

## 第7回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成 25 年 7 月 23 日（火） 17:00～19:00

場 所：航空会館 501+502 会議室（5 階）  
（東京都港区新橋 1-18-1 TEL：03-3501-1272）

### 議 題

1. 新規申請技術の評価結果について
2. 試験実施計画の変更について
3. 協力医療機関の追加について
4. 先進医療の取り下げについて
5. 先進医療Bのうち、平成 19 年度以前に承認されていた技術の進捗状況と今後の方針について
6. 先進医療会議の審査結果等について（報告事項）
7. その他

### 〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料 1-1 新規申請技術の評価結果

資料 1-2 先進医療B評価表（番号011）

資料 1-3 指摘事項に対する回答

資料 1-4 新規申請技術の概要及びロードマップ

資料 1-5 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料 2-1 先進医療Bの試験実施計画の変更について（告示番号18）

資料 2-2 先進医療Bの試験実施計画の変更について（告示番号37）

資料 2-3 先進医療Bの試験実施計画の変更について（告示番号45）

資料 2-4 先進医療Bの試験実施計画の変更について（告示番号47）

資料 3-1 先進医療Bの協力医療機関の追加について

資料 3-2 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料 4-1 先進医療Bの取り下げについて

資料 4-2 指摘事項に対する回答

資料 5 先進医療Bのうち、平成 19 年度以前に承認されていた技術の進捗状況と今後の方針について

資料 6-1 先進医療会議の審査結果について

資料 6-2 最先端医療迅速評価制度（抗がん剤・再生医療・医療機器等）（仮称）の創設（案）について

（別添）

資料 6-3 先進医療会議における利益相反の対応について（案）

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

参考資料 2 高度医療評価会議の検討参加に関する利益相反の申し出について

第7回 先進医療技術審査部会  
平成25年7月23日(火) 17:00~19:00  
航空会館 501+502会議室(5階)

山口座長代理 猿田座長

一色 構成員

伊藤 構成員

金子 構成員

竹内 構成員

田島 構成員

佐藤 構成員

直江 構成員

藤原 構成員

山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

大門 構成員

関原 構成員

医薬食品局審査管理課課長補佐

保険局医療課専門官

保険局医療課企画官

医政局研究開発振興課長

治験推進室長

医政局研究開発振興課

医政局研究開発振興課専門官

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

## 「先進医療会議」開催要綱

### 1 目的

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

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

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

### 2 検討項目

（1）本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

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

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

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

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

⑥ その他、先進医療に関する事項

(2) 部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

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

### 3 組織

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

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

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

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

#### 4 定足数

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

#### 5 議事の取りまとめ

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

#### 6 特定医療技術の検討

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

術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあっては、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

