

第7回先進医療技術審査部会

資料1-2

平 25 年 7 月 23 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B011)

評価委員

主担当：山中

副担当：山口

副担当：田島

技術委員： -

先進医療の名称	早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	術前診断 T1N0M0、腫瘍長径 4cm 以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「センチネルリンパ節をリンパ節転移の指標とした個別化手術群」と「従来手術群」の 2 群にランダム割付を行い、前者の後者に対する根治性・安全性における非劣性を検証する第 III 相多施設共同臨床試験である。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
1. 患者説明文の「3 研究方法・研究協力事項」において、従来手術群に割り付けられた患者さんは、手術中の見張りリンパ節生検を実施し、転移の有無にかかわらず、定型胃切除+通常リンパ節郭清を実施するとなっている。一方、個別化手術グループに割り付けられ、手術中の見張りリンパ節生検が陽性であった患者さん(個別化手術群 C)は定型胃切除+拡大リンパ節郭清を実施するとなっている。	

1) 従来手術群に割り付けられ、見張りリンパ節生検の結果、リンパ節転移を認めた場合、拡大ではなく、通常リンパ節郭清が実施されるとなると、従来手術に割り付けられた患者さんは不利益を被るのではないかと解釈する可能性があります。これらのことについて患者さんに誤解をまねかないよう、詳しく患者説明文に記載すること。

2) 「先進医療届出書 様式第3号 6. 治療計画 2) 実施術式の決定方法 ②の末尾」に、従来手術群の術式として「通常の郭清範囲外にSNが検出された場合にはSN理論に則り、その流域切除も追加する。」とある。もし、このことが、通常リンパ節切除の範囲外のことを指すのであれば、先進医療届出書の記載に合致するように患者説明文にも記載すること。

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：山中

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

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

10. 11. 15. については適ではあるが以下を考慮すること。

10.

- 試験治療群の無再発率は98%と期待されている。これだけの高水準のもとでの評価であれば、必ずしもランダム化を行わず、シングルアーム試験として評価

できるように思う。検討いただきたい。

- 現在の実施計画書内には、統計解析に関する記載がないので、追記すること

11.

慶應大学クリニカルリサーチセンターと外部 CRO の役割分担を明確にすること

15.

試験実施に関する資金源、COI についての記載がないので、追記すること

【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	520 例		予定試験期間	2013-2015 年
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。) 胃癌におけるセンチネルリンパ節理論の臨床的意義を評価し、将来的な薬事承認をめざすための重要な臨床試験として位置づけられると考えます。まずは、上記の諸指摘事項について適切な修正を求めます。				
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)				

先進医療B011に対する第7回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験

2013年9月13日

慶應義塾大学外科学教室（一般・消化器）北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 本試験を2群で実施する場合、

- ・ 従来手術群に割り付けられ、センチネルリンパ節生検の結果、リンパ節転移を認めた場合、拡大ではなく、通常リンパ節郭清が実施されるとなると、従来手術に割り付けられた患者さんは不利益を被るのではないかと解釈する可能性がある。これらのことについて患者さんに誤解をまねかないよう、詳しく患者説明文に記載すること。
- ・ 「先進医療届出書 様式第3号 6. 治療計画 2) 実施術式の決定方法 ②の末尾」に、従来手術群の術式として「通常の郭清範囲外にSNが検出された場合にはSN理論に則り、その流域切除も追加する。」とある。もし、このことが、通常リンパ節切除の範囲外のことを指すのであれば、先進医療届出書の記載に合致するように患者説明文にも記載すること。

【回答】

指摘事項2での御提案に従いまして単群試験のデザインを採用したいと思えます。

2. 以下の理由から単群試験での実施を考慮すること。あるいは、現行のデザインのまま実施する場合には、以下の論点を踏まえて、個別化手術群が臨床的意義を有すると判断するための条件・解析方法を明確にするよう、試験実施計画書の記載内容を改訂すること。

- ・ 本試験の対象となる集団での無再発割合は98%と高い成績であるとされているため、ランダム化を行わなくとも有効性を示し得るとの見解もある。ただし、この場合、縮小手術に伴う術後機能温存性の改善などを外部対照との比較で評価し得るか否かを事前に検討しておく必要がある。
- ・ 現行のデザインでは試験内部に比較可能性が担保された対照を取り得るために個別化手術群での術後機能温存性の改善などの意義を（探索的とはいえ）示しやすい一方、個別化手術群A~Cのうちセンチネルリンパ節転移が陰性で縮小胃切除不可である個別化手術群Bは従来手術群の術

式と類似しており、B群の登録例が予想より多い場合などには、主要評価項目である5年後の無再発生存割合が従来手術群とくらべて劣らないことが証明されても、縮小手術が行われる個別化手術群Aでの無再発割合が十分高いと判断できるか否かが自明ではない。

【回答】

無作為化比較試験のデザインでは、個別化手術群Aと従来手術群では患者背景が異なるため、個別化手術のレジメン全体と従来手術群との比較（非劣性の仮説）を計画していました。ただし御指摘頂きましたように、個別化手術群Bの例数が多い場合に非劣性の意義が低下しますので、御提案頂きました単群試験のデザインを採用したいと思います。

単群試験における個別化手術の有効性評価は、当該術式の無再発割合 p が事前に定義した閾値 c （本試験では、以下に示しますように90%としています）を上回るといふ仮説を統計学的に検証することにより行う計画です。解析方法の概略を以下に示します。

試験実施計画書 統計解析計画の概略

「解析方法」

試験参加集団における無再発割合 p の両側95%信頼区間をClopper-Pearson法により計算し、その信頼下限が事前に設定した閾値 c よりも大きい場合、帰無仮説 $H_0: p = c$ を棄却し、 $p > c$ であると判定する。そして本試験での無再発割合の閾値は、想定される従来手術群の無再発割合98%の不確実性と通常使用される非劣性のマージン（5~10%）を考慮して90%と設定する。なおこの基準を用いる場合、以下に示す本試験の規模（解析対象例数：202例）では、実際の無再発割合の点推定値が94~95%とならないと95%信頼区間の下限が閾値を上回らない計算となる。

「必要症例数の計算」

個別化手術群の無再発割合を98%と仮定し、閾値を90%とすると、個別化手術群の無再発割合のexactな両側95%信頼区間（有意水準両側5%に相当する）の下限が閾値を上回る確率（検定での検出力に相当）を90%にするには、症例数は202例になる。ただし試験の脱落率を10%程度と見積もる必要があるため、本試験の目標症例数は225例と決定した。なお無再発割合の推定精度に関しては、症例数が202例で無再発率が98%の場合、両側95%信頼区間の下限と点推定値の差は3%であり、点推定 $\pm 3\%$ で比率が推定でき、十分に高い精度が得られる。今回単群試験となるよう先進医療実施届出書、実施計画書他各種提出書類を修正いたしました。

3. 慶應大学クリニカルリサーチセンターと外部 CRO の役割分担を明確にすること。

【回答】

本臨床試験の立案遂行にあたり、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンターはとくにプロトコル作成時の統計学的仮説に基づいた症例数設定を担当し、外部業者は試験開始後のデータ管理と解析を担当します。外部業者にデータ管理と解析を委託することにより、本臨床試験の透明性を高め、科学的な質を担保できると考えております。

4. 試験実施に関する資金源、COIについての記載がないので、追記すること

【回答】

本研究に係る研究資金は、大鵬薬品工業臨床腫瘍学研究寄附講座Ⅲの臨床研究活動の一環として、本研究に関する損害賠償保険加入、EDC/DM 構築・管理運営費用を同講座研究費から支出いたします。また、本研究では大鵬薬品工業と関連のある薬剤、医療機器は未承認部分も含めて一切使用しておりません。

本研究で用いる未承認薬剤、医療機器に関する COI に関して

本研究で用いる未承認薬剤、医療機器に関して企業からの無償提供は受けておりません。研究代表者北川につきましては、奨学指定寄付、講演演者・司会等の業務に対する報酬を受けておりますが、本件研究に直接関連したのではなく慶應義塾大学医学部利益相反マネージメント委員会にて審議の上、承認されております。資金源、COI の詳細については先進医療実施届出書（P20 12. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり）に追記いたしました。

5. 旧高度医療で実施された先行研究と今回申請した試験との関係を以下の点に留意し、先進医療実施届出書、患者説明文に追記すること。

- ・ 従来の色素法でセンチネルリンパ節を検出する際には、感度、特異度等が低値であったことを考慮して、色素とトレーサーを用いたdual法を用いて試験を実施するに至ったことについて先進医療実施届出書に記載すること。
- ・ 患者説明文において、旧高度医療で実施された結果、どのようなことが明らかになり、さらに今回の試験を通じてどのようなことをあきらかにするかについて患者説明文に追記すること。

【回答】

説明不足であったかと存じますが、先行研究におきましても今回の申請試験と

同様に色素とアイソトープによる dual 法を用いております。この点がより明確に分かるよう届出書の記載を修正いたしました。今回ご指摘の点がより明確になるよう患者説明文を修正いたしました。

6. 乳がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性については海外のエビデンスと合わせて公知申請が可能であった。一方、胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性については海外で十分なエビデンスがないことを考慮すると、公知に該当するかどうか不明であるため、ロードマップを再考すること。

【回答】

ご指摘のように乳がん比べて胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性に関する海外のエビデンスは十分ではありませんが、現在韓国におきまして早期胃がんを対象に従来手術とセンチネルリンパ節理論に基づいた縮小治療を長期予後で比較する臨床試験（ランダム化比較試験）が遂行中であります。今回申請する臨床試験と韓国からのエビデンスを合わせて胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性と長期予後における安全性が明らかになれば公知申請も可能と考えております。他方、公知に至らなければ、薬事承認にむけた心試験のデザインを検討いたします。今回ロードマップを一部修正いたしました。

第10回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成25年10月23日	

先進医療B 実施計画等 再評価表 (番号 B011)

評価委員 主担当：山中
副担当：山口 副担当：田島 技術委員： -

先進医療の名称	早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	本試験は術前診断 T1N0M0、腫瘍長径 4cm 以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「SN を LN 転移の指標とした個別化手術」を行い、その根治性・安全性を検証する第 II 相多施設共同臨床試験である。すべての症例に SN 生検を行い、術中 SN 転移陰性の場合には SN 流域切除を原則とした縮小胃切除（噴門側胃切除、幽門保存胃切除、胃部分切除、分節切除）を行って「縮小手術群」とする。流域切除範囲によって縮小手術が困難な場合には従来通りの胃切除術（幽門側胃切除術・胃全摘術）を実施する。また、SN 転移が陽性の場合には D2LN 郭清と定型胃切除（幽門側胃切除、胃全摘術）を行う。主要評価項目は 5 年無再発生生存割合である。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 患者相談等の対応も整備されている。		

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 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"/>	・ 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"/>	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" 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"/>	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	225例		予定試験期間	
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。) 前回の各指摘事項に対して、適切に修正がなされた。胃癌におけるセンチネルリンパ節理論の薬事承認をめざす重要な臨床試験として速やかに実施・遂行されることを期待する。				
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)				

先進医療B011 に対する第10回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験

2013年10月25日

慶應義塾大学外科学教室（一般・消化器）

北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 今回の単群試験に変更した先進医療実施届出書の中に「従来手術群」の記載が見受けられる。(先進医療実施届出書 P18, 25)。外部比較としての従来手術成績について根拠を記載し、外部比較であることが明確になるように記載を適切にすること。

【回答】

本試験登録すべての症例を過去の成績と比較し検証する事を予定しています。修正前の「従来手術群」と混同しやすいと思われたため、記載を訂正いたしました。

2. 副次評価として、センチネルリンパ節転移が陰性かつ縮小手術が可能である A 群のみの部分集団で予後が不良でないことを確認する旨を試験実施計画書および先進医療実施計画書に加筆すること

【回答】

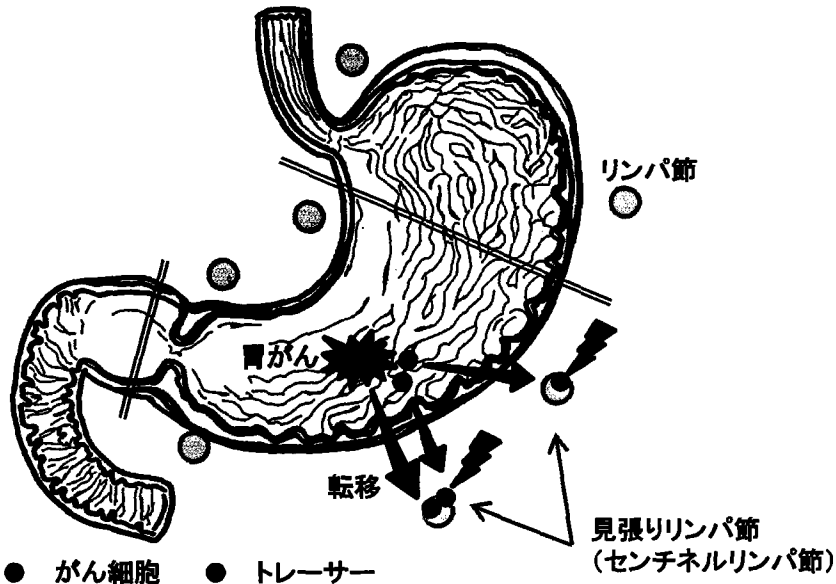
試験実施計画書および先進医療実施届出書に部分集団での検証を加えることを追記いたしました。

■センチネルリンパ節(SN)とセンチネルリンパ節理論

がん細胞はリンパの流れに乗ってリンパ節へ転移すると考えられています。しかし肉眼ではがん細胞は確認できません。そのためこれまでは主病巣のみならず周囲のリンパ節も広く取り除く手術(リンパ節郭清)を行ってきました。

リンパ節の中でも主病巣から直接リンパ流を受けるリンパ節を見張りリンパ節(センチネルリンパ節:SN)とよび、ここに最も転移が起きやすいとする考えをセンチネルリンパ節理論と言います。手術前に主病巣の近くにトレーサー(色素と放射性同位元素)を注入し、それらがリンパの流れに乗って蓄積したリンパ節を見張りリンパ節と診断します。ここに転移がなければ他にも転移は起きていないものとして、リンパ節郭清を省略する手術が乳がんや悪性黒色腫(皮膚がん)では実際に行われ、手足のむくみなどの術後合併症の回避が可能となっています。

