慈恵会医科大学担当チーム

② 京都府立医科大学における本事案研究責任者

実施日:9月20日

担当チーム:京都府立医科大学担当チーム

③ 両大学の外部データセンター責任者

実施日:9月20日

担当チーム:東京慈恵会医科大学担当チーム

及び京都府立医科大学担当チーム

④ 当時統計解析に関与したとされるノバルティス社元社員

実施日:9月24日

担当チーム:ノバルティス社担当チーム

⑤ 当時マーケティング部門を統括していたノバルティス社元社員

実施日:9月25日

担当チーム:ノバルティス社担当チーム

2. 今回の事案が起こった背景、原因と問題点

本検討委員会では上記1. のとおり、調査・ヒアリング等を実施してきたところである。本検討委員会による調査等については関係者による自発的協力によるものであり、事実、会社側関係者と大学関係者との間で説明に一部食い違いも見られるが、様々な制約の中で得られた現時点での情報を元に今回の事案が起こった主な背景・原因と問題点等を整理すると以下のとおりである。

(1) 臨床研究の企画立案

ディオバンが我が国で承認された平成12年(2000年)当時、一般に、製薬企業による医薬品開発は高血圧症や高脂血症などの比較的患者数が多い疾患を中心に進められており、このような領域における市場獲得競争は内外で激しいものであったと考えられる。このような状況の下で、どの製薬企業も自社製品に関して他社の同種同効薬との差別化につながりうる新たな科学的根拠を得ることができれば販売競争を優位に進められると考えたことは十分想定されることである。

一方、大学等の研究機関においては、この時期、国内外の研究機関で種々の大規模臨床研究が開始され、前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験(PROBE法)などの新たな試験デザインが行われるなどの状況にあったところであり、研究功績を上げる観点からこのような大規模臨床研究を実施したいと考える研究者が現われることは十分ありうることであった。

事実、今回の事案に関し、ノバルティス社は、同社からの奨学寄附金について、各大学における今回の研究事案の支援に用いられることを意図及び期待していたと公表資料に記載している。

他方、大学における臨床研究の企画立案について、大規模臨床研究を立案した両大学の研究責任者はいずれも「新たな主任教授として着任し、自らの講座立ち上げ当初であったことから関係者間の結束を強化したいとの考え方に基づき実施した」旨説明しているが、さらに臨床研究の対象医薬品をディオバンにしなければならない特段の理由についても述べておらず、いかなる医学的研究課題を解明

するためにこのような医師主導の臨床研究を企画立案したかについて明示していない。

このように、今回の事案にかかる臨床研究の企画立案について、ノバルティス社側には、自社製品の販売戦略という動機付けが認められ、他方で大学側関係者には新しい大規模臨床研究の実施にあたり、特定の医学的研究課題の解明を目的としたと考えられない動機付けが認められる。

医学的研究課題の解明に向けられたものとは言えない臨床研究については、本来必要のない臨床研究実施につながる可能性があり、特に被験者保護の観点から問題がある。また、本来の目的が曖昧な状況で研究を実施することにより、医学的研究以外の意図等を有する者が関与する隙を与えた可能性がある。

(2) 臨床研究に対する製薬企業の関与

本年7月29日付のノバルティス社公表資料によると、「本年3月の同社による社内調査及び4月のノバルティス社のスイス本社(以下「スイス本社」という。)による第三者専門家による調査の結果、一人の元社員が5つの医師主導臨床研究に大幅に関与していたことが判明した。」と報告している。その一方、

- ア. 同社から今回の研究責任者が主宰する講座に対する奨学寄附金は、社長または医薬品事業本部長決裁で決定している。
- イ. 統計解析に従事したとされる元社員の大学への労務提供について、ノバルティス社の営業関係者であるプロダクトマネージャーを通じて手配されている。
- ウ. 当該元社員の大学への労務提供にかかる交通費等はノバルティス社が支給している。
- エ. 当該元社員の上司と経営陣の一部の者は、当該元社員の研究への関与の程度について認識していた、ないしは認識して然るべきであった。
- オ. ノバルティス社は奨学寄附金が今回の研究事案の支援に用いられることを意図及び期待していた。
- カ. 奨学寄附金が寄付された期間は、それぞれの臨床研究の開始

から関連論文の公表までの期間とほぼ同じであった。
などの状況が本検討委員会の調査及びノバルティス社公表資料等で明らかにされている。

これらを総合的に判断すると、当該元社員が今回の事案に深く関与していた実態がノバルティス社にとって最近になって判明したものとは言い難い。また、当該元社員の関与のみならずその上司及び一部の経営陣による認識などの人的状況、並びに当該元社員にかかる必要経費の会社負担及び会社の意図及び期待等を伴った奨学寄附金の提供などの金銭的状况などから、今回の事案は、当該元社員一個人が関与していたというよりは、実態としてはノバルティス社として今回の事案に関与していたと判断すべきものである。

(3) 利益相反管理上の問題点

ノバルティス社は東京慈恵会医科大学の講座に総額約1億9千万円、京都府立医科大学の講座に総額約3億8千万円を奨学寄附金として寄付しているが、その決裁者は当時の社長または医薬品事業本部長であったと述べている。また、ノバルティス社は奨学寄附金が今回の研究事案の支援に用いられることを意図及び期待していたとも述べている。このような意図等をもって提供された資金は、事実上、ノバルティス社が今般の事案に係る臨床研究のスポンサーとしての役割を果たすものであり、学術研究や教育の充実・発展という奨学寄附金本来の趣旨と異なる。このほか、統計解析に関わったとされる元社員の当初の所属部署は営業関係の管轄であり、またその元社員を研究責任者に紹介した者は、同社の営業関係者であるプロダクトマネージャーであったことなどを踏まえると、ノバルティス社からの長期間にわたる多額の資金提供及び労務提供には、営業を含めた業務の一環として行われたものと考えられる。いずれにせよ、製薬企業から研究機関への資金提供及び労務や専門的知識の提供について透明性が確保されていない。また、社員に対するマネジメント及び部門間の情報共有・連携が不十分であるなど、全体として社内ガバナンスが適切に機能していないと思われた。さらに、ノバルティス社は当該元社員の関与に関し、「大阪市立大学の肩書を使用していれば許されると思っていた。」

旨を述べている。その一方で、同時期にスイス本社が関与した海外臨床研究については、その公表論文(Lancet 363:2022-2031, 2004)において適切に利益相反について言及されている。このことから、スイス本社は研究者の利益相反に関わる透明性確保について内外でのダブルスタンダードを黙認したか、あるいは日本法人に対するスイス本社の指示が適切でなかったものと考えられる。

一方で、平成15年(2003年)制定の「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働大臣告示、以下「臨床研究倫理指針」という。)」において研究者による利益相反管理の必要性を求めていたにも関わらず、大学側における利益相反の管理に関する対応は不十分であった。特に研究責任者については、当該元社員がノバルティス社の社員であることを臨床研究開始の当初から認識していたか、研究の途中段階で認識していた可能性が極めて高く、それにもかかわらず関連する論文に利益相反に関する適切な記載を行っていない。例えば、平成18年(2006年)には臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班から「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」がとりまとめられるなど、臨床研究における利益相反管理の重要性が提起された以降においてさえ、利益相反に関して不記載の論文が見受けられる。このほか、研究の途中段階でプロトコルや患者同意説明に関連する文書の変更がなされているにもかかわらず、倫理審査委員会での記録が見当たらず、適切に審議がなされたか不明である。また、利益相反の適切な開示を行うよう倫理審査委員会が指摘した形跡も確認できない。

その背景としては、研究責任者が利益相反に関する適切な開示の必要性を認識していなかった可能性もあるが、臨床研究に際しての実施体制が脆弱であったことが影響を及ぼした可能性もあると考えられた。すなわち、統計解析担当者などの大規模臨床研究に必要な人材を外部からの労務提供に大きく依存して開始したため、研究チーム内でその対応や分析内容について十分な議論や批判ができなかったおそれがある。また、後になって当該統計解析担当者が製薬企業関係者であることが判明し、臨床研究の信頼性に重大な影響が及ぶことを研究責任者が認識したとしても、そのままなし崩しに臨床研究を継続せざるを得なかったものと考えられた。

いずれにせよ、大学及びノバルティス社双方において、利益相反状態を適切に把握し、管理する組織・機能がないと考えられた。

(4) データを操作した者とその意図

今回の事案では、データの操作が行われていることが大学の調査結果により判明した。この点に関し、大学側は、大学側研究者はデータ管理・統計解析業務の十分な知識経験がなかったこと及び元社員がデータ解析を行った証拠資料が存在することから、その者によるデータ操作が疑われるといった趣旨を述べている。

これに対して、ノバルティス社側は、社内調査に基づき「元社員がデータ操作に関与した証拠はない」とし、また「会社として元社員にデータ操作を指示した形跡は見られない」と述べている。ノバルティス社の元社員によると、大学側研究者に統計解析の専門家がいなかったことから、大学側からの要請に応じデータの一部を渡されてデータ解析を行ったことは事実だが、データ管理には関わっておらず、データ操作などできる立場にはなかったと述べている。

大学側の主張は、自分たちに大規模臨床研究の前提となる統計解析等の能力が欠けていたにもかかわらず、臨床研究を行ったことを意味するものである。本来、このような大規模臨床研究を実施するのであれば、研究責任者の管理体制の下で、データ管理者、統計解析担当者などが適切な対応を図っているはずであり、データ操作が行われたとすれば、この管理体制に何らかの問題があったためである。大学側は、データ操作に関わっていなかったことについての積極的な説明責任を負っている。本事案において、大学側は、本来大学側の責任において管理すべきデータが、何故元社員によって操作され得たのかについて何らの説明をしていない。

他方でノバルティス社については、上記(2)で述べたとおり、実態としては業務の一環として今回の事案に関与していたと判断すべきこと、今般の臨床研究の結果が営業上裨益することなどの状況を踏まえると、元社員がデータ操作に関わっていなかったことについて、より積極的に説明する責任があると言わざるを得ない。

本検討委員会は、今回の事案に関して、ノバルティス社と関係大

学から提出された資料及び関係者に対するヒアリングによって、事実の解明に努めたが、現時点でデータの操作を誰が何の目的で行ったのかについて明らかにすることはできなかった。しかし、検討委員会は、これまで述べてきた状況を踏まえると、今回のデータ操作による結果に対する責任のみならず、我が国の医学界に対する信頼性が低下したことに対する責任は、ノバルティス社及び関係大学の双方で負うべきと考える。

(5) 臨床研究の質の確保及び被験者保護に関する問題点

上記のほか、臨床研究の質の確保及び被験者保護に関し、以下の問題点が見られた。

- 研究者、特に臨床研究の責任者について、被験者保護や利益相反などの臨床研究の基本的ルールに対する理解が十分であったか、研究組織についての管理能力が十分であったか、さらに、そもそも科学者としての良心に従って研究を行っていたか、などいずれも疑問がある。
- 今回の臨床研究実施に当たり、倫理審査委員会による審査がなされているが、なんら歯止めとなっていないこと。その記録も残されていない。
- データの信憑性に関して検証を行おうとしても、多くの関係資料がすでに廃棄されていた。
- 多額の研究資金が提供されているにもかかわらず、研究責任者を中心としたデータ管理体制が適切に構築されていない。また、実際にデータ管理が不十分であった。

3. 対応が必要な事実関係と再発防止策

上記2. で述べた「今回の事案が起こった背景、原因と問題点」を元に、当面の再発防止策として以下のとおりとりまとめた。国及び臨床研究に携わる者は、互いに連携し、早急に対応・検討を進めるべきである。国は、これらの諸事項を規定する法制度について検討すべきである。我が国の臨床研究に対する信頼回復のためには早急な対応が必要であり、そのための法制度についての検討に当たっては、下記(1)に記載のとおり様々な影響等を十分考慮の上、来年秋を目処に検討を進めるべきである。また、並行して、現在検討中の臨床研究倫理指針の見直しの一環として必要な対応を図るべきである。

なお、これらは現時点での調査結果等に基づき検討したものであり、今後、他大学の調査や関係者に対するヒアリング等を進めることにより、更なる再発防止策の必要性について検討の余地がある点に留意が必要である。

(1) 信頼回復のための法制度の必要性

検討委員会では、研究の質の担保及び被験者保護並びに研究機関と製薬企業の利益相反管理等の観点から、これらを担保するための法制度等の必要性についても検討を行った。

現状の臨床研究倫理指針については、厚生労働大臣告示として、各臨床研究実施機関及びその関係者に遵守を求めてきたところであるが、当該指針の遵守状況に関する監視機能は現状設けられておらず、指針に違反した場合の研究者に対する罰則は設けられていない。また、我が国では医薬品の承認申請を目的とした治験については国際的に整合化された「臨床試験の実施に関する基準(いわゆる ICH¹-GCP(Good Clinical Practice))」の遵守について薬事法を根拠に求めているが、治験以外の臨床研究については薬事法の対象とされておらず、未承認医薬品に対する臨床研究であってもその対象となっていない。また、欧米では臨床研究の中でも未承認の医薬品を用いた臨床研究については治験であるか否かを問わず ICH-GCP の遵守を求めているが、その比較において、我が国での臨床研究の質の確保・被験者保護等に対する現状の法令の位置づけは、臨床研究の研究者

¹ ICH ; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)

に対する拘束力として脆弱であり、また、米国の研究公正局 ORI(Office of Research Integrity)や被験者保護局 OHRP(Office for Human Research Protections)を参考にしつつ、臨床研究実施機関等に対する公的な監視機能の構築や、指針に違反した者を公表してはどうかといった考え方もある。

その一方で、臨床研究に対する規制を厳しくした場合の影響についても十分考慮する必要がある。例えば、あらゆる臨床研究実施に当たり ICH-GCP の遵守を求めるとなると、人材確保とその継続的雇用を含め、そのコストは従来以上のものとなり、臨床研究実施機関におけるさらなる費用負担が一般に困難な現状を考慮すると、規制強化により、治療指針策定に必要な臨床研究など、我が国で必要な臨床研究が実施できなくなる恐れがある。実際、過去に欧州において ICH-GCP の遵守を新たに求めたところ、遵守を求める前に比べて臨床研究実施件数が減少したとの報告がある(Trials 2012, 13:53)。

また、臨床研究に対する規制の仕組みについては欧米間でも異なっている。米国では IND(Investigational New Drug)制度として、未承認薬等の臨床研究実施に際し、承認目的であるか否かに関わらず、試験責任者が FDA(米国食品医薬品局)に対し必要書類とともにあらかじめ届出を行う制度が存在する。また、既に承認された医薬品であって適応外の効能に関する臨床研究についても、一部 IND 制度の対象外となるものもあるが、IND 制度の対象とされている。一方、欧州では、一般にIND制度に該当する仕組みのほか、被験者保護を目的とした臨床研究全般を包括的に規制する法律が存在する。例えば、今回の事案は、ディオバンの薬事法上の承認後に実施された臨床研究であり、米国では IND 制度の対象外とみられ、仮に我が国で臨床研究を法的に規制するとした場合、どのような仕組が適切かの検討も必要である。

本検討委員会としては、臨床研究の実施に当たり ICH-GCP の遵守を求めることや、臨床研究全般を対象とする新たな法律を作り臨床研究を実施する者に対する法的拘束力を確保すること・公的な監視機能を新たに構築することは、臨床研究の質の確保や被験者保護の観点から有効であるとは考えるものの、臨床研究の実施機関に対する影響を考慮したうえで、さらに検討する必要があると考える。なお、我が国の臨床研究に対する信頼回復のためには早急な対応が必要であり、そのための法制度に係る検討につい

て、国は来年秋を目処に検討を進めるべきである。また、仮にIND制度や新たな法的拘束力を設けることが適切であると判断した場合であっても、臨床研究の実施機関における準備期間を十分設けることや、規制により生じる費用の確保についても、国として十分に配慮する必要があると考える。

(2) 臨床研究の質の確保と被験者保護

(対応が必要な主な事実関係)

- 今般の事案は医学的研究課題の解明に向けられたものと言えない可能性があること。
- データ管理が不適切であり、また意図的に操作され、誤った結論を導いたこと。
- 臨床研究の実施責任者としての対応が不十分であること。
- 倫理審査委員会が歯止めとならなかったこと。
- 検証を後から行おうとしても資料がすでに廃棄されていたこと。
- 研究者の被験者保護の視点が十分でないこと。

① 倫理審査委員会の機能強化及び透明性確保

今回の事案発生とその結果責任については、臨床研究の実施責任者の責任もさることながら、各大学の倫理審査委員会がなんら歯止めとなった形跡が見あたらない。また、その記録も十分保存されていなかった。本来、倫理審査委員会は、倫理的・科学的観点から個別研究計画の妥当性を検証し、もって被験者保護を担う重要な機関である。

今回の事案については、医学的研究課題の解明に向けられたものと言えない可能性があった。このことから、倫理審査委員会においては、臨床研究の目的が適切であるかについても十分確認の上、その実施を認めるべきである。今回の事案を踏まえ、倫理審査委員会を設置する全ての機関においては、手順書の整備や必要な知識経験を有する人員が確保されているかなど、倫理審査委員会として必要な体制を有しているか、早急に点検すべきである。また、倫理審査委員会のさらなる機能強化及び独立性確保を図るため、関係者は以下の方策について検討するべきである。