■胃がんのリンパ節転移とセンチネルリンパ節



胃がんの場合は、術前に内視鏡を使用してトレーサーを注射し、手術中にSNを病理検査に提出して転移がないかどうかを診断します。トレーサーが蓄積したリンパ節はすべてセンチネルリンパ節と診断します。

■胃がんのSNによるリンパ節転移診断

SNNS研究会 多施設共同試験(全国12施設)
試験参加387人 SNによる転移診断率99%



SN生検と根治性を損なわない縮小手術

- 胃がんの大きさ4cm以下
- がんの深さが粘膜下層まで
- SNとそのリンパ流域のリンパ節郭清を実施

■胃がんにおけるSNを指標とした個別化手術

術中センチネルリンパ節生検 + 術中病理(顕微鏡)診断

転移なし

縮小胃切除
縮小リンパ節郭清

転移あり

通常胃切除
根治的リンパ節郭清

手術中にSNについて病理診断を行って、転移がないと診断された場合には下記の合併症を回避すべく縮小手術を、一方で転移ありと診断された場合には確実なリンパ節郭清を行います。そうすることで各個人の転移リスクに応じた個別化手術を行う事が可能です。

※胃がん術後の機能障害

- ・胃が小さくなることによる食事量の減少、栄養障害、貧血
- ・神経切断による胃運動機能低下、胆嚢機能低下・胆石形成
- ・胃液・胆汁・腸液等の逆流による胃炎・食道炎 など

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬：ジアグノグリーン®(5%indocyanine green(ICG)), インジゴカルミン®(Indigocarmine)
 テクネシンチ注®, スズコロイドTc-99m注調整用キット® (テクネチウムスズコロイド(99mTc))
 試験機器：GPS Navigator System® (デジタルガンマカメラ), 赤外観察カメラシステムPDE、赤外腹腔鏡システム一式
 適応疾患：早期胃癌cT1N0M0 StageIA, 長径4cm以下, 単発性, (※試験薬・試験機器は薬事承認済)

臨床研究(先進医療告示番号13)

SNNS研究会・厚生労働省がん研究助成金研究班
 「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」と追加試験

試験デザイン：単群、第II相多施設共同試験
 試験期間：2004年～2010年
 被験者数：登録数502例(うち466例にSN生検を実施)
 結果の概要：術前診断T1/T2N0M0胃癌症例に対してセンチネルリンパ節(SN)生検を行い、SN検出率97.8%(456/466)、転移検出感度94.0%(63/67)、陰性的中率98.9%(389/393)、正診率99.1%(452/456)であり、偽陰性4例の解析の結果、下記基準で安全にSN生検が実施できることが示された。

先進医療

「早期胃癌に対するセンチネル胃リンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」

試験デザイン：単群、第II相多施設共同試験
 試験期間：2013年～2019年(2年集積、5年追跡)
 被験者数：225例
 評価項目：主評価項目：術後5年無再発生存割合
 副次評価項目：術後3年無再発生存割合
 センチネルリンパ節同定率・正診率
 術後機能温存性、術後QOLなど
 従来の早期胃癌の手術成績との比較検討

学会
 要望

公知
 申請
 検討

欧米での現状：薬事承認：米国(未) 欧州(未)、ガイドライン記載：なし、進行中の臨床試験：なし
 韓国においては胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標とした縮小手術の臨床試験が現在進行中であり、本先進医療の結果と韓国からのエビデンスを合わせて、胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性と長期予後における安全性を明らかにする

当該先進医療

選択基準：①20-80歳, ②術前診断T1N0M0早期胃癌, ③単発性, ④腫瘍長径40mm以下
 除外基準：①妊婦・アレルギー歴・喘息の既往, ②5年以内の他癌治療歴,
 ③同部位への治療後病変, ④残胃癌, ⑤内視鏡治療の絶対適応症例
 予想される有害事象：薬剤アレルギー、転移・再発

公知に至らなければ

新試験デザインの先進医療の追加を検討

【別添1】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

早期胃癌（術前診断 T1N0、腫瘍長径 4 cm 以下、単発性）

効能・効果：

従来、早期胃癌に対する外科治療はその根治性に主眼が置かれ、リンパ節転移陰性症例にも広範な胃切除とリンパ節郭清が行われてきた。そのため、小胃症状（20-30%）やダンピング症候群（15-30%）など長期的 QOL の低下が問題となっていた（アルファクラブホームページ <http://alpha-club.jp/>）。近年では根治性に加え長期的 QOL を重視した機能温存縮小手術が次世代の術式として期待されている。

センチネルリンパ節の歴史は、1960 年に Gould らが耳下腺腫瘍における特定のリンパ節をセンチネルリンパ節と命名し、その転移診断により頸部郭清術の適応を決定したことに始まる。1977 年には Cabanas らが陰茎癌においてリンパ管造影を行い SN を同定、1992 年には Morton らが早期悪性黒色腫において色素を用いて SN を同定し、その転移の有無が所属リンパ節の転移状況を反映していると報告した。症例個々に SN 同定が可能であると報告した Morton らの報告により以降急速に SN に関する研究がすすめられた。乳癌領域では 1993 年に Krag らが放射性同位元素を、1994 年には Giuliano らが色素を用いて SN を同定し、その高い同定率・転移検出能から乳癌での SN 理論の妥当性が証明された。術後合併症に悩む患者からの要望も強く多数の臨床例が積み上げられ、ザンクトガレンにおける乳癌国際会議でもセンチネルリンパ節生検は世界の標準治療として認められた。胃癌領域では 1994 年に三輪らが「胃癌縮小手術における根治性確保の工夫：内視鏡的リンパ系描出法」として内視鏡下に 2%パテントブルーを腫瘍周囲へ投与し青染されたリンパ節を SN として診断し、短時間で転移診断を行う方法を報告した。しかしながら当時胃リンパ流は多方向性であること、跳躍転移が存在することなど、その実臨床応用へは懐疑的な意見もあった。そこで我々 SNNS 研究会は胃癌 SN 生検に関する多施設共同試験を計画し、その妥当性の検証を行った。胃癌におけるセンチネルリンパ節 (SN) 理論の臨床応用可能性については、平成 14-17 年度厚生労働省がん研究助成「各種臓器における見張りリンパ節ナビゲーション手術標準手技の確立」の一環として SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」及びそれに引き続く先進医療 B13 番「早期癌に対する腹腔鏡下センチネルリンパ節生検」が胃癌 cT1N0/cT2N0 症例を対象として行われた。この先行研究では SN を同定するためのトレーサーとして色素と RI が用いられ、切除には患者安全のために SN 生検のみならず標準リンパ節郭清術も付加されていた。502 例が本試験に登録され、うち 466 例に SN 生検が実施された（除外理由…術中除外症例 7 例：RI トレーサー調整不良 1 例、多発癌 1 例、患者拒否 3 例、手術中止 2 例。術中除外症例 29 例：術中肉眼的 LN 転移陽性 7 例、原発巣漿膜浸潤陽性 1 例、縮小手術実施 18 例、血液酸素飽和度の低下 1 例、腹腔内高度癒着 1 例、高齢ハイリスク 1 例）。検出された SN は平均 5.4 個で同定率は 97.8%(456/466)

であった。リンパ節転移陽性の 67 例のうち SN 転移陽性例は 63 例であった。以上の結果より SN による転移検出感度は 94.0%(63/67)、陰性的中率は 98.9%(389/393)、正診率は 99.1%(452/456)であった。4 例の偽陰性例のうち 3 例は腫瘍長径 4cm 以上あるいは SS 浸潤癌であり、cT1N0 の 1 例で検出された転移リンパ節も SN 流域内の転移のみであった。SN 生検手技自体による重篤な有害事象は認めなかった。この結果から対象を長径 4cm 以下の cT1N0 単発胃癌に限定し、原発巣の切除に加え、SN 転移陰性症例には SN と SN を含むリンパ流域 (SN Basin : 後述) 切除を、SN 転移陽性例には従来通りの定型手術を行う事で患者個々のリスクに応じた個別化手術が実施可能であるという事が示された。

本研究ではその結果を応用し、SN を指標とした術式選択、すなわち転移陰性例には SN 流域切除を原則とした縮小手術を、また SN 転移陽性例には定型手術を行う事による症例毎のリスクに応じた必要十分な個別化手術の実施・実臨床応用を目指している。本研究結果が、従来の早期胃癌手術の成績と比較して、根治性を損なうことなく長期的な QOL の改善を示せば、本術式は胃癌治療の新たな選択肢として、わが国の多くの患者にとっての恩恵となることと考えている。また、本研究で得られた SN 分布や転移のデータを解析することで、胃のリンパ流に関するより詳細な検討が可能となり、解剖学的特徴から胃癌の転移動態が解明されれば、将来的には腫瘍の局在や深達度診断・組織型などに基づいた新しい治療法も期待される。このように本試験はわが国から世界に発信できる新しい胃癌縮小手術のエビデンスとなりうる。

【定義】

- ・ 同定率…SN トレーサー投与症例のうち少なくとも SN がひとつ検出された症例の割合
- ・ 転移検出感度…LN 転移陽性症例のうち SN 転移も陽性であった症例の割合
- ・ 陰性的中率…SN 転移陰性症例のうち、術後病理診断でも LN 転移を認めなかった症例の割合
- ・ 偽陰性率…SN 転移陰性症例のうち術後病理診断で LN 転移を認めた症例の割合
- ・ 正診率…1-偽陰性率

【別添2】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」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

1) 選択基準

- 1) 試験参加時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下
- 2) 術前評価で cT1N0M0 と診断された早期胃癌
- 3) 単発例
- 4) 腫瘍長径 4cm 以下
- 5) 当該被験者より試験参加への同意が得られたもの
- 6) 生検組織の組織型は問わない

2) 除外基準

- 1) 妊婦・薬剤アレルギー歴・喘息の既往歴があるもの
- 2) 多発症例および他癌併存症例（5年以内に他癌治療歴のあるものも除く）
- 3) 同病変への内視鏡治療歴がある症例
- 4) 胃切除後の残胃癌
- 5) 内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の絶対適用病変
- 6) 主治医が本研究の参加が不適切であると判断した場合
- 7) 試験登録後に被験者が本研究への参加を拒否した場合

【別添3】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」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

本試験はSNを転移の指標とした個別化手術の根治性・安全性を検証する第II相多施設共同臨床試験である。対象はこれまで報告されてきた同じ早期胃癌に対する手術成績とし、Primary endpoint すなわち根治性・安全性の評価は、本試験登録症例の5年無再発生存割合とする。また Secondary endpoint としては術後3年無再発生存割合、無再発生存期間、3年・5年全生存割合、SN同定率・分布・転移状況・転移検出感度、術後QOL等を検証し、A群のみの部分集団での予後についても同時に検証する。術後QOLについてはA・B・C群間で相互に比較調査する。現在胃術後QOLの一般化した評価方法は確立しておらず、本試験における評価も探索的位置づけとする。表3の如く原発巣の部位別に分類した評価も行う。データ集積は前向きかつ連続的に行い、登録されたすべての症例について、以下の項目について記録する。

①エンドポイント

- ・ Primary endpoint : 術後5年無再発生存割合
- ・ Secondary endpoints : 術後3年無再発生存割合、無再発生存期間、3年・5年全生存割合、SN同定率・分布・転移状況・転移検出感度、術後QOL（術期合併症の有無、術後在院期間、術後の栄養状態・消化吸収機能ほか）

②センチネルリンパ節

術前診断(部位、深達度、形態)、病理診断(組織型、SN個数・局在、術中迅速凍結標本および永久標本によるSN転移の有無、非SN(non-SN)への転移の有無と局在)を記録する。

③術後再発・転移の有無

術後は少なくとも6ヶ月毎の採血・上部消化管内視鏡・CTを行い、再発・転移の有無・形式について調査する。術後補助化学療法があればその有無についても記載する。

④手術侵襲および術後栄養状態・消化吸収機能

手術時間、出血量、開腹/腹腔鏡、術後在院期間、術後合併症(縫合不全、狭窄、術後肺炎、吻合部出血、創感染、腸閉塞)など。CT・内視鏡所見(RGB分類による残胃評価)は術前および術後6ヶ月毎、栄養指標(体重変動、採血)、術後QOLアンケート(EORTC QLQ-STO22を改編)は術前および術後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、以降6ヶ月ごとに調査する。

表4. 検査スケジュール

検査等	手術前	周術期 (入院中)	手術後			
			1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
血液検査	○	必要時	○	○	○	○
体重測定	○	必要時	○	○	○	○
問診票	○	必要時	○	○	○	○
CT検査	○	必要時	—	—	○	○
内視鏡検査	○	必要時	—	—	○	○

血液検査：白血球数、CRP、血清総タンパク、アルブミン、血清総コレステロール、ヘモグロビン、MCV、MCHC、血清鉄、血清ビタミンB12、CEA、CA19-9
 内視鏡所見：狭窄、逆流性食道炎(Los Angeles 分類)

研究体制と年次計画

平成 19-21 年度厚生労働科学研究費補助金（臨床応用基盤研究事業）「臨床的リンパ節転移陰性胃癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床試験」と SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」に参加し、胃癌 SN 生検手技に十分な経験を持つ全国 17 の基幹病院のみが参加する。登録期間は 2 年間、予定登録患者数は合計 225 例とし追跡調査を行う。

平成 25 年からの症例登録開始、最長 5 年間の追跡調査を予定している。本臨床試験の立案遂行にあたり、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター（Clinical Research Center：CCR）は特にプロトコル作成時の統計学的仮説に基づいた症例数設定を担当し、データの管理・解析は、外部業者（株式会社 ACRONET）に委託し、試験進行状況に応じてデータの正当性評価・調整を行う。常時安全性・妥当性および個人情報の管理について厳重に監視する。