- ア. 国は、他の模範となるような倫理審査委員会の認定などを通じ、倫理審査委員会の全般的な機能の向上を図ること。
- イ. 研究機関は、倫理審査委員会の委員構成として外部有識者を確保するとともに、個別の審査を行う際、外部有識者を参加させること。
- ウ. 研究機関は、他の研究機関と共同で設置した共同倫理審査委員会や上述の認定倫理審査委員会を活用すること。これらを通じ、倫理審査委員会の集約化を図ること。
- エ. 倫理審査委員会及び当該利益相反委員会との間で連携協力を図ること。また、倫理審査委員会及び利益相反委員会は、個別の研究における利益相反の状況を把握し、必要に応じ、研究実施体制の第三者性確保を求めるなど、情報開示以外の適切な対応についても講じること。
- オ. 国は、公的な補助を行う際に、今後見直される臨床研究倫理指針について、その遵守を強く求めること。

② 研究責任者の責務の明確化と教育・研修の徹底

今回の事案は、ディオバンを使用する患者及び国民全般に多大な不安・心配をもたらし、また、我が国の臨床研究に対する信頼性を大きく損ねるなど、国益の損失にもつながる重大な問題である。このような事態を招いたことに対する関係者の責任は非常に重く、また、このような臨床研究を許容し、何ら手立てを講じることができなかった大学についてもその責任を担うべきであり、十分な反省と再発防止に向けた真摯な対応が求められる。

臨床研究を行う全ての者は、今回の事案を他山の石とし、自らが臨床研究を志した初心を思い返し、また科学者としての良心に従って臨床研究を行うとともに、自らの研究を通じて患者により良い治療手段を提供するという本来の目的を自覚しながら臨床研究にあたるべきである。

国は、臨床研究責任者及び実施機関の長の責務を明確化するとともに、その周知徹底を図るべきである。これまでも臨床研究実施機関の長に対しては研究に携わる者への教育・研修の機会確保を求める

とともに、研究に携わる者は必要な教育・研修を受けるべきことを求めているが、今後はさらに教育・研修の内容、頻度等について明確化し教育・研修の徹底を図るべきである。また、大学における医学教育等の中でも、臨床研究の必要性及び配慮すべき倫理性・安全性確保など、臨床研究実施に当たり必要な事項について、学生等への教育機会を適切に設けるべきである。

③ データ改ざん防止体制の構築

今回の一連の事案を通じ、臨床研究の実施機関における生物統計専門家の人材不足など、研究体制が不十分な状況が見受けられた。他方、現状においても、臨床研究の実施機関が必要な人材を十分に確保できない状況があり、この場合、製薬企業を含めた外部機関からの人材確保や労務提供に頼らざるを得ない場合が想定される。その際の利益相反管理に関する再発防止策については(3)で後述するが、臨床研究の質の確保の観点から、臨床研究の実施機関は以下の諸事項についての対応を十分検討すべきである。

- ア. 担当者が内部・外部の者であるかにかかわらず、特定の者に統計解析等の重要業務が偏在することのないよう配慮すること。
また、研究チーム内で十分な議論やチェックができるような透明性確保に配慮すること。
- イ. データ管理センターなど、研究チームとは別途の第三者的組織でデータマネジメントを専属で行う組織を設けるなど、データ管理を適切に行うこと。
- ウ. 倫理審査委員会等における審査に際しては、臨床研究開始前に、個々の臨床研究の実施体制についても十分確認し、利益相反上の問題だけでなく、臨床研究の質の確保の観点からも、実施体制の妥当性について検討すること。

国は、臨床研究実施機関が必要な人材を確保できるよう、臨床研究にかかる人材の育成に一層努めるべきである。特に、臨床研究中核病院など、臨床研究の実施基盤整備・拠点化を適切に進め、当該病院を中心とした関連医療機関との連携を通じ、臨床研究の質の向上や人材育成を推進すべきである。

④ 臨床研究関連資料の保管義務

今回の事案を通じ、臨床研究関連資料の保管責任者及び保管すべき年数があらかじめ決められていなかった。また、最近になって関連資料が廃棄された事例が見られた。

国は、臨床研究関連資料の保管責任者を明確化するとともに、保管すべき資料の種類及び保管年数についても明確化し、関係者にその遵守を求めるべきである。

また、研究者の異動や退職があることから、異動等に伴い臨床研究関連資料が移管・廃棄されることのないよう、研究機関においてはこのような場合の資料を保管管理する体制・ルールをあらかじめ決めておくべきである。

⑤ その他

関連大学及びノバルティス社は、問い合わせ窓口を設置するなど、今般の事案に係る被験者や患者・国民に対し十分な説明ができるよう、その体制を整えるべきである。

また、今後、研究責任者は、被験者自らが必要に応じ臨床研究のその後の状況を情報収集できるよう、特に侵襲性を有する臨床研究の実施に当たり、適切なデータベース(国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したもの。)への臨床研究計画の登録・更新につき、その徹底を図るべきである。

(3) 研究機関と製薬企業の利益相反の管理体制及び製薬企業のガバナンス

(対応が必要な事実関係)

- 製薬企業から研究機関への資金提供及び労務提供等の透明性が図られていないこと。
- 製薬企業の社内のガバナンスが欠如していると考えられたこと。
- 大学及び製薬企業双方において、利益相反の問題を俯瞰し、対処する機能がないこと。

① 研究機関と製薬企業間の透明性確保

今後の製薬企業からの奨学寄附金や労務提供のあり方に関し、奨学寄附金や労務提供を一律に廃止することは困難である。このことから、研究機関及び学会等の学術団体は、日本医学会が平成23年(2011年)に公表した「医学研究のCOIマネジメントに係るガイドライン」の趣旨を十分理解し、適切に対応すべきである。

また、製薬企業は奨学寄附金等の資金提供及び労務提供・専門的知識提供(以下「労務提供等」という。)を行う場合、透明性確保の観点から以下の諸点について対応すべきである。

- ア. 医療用医薬品の取引に付随する寄附についての考え方を定めた「医療用医薬品製造販売業公正競争規約(医療用医薬品製造販売業公正取引協議会、平成10年1月20日公正取引委員会届出、平成22年3月11日公正取引委員会・消費者庁長官改訂版届出)」を遵守すること。
- イ. 日本製薬工業協会が公表した「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン(2011年1月策定・2013年3月改訂)」を早急に実施し、奨学寄附金を含めた学術研究助成費等の個別状況を公開すること。また、同ガイドラインにおいては、製薬企業の労務提供等に関する事項が含まれていないことから、これらに関する行動指針を策定し、透明性を図ること。
- ウ. 臨床研究の実施機関に対して資金提供を実施する場合、可能な限り委託契約に基づく資金提供を検討すること。奨学寄附金を寄付する場合には、学術研究や教育の充実発展との本来の趣旨に沿うよう、講座単位ではなく、可能な限り学部単位または大学単位で行うこと。
- エ. 奨学寄附金等の資金提供または労務提供等に当たっては、営業部門から独立した組織により、利益相反上の問題がないかについて十分確認の上、決定すること。また、奨学寄付を行うに至った経緯など、企画立案から意思決定に至るまでの記録を作成し、保管すること。

国及び臨床研究の実施機関は、製薬企業の上記取り組みに対し

可能な限り協力すべきである。

また、国は、研究機関に対する公的な補助を行う際には、利益相反の観点からも、今後見直される臨床研究倫理指針について、その遵守を強く求めること。

② 製薬企業のガバナンスの徹底

製薬企業は、社員・組織に対するガバナンスが十分機能しているか早急に点検し、必要に応じ適切な措置を講ずるべきである。特に日頃から上司が部下の行動を十分把握できているか、組織間の連携が適切になされているか、内部告発・公益通報などの受付窓口が設置され機能しているかなどについて検証すべきである。また、社内に営業部門とは独立した部署として、資金提供や労務提供についての透明性確保に関する状況を適切に把握し、必要に応じ改善を指示する部署の設置についても検討すべきである。

4. その他の重要課題

本検討委員会は、今回の事案について可能な限り調査・ヒアリング等を実施し、事実関係を明らかにするよう努めてきたところであるが、その中で、ディオバンの広告、関連学会によるガイドライン作成及び今回の事案による医療保険財政上の課題等が見いだされた。

広告及び医療保険財政上の課題に関し、国は本検討委員会とは別途、担当部局により更なる詳細調査を行うとともに、必要に応じ厳しい対応を講じるべきと考える。

(1) 薬事法に基づく対応の必要性

(対応が必要な事実)

○ データ操作・取り下げとなった論文に基づくディオバンの広告が結果的に誇大広告に該当するおそれがあること

上記で記載のとおり、ノバルティス社の人的・金銭的関与の状況などから、今回の事案については、元社員一個人の関与にとどまらず、実態としては会社として関与していたと判断すべきものである。従って、データが操作され誤った結論を導いた論文を用いてディオバンの広告を行った同社は、データ操作そのものに関与したかどうかは現時点では不明であるものの、善意の第三者的立場で当該論文を用いたとはいえないことに留意が必要である。

いずれにせよ、薬事法66条では何人も医薬品の誇大広告等をしてはならないと規定しているところ、今回の事案に関する広告は結果的に誇大広告に該当するおそれがあることから、国は立入検査等の権限を有する者による詳細な実態解明をすすめる、関係者の薬事法上の違法性を十分検証し、厳しい対応を図るべきものとする。

また、専門誌等のマスメディアにおいても、結果的に今回の事案に関連する企画広告が医療現場等に与えた影響は少なからずあることを十分認識すべきであり、今後の広告のあり方等について十分検討するべきと考える。

(2) 学会ガイドラインについて

今般の事案に係る論文は、特定非営利活動法人・日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン」に引用されている。当該学会は、ガイドラインに関連論文を引用した経緯や利益相反管理について検証すべきであり、各学会においても、ガイドライン作成時の利益相反の管理を適切に実施すべきである。

(3) 今回の事案による医療保険財政への影響

(対応が必要な事実)

- 誤った結論に基づくディオバンの広告による医療保険財政への影響が指摘されていること

今回の事案にかかる臨床研究については、薬事法上の治験でないため、ディオバンの薬価収載時及びその後の価格見直しにそのデータを使用されておらず、薬価設定の価格自体に直接の影響を及ぼしていない。他方、当該臨床研究の結果に基づくノバルティス社の広告及び関係学会のガイドラインにより、高血圧症治療に当たる医師の処方行動が変更されたとの指摘もある。

このような指摘を踏まえ、今回の事案にかかる臨床研究による医療保険財政への影響の評価等について、中央社会保険医療協議会において検討すべきと考える。

(4) 非常勤講師の委嘱のあり方

(対応が必要な事実)

- 大阪市立大学が元社員を非常勤講師に委嘱した経緯が不明であること。また、講義実績がほとんどないにもかかわらず漫然と非常勤講師の委嘱を継続していたこと。

ノバルティス社の元社員は大阪市立大学非常勤講師の肩書を有しているが、講義実績がほとんどないにもかかわらず、同大学は漫然と非常勤講師としての契約を更新していた。また、いかなる経緯で元社員を非常勤講師として採用したか等も不明であった。

大学等においては、非常勤講師の勤務実態等を確認のうえ、漫然と委嘱を継続することのないようにすべきである。また、非常勤講師委嘱にあたっては、その職務内容等を記録し、保管するべきである。

(5) 主な臨床研究実施機関による自主点検の結果

今回の事案等を受け、厚生労働省及び文部科学省は連名で、「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願いについて(平成25年8月23日)」を発出し、我が国で臨床研究を実施する主な機関117カ所に対して自主点検の実施及びその結果報告を求め、その結果を本検討委員会に報告した。(研究機関からの報告結果概要は別紙6参照)

今後とも、臨床研究を実施する研究機関においては、臨床研究倫理指針等に則り研究が実施されているか、適時適切に自主点検を実施すべきである。

第四 むすびに

我が国政府は、本年6月14日に日本再興戦略を閣議決定し、「失われた20年」といわれる経済の長期停滞期間から日本経済を再生し、そしてさらなる高みへと飛躍させ成長軌道に乗せるための成長戦略を発表した。その中で、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会を実現するために医療分野の研究開発の司令塔機能、「日本版NIH」の創設とともに、質の高い臨床研究・治験が確実に実施される仕組みを構築していくことを明記している。また、昨年には京都大学の山中伸弥教授が iPS 細胞に関するノーベル生理学・医学賞を受賞した。今後、この研究成果については、臨床研究等を通じ我が国発の革新的技術として、様々な患者に対する新たな治療手段・新薬等の開発が期待される。

その一方で、本年9月、英国医学誌 Lancet は、平成19年(2007年)に同誌が掲載した東京慈恵会医科大学の事案に係る論文について正式に取り消すことを公表した。その他、これまでも様々な学会誌等で今回の事案に係る論文の信憑性などを理由に取り下げがなされ、一連の事案に関しては海外においても複数報道がなされている。今回の事案は、我が国の臨床研究に対する海外からの信用をも失うものであり、iPS 細胞を利用した治療手段・新薬開発等の新たな研究開発にも影響を及ぼしかねない。また、我が国の科学者であるだけの理由で論文採用に当たってのハードルが高くなるのであれば、我が国の科学技術全般にも影響を及ぼすものである。

今回の事案は、先人が様々な実績を積み重ねて築いた我が国の臨床研究に対する信頼を損なうものである。一旦失った信頼を回復することは容易ではない。このような事態を招いたことに対する研究責任者及び大学並びにノバルティス社の責任は非常に重く、十分な反省と再発防止に向けた真摯な対応が求められる。また、信頼回復のためには、臨床研究に関わる全ての関係者が真剣にこの事案と向き合い、愚直に再発防止策を実行しつつ有用な研究成果を積み重ねていくほかないと考える。本検討委員会としては、今後とも引き続き調査等を進めることとしているが、我が国の臨床研究に対する信頼回復のため、大学等研究機関、製薬企業、学界、行政等、研究に関わる全ての関係者・関係機関が早急に対応を開始することを望む。

以上

(別紙1)

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 委員名簿 (五十音順)

氏名	所属・役職
いながき おさむ 稲垣 治	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 委員長
くわじま いわお 桑島 巖	特定非営利活動法人臨床研究適正評価教育機構 理事長
そね さぶろう ○曾根 三郎	日本医学会利益相反委員会 委員長
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
たしま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
たしろ しもん 田代 志門	昭和大学研究推進室 講師
はない じゅうご 花井 十伍	全国薬害被害者団体連絡協議会 代表世話人
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	(独)国立がん研究センター 企画戦略局長
みやた みつる 宮田 満	日経BP社 特命編集委員
もりした のりこ 森下 典子	(独)国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 臨床研究推進部 臨床研究推進室 室長
もりしま あきお ◎森嶋 昭夫	名古屋大学名誉教授
やまもと まさゆき 山本 正幸	公益財団法人かずさDNA研究所 所長

◎:委員長、○副委員長

(別紙2)

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する経緯等

1. 主な経緯等

平成 14 年～ 東京慈恵会医科大学が中心となり、ディオバンと従来の降圧剤の効果を比較する大規模臨床研究を開始。

その後、千葉大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学、名古屋大学においても、ディオバンを用いた大規模臨床研究が実施される（別添概要参照）。

平成 24 年 京都大学医師等より、東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学及び千葉大学が中心となって実施された研究論文について、血圧値に係る疑義が指摘。

12 月以降 日本循環器学会誌、欧州心臓病学会誌等が相次いで京都府立医科大学の関係論文を撤回。

平成 25 年

5 月 27 日：今回の研究に、ノバルティス社の当時社員が大阪市立大学非常勤講師の肩書きで関わっていたとの指摘があったことから、厚生労働省より、ノバルティス社から事情を聴取した上で、事実関係の調査及び再発防止等について、口頭で指導（以降、関連大学に対しても調査等の実施につき指導）。

7 月 11 日：京都府立医科大学が内部調査の結果を公表。

7 月 29 日：ノバルティス社が内部調査の結果を公表。

7 月 30 日：東京慈恵会医科大学が内部調査の結果を公表。

2. 関係者による主な調査結果

(1) 京都府立医科大学

カルテ情報と論文作成に用いられた解析データ等を比較したところ、血圧値や狭心症等の合併症の発生数等のデータの操作が認められた。

(2) 東京慈恵会医科大学

カルテ情報と論文作成に用いられた解析データ等を比較したところ、血圧値等のデータの操作が認められた。

(3) ノバルティス社

第三者による関係者への聞き取り調査等を実施したが、元社員による意図的なデータ操作や改竄（かいざん）を行ったことを示す証拠は発見できなかった。

(別紙3)

関連5 大学における臨床研究の概要

1. JIKEI Heart Study

研究の中心となった施設：東京慈恵会医科大学

期間：平成14年1月～平成16年12月

対象症例数：3081例

追跡期間（中央値）：3.1年

研究法：前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験（PROBE法）

患者はランダム割り付けされるが、投与される薬は、医師・患者とも知っている状態で実施される試験

概要：冠動脈疾患又は心不全を併発している高血圧の治療中の患者を対象に、ディオバンを投与する群とディオバンを含むARB以外の降圧薬を投与する群で、追跡期間の間に脳卒中や狭心症等の心血管イベント等がどのくらい発生するかを比較する研究。

研究結果：脳卒中や狭心症等の発症が、ディオバンを投与する群では、ARB以外の降圧薬を投与する群より少なかった。

2. VART Study

研究の中心となった施設：千葉大学

期間：平成14年7月～平成21年3月

対象症例数：1021例

追跡期間（平均値）：3.4年

研究法：前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験（PROBE法）

概要：高血圧の患者に対し、ディオバンを投与する群とアムロジピン（Ca拮抗薬）を投与する群で、ディオバン群がアムロジピン群に試験期間中に心血管イベントに差があるかを検証する研究。