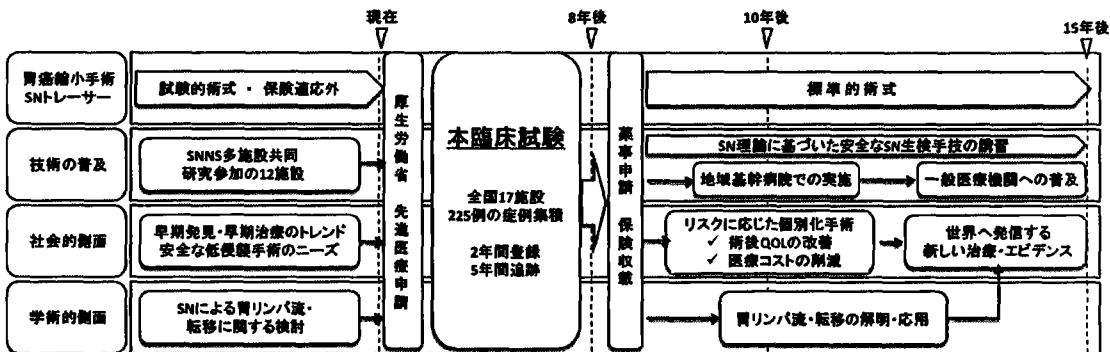


図3. 本臨床試験から実臨床応用へのロードマップ

【別添4】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」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：2年間登録、5年間追跡

予定症例数：225例

既に実績のある症例数：466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	胃体中部 早期胃癌	(自)2011年 12月7日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し胃分節切除を実施。術後経過良好で術後11病日に軽快退院。
年齢 61歳 性別 男性		(至)2011年 12月20日		
整理番号2	胃体上部 早期胃癌	(自)2011年 12月2日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し、噴門側胃切除を実施。術後経過良好で術後12病日に軽快退院。
年齢 47歳 性別 男性		(至)2011年 12月14日		
整理番号3	胃体中部 早期胃癌	(自)2011年 12月1日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し、幽門側胃切除を実施。術後経過良好で術後12病日に軽快退院。
年齢 66歳 性別 男性		(至)2011年 12月13日		

他 早期胃癌症例 約400例

① 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

他 0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：

本試験においては、個別化手術（本試験登録A～C群）による成績が、これまで報告されてきた早期胃癌に対する手術成績（外部対照）に対して、以下に記す方法で非劣性であるか否かを判定する。本試験での無再発割合の閾値は、想定される従来手術成績の無再発割合 98%の

不確実性と通常使用される非劣性のマージン（5～10%）を考慮して90%と設定する。なおこの基準を用いる場合、以下に示す本試験の規模（解析対象例数：202例）では、実際の無再発割合の点推定値が94～95%とならないと95%信頼区間の下限が閾値を上回らない計算となる。

個別化手術の無再発割合を98%と仮定し、閾値を90%とすると、個別化手術の無再発割合のexactな両側95%信頼区間（有意水準両側5%に相当する）の下限が閾値を上回る確率（検定での検出力に相当）を90%にするには、症例数は202例になる。ただし試験の脱落率を10%程度と見積もる必要があるので、本試験の目標症例数は225例と決定した。なお無再発割合の推定精度に関しては、症例数が202例で無再発率が98%の場合、両側95%信頼区間の下限と点推定値の差は3%であり、点推定 \pm 3%で比率が推定でき、十分に高い精度が得られる。

【別添5】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画（図1）

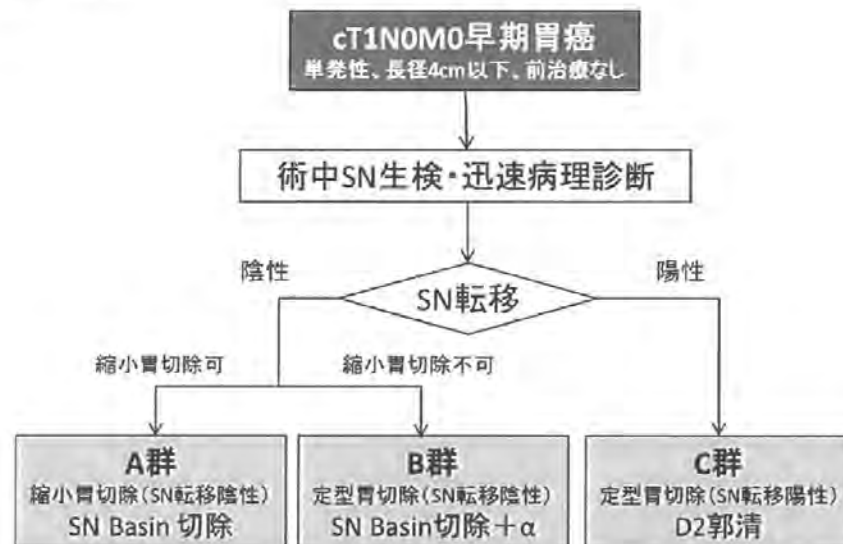


図1. 早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験（概要図）

（慶應義塾大学における過去の実績に基づき、A群110例、B群100例、C群15例を想定）

本試験はcT1N0M0早期胃癌を対象として、SNをリンパ節転移の指標とした個別化手術の有用性（根治性・安全性）を検証する第II相多施設共同試験である。

1) 試験登録とSN同定方法・転移診断

上部消化管内視鏡・消化管造影検査・CTなどで上記適応と診断した症例に対して、十分な説明と文書による同意のうえ本臨床試験への登録を行う。登録されたすべての症例には後述の方法でSN生検と術中迅速病理診断を行う。術式は開腹/腹腔鏡いずれも許容する。

① トレーサーの打ち込み

登録症例すべてについてSN生検・迅速病理診断を行う。トレーサーとして、手術前日にラジオアイソトープ 99m Tc tin colloid(RI)を、当日の手術開始直前または手術中に色素 indocyanine green(ICG)または indigocarmine を、それぞれ0.5mlずつ内視鏡下に腫瘍周囲4か所の粘膜下層へ投与する(表1)。トレーサー投与手技による精度のばらつきを少なくするため、習熟した同一の実施者が行う事が好ましい。

表1. トレーサーの投与と検出方法

トレーサー		投与時期	投与量	投与部位	検出方法
RI	テクネシウムスズコロイド (テクネシウム:スズ=1:1)	手術前日	0.5ml ×4か所	腫瘍周囲の 粘膜下層 (内視鏡使用)	ガンマ プローベ
色素	0.5% ICG インジゴカルミン	手術開始時 もしくは手術中			目視

(※RI の count up があったもの、もしくは色素で染色されたものを SN として同定する。)

②SN の同定と転移診断

RI もしくは色素トレーサーの集積したリンパ節をもって SN と診断するが、色素は目視、あるいは PDE などの赤外光観察で、RI はガンマプローブを用いて検出する。術野で SN を同定したらまず SN と SN Basin(図 2)の切除を行う。切除された一連のリンパ節群はバックテーブルに移して改めて SN を検索・剖出し、SN 毎に色素による染色の有無と RI カウントを計測する。RI カウントはガンマプローブで 10 秒間 2 回測定し、値の高い方を採用する。摘出した SN は術中迅速病理診断に提出し、転移の有無について診断する。術野では体内に SN の遺残なきことを十分確認する。

③SN Basin の概念

リンパ節切除の基本となる SN Basin の考え方には、Miwa、Kinami らが提唱している胃リンパ流の分類(図 2)を用いる。胃の主要脈管の走行に基づいてリンパ流域 (Basin) を設定し、Basin 切除といった場合には、その主要な血管およびリンパ節を含めた一連の組織を一塊にして切除することとする。このリンパ流による分類は解剖学的見地からも合理的であり、先の臨床試験の結果からも、前述の適応を満たす病変でかつ SN 転移陰性例に最低限 SN Basin 切除を行えば、非 SN への転移陽性リンパ節も残さず切除することが可能であることが示されており、理論的に安全な縮小手術が可能である。

なお、本試験ではこれら Basin に含まれないリンパ領域(No2 領域など)は別個の Basin として取り扱う。

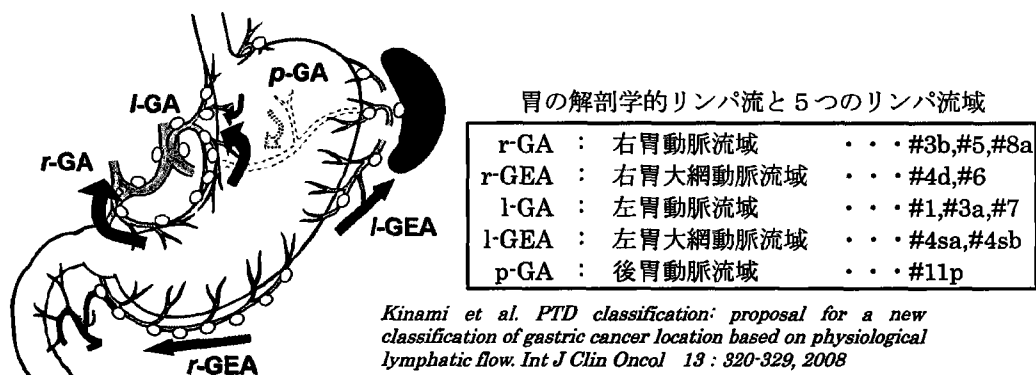


図 2. 胃の解剖学的リンパ流とリンパ流域

2) 実施術式の決定方法

①個別化手術群の術式決定 (図 1)

本試験に登録され、SN 転移陰性と診断された症例で、切除 Basin の範囲から縮小手術が可能な症例については SN と SN Basin の切除からなる縮小リンパ節郭清と縮小胃切除(胃局所切除術、分節切除術、幽門保存胃切除術、噴門側胃切除術等)を実施し「A 群: 縮小胃切除(SN

転移陰性) SN Basin 切除群」とする。患者の安全性に最大限配慮し、SN だけではなく SN を含む Basin の切除は最低限行う。Basin 切除範囲によっては胃切除範囲の縮小が困難な場合も予想されるが、その際には従来通りの胃切除（幽門側胃切除術・胃全摘術）とリンパ節郭清(D1+)を行い「B 群：定型胃切除(SN 転移陰性) SN Basin 切除+α 群」とする。最終的に縮小手術を実施するか否かの判断は術中の所見から術者が判断することとする。一方で、SN 転移陽性と診断された症例には胃癌治療ガイドラインに準拠した D2 リンパ節郭清と定型胃切除(幽門側胃切除術、胃全摘術)を行い「C 群：定型胃切除(SN 転移陽性) D2 郭清群」とする。

②リンパ節微小転移の取り扱いについて (表 2)

微小転移 micro metastasis(MM)は UICC 第 7 版 TNM 分類において転移最大径 2mm 以下のものと定義され、pN1(mi)と表記される。更に 0.2mm 以下のものを isolated tumor cell(ITC)として区別するが、これは転移としてみなさず pN0(i+)と表記される。胃癌における微小転移の臨床的意義については様々な報告があり、いまだ確立されていない。本試験においては安全性と侵襲を考慮し、以下のように規定した。ただし、安全性の担保のため最終的には主治医の判断により総合的に実施術式および術後治療方針を決定することとし、永久標本の結果により追加手術、術後補助化学療法を施行することも許容する。

表 2. リンパ節微小転移の取り扱い

	Macro metastasis(+) 転移最大径 >2mm	Micro metastasis(+) 転移最大径 0.2mm~2mm	Isolated tumor cell(+) 転移最大径 <0.2mm	転移なし
術中生検 SN	定型胃切除 + D2 郭清		定型胃切除+D2 郭清 もしくはそれに準ずる郭清	縮小手術
永久標本 SN・NSN	pStage II・III(pT1 を除く)には術後補助化学療法を追加 それ以外は経過観察		経過観察	

③原発巣の局在による術式の選択 (表 3)

原則として以下の表に準じて術式を設定する。例えば、腫瘍原発が U 領域で SN 転移が陰性の場合には、縮小手術として噴門側胃切除術もしくは局所切除術を行うが、SN 転移が陽性の場合には胃全摘を行う。

表 3. 腫瘍局在による縮小胃切除と非縮小胃切除の規定

	胃切除範囲			リンパ節郭清
	U 領域	M 領域	L 領域	
縮小胃切除	噴門側胃切除 局所切除	胃分節切除 幽門保存胃切除 局所切除	幽門洞切除 小範囲切除	SN と SN Basin 切除
非縮小胃切除	胃全摘	幽門側胃切除	幽門側胃切除	D1~D2 郭清

④術後化学療法・放射線治療の取り扱いについて

本試験における術後補助化学療法については術後病理所見に従い、以下のように規定する。プロトコール治療完了後の再発、及びプロトコール治療中止後の後治療については、特に規定しない。

1) pStage IA、IB かつ根治度 A・B の場合：治療で経過観察をする。

2) pStage II、IIIA、IIIB かつ根治度 A・B の場合：

胃切除後 6 週間以内に、以下の投与レジメンで S-1 による術後化学療法を開始し、術後 1 年間継続することを推奨する。なお、S-1 以外の薬剤の使用は許容しない。また、術後補助化学療法を施行しなかった場合でも、プロトコール逸脱とはしない。

3) pStage IV もしくは根治度 C の場合：プロトコール逸脱として後治療は自由とする。

S-1 投与量・投与法

S-1 の 28 日連続投与と 14 日間の休薬期間をもって 1 コースとし、手術後から 1 年間 (8 コース：48 週) 投与する。

S-1 投与量	投与法	投与日	休薬日
80-120mg/body	1 日 2 回の経口投与	day 1-28	day 29-42

・ S-1 投与量は以下に従う。

体表面積	S-1 投与量
1.25m ² 未満	→ 80 mg/day (20mg x 4cap)
1.25m ² 以上、1.50m ² 未満	→ 100 mg/day (25mg x 4cap)
1.50m ² 以上	→ 120 mg/day (20mg x 6cap)

・ S-1 投与の日内分割は以下に従う。

S-1 投与量	朝食後	夕食後
120 mg/day	20mg x 3cap	20mg x 3cap
100 mg/day	25mg x 2cap	25mg x 2cap
80 mg/day	20mg x 2cap	20mg x 2cap
50 mg/day	25mg x 1cap	25mg x 1cap

・ 有害事象の発現状況に応じて、以下を参考にした用法・用量レベルの変更、もしくは投与の中止を検討する。

レベル	用量 (mg/body/day)			1 コース	投与日	休薬日
全量	120	100	80	42 日間	day 1-28	day 29-42
	↓	↓	↓			
レベル-1	100	80	50	42 日間	day 1-28	day 29-42
	↓	↓	↓			
レベル-2	100	80	50	42 日間	day 1-14 day 22-35	day 15-21 day 36-42

なお術後補助化学療法については、実施した治療やその期間などを必ず記録することとする。放射線治療の実施は認めない。

「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法（整理番号 B014）」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

大阪市立総合医療センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法

適応症：ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）

内容：

（先進性）

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。内科的治療に反応不良な場合は、これまで95%以上の膵垂全摘が行われてきたが、しばしば、医原性のインスリン依存性糖尿病が発症した。

オクトレオチドは、持効性ソマトスタチンアナログで、本症による低血糖症に対する有効性が国内外より報告されており、日本小児内分泌学会の診療ガイドラインにも記載されている。頻回皮下注射、持続皮下注射ともに行われ、いずれも有効性が報告されている。我が国でのオフラベル使用例の15例を集積した先行研究でも、持続皮下注射が全例に有効で、うち3例は長期使用により手術を回避して神経後遺症なく治癒したことが示されている。したがって、オクトレオチド皮下注射治療は、ジアゾキサイド無効の本症に対して短期・長期治療に有用である可能性があり、症例によっては膵垂全摘による医原性糖尿病の発症を回避できる可能性もある。

（概要）

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）を対象にオクトレオチド持続皮下注射療法の有効性、安全性を検討する多施設単群非盲検試験。有効性の主要評価項目は短期有効性（投与開始前24時間と、投与開始後48時間以内で同一治療条件ごとの平均血糖値を患者ごとに比較し、投与前と比較して50 mg/dL以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価する）、副次評価項目は長期有効性（ブドウ糖輸液量が6 mg/kg/分(8.64 g/kg/日)以下に減量できたものを有効例、離脱できたものを著効例とし、有効例/総患者数を有効率、著効例/総患者数を著効率として評価する）、発達予後及び治療中の低血糖である。安全性の評価項目は身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部超音波検査、胸部超音波検査・心拍モニターによる心合併症の評価で、予定組み込み症例数は5例である。初期治療は入院にて行い、症状改善に応じて外来治療へ移行して継続する。

（効果）

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）にともなう低血糖症状の改善が期待される。

（先進医療に係る費用）

先進医療にかかる費用 1,690,833円（厚生労働省科学研究費より支出予定）

申請医療機関	大阪市立総合医療センター
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成25年9月12日(木) 16:30～18:00
(第9回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪市立総合医療センター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9回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B014に対する第9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

大阪市立総合医療センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B014)

評価委員 主担当：山中
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員： -

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

【実施体制の評価】 評価者：金子

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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。) 既に適応外で施行されている治療であり、申請施設、予定参加施設の体制も問題ない。稀少疾患の薬事承認のモデルケースとして注目したい。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 実施体制とは関係がありませんが、同意・説明文書2ページ目最後の行で“新生児・乳児期に多く発症し”とありますが、“極めて稀に”のほうが適切と思います。		

【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。) 説明文書はわかりやすくできている。補償は、保険で対応するとのことである(保護者向けの補足資料も確認したが、標準的な内容である)。患者相談等の対応もされている。 (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)		
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：山中

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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

- ・ 希少疾患である先天性の高インスリン血症が対象であり、さらにジアゾキシド抵抗性の場合の第二選択肢として位置づけられる治療法であることから、治療対象数は更に少なくなると考えられる。少数例の評価に留まることについては了承する。また、被験者ごとに平均血糖値の上昇や平均ブドウ糖静注量の減少を検討する方針にも異議はない。
- ・ しかし、評価に用いられるデータの測定時点が「48時間以内」と不明確である上に、どの統計解析手法を想定しているのかについて記載がない。この点を明確にされたい。
- ・ 対照群が設定されていないことを踏まえると、本試験の結果がどのような場合に臨床的な意義を有すると言えるのか、事前に明確にしておくことが望ましい。
- ・ 安全性について若干の懸念はあるが、過去 1-3 年の文献に基づいた用量設定であり、現時点では、経験的に安全性が高いと考えられる妥当な用量設定と考える。
- ・ アドバイザリーコミッティのメンバーが 1 名を除いて全員が試験関係者である。試験ステアリングコミッティのような役割としては了解できるが、重篤な有害事象に関する評価や試験の進行を管理する独立データモニタリング委員会のような第三者機関として考えているのであれば、適切とは言えない。アドバイザリーコミッティの位置づけとメンバーについて整理すること。
- ・ 試験の監査を行うことが望ましい。

【1～16の総評】

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

先進医療B014に対する第9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：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法

日付 2013年10月18日

所属 大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科

氏名 依藤 亨

1. 予定協力医療機関を明確にすること。

初回先進医療実施届出書を提出した際は4施設と記載しましたが、学会等で周知したことにより、現時点で参加予定を表明している協力医療機関は以下の13施設となりました。

国立成育医療研究センター生体防御系内科部、浜松医科大学小児科、獨協医科大学小児科、東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科、慶応大学小児科、九州大学小児科、日本大学小児科、千葉県こども病院内分泌科、北海道大学小児科、鳥取大学小児科、日赤和歌山医療センター小児科、大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、熊本大学小児科。

しかしながら、本疾患は超稀少疾患(全国で年間20例程度の発生率)であり、患者登録を推進するために先進医療が承認されれば、学会主導で様式9号に記載している施設基準をみたす施設に協力医療機関として参加を依頼する方針です。日本小児内分泌学会評議員施設から、60施設程度、それ以外の施設から30施設前後を予定しています。上記の他に参加表明いただいた施設が明らかになれば、先進医療技術審査部会に協力医療機関の追加申請を随時させていただく予定です。

先進医療実施届出書に上記を加筆・修正いたしました。

2. 評価に用いられるデータの測定時点が「48時間以内」と不明確である上に、どの統計解析手法を想定しているのかについて記載がない。実施計画書内の統計解析の節に、予定している解析方法について記述すること。また、解析結果の判断基準についても明確にされたい(特に、次の指摘事項3について)。

評価は、投与開始後48時間に渡って行う持続血糖測定装置の測定値を使用します。持続血糖測定装置においては、48時間以内のワンポイントを使用して評

価するものではなく、同期間内に5分に1回継続して血糖値を測定して、一定の治療条件下（ブドウ糖静注量）での平均値で評価するため、上記のような表現といたしました。

統計学的解析に関しては、当初は個々の患者において、平均血糖値の変化を対応のある一元配置分散分析により検定することを計画していましたが、PMDAとの事前相談・対面助言の過程で、（1）同一被験者について治療前後の血糖値を比較する場合、測定値の独立性がなく、一元配置分散分析による検定にそぐわないこと。（2）本研究は帰無仮説を棄却する通常の統計学的検定にそぐわないため、臨床的に有用と考えられる指標の達成率を評価するなどの方法が良いと思われること（3）例数が少ないため、統計学的検討を行うよりも個々の症例を丁寧に評価して判断するのが重要であること、の指摘を受けました。当方においても統計担当者と相談し、上記指摘が適切であると結論し、本申請のような評価方法をとることといたしました。

臨床的に有用と考えられる指標として、わずかな血糖上昇では有用と言えず、持続血糖測定装置による血糖測定の平均値が平均血糖値が投与前と比較して50 mg/dL 以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価することといたしました。

本臨床試験の対象となる症例においては、治療による改善がなければ、従来の膵亜全摘を行って、治癒と引き換えにインスリン依存性糖尿病となる可能性が高くなります。従って、5例中1例でも上記基準で有効であれば、手術を回避することができるため臨床的に有用と判断できますが、今回の指摘を受けて独立評価安全性評価委員会を新たに設置したため安全性を考慮した上でも有用と考えられるかどうかを同委員会にも諮問し最終的に判断することといたしました。

なお、研究実施計画書に上記の事情が明らかとなるよう、「9. 評価項目と方法」の項に下記を追記いたしました。

* 同一被験者について治療前後の血糖値を比較するため、測定値の独立性がないこと、疾患の性質により被験者の数が少ないことから、治療前後の血糖値の変化を統計学的に処理することが困難と考えられるため、臨床的に有用と考えられる上記指標を用いて有効性を評価することとする。有効症例がある場合は、有効性ありと評価されるが、臨床的有用度に関しては、9.3の独立効果安全性評価委員会にも諮問する。

3. 本試験の解析結果がどのような場合にどのような臨床的な意義を有すると言えるのか、事前に明確にしておくこと

上記指摘事項2にも記載した通り、臨床的に有用と考えられる指標として、持続血糖測定装置による血糖測定の平均値が平均血糖値が投与前と比較して50 mg/dL 以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価することといたしました。この程度の血糖上昇があれば、臨床的に高血糖をきたすこととなり輸液の減量が可能となります。

5例中1例でも上記基準で有効であれば、高カロリー輸液のリスク軽減や手術の回避につながるため臨床的に有用と判断できますが、今回の指摘を受けて独立評価安全性評価委員会を新たに設置したため安全性を考慮した上でも有用と考えられるかどうかを同委員会にも諮問し最終的に判断することといたしました。

4. アドバイザリーコミッティのメンバーが1名を除いて全員が試験関係者である。試験ステアリングコミッティのような役割としては了解できるが、重篤な有害事象に関する評価や試験の進行を管理する独立データモニタリング委員会のような第三者機関として考えているのであれば、適切とは言えない。アドバイザリーコミッティの位置づけとメンバーについて整理し、実施計画書内に記載すること。

重要なお指摘ありがとうございました。

アドバイザリーコミッティに関しては、ご指摘通り、大部分が試験関係者により構成されており、試験の実施を推進する医学専門家としての役割を果たすものとして設置しています。

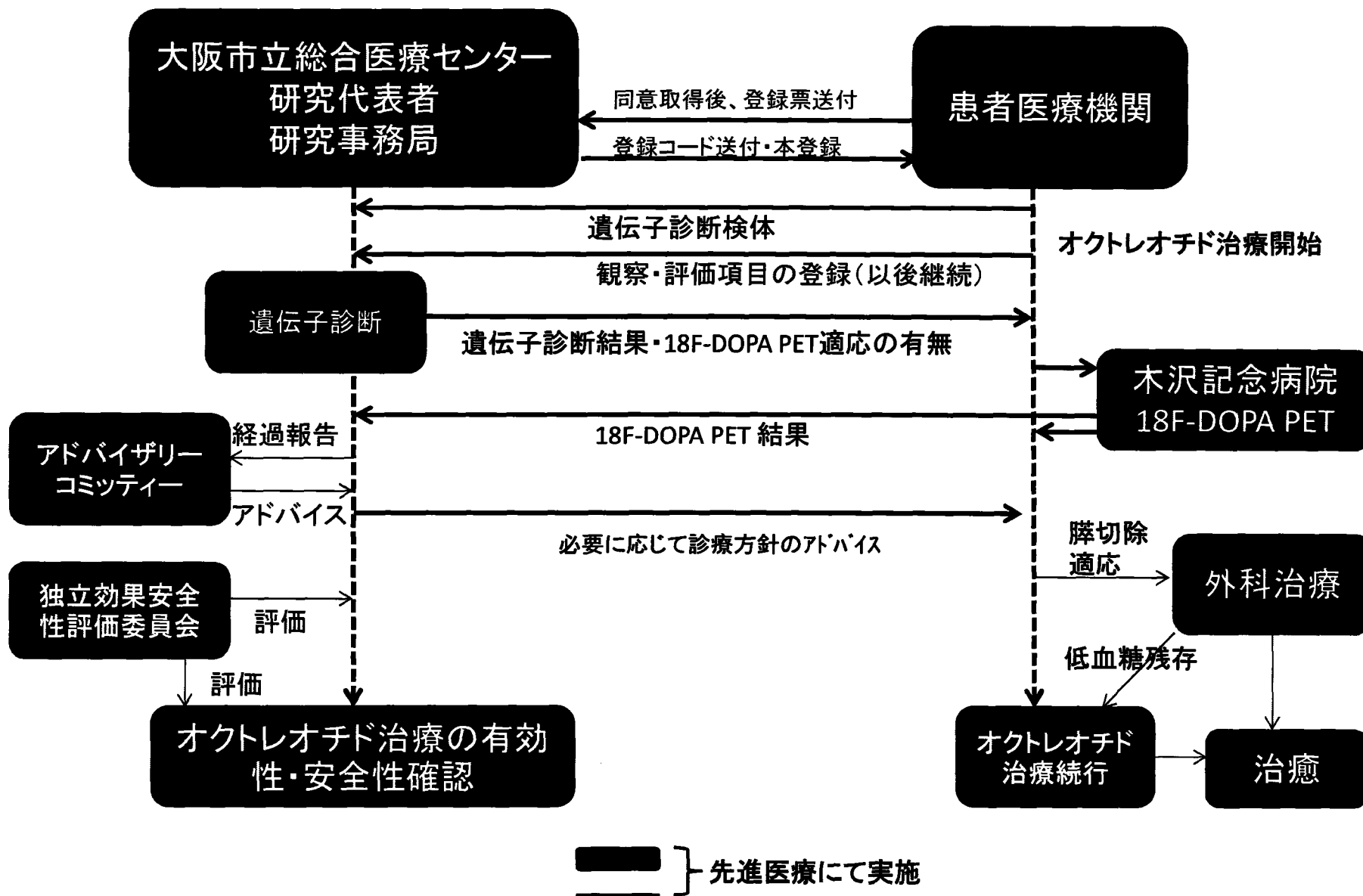
また、指摘事項を受けて、本試験での有効性・安全性をより客観的に評価するため、別途試験関係者ではない先生方で構成される、「独立効果安全性評価委員会」を設置することとしました。同委員会のメンバーは本研究関係者でないこと、新生児医療に精通していること、臨床試験の経験があり効果安全性評価委員会の役割を理解していることなどの基準で選定し、同意を頂きました。