研究結果：主要評価項目である心血管イベント（脳卒中、心筋梗塞、狭心症、死亡等の複合エンドポイント）の発症については、両群に有意差は認められなかった。また、これらの心血管イベント個別の事象についても有意差を認めなかったが、副次評価項目である高血圧症による心臓肥大等の指標である左室心筋重量係数や、腎臓の機能の指標である尿中アルブミン／クレアチニン比が、ディオバンを投与する群で低下した。

3. SMART Study

研究の中心となった施設：滋賀医科大学

期間：平成 15 年 12 月～平成 18 年 3 月

対象症例数：150 例

追跡期間：24 週間

研究法：前向き多施設無作為化非盲検試験

概要：腎機能が低下している高血圧の患者に対し、ディオバンを投与する群とアムロジピン（Ca 拮抗薬）を投与する群で、追跡期間の間に腎機能の変化を比較する研究。

研究結果：ディオバンを投与する群では、アムロジピン（Ca 拮抗薬）を投与する群よりも、腎臓の機能の指標である尿中アルブミン／クレアチニン比が低下した。

4. KYOTO Heart Study

研究の中心となった施設：京都府立医科大学

期間：平成 16 年 1 月～平成 19 年 6 月

対象症例数：3,031 例

追跡期間（中央値）：3.27 年

研究法：前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験（PROBE 法）

概要：血圧コントロール不良の高血圧の患者に対し、ディオバンを投与する群とディオバンを含む ARB 以外の降圧薬を投与する群で、追跡期間の間に心血管イベントがどのくらい発生するかを比較する研究。

研究結果：脳卒中や狭心症等の発症が、ディオバンを投与する群では、ARB 以外の降圧薬を投与する群より少なかった。

5. NAGOYA Heart Study

研究の中心となった施設：名古屋大学

期間：平成 16 年 10 月～平成 22 年 7 月

対象症例数：1,150 例

追跡期間（中央値）：3.2 年

研究法：前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験（PROBE 法）

概要：高血圧と耐糖能異常を合併する日本人患者に対し、ディオバンを投与する群とアムロジピン（Ca 拮抗薬）を投与する群で、追跡期間に腎機能の変化や、心血管イベントがどのくらい発生するかを比較する研究。

研究結果：血圧、糖尿病コントロール、主要心血管疾患の発症抑制などに関して 2 つの薬剤に差はないが、心不全による入院が、ディオバンを投与する群では、アムロジピン（Ca 拮抗薬）を投与する群より少なかった。

(別紙4)

ヒアリングチーム 名簿 (五十音順)

●主査

委員名	京都府立医科大学 担当チーム	東京慈恵会医科大学 担当チーム	ノバルティス社 担当チーム
イガキ オサム 稲垣 治	○	○	
クサノ イノ 桑島 巖	○	○	○
ソネ サブロー 曾根 三郎	●		
タケウチ マサヒロ 竹内 正弘		●	
タシマ ユウコ 田島 優子			●
タシロ シモン 田代 志門	○		
ハナイ ジュウゴ 花井 十伍	○		○
フジワラ ヤスヒロ 藤原 康弘	○	○	
ミヤタ ミツル 宮田 満	○		○
モリシタ ケイコ 森下 典子	○	○	
モリシマ アキオ 森島 昭夫	可能な限り、各チームに参画		
ヤマモト マサユキ 山本 正幸		○	○

(別紙5)

東京慈恵会医科大学における本事案研究責任者に対するヒアリング概要

実施日：平成25年9月18日(水)

担当チーム：東京慈恵会医科大学担当チーム

ヒアリング対応者：

- 本事案研究責任者(A氏)及びその弁護士
- 桑島委員、竹内委員(主査)、田島委員、藤原委員、森下委員
- 厚生労働省及び文部科学省関係者

1. 研究実施のきっかけ等

○ 研究実施のきっかけ

当時、大学講座の再編があり、私(A氏)が新たに循環器内科をとりまとめる講座主任教授に着任した。講座関係者が一つにまとまる企画があればと考え、大規模臨床研究の実施を私が中心になって発案。当該研究は、私からノバルティス社に提案したものであり、研究骨子も私が中心になって作成した。

○ ディオバンを選んだ理由

他のARBをもつ製薬企業にも打診したが、大規模臨床試験実施に関してはノバルティス社から承諾が得られたため。

2. 研究実施体制

○ 当時の実施体制

私の講座関連の循環器専門医は総計100名以上擁していた。この中でPROBE法の経験者がなく、論文共著者の一人に教わって実施した。学内に疫学専門家はいたが、研究を学内で完結させることは独立性担保のため問題と考え、統計専門家については学外の人を探していたところ、ノバルティス社の営業関係者であるプロダクトマネージャーから紹介を受けた。

○ ノバルティス社元社員参加の経緯

ノバルティス社のプロダクトマネージャーからは当初、某総合大学の統計専門家2人を紹介され、私が直接面接したが、実績・経験が不十分と考え断った。次に紹介された者が大阪市大非常勤講師の肩書きを持つX氏であった。X氏はすでにいくつかの医学関係論文に統計解析者として関わっていたことから能力があると判断した。紹介を受けたとき、X氏は大阪市大の名刺を使い、ノバルティス社の社員であることは知らされなかった。そのため、大阪市大の者と認識していたが、1年くらい後、X氏からのメールの肩書きがノバルティス社だったので、X

氏はノバルティス社の社員なのだと認識した（以下、X氏を「元社員」という）。大阪市大との間で研究への従事に関する依頼状等のやりとりはしていない。旅費等について大学側では支払っていない。

○ 利益相反

途中からノバルティス社の社員だとわかったが、あくまで独立解析機関として行うということであったため、利益相反の面で問題だと考えなかった。

○ 研究資金

奨学寄附金について、私からノバルティス社に寄付を依頼したことはない。研究を始めるにあたり、研究のための経費については、寄附金がなくても講座の資金で賄えるのではないかと考えていた。ノバルティス社からの寄附金の話は、私を訪ねてきたノバルティス社のプロダクトマネージャーとその上司の間で話題になったかもしれない。ノバルティス社からの寄附金額は多く、他社にそこまでのものはなかった。研究者が集まる運営委員会などは学内で行っており、費用は大学側で出していると思う。

3. 研究内容

○ プロトコール作成

倫理審査委員会前の状況においては、元社員に正式な依頼は行っていなかったが、プロトコール作成にあたり元社員に参加してもらった。最新更新版のプロトコールはもう残っていないと思う。

○ PROBE 法を選んだ理由

東京慈恵会医科大学においては、20 数年前から当時の学長指示により、偽薬を飲まされる患者の不利益になることからダブルブラインド法はやってはならないこととなっていた。そのため、別の大学で実施されていた PROBE 法であれば対応できると考え、運営委員会で採用を決めた。

○ 倫理審査委員会

倫理審査委員会では、患者からの同意を口頭で得る方法について指摘があり、文書で同意を取得することに変更し了承を得た。その他大きな指摘はなかったと思う。また、プロトコール改訂時には改めて倫理審査委員会にかける必要は当時なかったのではない。

○ 統計解析の実施

学内の研究者に大規模臨床研究の統計解析経験者がおらず、学内では統計解析を行っていない。学内の研究者が元社員から統計方法に関して指導を受けたこと

はない。統計解析の結果は、元社員から私に送られてきた。元社員が実際に解析の作業を行った場所はわからない。少なくとも東京慈恵会医科大学以外のどこかである。

○ データ管理等の外部委託先

私はデータ管理等の外部委託先の責任者とは会っていないし面識もない。最近聞いた話であるが、その責任者は元社員と同じ会社にいたようである。データ管理等の外部委託先への経費は大学で支払っており、総計でも何百万円規模。数千万円規模ではない。

○ 論文の作成と投稿

論文の作成は学内で行い、その後学内編集委員会で精査した後、論文共著者を經由して Lancet に投稿した。

4. その他

○ 学会発表について

発表原稿は私で作成したが、スライドは作りなれているノバルティス社関係者に作成・提供してもらったことがある。

○ 学会誌からのデータの疑義について

京都大学の医師による疑義指摘前の 2011 年に、Lancet に匿名投書があり、京大医師と同様の指摘をされた。Lancet からの照会に対しては、論文共著者が回答し、Lancet から了解したとの返事がきた。

以上

京都府立医科大学における本事案研究責任者に対するヒアリング概要

実施日：平成 25 年 9 月 20 日（金）

担当チーム：京都府立医科大学担当チーム

ヒアリング対応者：

- 本事案研究責任者（A 氏）及びその弁護士 3 名
- 桑島委員、曾根委員（主査）、竹内委員、田島委員、田代委員、花井委員、藤原委員、宮田委員、森下委員、山本委員
- 厚生労働省及び文部科学省関係者