上記を受けて、研究実施計画書内では「9.3 独立効果安全性評価委員会」として新たにセクションを設け、構成員とその役割について、明記しました。

また、重篤な有害事象発生時には研究事務局やアドバイザリーコミッティとは独立した立場から評価や試験の実施継続を判断する立場であることを明確にするため、「11.7 重篤な有害事象の対応」に研究事務局の対応について記載を追加しました。

5. 同意取得向上のため、同意説明文書に諸外国に症例等があれば解り易く記述してはどうか

患者さんの臨床研究参加について、ご配慮いただき感謝いたします。ただ、同意説明文書内に既に「2. 先天性高インスリン血症」の項において、「海外では先天性高インスリン血症に対しての有効性が確立しており、日本でも術前の一時的な管理の目的で使用されてきましたが、最近の研究で手術が難しい患者さんの長期管理に有効であること、手術せずにこの治療のみで治癒できる本症の患者さんがいることが判ってきています。」との一文を入れているため、新たに追加で使用例の記載を追加することは差し控えることといたしました。



【先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法】について

【概要】

先天性高インスリン血症は新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。内科的治療に反応不良な場合は膵垂全摘が行われてきたが、しばしば医原性のインスリン依存性糖尿病が発症した。持効性ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドの頻回皮下注射、持続皮下注射は、本症における有効性が報告されており、本症に対する短期・長期治療に有用である可能性がある。

【適応症】

- ①生後2週以後～1歳未満で持続性に低血糖を示し、血糖45mg/dl未満の時点で血中インスリン3 μ U/ml以上を証明できること。
- ②血糖60mg/dl以上を維持するためにブドウ糖静注量(GIR)6mg/kg/分以上が必要であること。
- ③ジアゾキサイド15mg/kg/日、分3内服投与単独で血糖60mg/dl以上を維持できないこと。

(※ジアゾキサイド: 膵 β 細胞のATP依存性K⁺チャンネルを開いてインスリンの分泌を抑制し、血糖を上昇させる。高インスリン血症性低血糖症に対して保険適用されている。)

【実施方法】

オクトレオチド投与開始24時間前までに持続ブドウ糖静注などの方法で血糖45mg/dl以上に安定化させる。オクトレオチド持続皮下注射を5 μ g/kg/日より開始し、血糖110mg/dl未満の場合には25 μ g/kg/日を上限として5 μ g/kg/日ずつ増量する。投与開始48時間後までは持続血糖測定を行い、その後は簡易血糖測定を適宜行って、45mg/dl未満の低血糖を避けつつ持続輸液からの離脱を目標としてオクトレオチド投与量を調節する。

【評価項目】

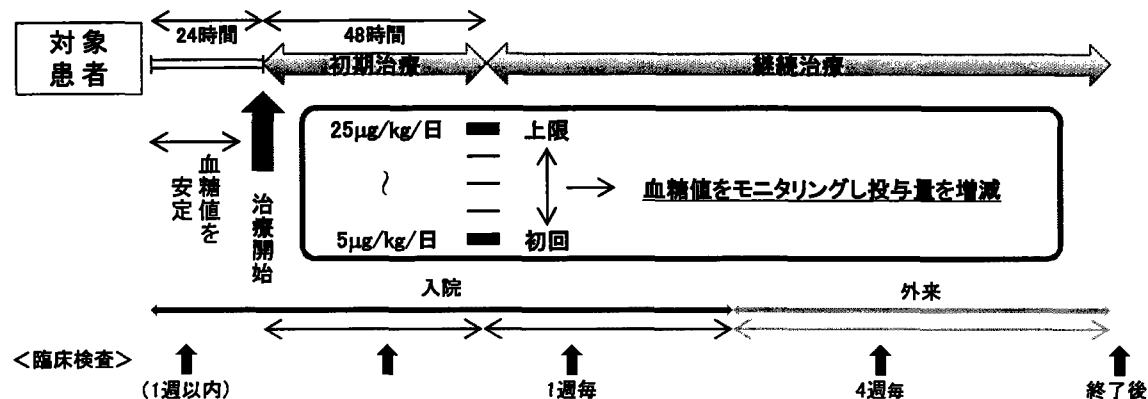
短期有効性: 投与開始前24時間と比較した開始後48時間以内の平均血糖値の上昇

長期有効性: ①1年後までのブドウ糖輸液量

- ②発達予後
- ③低血糖の回数

【国内での先行研究】

持続皮下注射が15例中15例に有効であった。15例中3例は長期使用により手術を回避して神経後遺症なく治癒した。



薬事承認申請までのロードマップ

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

先進医療

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

試験デザイン: 多施設共同非盲検試験

期間: 2013年～2015年

症例数: 5症例

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

レジストリ

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

デザイン: 観察研究

期間: 2013年～2015年

症例数: 15症例

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

公知申請



薬事承認

欧米での現状

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

【別添1】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」
の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）

効能・効果：ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症にともなう低血糖症状の改善

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。この時期の重症低血糖は高頻度に重篤な神経学的後遺症を残すため、適切な血糖管理が極めて重要である。一過性の病型と持続性の病型があり（表1）、前者は通常生後3-4週以内の経過で自然軽快するが、後者は以後も持続し、その多くは遺伝子異常によるものと推定されている。従来我が国では、先天性高インスリン血症に対する内科的治療としては高濃度ブドウ糖持続輸液とジアゾキサイド内服のみが保険適用であったが、重症持続性例の大部分を占める K_{ATP} チャンネル遺伝子（ABCC8、KCNJ11）異常による本症はほとんどがジアゾキサイド不応性である。内科的治療に反応不良な場合は、以前から95%以上の膵亜全摘が行われてきたが、術後低血糖がコントロールされた症例の大部分に医原性のインスリン依存性糖尿病を発症してきた。近年になって本症に膵全体に異常β細胞が広がるびまん型と局所に限局する局所型があることが判り、局所性病変は遺伝子検査・18F-DOPA PETによる局在診断に基づいた病変部の部分切除により治癒できることが明らかになり、我が国でも局所型本症の診断・治療体系が確立された。しかしながら、局所性病変の診断・治療には長時間を要するため、その間の血糖の維持が困難で長期の入院加療が必要になる。また、びまん性病変を持つものや膵頭部局在病変を持ち、部分切除困難な例に対しては従来の困難が残存している。オクトレオチドは持効性ソマトスタチンアナログで、ソマトスタチン受容体を介して膵β細胞からのインスリン分泌を抑制することが知られている。ジアゾキサイド不応例の本症による低血糖症に対する有効性が国内外より報告されており、また日本小児内分泌学会の診療ガイドラインにも記載されている。まれな新生児疾患であること、投与が遅れると重度の神経後遺症を来すなどの本疾患の特性から、我が国のみならず先進6か国（米、英、仏、独、加、豪）においても臨床試験が行われていないが、国内外の報告、総説、教科書への記載などから有効性はほぼ確実である。

我が国でのオフラベル使用例の15例を集積した先行研究でも、持続皮下注射が全例に有効で、うち3例は長期使用により手術を回避して神経後遺症なく治癒したことが示されている。

表 1. 先天性高インスリン血症の病因分類

先天性	持続性 (非症候群性)	K _{ATP} チャネル遺伝子異常 SUR1 (<i>ABCC8</i>) Kir6.2 (<i>KCNJ11</i>) グルタミン酸脱水素酵素 (<i>GLUT1</i>) 遺伝子異常 グルコキナーゼ (<i>GCK</i>) 遺伝子異常 <i>HADH</i> (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症 <i>UCP2</i> 異常症 インスリン受容体異常症 運動誘発性 (<i>SLC16A1</i> 異常症)	AR、AD、局所性 AD、高アンモニア血症 AD、活性型変異 AR AD AD AD
	持続性 (症候群性)	Beckwith-Wiedemann 症候群 Congenital deficiency of glycosylation 1a、1b、 1c など	
	一過性	糖尿病母体児 SGA 出生児 ストレス誘発性高インスリン血症 母体リトドリン塩酸塩投与後 <i>HNF4A</i> 異常症	AD
後天性		インスリン過多投与 インスリノーマ Adult nesidioblastosis 胃バイパス術後 胃食道逆流 (Nissen) 術後	

*AD、常染色体優性遺伝： AR、常染色体劣性遺伝

【別添2】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準として下記の①～⑤をともに満たす患者とする。

- ① 生後2週以後～1歳未満で持続性に低血糖を示し、血糖 45 mg/dL 未満の時点で血中インスリン 3 μU/mL 以上を証明できること。
- ② 血糖 60 mg/dL 以上を維持するためにブドウ糖静注量 (GIR) 6 mg/kg/分以上が必要であること。
- ③ ジアゾキサイド 15 mg/kg/日分3内服単独で血糖 60 mg/dL 以上を維持できないこと。

【註】一過性先天性高インスリン血症はジアゾキサイド反応性であることが知られている。

- ④ 代諾者*から書面による同意を得られること。

*代諾者とは、被験者の親権を行う者、後見人その他これらに準じる者をいう。

- ⑤ 本人・両親の遺伝子検査に同意が得られ、検体採取が可能であること。

(既に施行済みの場合は該当せず。)

表3. 高インスリン性低血糖症の診断基準（日本小児内分泌学会）

低血糖時における検査 (critical sample)
インスリン > 2-5 μ IU/mL
遊離脂肪酸 < 1.5 mmol/L
β ヒドロキシ酪酸 < 2.0 mmol/L
血糖を正常に保つブドウ糖静注量
> 6-8 mg/kg/min

また、除外規準として、下記①～②に該当する患者は除外する。

- ① 高インスリン血症以外の明らかな低血糖の原因をもつ症例
- ② 下記に該当する他臓器障害をもつ症例
 - a. 血便、イレウス、腸管拡張などの腸機能障害をもつ症例
 - b. 呼吸不全に対して人工換気中の症例
 - c. 重度の肝機能障害 (AST、ALT、DBil : 年齢別基準値*の3倍以上又は Child-Pugh 分類 C の肝不全) をもつ症例
 - d. 重度の腎機能障害 (BUN、CRE : 年齢別基準値*の3倍以上) を持つ症例
 - e. その他主治医ないし研究事務局が適応でないと判断した症例

*血液生化学検査値は研究実施計画書 3.2 の年齢別基準値(「日本人小児の臨床検査基準値」(小児基準値研究班編、(財)日本公衆衛生協会出版、1996)を元に設定した。)を用いる。

選定方法

本臨床試験実施施設の担当医は患者発生時に代諾者に研究の説明書を用いて説明したうえで、臨床試験参加についての同意書を取得する。同意取得後、登録フォームに必要事項を記載し研究事務局へ FAX で送信する。

研究事務局は、登録フォームを確認の上、72時間以内に登録の適格性を判定し、担当医に電子メールで連絡する。適格の場合は、同時に各々の患者に登録コードを割り当て連絡し、必要な資材・薬剤を各医療機関に提供する（持続血糖測定装置とその付属品、ポータブル輸液ポンプとその付属品、オクトレオチド）。

【別添3】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価

【主要評価項目】（PMDAには事前相談を3回及び対面助言を1回行い、下記の評価項目及び臨床研究パッケージについて了承を得ている。）

（短期有効性）投与開始前24時間と、投与開始後48時間以内で同一治療*条件ごとの平均血糖値を患者ごとに比較し評価する。平均血糖値が投与前と比較して50 mg/dL以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価する。

* 同一治療とは「持続ブドウ糖静注量が同一」、及び「低血糖に対する補助治療（経腸栄養、グルカゴン皮下注射・静脈注射、グルココルチコイド投与、カルシウム拮抗剤）の内容が同一」であることと定義する。

* 同一被験者について治療前後の血糖値を比較するため、測定値の独立性がないこと、疾患の性質により被験者の数が少ないことから、治療前後の血糖値の変化を統計学的に処理することが困難と考えられるため、臨床的に有用と考えられる上記指標を用いて有効性を評価することとする。有効症例がある場合は、有効性ありと評価されるが、臨床的有用度に関しては、独立効果安全性評価委員会にも諮問する。

【副次評価項目】

①（長期有効性）投与開始1週間（±2日）、2週間（±3日）、4週間（±3日）、以後は3か月ごと（±3週間）に投与開始後1年又は治療終了のどちらか早い方までの各ポイントでブドウ糖輸液量を観察する。ブドウ糖輸液量が6 mg/kg/分(8.64 g/kg/日)以下に減量できたものを有効例、離脱できたものを著効例とし、有効例/総患者数を有効率、著効例/総患者数を著効率として評価する。

②発達予後（発達テストによる発達指数）。治療開始後1年以上経過を観察できた患者について検討し、発達指数70以上を正常域、69未満を発達遅滞と定義する。

③治療中の低血糖

治療中の低血糖を45 mg/dL未満と定義、無症候性・症候性・重篤と分類して症例報告書(CRF)に記載することとする。重篤は意識障害を伴い他者の介助、ブドウ糖静注又はグルカゴン投与が必要である場合と定義し、それ以外の低血糖症状を来たして血糖値で確認できたものを症候性と定義する。

安全性の評価

【評価項目】

身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部・胸部超音波検査による胆嚢の形態、胆石の有無、心筋肥厚の有無の評価及び心拍モニターによる初期治療中の不整脈の監視を行い、治療の安全性を評価する。

【別添4】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」
の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：研究期間：先進医療承認後～平成28年3月31日

予定症例数：5症例

既の実績のある症例数：3例（同様の治療を行ったものでプロトコルには、本研究との相違点あり）

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 年齢 0歳 性別 (男)女	先天性高インスリン血症	(自) 24年7月13日 (至) 24年8月4日	軽快	治療により、高濃度ブドウ糖輸液を離脱し、外来にて治療可能となった。現在も継続中。
整理番号2 年齢 4歳 性別 男(女)	先天性高インスリン血症	当院への入院なし。前医よりの引き継ぎ症例。	治療中	治療により、外科治療を回避でき、外来にて治療可能となった。現在も継続中。
整理番号3 年齢 0歳 性別 (男)・女	先天性高インスリン血症	(自) 22年7月15日 (至) 22年9月18日	転医治療中	治療により血糖値の上昇が見られたが、ブドウ糖輸液から離脱できなかったため、部分膵切除を追加して離脱した。