1. 研究実施のきっかけ等

○ 研究実施のきっかけ

着任当時、一つの目標に向かって関連病院の関係者が一つにまとまる企画がほしいことと、基礎研究をするための資金が必要と考え、大規模臨床研究の実施を自分が発案。当該研究は、自分からノバルティス社のプロダクトマネージャーに提案したところ、同日に了承の返事があった。

○ ディオバンを選んだ理由

ARB の中で唯一、海外で心不全の効能・効果を取得していたのがディオバンだったので選んだ。

2. 研究実施体制

○ 当時の実施体制

責任者は私であり、事務局は医局員（講師）と 2 人の秘書。関連病院もそれぞれ同一プロトコルで各病院の倫理審査委員会を通して実施した。私も医局員も大規模臨床研究は経験したことがなかった。

連絡体制は研究会の場などを利用してやっており、この場合の会場代や設営等に係る労務提供はノバルティス社から受けたと記憶している。

実務については、医局員に任せており、2009 年までは進捗状況についてはほとんど報告を受けていない状況であった。

○ 元社員との関係

私や医局員も含め、統計に詳しい者は学内にいなかった。統計解析を担当したノバルティス社の元社員（以下「元社員」という。）は、ノバルティス社の営業関係者であるプロダクトマネージャーからの紹介。元社員については、東京慈恵会医科大学の臨床試験（JHS）など多数の臨床試験に関わっており、統計の専門家であると当該プロダクトマネージャーから聞いており、よい人を紹介してもらったと思った。当初は大阪市立大学の非常勤講師と認識していた。名

刺を数種類持っていたと記憶する。元社員の経費は会社が負担していた。

京都府立医科大学の利益相反規程が策定されたのは 2009 年 8 月であり、利益相反の問題認識が希薄だった。また、元社員は個人のメールアドレスを用い、統計解析においてはノバルティス社と距離を置き情報管理を徹底することを強調していたので、独立した立場で解析をして頂いているものと元社員のことを信用しきっていた。

○ 研究資金

この試験実施に当たり、他の人の意見も聞いて、必要経費として年間 3000 万円あれば、研究室の基礎研究も含めた研究費をまかなうことができると考えた。研究の期間は 5 年間程度必要だと認識していた。その旨ノバルティス社側にはっきり伝えている。言ったのは最初の年だけと思う。年を追う毎に金額が増えているが、症例登録スピードが速かったり、サブ論文を出し続けていたからではないかと思う。

関連病院に直接奨学寄附金は配分していない。試験開始に先立ち、希望する医師にデータ登録のためのコンピューターを配付したことはある。

3. 研究内容

○ プロトコール作成

元社員のアドバイスだと思うが、当初症例数は 2000 名だったところ、その後統計学的に必要なだという理由で 3000 名に変わったようだ。東京慈恵会医科大学のプロトコールを参考にしたと思う。プロトコール作成に当たっては元社員に相当部分を相談して作成した。

○ 倫理審査委員会

倫理審査委員会では、患者への説明文書や同意書について修辞上の指摘があったくらいだと思う。

○ 統計解析の実施

統計解析の協力をお願い出来る者は学内におらず、プロトコール作成段階から元社員に教えてもらった。当時、私も医局員も統計解析ソフトを持っておらず、統計の知識もなかったので、統計解析は行っていない。

○ データ管理等の外部委託先

委託先への経費はこちらで支払っており、年間何百万規模と記憶している。毎月医局員と元社員のところにデータが送られてきたようだ。委託先は元社員からの紹介である。

主任研究者だからデータには触れてはならないと言われていたので、私は

医局員からも一切報告は受けていない。

○ 論文作成データ

主要論文やサブ論文含め、全ての図表に関しては、元社員から提供を受けて論文の作成を行った。事務局の医局員は最近まで最終論文の解析データセットを持っていなかった。当該医局員から元社員に出してくれと言ってもなかなか出してもらえなかったと聞いている。

2009年に論文を投稿する段になって、医局員から初めてデータの概要を聞いた。当時はKHSのよい結果はJHSの結果と類似していたため正しいと信じていたし、大学の調査結果が出るまでデータ操作はないと思っていた。

以上

両大学の外部データセンター責任者※に対するヒアリング概要

実施日：平成 25 年 9 月 20 日（金）

担当チーム：京都府立医科大学担当チーム、東京慈恵会医科大学担当チーム

ヒアリング対応者：

- 外部データセンター関係者（A 氏）
- 桑島委員、曾根委員（主査）、竹内委員（主査）、田島委員、田代委員、花井委員、宮田委員、森下委員
- 厚生労働省関係者

※ 京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学が、今般の臨床研究事案に関し、症例の割り付けやデータ集計等を委託した外部の A 氏

1. 業務と組織について

- センター立ち上げの経緯と事業内容

自分（A 氏）は、工学系大学を卒業後、製薬企業で医薬情報担当者（MR）やコンピューター業務を担当。退職後に外部受託事業を始めた。業務内容としては、空調関係のシミュレーションプログラム開発、ネットワークシステムの構築、サポート、システム設計、ソフトウェア開発など。会社組織ではなく営業も含め 1 人で行っている。

2. ノバルティス社の元社員との関係

各大学で統計解析に携わったとされるノバルティス社の元社員（以下「元社員」という。）は、自分が製薬企業の神戸営業所勤務時の直属の上司だった。当該元社員に統計解析の仕方について最初に指導したのは自分である。当時 MR として同じ営業所にいたが、自分の経験から医師に対する統計解析のアドバイスが有用であったので元社員に統計解析のノウハウを教えた。元社員の統計学の知識としては、大学で講義はできるくらいだが、英語論文が書けるレベルとは思わない。

元社員による各病院へのサポートは、臨床研究のサポートというノバルティス社の仕事として行っていたと自分は認識していた。元社員の上司も知っているはず。あの金額の奨学寄附金の支出は元社員では決定できないと思う。

元社員が大阪市立大学の非常勤講師をしているという話は論文が出る前に聞いた。プロトコルに元社員の名前を出すのはまずいのではないかと指摘した。また、サブ解析の結果を取り上げて広告に使うのはまずいのではないかと指摘したことがあった。心血管イベント全体を臨床研究で評価するプロトコルとなっており、脳梗塞だけ効果があったということは言えないためだ。元社員はノバルティス社の担当に言っておくと言っていたが、どうなったかはわからない。

3. 業務受託

○ データセンター業務受託の経緯

元社員から、東京慈恵会医科大学で行われる今回の臨床研究事案について、データセンター業務を外部委託するにあたり、他の見積もりが高すぎたことから、委託費の妥当性について相談を受けた。自分の見積もりを示したところ採択された。自分の見積もり額は数百万円オーダーである。

東京慈恵会医科大学以外の大学については、元社員に見積もり内容を連絡する事なく、自分で見積もりを行い採択された。

○ 受託業務内容

業務受託したのは、京都府立医科大学、東京慈恵会医科大学、名古屋大学の3大学。大学からの依頼は元社員を経由して受けた。

いずれの大学からの受託についても、割付、Webによるデータ入力システムの構築で、入力された集計データの出力と事務局へのデータ送付の管理であった。サーバは全てレンタルだった。データクリーニングのようなデータマネジメントは行っていない。データには全く触っていない。

自分のところで受けた臨床研究に関する業務はディオバンに関するもの以外ほとんどない。

○ 東京慈恵会医科大学との契約

個人事業主なので、個人名での契約はどうかということもあり、研究責任者と相談して、当時私が顧問をしていた会社名義にて受託契約した。

4. データ管理等の進め方

○ プロトコールの内容

プロトコール内容は研究者が決めるものだし、データセンターの立場なので、自分は関与していない。

○ 業務内容

割付のプログラムは、EXCELとVBAでできる範囲で作成し、シミュレーションを行い確認した。

Webで入力されたデータについて、EXCEL形式にしたものを、当該大学の事務局に毎月送信していた。京都府立医科大学に関しては、大学事務局からの指示に基づき、元社員にデータを送ったことはある。元社員の会社アドレス宛ではなく、個人アドレス宛に送った。

5. 本事案関係者との関係

- 各大学の研究責任者とは契約の時に1回しか会っていない。割付の話など具体的な話はしていない。

- 外部受託した3大学について、東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学については、この研究体制できちんと大規模臨床研究ができるのか心配した。統計的な説明が必要となると、自分とか、元社員に聞いてくれといった状況があった。名古屋大学については学内のデータ管理をはじめとする臨床研究実施体制がしっかりしていた印象があった。