他2例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

他0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：

試験期間は厚生労働省難治性疾患克服研究事業終了後1年間の観察期間とした。難治性疾患克服研究事業終了に近い時期に登録された症例においては、主要評価項目である短期血糖上昇効果は登録後早期に検討可能であるが、長期有効性・安全性を十分に検討するためには登録後1年間の観察が必要と考えられるためである。

また、先行研究の本症患者15例の後方視的検討では有効率100%であった（文献1）が、疾患

の性質上有害事象を検討するための第3相試験が不可能と考えられるため、発症頻度から研究期間内に集積可能な最大限の症例数として設定した。

【別添5】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」 の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

初期治療は入院にて行い、症状改善に応じて外来治療へ移行して継続する。

① 初期治療（オクトレオチド投与開始後 48 時間まで）

哺乳前（または食前）の簡易血糖測定を1日4回以上行って、オクトレオチド開始24時間前までに持続ブドウ糖静注などの方法で、血糖値 45 mg/dL 以上に安定化させる。その時点で、持続ブドウ糖静注量と低血糖に対する補助治療（経腸栄養、グルカゴン皮下注射・静脈注射、グルココルチコイド投与、カルシウム拮抗剤）、その他の合併疾患に対する治療の内容を症例報告書（CRF）に記載する。

その後、持続血糖測定装置と心拍モニターを装着し、記録を開始する。24時間後、オクトレオチド持続皮下注射をポータブル輸液ポンプを用いて 5 μ g/kg/日より開始、哺乳前（または食前）の簡易血糖測定を1日4回行い、血糖 110 mg/dL 未満の場合にはオクトレオチド持続皮下注射を 25 μ g/kg/日を上限として 5 μ g/kg/日ずつ増量する。

オクトレオチド治療開始後 48 時間は低血糖に対する補助治療、その他の合併疾患に対する治療の内容は変更しないこととし、この間の血糖値の調節はブドウ糖輸液速度とオクトレオチド皮下注量の増減で対応することとする。

持続血糖測定装置での血糖測定はオクトレオチド開始前24時間から開始後48時間まで継続する。持続血糖測定中の高血糖に対しては、ブドウ糖輸液量の減量で対応する（下記参照）が、輸液を中止しても高血糖が持続する場合のオクトレオチドの減量は主治医の判断に委ねる。また、投与中にその他の有害事象が発生した場合のオクトレオチドの減量も主治医の判断に委ねるが、オクトレオチドによることが明らかな重篤な有害事象が発生した場合は原則的にオクトレオチド投与を中止、オクトレオチドの続行により当該有害事象の増悪、又は回復の阻害の可能性があると判断された場合は、オクトレオチドの減量を考慮することとする。

【オクトレオチド増量の基準について】

血糖値 110 mg/dL は、日本糖尿病学会が定める空腹時血糖値の上限である。乳児、新生児における哺乳前（又は食前）血糖値の正常上限値より高い可能性があるが、本治療では許容される範囲での非生理的高血糖を実現して、ブドウ糖輸液量を減量することが目的であるため、哺乳前（又は食前）血糖値 110 mg/dL 未満をオクトレオチド増量の基準と設定した。

【高血糖時のブドウ糖輸液量変更の手順】

哺乳前（又は食前）血糖値の 200 mg/dL 以上が 2 回以上連続する場合、ブドウ糖輸液量の減量を行う。血糖上昇が見られても 48 時間以内に効果が減弱することがあるので、哺乳前（又は食前）血糖測定を継続しながら 10-20% ずつ輸液量を減量することを原則とする。ただし、極端な高血糖やその他の臨床状態の変化によりブドウ糖輸液の減量方法は変更可能とする。

【ブドウ糖静注量・オクトレオチド投与量変更の際の判断根拠、実施内容の記載について】

治療中のブドウ糖静注量・オクトレオチド投与量の変更にあたっては、担当医はその判断根拠、実施内容を記録し、症例報告書（CRF）に記載する。

② 継続治療（オクトレオチド投与開始後 48 時間以降）

上記のオクトレオチド投与量の範囲で血糖上昇が得られて他の治療（高濃度ブドウ糖輸液、持続注入など）を減量することができ、かつ主治医の判断でオクトレオチドの中止を要する副作用を認めなかった場合は、治療を継続しつつ血糖値に応じて $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を上限としてオクトレオチド投与量を主治医の判断により調整して、ポータブル輸液ポンプを用いて投与する。継続治療中は下記の基本方針に沿って診療を行うが、合併症など臨床症状の変化に対しての診療は主治医の裁量とする。継続治療中のブドウ糖静注量、オクトレオチド投与量、低血糖に対する補助治療、その他の合併症に対する治療内容の変更に際しては、担当医はその判断根拠、実施内容を記録し、症例報告書（CRF）に記載する。

別添 1：研究実施計画書 5.5 の観察及び検査項目を別表 1 の観察・検査スケジュールに従って観察期間終了後 1 年以内の追跡調査まで続行する。なお、観察期間は軽快による治療終了又は研究期間終了までとする。また、治療中は簡易血糖測定器による自己血糖測定を施行し、退院した場合も継続する。治療中の有害事象を把握し研究事務局より各研究参加施設に連絡を行う。

〔継続治療中の血糖管理の基本方針〕

継続治療中の簡易血糖値の測定頻度は、様式 5 表 4 に規定の観察スケジュールを最小限とするが、可能な限り連日測定する。原則として、一日のうち最も長い哺乳（又は食事）間隔の後の最初の哺乳（又は食事）前に測定する。低血糖症状が疑われる際には随時に測定する。また、血糖低下傾向のあるその他の時間帯での測定も主治医の指示により患者ごとに随時追加する。在宅時の簡易血糖測定値は、別途配布する患者日誌に全測定値を随伴症状と共に記録する。

45 mg/dL 未満の低血糖を避けつつ、持続輸液からの離脱を目標としてオクトレオチド投与量を調節する。

治療中の 45 mg/dL 未満の低血糖に対しては、可能であれば摂食、摂食困難な場合はブドウ糖静注（0.2-0.4 g/kg/回）又はグルカゴン 0.02mg/kg の静注ないし筋注により対応する。施行後に血糖値の上昇を確認する。

オクトレオチド持続皮下注射 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ においても、輸液からの離脱が困難な場合や離脱後の血糖値が安定しない場合は、低血糖気味となる時間帯にあわせて糖原病用ミルク（明治 GSD-N）やコーンスターチ（ $\sim 2\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）を併用すると離脱可能となる場合がある。コーンスターチは生後 6 か月以降の開始とする。より重症の場合は、胃瘻の造設による持続経管栄養を行うこともできる。

上記治療においても血糖維持が困難な場合は、グルカゴン $1-20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の持続静注が有効なことがあるが、長期の継続は困難である。オクトレオチドと併用することもできる。

オクトレオチド、グルカゴンの治療においても、血糖コントロールが困難と判明した場合は、その時点で外科的治療*を考慮する。（* 外科治療は、小児の膵切除に経験のある小児外科医・膵臓外科医が行うことが必要である。本症の診療に経験のある小児内分泌医、術中迅速診断の経験の豊富な病理医の存在も不可欠である。）95%以上の膵垂全摘は極力避ける。遺伝子検査により父由来の ABC8 ないし KCNJ11 の片アリル変異が同定されれば、膵局所性病変の可能

性がある。この場合は、内科的治療で血糖コントロールが可能であっても、膵部分切除により後遺症なく根治して内科的治療も不要になる可能性がある。そのため、¹⁸F-DOPA による膵 PET 検査を遺伝子検査により局所性病変の可能性があると判明した時点で早期に施行する。両アリル変異が同定される場合は、びまん性病変が確実であるため PET 検査は不要である。

継続治療中にオクトレオチドによると考えられる有害事象が発生した場合や、ブドウ糖輸液を中止しても高血糖が持続する場合の投与の中断又は減量については、初期治療中の対応に準じる。中断又は減量の期間や程度については担当医師が決定する。まれな有害事象であるが、壊死性腸炎の発症には注意が必要で、治療中の腹部膨満に注意する。胆石の発症では必ずしも治療中断の必要はないが、定期的な腹部超音波検査でフォローし、程度に応じて対応する。減量や中断により改善した場合は、担当医師の判断で投与量を戻すことや投与再開ができる。

③ 治療終了

オクトレオチド治療を継続した結果、軽快により治療を終了する場合は、薬剤投与終了の上で持続血糖測定装置を使用して 3 日間の血糖値連続測定を行うとともに、その間に生後 6 か月以内は 4~6 時間、6~12 か月では 6~8 時間、1~5 歳では 12 時間の絶食時間を一度以上入れることとし、低血糖 (<45mg/dL) を起こさないことを最終的な治療終了の条件とする。治療終了時に発達検査を実施する。

また、観察期間終了後 1 年以内に身長、体重及び頭囲測定を実施する。

医政発1129第25号
薬食発1129第1号
保発1129第2号
平成25年11月29日

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

厚生労働省医政局長
（公印省略）

厚生労働省医薬食品局長
（公印省略）

厚生労働省保険局長
（公印省略）

「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」の一部改正について

先進医療に係る実施上の留意事項や届出等の取扱いについては、「新成長戦略」（平成22年6月18日閣議決定）、「規制・制度改革に係る対処方針」（平成22年6月18日

閣議決定)、中央社会保険医療協議会での議論等を踏まえ、審査等の効率化・重点化を図ることを目的に、平成24年10月1日より従前の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議を一本化し、「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日医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号。以下「先進医療通知」という。)において示しているところである。

今般、日本再興戦略(平成25年6月14日閣議決定)等を受けて、先進医療通知の「記」以下を別紙のとおり改正し、平成25年11月29日から適用することとするので、その取扱いに遺漏のないよう関係者等に対し、周知徹底を図られたい。

記

第1 先進医療に係る基本的な考え方

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

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

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

第2 先進医療の対象となる医療技術の分類

先進医療の対象となる医療技術については、以下のとおり分類する。

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く。）
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応

外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）

- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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

1 実施上の留意事項

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

- (1) 取り扱う医療技術は、第2の1又は2に掲げるものであること。
- (2) 保険医療機関において実施することとし、原則として、先進医療の一部を当該保険医療機関以外の場で実施することは認められないこと。
- (3) 実施に当たり責任を有し、主として当該療養を実施する医師（以下「実施責任医師」という。）は、当該療養を実施する診療科において常勤の医師であること。
- (4) 実施するに当たっては、当該先進医療に係る施設基準に適合する体制で行うこと。
- (5) 先進医療告示第2各号に掲げる施設基準の細則は次のとおりである。
 - ① 実施責任医師は、実施診療科に現に所属していること。なお、実施診療科における責任者は、実施責任医師の要件を満たしていなくても差し支えない。
 - ② 医師に関する経験年数及び経験症例数については、現に当該医師が所属している保険医療機関以外の医療機関における経験を含めたものであること。
 - ③ 倫理審査委員会については、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）第1の3(16)に規定する「倫理審査委員会」に準ずるものであること。
 - ④ 遺伝カウンセリングについては、遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」に則した遺伝カウンセリングであること。

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

つ、神経内科又は脳神経外科の常勤医師が1名以上配置されていることを求めるものであること。

2 新規技術に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

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

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

(2) 届出書の添付書類

① 先進医療実施届出書については、別紙1の様式第2号から第9号までによる書類を添付するとともに、以下の書類についても添付すること。

ア 実施計画書

イ 同意・説明文書

ウ 医療技術の概要図（1枚程度）

エ 薬事承認又は保険収載までのロードマップ

オ 倫理審査委員会の開催要項

② 新規施設届出書については、別紙1の様式第3号、第5号、第7-1号、第7-2号、第8-1号、第8-2号による書類を添付すること。また、先進医療実施届出書に倫理審査委員会の開催要綱を添付する場合には、新規施設届出書にも当該開催要綱を添付すること。

(3) 先進医療実施届出書の添付文献

① 先進医療実施届出書には、次の文献を添付すること。

ア 先進医療の内容を論述した論文（実施結果の分析について言及しているものに限る。）1本以上

イ 先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文（著者自らの研究成果に基づく論文をいう。）1本以上

ウ 先進医療実施届出書を提出する保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書（実施結果の評価について言及しているものに限る。）1本以上

② 添付文献に関する留意事項

ア 添付文献については、当該技術が個人的な研究段階ではなく、学会等

で評価されているものであることを示すものでなければならないこと。

このため、査読のある雑誌に掲載された原著論文であることが望ましい。

イ 先進医療の内容を論述した論文及び先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文については、教科書の抜粋、学会抄録及び研究費の報告書は認められないこと。

ウ 論文に示された技術は、当該技術と同一の内容でなければならないこと。

(4) 届出書提出後の手続

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

3 先進医療告示において既に規定されている先進医療（以下「既評価技術」という。）の適応症の変更に係る手続

「2 新規技術に係る手続」と同様に取り扱うこと。

4 既評価技術（検体検査に係る技術に限る。）の新規共同実施に係る手続

対象技術については、各先進医療に係る施設基準に適合している保険医療機関において当該先進医療に関する医療技術のすべてを実施することを原則としてい

るが（１の（２））、検体検査に係る医療技術については、例外的に、あらかじめ連携した保険医療機関間で業務委託契約を締結することにより、複数の保険医療機関において共同で実施をすることができるものとする。

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

（１）委託側医療機関による手続

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

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

（２）委託側医療機関が提出する届出書の添付書類

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

ア 実施計画書

イ 同意・説明文書

ウ 医療技術の概要図（１枚程度）

エ 薬事承認又は保険収載までのロードマップ

オ 倫理審査委員会の開催要項

② 委託側新規共同実施施設届出書については、別紙２の様式第３号、第５号、第６－１号、第６－２号、第７－１号、第７－２号、第８号、第９号、第１０－１号、第１０－２による書類を添付すること。また、倫理審査委員会の開催要綱も併せて添付すること。