- 京都府立医科大学については、2回目のデータ固定直前に、過去の症例も含めてデータ修正のWeb入力が急に増えた印象があった。

6. その他

- そもそも、血圧の薬の違いで心血管イベントに差が生じると考え、研究しようとする事自体、おかしい話だと思った。

- 元社員の弁護士については、当初ノバルティス社の弁護士であったが、元社員からの相談を受け、自分の知り合いの弁護士を紹介して切り替えた。

- 当時のデータは自分のところにはもう残っていない。当時、データにアクセスできる人は100人以上登録されていた。

以上

当時統計解析に関与したとされるノバルティス社
元社員に対するヒアリング概要

実施日：平成 25 年 9 月 24 日（火）

担当チーム：ノバルティス社担当チーム

ヒアリング対応者：

- 元社員（A 氏）及びその弁護士 1 名
- 桑島委員、曾根委員、田島委員（主査）、花井委員、宮田委員、森嶋委員長、山本委員
- 厚生労働省及び文部科学省関係者

1. 各臨床試験に関与した経緯

○ A 氏の経歴

工学部応用化学を修了し、製薬会社へ入社。当初は医薬品の営業を担当した。当該製薬会社は合併後にノバルティス社となり、今般の臨床研究実施時期には学術企画部門に所属。当時この部署は営業の管轄下にあった。その後、部署の再編等を経て 2007 年からはサイエンティフィックアフェアーズ本部所属となり、2011 年 6 月に定年退職した。営業から臨床開発部門に転属した時期には、治験では、主に第Ⅱ～Ⅲ相試験に関わった経験がある。大規模臨床試験の実施経験は無く、統計解析については、医師からの論文査読回答での統計解析に関する相談を数多く受けた。自分の統計に関する知識は、この依頼に繰り返し答えることで蓄積したものであり、正式に誰かに統計学の教えてもらったことはない。当時、医師を対象に年に 40 回くらい統計に関する講演をしていた。

○ 2 大学の臨床研究に関わることとなったきっかけ

東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学ともに、ノバルティス社のプロダクトマネージャー（B 氏）に同行を求められ、研究者を支援してほしいと依頼された。教授と面会し、その際、教授が行う予定の大規模臨床研究の全般的なことについて相談に乗ったことがきっかけである。なお、東京慈恵会医科大学では研究責任者にノバルティス社の名刺を渡している。京都府立医科大学に関しては、統計の勉強会を何度も開催しており、研究者とは既にノバルティス社の社員ということで知り合いだったため、名刺を改めて渡してはいない。

2. 臨床研究への関与の実態

○ 東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学における研究の支援

研究の基本コンセプトは各大学の教授が決定済みであり、私に変更する余地はなかった。

東京慈恵会医科大学については、研究の進め方や作成すべき手順書、委員会

運営規定、解析計画書等の標準的規則もなく GCP に則していないものであったため、GCP に則した運営方法についてアドバイスをしたが、現実には、しっかりした研究というよりは、基本的には自主研究でもあり、十分な仕組みではないと思った。依頼があれば資料の作成も行った。また、研究のデータ管理業務を外注するにあたり予算に見合う業者が見つけれないことについて、大学が営業関係者に相談し、結果的に私を介して元同僚が個人でやっていたデータセンターを東京慈恵会医科大学へ紹介した。

京都府立医科大学については、やはり計画性に不安を覚えたが、先に実施されていた東京慈恵会医科大学に倣いたいとの要望を受けて、同じ外部データセンター関係者を私から紹介した。

○ 東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学におけるデータ管理

有害事象も含む全データは、各大学の事務局や各大学で雇用するデータマネージャーが管理していた。私は研究の終了時に各大学の事務局で作成された保管用データ2部（正本及び副本）のうち、副本として納められた CD-R を預かり受けて保持していたが、各大学の全データに直接アクセスする権限はなかった。なお、CD-R 副本は後に返却している。

○ 東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学のイベント委員会等の支援

研究期間中に実施されたイベント委員会等の関係委員会について、資料作成や会議資料の読み上げ等の協力を行った。

イベント委員会での判定結果等の書類については、問い合わせに必要なため、すべて大学担当者が保管しており、私は管理していない。

○ 東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学における最終解析データの作成

前述の副本として納められた CD-R を用い、研究者からの依頼に応じて論文作成用に解析を行った。このデータは、標準的手順でいう「解析データセット」ではないが、各大学において加工・作成されたものの最終データの必要部分であると認識している。解析は解析ソフトの入っているパソコンで行う必要があり、また、急な依頼に応じなければならないこともあったため、私の個人所有のノートパソコンで行った。必要経費等の経理処理については会社のパソコンを使った。個人所有のパソコンは頻回に新しいもの買い換えており、メールなどの記録は残っていない。東京慈恵会医科大学において、大阪市立大学を独立解析機関とする中間解析の報告書を作成したことがあった。正式な独立解析機関が存在しないため、中間解析に関する標準的な手順はプロトコールにも規定されておらず、曖昧であったが、大学からの形式的な作成要望があり、内容は事実ではないもののこれに従ったもの。こうした支援は、すべて一人で対応しており、会社関係者には携わらせていない。

また、東京慈恵会医科大学では、私が終了時点で作成し研究者に示したカプ

ランマイヤー曲線とは計算方法の違うものが論文になっていたことなどから、私以外に研究者を含めた解析施行者が存在する。

いずれにせよ、研究者から依頼されたから、その作業だけを行っており、データに関して私が取り扱って改ざんしたということは一切ない。また、データは外部データセンター関係者から直接もらっていない。研究者の依頼なくデータをもらって解析しても、論文作成にどのような解析を行ってほしいかの研究者ニーズがわからないので、意味がないと考えている。

○ 臨床研究支援とノバルティス社との関係

会社から業務の出張許可も得ているし、臨床研究の支援に係る費用も会社がだしている。大学の支援状況は定期的なミーティングで上司にも報告しており、各大学における臨床研究の支援は会社からの指示と認識しており、会社業務として行っていた。会社からは、臨床研究のサポートという漠然としたもの以外、具体的な指示はなかった。会社への報告書も提出していたが、細かいことまでは記載していない。本来、自分の本務は臨床研究者向けの統計の講演やMRの教育などの学術業務であり、大学への支援が占める割合はどちらかという自分の業務の一部。

3. 論文作成への関与の有無

○ 各大学の論文作成

東京慈恵会医科大学については、研究終了時に教授から研究チームメンバーに対して、分担して論文作成を指示していたようだ。私は、研究者からの依頼を受け、 Kaplan-Meier 曲線や COX ハザードを作れないかと依頼され、それについては作成したが、論文にはそれと異なる Kaplan-Meier 曲線が使用されており、その後の論文作成作業内容については承知していない。

論文作成段階になって独立した解析機関が必要だがどうすればよいかと相談されたが、最初から受託契約しておくべきものであり、その時点で対応することが難しいことを伝えた。

しかし、論文では、独立した解析機関として大阪市立大学と私の名前が無断で記載されており、事後になって知らされたため、苦情を申し入れたが、対応してもらえなかった。(このことについては、大阪市立大学からも私へ苦情が申し入れられ、その旨も東京慈恵会医科大学に申し入れた。)

京都府立医科大学については、論文投稿時期が決まっていたことから、論文作成に係る作業期間を考慮しバックグラウンド作成が必要な時期をアドバイスした。京都府立医科大学の統計解析について、プロトコール上統計解析を行うこととされていた C 先生は体調を崩されていたため現実的には実作業はほとんど何もしていない。デザイン論文の投稿後に研究室から誤って名前を掲載した旨の連絡があり、削除を申し入れたようだが間に合わず、掲載されたままとなった。

何かあればサポートする立場なので、研究者が具体的に困っていて依頼を受けたら、なりゆきでデータの解析をやってあげるしかなかった。

4. その他本件に関連する事項

○ 各大学への奨学寄附金支給について

支払われていることは認識していたが、詳細を承知しておらず、私から会社へ大学への支給を要請することもなかった。

○ 大学の非常勤講師について

2002年1月頃、大阪市立大学関係者の要請を受けて、2002年4月に大阪市立大学の都市医学大産業医学講座の非常勤講師に委嘱を受けた。カリキュラムなどの提示はなく、大学院生に1回講演したくらいである。1年ごとに更新する仕組みなので、年1回程度、教授等関係者に必ず挨拶をしている。その後、武庫川女子大学、藤田保健衛生大学、同志社女子大学の非常勤講師あるいは客員講師にも就任した。

○ 会社への説明について

会社は当初、本件に係る関与を否定しているかのごとく発表していたが、今回の問題が指摘された当初から、ノバルティス社の調査に対し、自分は各大学の研究に前述のような支援を行ってきたことは説明してきた。

○ 他の大学への関与のきっかけ

東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学への関与については、ノバルティス社のプロダクトマネージャー（B氏）の依頼に基づくものであるが、千葉大学も同様である。滋賀医大については、自らの学術調査を目的として訪問した際、担当教授から相談を持ちかけられた。自分は2～3回程度研究者と接触したが、研究に携わったことはなく、同僚が対応していた。名古屋大学については、B氏とは別のノバルティス社営業関係者より依頼が上司にあって対応した。

以上

当時マーケティング部門を統括していたノバルティス社元社員
に対するヒアリング概要

実施日：平成 25 年 9 月 25 日（水）

担当チーム：ノバルティス社担当チーム

ヒアリング対応者：

- 標記の元社員（A 氏）及びその弁護士 1 名
- 桑島委員、田島委員（主査）、花井委員、宮田委員、森嶋委員長
- 厚生労働省及び文部科学省関係者

1. ディオバン販売計画と各臨床試験の関係

○ A 氏の経歴

自分（A 氏）は工学部を卒業し、製薬会社へ入社。当初は医薬品の営業を担当した。その後マーケティング部門、スイス本社勤務を経て、帰国後に医薬品経営企画部門に所属した。その後、当該製薬会社は合併しノバルティス社となった。経営企画部門等を経て、2000 年 10 月よりディオバンのマーケティングチーム（4 名）を含むマーケティング部門の統括責任者となった。その後、医薬事業本部、社長補佐などを経て、2012 年 4 月に退社した。

○ ノバルティス社の「100B 計画」について

「100B 計画」とは日本におけるディオバン販売に関するスローガンで、ある。ディオバンの剤形追加、営業の人員増などを通じ、年間 1000 億円の売り上げを目指す計画。自分の組織が中心になって企画し、2003 年初めにスイス本社に提案・承認され、2005 年に達成された。それは東京慈恵会医科大学の論文が発表される前である。

東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学の試験については「100B 計画」が立案される前に開始していた。

2. 各大学に対する研究支援と奨学寄附金

○ 東京慈恵会医科大学に対する支援

東京慈恵会医科大学に対する支援については、その研究責任者からの提案を起点に開始したと認識。その話は自分の部下のプロダクトマネージャーから聞き、許される範囲で支援する方向で社内で合意された。具体的には、研究者への情報提供、相談応需と考え、統計解析に関与した元社員が所属する学術部の通常業務として支援を要請した。当該元社員がどのような関与をしていたかについては、日報等を求めていたわけではなく詳細は承知していないが、プロトコールとか中間解析に助言していた程度の認識。元社員には会社業務として出張費等を支出した。

元社員が大阪市立医大の非常勤講師の肩書きがあったことは、2007年3月、東京慈恵会医科大学の論文発表時に知った。論文に社員の名前が載っていたので大変驚いた。大丈夫なのか誰かに聞いたが、大丈夫との説明を受けた。誰に聞いたのかは覚えていない。社内規定で兼業申請の手続きが必要であったか知らないが、そのような手続きはされていないと思う。

東京慈恵会医科大学に対する奨学寄附金については、自分の部下のディオバンマーケティングチームの企画立案。この金額は会社としても多額の部類と認識。自分の決裁だけでなく、医薬事業本部長又は社長まで決裁をしている。グローバルの承認は不要と認識。決裁は毎年行っているはず。奨学寄附金の予算は、販売管理費もしくは一般管理費で行っていたと思う。大学での研究に使われるだろうとの期待はあった。使い道は大学任せで、研究の進捗は順調であることは承知していたが、詳細までは把握していない。

○ 京都府立医科大学に対する支援

京都府立医科大学についても、研究責任者の要請に基づき支援している。話は東京慈恵会医科大学と同じプロダクトマネージャーから聞いた。支援については、東京慈恵会医科大学と同様、学術部の業務として行われた。当該元社員は一時自分の部下だったこともある。統計の知識が豊富と認識しており、統計に限らず広い意味で臨床研究を支援してほしいと思った。当該元社員が大規模臨床研究に携わった経験があるか不明。治験の経験があると承知。他方、本件は医師主導の研究であり、当該元社員が統計解析を自ら行うことは想定外。当然、大学に実施体制があって、大学が行うものと認識していた。また、部下からも体制が厳しいといった報告も受けていなかった。京都府立医科大学への奨学寄附金は額も多く期間も長い。手続きは慈恵大と同じ。決裁は自分もして更の上に回しているが、なぜこの額が妥当になったのかは詳細よくわからない。

○ 両大学が依頼したデータ管理等の外部委託先のことを自分は知らない。両大学が委託した経緯も知らない。

3. 広告・宣伝に際しての論文の利用について

東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学の論文の内容を知った際は、ディオバンの降圧効果が示されたこと、及び心血管イベントが有意に抑えたことを素直に受けとめ、結果について全く疑いを持たなかった。具体的な広告・宣伝の方法としては、オピニオンリーダーによる講演会、パンフレットに論文データ掲載など。広告・宣伝に際しては、プロモーションコードに触れないか確認をしたし、広告に関する社内委員会でも確認を得た。元社員が研究論文に載っていたことについては、適切な対応がなされているものと理解していた。

なお、本論文（東京慈恵会医科大学）が発表された時点では、マーケティング本部や医薬事業本部から独立したサイエンティフィックアフェアーズ本部が発足しており、学部はこの本部に所属し、退社するまで、その状況は変わっていない。

以上

(別紙6)

「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願いについて（通知）」に基づく研究機関からの報告結果概要（9月27日時点）

昨今、「臨床研究に関する倫理指針」に反する臨床研究事案や論文データの改ざん・ねつ造が疑われる事案が報告されていることなどを踏まえ、厚生労働省では、文部科学省とともに、附属病院を置く国公私立大学や特定機能病院等の臨床研究を実施する主な117機関を対象として、平成25年8月23日付で「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願いについて」（25文科振第453号、医政発0823第2号 文部科学省、厚生労働省 局長通知）を発出した。

今般、自主点検を依頼した対象機関からの、9月27日時点での報告状況の概要を下記のとおり取りまとめたので報告する。

1. 自主点検の対象機関

附属病院を置く国公私立大学

特定機能病院

独立行政法人 放射線医学総合研究所

国立高度専門医療研究センター

早期・探索的臨床試験拠点

臨床研究中核病院

(117 機関)

2. 自主点検の対象となる臨床研究

「臨床研究に関する倫理指針」の対象となる臨床研究であって、平成21年4月以降に開始した侵襲性のある介入研究（以下「対象臨床研究」という。）

3. 自主点検の内容

- (1) 学会等の研究者コミュニティや機関の内部組織による指摘、内部告発・公益通報等により、対象臨床研究に関するデータのねつ造・改ざん等のデータの信頼性に関する疑念が生じた場合に「研究活動の不正行為への対応のガイドライン」（平成18年8月8日科学技術・学術審議会研究活動の不正行為に関する特別委員会）等に基づき、適切に調査等が実施されているか（本ガイドライン自体は競争的資金を念頭においているが、「研究活動の不正行為に関する特別委員会報告書」に記載のとおり、競争的資金以外の不正行為についても、本ガイドラインを参考として対応を行うことを求めている。）。
- (2) 倫理審査委員会の設置の有無や対象臨床研究が倫理審査委員会の審査を受けているかなど、「臨床研究に関する倫理指針」が遵守されているか。
- (3) 「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」（平成18年3月臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班）及び「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest:COI）の管理に関する指針」（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定）等を参照し、研究が実施された機関等が定めた利益相反ポリシーに照らし、利益相反に関する管理が適切に実施されているか。

4. 自主点検結果（9月27日時点）

- (1) 回答機関：117 機関
- (2) 平成21年4月以降に開始した侵襲性のある介入研究：24,414 件
- (3) (2)のうち、不適切な事案があった臨床研究：118 件

【内容】

- ①データの信頼性が損なわれた臨床研究：1 件
- ②「臨床研究に関する倫理指針」を遵守されていなかった研究：103 件

（具体的内容）

- ・症例登録前に、臨床研究計画の内容を公開するデータベースへの登録が行われていなかった。（18 件）
- ・研究計画の変更申請が、臨床研究の審査を行う倫理審査委員会以外の委員会に申請し、承認されていた。その後、発覚した際に改めて正規の委員会へ申請し、承認を得た。（1 件）

- ・研究機関の長への、年1回の進捗状況の報告や終了時の報告を失念していた。(80件)
 - ・実施計画書の変更申請が適切な時期に審議されていなかったが、発覚した際に適切な対応を行った。(1件)
 - ・倫理審査委員会の承認を得ていなかった。(1件)
 - ・倫理審査委員会で承認を得る前に研究を開始し、また被験者に説明と同意を行わずに介入研究を行っていた。発覚後、厚生労働省及び文部科学省へ報告し、公表した。(1件)
 - ・口頭同意のみで研究に係る検査を実施し、その後同意書を得た。(1件)
- ③利益相反の管理状況に不備があった研究：14件
- ・実施機関の利益相反マネジメント委員会への申告を失念した。

※この他 109 件が症例登録前に、臨床研究計画の内容を公開するデータベースへの登録が行われていなかった疑いがあり、現在精査中。

以上