（３）受託側医療機関による手続

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

（４）受託側医療機関が提出する届出書の添付書類

受託側新規共同実施施設届出書には、共同実施を予定している委託側医療機関が提出する届出書の添付書類のうち別紙２の様式第９号による書類に添

付すべき書類（委託業務の実施方法について委託側及び受託側医療機関で取り交わした文書）を添付すること。

(5) 届出書提出後の手続

- ① 提出された新規共同実施の医療技術については、先進医療会議において科学的評価を行うこととし、その結果（「適」、「不適」）について通知された地方厚生（支）局長は、届出書を提出した委託側医療機関及び受託側医療機関にその結果を速やかに通知すること。
- ② 地方厚生（支）局長は、提出された新規共同実施の医療技術に係る科学的評価の結果が「適」であって、届出書を提出した委託側医療機関が当該医療技術について設定された委託側医療機関の施設基準に適合している場合には、当該施設基準が先進医療告示に規定された日に委託側新規共同実施施設届出書を受理したものとし、届出書を提出した委託側医療機関に対して文書により受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写し及び委託側新規共同実施施設届出書の副本1通を厚生労働省保険局医療課に送付すること。
- ③ 当該通知を受けた委託側医療機関は、地方厚生（支）局長が委託側新規共同実施施設届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より、当該医療技術について共同実施により保険診療と併用できるものとする。
- ④ 提出された新規共同実施の医療技術に係る科学的評価の結果が「適」であっても、届出書を提出した委託側医療機関が当該医療技術について設定された委託側医療機関の施設基準に適合していない場合には、地方厚生（支）局長は、適合していない旨を当該委託側医療機関に対して文書により速やかに通知すること。
- ⑤ 地方厚生（支）局長は、提出された新規共同実施の医療技術に係る科学的評価の結果が「適」であって、届出書を提出した受託側医療機関が当該医療技術について設定された受託側医療機関の施設基準に適合している場合には、当該医療技術が先進医療告示に規定された日に受理したものとし、届出書を提出した受託側医療機関に対して文書により受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写し及び受託側新規共同実施施設届出書の副本1通を厚生労働省保険局医療課に送付すること。
- ⑥ 当該通知を受けた受託側医療機関は、地方厚生（支）局長が受託側新規共同実施施設届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より、当該医療技術に係る業務の受託を開始できるものとする。

- ⑦ 提出された新規共同実施の医療技術に係る科学的評価の結果が「適」であっても、届出書を提出した受託側医療機関が当該医療技術について設定された受託側医療機関の施設基準に適合していない場合には、地方厚生（支）局長は、適合していない旨を当該受託側医療機関に対して文書により速やかに通知すること。

5 既評価技術の実施に係る手続

(1) 既評価技術施設届出書の提出

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

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

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

(2) 届出書の添付書類

- ① 既評価技術施設届出書については、別紙3の様式第2号から第5-2号までによる書類を添付すること。また、倫理審査委員会の開催要綱も併せて添付すること。
- ② 委託側共同実施施設届出書については、別紙4の様式第2号から第8-2号までによる書類を添付すること。また、倫理審査委員会の開催要綱も併せて添付すること。
- ③ 受託側共同実施施設届出書には、共同実施を予定している委託側医療機関が提出する届出書の添付書類のうち別紙4の様式第7号による書類に添付すべき書類（委託業務の実施方法について委託側及び受託側医療機関で取り交わした文書）を添付すること。

(3) 届出書提出後の手続

- ① 地方厚生（支）局長は、届出書の提出があった場合には、当該届出書の記載事項及び当該届出書を提出した保険医療機関が保険診療との併用を希望する先進医療に係る施設基準に適合していることを確認した上で、届出書を受理することとし、届出書を提出した保険医療機関に対して文書によ

り受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写し及び当該届出書の副本1通を厚生労働省保険局医療課に送付する。

- ② 当該通知を受けた保険医療機関は、地方厚生（支）局長が当該届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より当該既評価技術について保険診療と併用できるものとする。

6 届出書の取下げに係る手続

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

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

7 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

既に届出書が受理されている保険医療機関において、届け出ている先進医療について次に掲げる事項に変更が生じた場合には、別紙6の様式による書類を用いて、変更する旨の届出を前記5に準じて行うこと。

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

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

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

8 先進医療の実績報告等

(1) 定期報告

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

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

また、新規施設届出書、委託側新規共同実施施設届出書、受託側新規共同実施施設届出書、既評価技術施設届出書、委託側共同実施施設届出書又は受託側共同実施施設届出書を提出後に届出書を取り下げた場合、又は、当該届出に係る先進医療の取消しがあった場合には、当該年7月1日（取下げ又は取消しが1月1日から6月30日までの間に行われた場合にあつては、前年の

7月1日)から取下げ又は取消しまでの間の実績について、遅滞なく地方厚生(支)局長に報告すること。

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

(2) 先進医療ごとの施設基準に基づく実績報告

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

(3) 安全性報告

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

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

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

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

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

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例:集中治療を要する症例等)

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

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

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

9 先進医療の取消しに係る手続

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

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

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

11 その他

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

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

1 実施上の留意事項

先進医療告示第3各号に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）については、以下の点に留意すること。

- (1) 取り扱う医療技術は、第2の3又は4に掲げるものであること。
- (2) 次の①から⑤までの要件を満たす保険医療機関において実施すること。

- ① 医療法（昭和23年法律第205号）第4条の2に規定する特定機能病院又はその他実施に当たり必要な次のア及びイの体制を有する保険医療機関であ

ること。なお、その具体的な内容については、先進医療会議において、医療技術ごとに要件を設定する。

ア 緊急時の対応が可能な体制を有すること。

イ 医療安全対策に必要な体制を有すること。

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

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

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

⑤ 臨床研究のデータの信頼性確保のため、次の体制の確保に努めていること。

ア データマネジメント体制

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

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

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

② 試験計画が、次の内容をすべて満たすこと。

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

イ 万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、重篤な有害事象等の可能性、費用等について、事前に患者及びその家族に説明し文書により同意を得ること。

ウ 実施責任医師を明示すること。また、当該実施責任医師の下に、実施する医師が管理されていること。

エ 有効性及び安全性が客観的に確認でき、医療機関内の倫理審査委員会等において認められた試験計画であること。

オ 多施設共同研究の場合は、先進医療Bに係る協力を行う医療機関（以下「協力医療機関」という。）の実施責任医師の氏名、所属科及び役職についても明示されていること。

カ 当該試験計画と同様の試験計画で治験が実施されていないこと。

2 新規技術に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

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

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

(2) 届出書の添付書類

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

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

(3) 届出書提出後の手続

- ① 提出された新規技術については、先進医療会議において科学的評価を行うこととし、その結果（「適」、「不適」）について通知された地方厚生（支）局長は、厚生労働省保険局医療課から送付される届出書の正本をもとに、届出書を提出した保険医療機関にその結果を速やかに通知すること。
- ② 地方厚生（支）局長は、提出された新規技術に係る科学的評価の結果が「適」である場合には、当該新規技術が先進医療告示に規定された日に先進医療実施届出書を受理したのとし、届出書を提出した保険医療機関に

対して文書により受理した旨を速やかに通知するとともに、当該通知の写しを厚生労働省保険局医療課に送付すること。

- ③ 当該通知を受けた保険医療機関は、地方厚生（支）局長が先進医療実施届出書を受理した日の属する月の翌月（受理した日が月の初日であるときは、その日の属する月）より、当該新規技術について保険診療と併用できるものとする。

3 既評価技術の実施に係る手続

(1) 先進医療実施届出書の提出

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

(2) 届出書の添付書類

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

(3) 届出書提出後の手続

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

4 届出書の取下げに係る手続

先進医療実施届出書を提出後に、何らかの理由により届出書を取り下げる場合には、先進医療Bを実施しないこととなる日の60日前までに、別紙5の様式第1号（添付書類を含む。）を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

5 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

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

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

- (1) 先進医療の実施責任者
- (2) 先進医療に係る費用

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

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

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

7 先進医療の定期・総括報告、立ち入り調査等

(1) 実績の公表

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

(2) 定期報告

定期報告については、第3の8の(1)の例によること。

(3) 実績報告

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

(4) 総括報告

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

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

(5) 安全性報告

安全性報告については、第3の8の(3)の例によること。

(6) 健康危険情報に関する報告

健康危険情報に関する報告については、第3の8の(4)の例によること。

(7) 治験が開始された場合、企業から薬事法に基づく申請等が行われた場合又は企業が薬事法に基づく製造販売承認を受けた場合の報告

第2の2又は3に該当する先進医療に係る医薬品・医療機器について、治験が開始された場合、企業から薬事法に基づく申請等が行われた場合又は企業が薬事法に基づく製造販売承認を受けた場合は、厚生労働省医政局長及び厚生労働省保険局長に報告すること。

(8) 立入調査

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

(9) 説明責任

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

(10) その他

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

8 先進医療技術審査部会による技術的妥当性、試験実施計画等の審査等

先進医療Bに係る新規技術の審査若しく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（以下「部会」という。）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、協力医療機関の追加については、部会においてその妥当性を審査する。

9 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤を用いる先進医療Bに係る新規技術の審査等

(1) 基本的な考え方

- ① 「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抗がん剤は、速やかに先進医療会議で先進医療としての適格性を確認する。
- ② 先進医療会議で認められたものについては、8の規定にかかわらず、部会において実施する技術的妥当性・試験実施計画等の審査等を、がん治療に高度の知見を有する機関（以下「外部評価機関」という。）に設置された先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）に委託することができ、その結果を先進医療会議に報告する。

なお、外部評価機関については、平成25年11月1日付けで独立行政法人国立がん研究センターに委託することとした。

(2) 先進医療実施届出書を提出できる保険医療機関

評価委員会における技術的妥当性・試験実施計画等の審査の対象となる抗がん剤を用いた先進医療の届出を提出できる保険医療機関については、以下の①から③のうち、先進医療会議が認めたものとする。

- ① 臨床研究中核病院、早期・探索的臨床試験拠点
- ② 特定機能病院
- ③ 都道府県がん診療連携拠点病院（適応外薬を用いるものに限る。）

(3) その他

- ① 未承認薬等検討会議から開発要請を受けた企業が存在する場合、評価委員会での技術的妥当性、試験実施計画等の審査の対象となる抗がん剤を用いた先進医療の実施を希望する保険医療機関及び実施中の保険医療機関は、当該企業と連携を行い、治験と同様の試験実施計画による先進医療が実施されないように努める等、先進医療及び治験の適切な実施に努めること。
- ② 先進医療の実施を希望する保険医療機関が行う申請の手続き等については、外部評価機関の事務局から助言を行うことが可能であるため、実施を希望する場合は、可能な限り速やかに厚生労働省医政局研究開発振興課に相談すること。

10 実施後の取扱い

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

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

11 取消しに係る手続

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

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

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

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

13 その他

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

第5 先進医療実施届出書の提出に係る留意事項

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

第6 医薬品及び医療機器の入手等

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

第7 先進医療による成果の活用

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

第8 既評価技術の再評価

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

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

第9 経過措置

平成24年9月30日までに、先進医療として申請された新規技術に係る取扱いについては、なお従前の例によることとする。ただし、当該技術の科学的評価等については、先進医療会議において行うものとする。

「先進医療会議」開催要綱（案）

1 目的

「新成長戦略」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、「規制・制度改革に係る対処方針」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、中央社会保険医療協議会での議論等を踏まえ、従前の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査等の効率化・重点化を図ることを目的として、平成 24 年 10 月 1 日より両会議を一本化し、先進医療会議（以下「本会議」という。）において審査等を行っているところである。また、今般、日本再興戦略（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定）等を受けて、先進医療技術の評価の迅速化・効率化を図ることを目的として、平成 25 年 11 月 29 日に「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（医政発 1129 第 25 号、薬食発 1129 第 1 号、保発 1129 第 2 号。以下「先進医療通知」という。）を発出し、今後は、これに基づいて審査等を行うこととする。

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

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

また、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が治験に着手する、又は薬事承認に係る公知申請をすることが原則である。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、速やかにこれに係る技術を先進医療の対象とし、がん治療に高度の知見を有する機関（以下「外部評価機関」という。）に審査等を委託することができ、その結果を本会議に報告するものとする。

2 検討項目

（1）本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 先進医療通知第2の1又は2に掲げる先進医療（以下「先進医療 A」という。）及び先進医療通知第2の3又は4に掲げる先進医療（以下「先進医療 B」という。）の振り分け
- ② 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療 A の対象と

なる医療技術（共同実施分も含む。）に関する次のア及びイに掲げる事項
ア 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否
イ 当該医療技術を届出により実施可能とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

③ 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する当該医療技術の効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

④ 保険給付との併用が認められた先進医療Aの対象となる医療技術に関する次のアからオまでに掲げる事項

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否

ウ 当該医療技術と保険給付との併用を継続させることを適当とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

エ 当該医療技術の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性

オ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

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

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否

ウ 当該医療技術（試験が終了し、総括報告書が提出されたものに限る。）の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性（但し、未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術を除く。）

エ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件（但し、未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術を除く。）

⑥ その他、先進医療に関する事項

（２）部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

① 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のア及びイに掲げる事項

ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性

イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性

② 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する実績報告・総括報告等に基づく確認及び評価

③ その他、先進医療Bに関する事項

(3) 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は、外部評価機関に設置された先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）に技術的妥当性及び試験実施計画等の審査等を委託することができる。なお、評価委員会の開催要綱は別途定める。

3 組織

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

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

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

(2) 本会議及び部会の座長（以下「座長」という。）は、検討のため必要があると認めるときは、技術委員及び個々の医療技術に精通する者（以下「有識者」という。）をそれぞれ本会議又は部会に参加させることができる。

(3) 座長は、それぞれ各構成員の中から互選により選出する。

(4) 座長は、それぞれ本会議又は部会の事務を総理し、それぞれ本会議又は部会を代表する。

(5) 座長は、それぞれ各構成員の中から座長代理を指名する。

(6) 座長代理は座長を補佐し、座長不在のときは、座長に代わってその職務を代行する。

(7) 本会議及び部会の構成員並びに技術委員の任期は、2年以内とする。ただし、再任を妨げない。

(8) 本会議及び部会の構成員又は技術委員に欠員を生じたとき新たに任命されたそれぞれの各構成員又は技術委員の任期は、前任者の残任期間とする。

(9) 本会議及び部会の有識者は、その参加する検討事項に関する審査が終了したときに、解任されるものとする。

4 定足数

本会議及び部会は、それぞれの各構成員の総数の2分の1以上の出席がなければ、会議を開き、取りまとめを行うことができない。ただし、本会議及び部会の構成員については、10による意見書の提出があった場合は、出席したものとみなす。

5 議事の取りまとめ

(1) 本会議及び部会の議事は、座長を除く出席したそれぞれの各構成員及び技

術委員並びにそれぞれの各構成員及び技術委員が10による意見書に議事の可否を記載したもの（但し、6（1）①及び②に該当するそれぞれの各構成員及び技術委員を除く。）の過半数をもって取りまとめ、可否同数のときは、座長の取りまとめるところによる。但し、技術委員については、検討のために関わった医療技術に係る議事に限る。

（2）（1）の規定に関わらず、8による持ち回り開催の場合は、構成員全員の意見の一致をもって取りまとめる。

6 特定医療技術の検討

（1）本会議及び部会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。

- ① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術
- ② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される医療技術

（2）（1）にかかわらず、座長（3（6）によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認めた場合にあつては、当該構成員等は、特定医療技術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあつても、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

7 検討項目の検討方法等

（1）2（1）の先進医療A及び先進医療Bの振り分けの検討については、原則として、保険医療機関から申請された内容を踏まえて、事務局が振り分け案（以下「事務局案」という。）を作成し、それに基づき検討を行う。

（2）2（1）②から④及び2（2）①の検討については、評価を担当する構成員等を定め、2（1）①の検討後に評価（以下「事前評価」という。）を行うことができる。

ただし、2（1）①の検討前に座長の了解を得た場合には、2（1）①の検討前から事前評価を開始することができる。

なお、事前評価中に、担当する構成員等から事務局案に疑義が生じた場合は、2（1）①の検討後に事前評価を継続することとする。

8 持ち回り開催

本会議は、構成員等を招集して開催することを基本とするが、2（1）①の検討については、振り分けが容易であると座長が認めた場合には、電子メール等の手段により構成員の意見を集約するなどの持ち回り開催を行うことができる。

ただし、5（2）の取りまとめにおいて、構成員全員の意見が一致しない場合は、構成員を招集した本会議を開催することとする。

9 審査の留意事項

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

10 欠席構成員等の意見提出

本会議及び部会の構成員及び技術委員（座長が検討のため必要があると認めるときに限る。）は、やむを得ない理由により出席できない場合にあっては、議事となる事項について、予め意見書を提出することができる。ただし、座長が必要と認めた場合を除き、特定医療技術に係る意見書は提出することができない。

11 議事の公開

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

12 議事録の公開

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

13 庶務

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

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

14 補足

- (1) この要綱に定めるもののほか、本会議及び部会の議事運営に関して必要な事項は、座長がそれぞれ本会議又は部会に諮って定める。
- (2) この要綱は、平成25年12月5日から施行する。

「先進医療評価委員会」開催要綱

1 目的

がん治療に高度の知見を有する機関（以下「外部評価機関」という。）に設置された先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）は、厚生労働省の委託を受け、先進医療技術の評価の迅速化・効率化を図ることを目的として、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の高いとされた抗がん剤（以下「必要性の高い抗がん剤」という。）の技術的妥当性・試験実施計画等の審査等を行い、先進医療会議に報告することを目的とする。

2 検討項目

評価委員会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 抗がん剤を用いた先進医療の実施届出書の提出を先進医療会議に認められた保険医療機関（以下「保険医療機関」という。）から保険給付との併用の希望があった必要性の高い抗がん剤を用いた先進医療Bの対象となる医療技術（以下「必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術」という。）に関する次のア及びイに掲げる事項
 - ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性
 - イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性
- ② 保険給付との併用が認められた必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術の実績報告・総括報告等に関する事項
- ③ その他、必要性の高い抗がん剤用いた医療技術に関する事項

3 組織

(1) 評価委員会は、外部評価機関の長が選定した者であって、厚生労働省が承認した者の中から外部評価機関の長が任命した、先進医療に係る専門的学識経験を有する者（以下「構成員」という。）により構成される。また、必要に応じて評価委員会に、外部評価機関の長が選定した者であって、厚生労働省が承認した者の中から外部評価機関の長が任命した、個々の必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術について技術的な観点から検討する者（以下「技術委員」という。）を置く。

なお、

- ① 構成員には、各臓器のがん臨床の専門家、生物統計家・臨床評価の専門家及び生命倫理の専門家が含まれていること、
- ② 外部機関に所属する構成員及び技術委員は、それぞれ若干名であることを満たしていなければならない。

- (2) 評価委員会の座長は、検討のため必要があると認めるときは、技術委員及び個々の医療技術に精通する者（以下「有識者」という。）を参加させることができる。
- (3) 座長は、各構成員の中から互選により選出する。
- (4) 座長は、評価委員会の事務を総理し、代表する。
- (5) 座長は、各構成員の中から座長代理を指名する。
- (6) 座長代理は座長を補佐し、座長不在のときは、座長に代わってその職務を代行する。
- (7) 評価委員会の構成員及び技術委員の任期は、一年度以内とする。ただし再任を妨げない。
- (8) 評価委員会の構成員又は技術委員に欠員が生じたとき、新たに任命された各構成員又は技術委員の任期は、前任者の残任期間とする。
- (9) 評価委員会の有識者は、その参加する検討事項に関する審査が終了したときに、解任されるものとする。

4 定足数

評価委員会は、構成員の総数の2分の1以上の出席がなければ、会議を開き、取りまとめを行うことができない。ただし、評価委員会の構成員については、9による意見書の提出があった場合は、出席したものとみなす。

5 議事の取りまとめ

評価委員会の議事は、座長を除く出席した構成員及び技術委員並びに構成員及び技術委員が9による意見書に議事の可否を記載したもの（但し、6（1）①及び②に該当する構成員及び技術委員を除く。）の過半数をもって取りまとめ、可否同数のときは、座長の取りまとめるところによる。但し、技術委員については、検討のために関わった医療技術に係る議事に限る。

6 特定医療技術の評価

- (1) 評価委員会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。
 - ① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術
 - ② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術
- (2) (1)にかかわらず、座長（3（6）によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認めた場合にあつては、構成員等は、特定医療技術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあつても、当該構成員等は、5の議事の取りまとめには参加することができない。

7 事前評価について

2①の検討については、評価を担当する構成員等を定め、事前評価を行うことができる。

8 審査の留意事項

構成員等は、必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、当該医療技術に使用される抗がん剤の開発企業及び関係する医療機関から直接資料提供を受けてはならない。

9 欠席構成員等の意見提出

評価委員会の構成員及び座長が検討のため必要と認めた技術委員は、やむを得ない理由により出席できない場合にあっては、議事となる事項について、予め意見書を提出することができる。ただし、座長が必要と認めた場合を除き、特定医療技術に係る意見書は提出することができない。

10 議事の公開

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

11 議事録の公開

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

12 庶務

評価委員会の庶務は、外部評価機関の事務局において処理し、必要に応じて、厚生労働省の助言を得る。

13 補足

- (1) この要綱に定めるもののほか、評価委員会の議事運営に関して必要な事項は、厚生労働省が定める。
- (2) この要綱は、平成25年11月29日から施行する。

「先進医療評価委員会」運営細則

(通則)

第1条 先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）の議事運営に関し必要な事項は、「先進医療評価委員会」開催要綱（以下「開催要綱」という。）に定めるもののほか、この細則の定めるところによる。

(適用対象構成員等)

第2条 構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）に適用する。

(定義)

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

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

(評価不参加の基準)

第4条 構成員等は、本人自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療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抗がん剤を用いた先進医療Bの対象となる医療技術（以下、「必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術」という。）の場合は、当該医療技術に関する評価（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

2 構成員等本人又はその家族（配偶者及び一親等の者（両親及び子ども）であって、構成員等本人と生計を一にする者をいう。以下同じ。）が、第6条第1項に規定する申告対象期間（以下単に「申告対象期間」という。）において評価対象となる必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術に含まれる抗がん剤の製造販売業者及び当該医療技術を実施する保険医療機関からの寄附金・契約金等の受取（又は割当て。以下同じ。）の実績を有し、個別企業からの受取額について、申告対象期間中に年度当たり500万円を超える年度がある場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する評価（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

3 構成員等本人又はその家族が、申告対象期間において評価対象となる必要性の高い抗がん剤を用いた医療技術に含まれる抗がん剤の製造販売業者及び当該医療技術を実施

する保険医療機関からの寄附金・契約金等の受取の実績を有し、個別企業からの受取額について、申告対象期間中のいずれの年度も500万円以下である場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する評価に加わることができるが、議事の取りまとめ及び事前評価には加わらない。

- 4 前項の規定にかかわらず、寄付金・契約金等が、申告対象期間中のいずれの年度も50万円以下の場合、議事の取りまとめ及び事前評価にも加わることができる。
- 5 前4項のほか、当該医療技術の評価の公平性に疑念を生じさせると考える構成員等は、座長にその旨を申し出るものとし、当該申出があったときは、当該構成員等は、当該医療技術に関する評価（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価に加わらない。
- 6 前5項のほか、当該医療技術の評価の公平性に著しい疑念を生じさせる可能性があるとして座長が認めた場合にあつては、当該構成員等の評価への参加について、座長が評価委員会にはかつて、第1項から第4項までの規定に準じて取り扱うこととする。
- 7 当該医療技術に含まれる抗がん剤の製造販売業者の競合企業（部会において申告対象となった競合品目を開発中又は製造販売中の企業に限る。）についても、第1項から第6項まで規定を適用する。

（申告対象期間）

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

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

（報告）

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

附 則

この細則は、平成25年11月29日から施行する。

先 - 6 - 3
25. 12. 5

先進医療評価委員会構成員等名簿

平成25年12月5日現在

【構成員】

番号	氏名	現職	分野
1	足立 壮一	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻教授	小児白血病・リンパ腫
2	天野 慎介	一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン理事長	患者代表
3	上田 孝文	国立病院機構大阪医療センター統括診療部入院診療部長・整形外科科長	骨・軟部腫瘍・肉腫/外科
4	佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部准教授	倫理
5	大門 貴志	兵庫医科大学医学部医学科数学教室准教授	生物統計
6	高橋 俊二	がん研有明病院総合腫瘍科部長	原発不明がん・薬理等
7	田島 優子	さわやか法律事務所弁護士	倫理
8	手良向 聡	金沢大学附属病院先端医療開発センター特任教授	生物統計
9	直江 知樹	国立病院機構名古屋医療センター院長	血液腫瘍/内科
10	中西 洋一	九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野教授	肺がん/内科
11	藤原 恵一	埼玉医科大学国際医療センター婦人科腫瘍科教授	婦人科腫瘍/外科
12	山口 俊晴	がん研有明病院副院長	胃がん/外科

【技術委員】

番号	氏名	現職	分野
1	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科教授	脳腫瘍/外科
2	三木 恒治	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学教室 教授	泌尿器科腫瘍/外科

先進医療会議における利益相反の対応について

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

「先進医療会議」開催要綱

5 議事の取りまとめ

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

6 特定医療技術の検討

- (1) 本会議及び部会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。
- ① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術
 - ② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される医療技術
- (2) (1) にかかわらず、座長（3（6）によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認められた場合にあつては、当該構成員等は、特定医療技術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあつても、当該構成員等は、5 の取りまとめには参加することができない。

1. 構成員、技術委員及有識者の検討不参加の基準について

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

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

※1 本会議開催日の属する年度を含む過去3年度

2. 事前評価について

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

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

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

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

「先進医療会議」運営細則

(通則)

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

(適用対象構成員等)

第2条 構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）に適用する。

(定義)

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

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

(検討不参加の基準)

第4条 構成員等は、本人自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術の場合には、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

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

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

- 4 前項の規定にかかわらず、寄付金・契約金等が、申告対象期間中のいずれの年度も50万円以下の場合、議事の取りまとめ及び事前評価にも加わることができる。
- 5 前4項のほか、当該医療技術の評価の公平性に疑念を生じさせると考える構成員等は、座長にその旨を申し出るものとし、当該申出があったときは、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価に加わらない。
- 6 前5項のほか、当該医療技術の評価の公平性に著しい疑念を生じさせる可能性があるとして座長が認めた場合にあっては、当該構成員等の検討への参加について、座長が会議にかかって、第1項から第4項までの規定に準じて取り扱うこととする。

（部会の審査対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例）

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

（申告対象期間）

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

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

（報告）

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

附 則

この細則は、平成25年7月19日から施行する。

先 - 1 2 5 . 9 . 6

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

先進医療Bの申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化について（案）

先進医療Bの申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化については、平成24年7月31日付「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」に示されているところであるが、具体的な運用については下記1.～6.の通りとしてはどうか。

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

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

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

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

1. 申請医療機関の要件

申請医療機関が早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院（以下「早期・探索的臨床試験拠点等」という。）に該当する医療機関であって、当該医療機関において整備する臨床研究の支援部門が、試験実施計画書等の作成及び試験の実施等に携わっている場合には、数例以上の臨床使用実績がない場合であっても、申請は可能であることとする。

早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院（一覧）

【早期・探索的臨床試験拠点整備事業】

- ・ 国立がん研究センター
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 国立循環器病研究センター
- ・ 東京大学医学部附属病院
- ・ 慶應義塾大学病院

【臨床研究中核病院整備事業】

- ・ 北海道大学病院
- ・ 千葉大学医学部附属病院
- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 群馬大学医学部附属病院
- ・ 国立成育医療研究センター
- ・ 国立病院機構 名古屋医療センター
- ・ 岡山大学病院

（平成25年5月13日現在）

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。