## 7 審査の留意事項

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

## 8 欠席構成員等の意見提出

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

## 9 議事の公開

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

## 10 議事録の公開

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

## 11 庶務

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

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

## 12 補足

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

## 先進医療技術審査部会構成員

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

◎ 座長      ○ 座長代理

## 先進医療会議技術委員

| 氏 名    | 役 職                                  | 分 野                      |
|--------|--------------------------------------|--------------------------|
| 赤川 安正  | 奥羽大学長                                | 歯科                       |
| 渥美 義仁  | ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長 | 内分泌・代謝                   |
| 天野 史郎  | 東京大学教授                               | 眼科                       |
| 新井 一   | 順天堂大学医学部附属順天堂医院医学部長                  | 脳神経外科                    |
| 飯島 正文  | 昭和大学名誉教授                             | 皮膚科                      |
| 磯部 光章  | 東京医科歯科大学循環器内科教授                      | 循環器内科                    |
| 岩中 督   | 東京大学小児外科学教授                          | 小児外科                     |
| 上田 孝文  | 国立病院機構大阪医療センター統括診療部入院診療部長            | 骨軟部腫瘍                    |
| 小川 郁   | 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科教授                     | 耳鼻咽喉科                    |
| 越智 光夫  | 広島大学学長特命補佐                           | 整形外科                     |
| 川村 雅文  | 帝京大学呼吸器外科                            | 呼吸器外科                    |
| 北川 雄光  | 慶應義塾大学外科学教授                          | 消化器外科                    |
| 斎藤 忠則  | 東京臨海病院副院長                            | 泌尿器科                     |
| 坂井 信幸  | 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科部長              | 脳血管外科                    |
| 笹子 三津留 | 兵庫医科大学教授                             | 消化器外科                    |
| 澤 芳樹   | 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学教授          | 心臓血管外科                   |
| 珠玖 洋   | 三重大学大学院医学系研究科がんワクチン治療学／遺伝子・免疫細胞治療学教授 | がんワクチン<br>遺伝子・免疫<br>細胞療法 |
| 高嶋 成光  | 国立病院機構四国がんセンター 名誉院長                  | 乳がん                      |
| 高橋 信一  | 杏林大学医学部第三内科                          | 消化器内科                    |

|        |  |         |
|--------|--|---------|
| 高橋 政代  | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター<br>— 網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー | 眼科      |
| 田上 順次  | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科<br>研究科長                      | 歯科      |
| 竹中 洋   | 大阪医科大学長  | 耳鼻咽喉科   |
| 田代 志門  | 昭和大学研究推進室講師                                      | 生命倫理    |
| 田中 憲一  | 新潟県厚生連新潟医療センター院長                                 | 産婦人科    |
| 田中 良明  | 川崎幸病院副院長・放射線治療センター長                              | 放射線科    |
| 谷川原 祐介 | 慶應義塾大学医学部臨床薬理学教授                                 | 薬学      |
| 辻 省次   | 東京大学大学院医学系研究科教授                                  | 神経内科    |
| 出口 修宏  | 東山医師会東松山医師会病院院長                                  | 泌尿器科    |
| 寺本 明   | 東京労災病院院長   | 脳神経外科   |
| 戸山 芳昭  | 慶應義塾大学教授   | 整形外科    |
| 長瀬 隆英  | 東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学教授                            | 呼吸器内科   |
| 樋口 輝彦  | 国立精神・神経医療研究センター名誉総長                              | 精神科     |
| 本田 浩   | 九州大学大学院医学研究院臨床放射線科教授                             | 臨床放射線科学 |
| 松井 健志  | 国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター<br>— 医学倫理研究室長            | 生命倫理    |
| 松原 和夫  | 京都大学医学部教授  | 薬学      |
| 松山 晃文  | 先端医療振興財団 再生医療実現拠点ネットワークプログラム開発支援室長               | 再生医療    |
| 宮澤 幸久  | 帝京大学医療技術学部臨床検査学科長                                | 臨床病理    |
| 村田 満   | 慶應義塾大学医学部臨床検査医学教授                                | 臨床検査    |
| 山口 芳裕  | 杏林大学医学部救急医学                                      | 救急      |
| 山田 芳嗣  | 東京大学大学院医学系研究科麻酔学教授                               | 麻酔科     |

○ 出席者

新規申請技術の評価

| 整理番号 | 先進医療名   | 適応症                          | 受付日        | 承認状況            | 医薬品・医療機器情報  | 申請医療機関   | 審査担当構成員 |     |     |      | 総評    |
|------|---|------------------------------|------------|-----------------|---|----------|---------|-----|-----|------|-------|
|      |   |                              |            |                 |   |          | 主担当     | 副担当 | 副担当 | 技術委員 |       |
| 011  | 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 | 早期胃癌（術前診断T1N0、腫瘍長径4cm以下、単発性） | H25. 6. 20 | 適応外医薬品及び未承認医療機器 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ジアグノグリーン注射用25mg</li> <li>・インジゴカルミン注20mg</li> <li>第一三共株式会社</li> <li>・スズコロイドTc-99m注調整用キット</li> <li>・テクネシンチ注-10M</li> <li>日本メジフィクス(株)</li> <li>・モービルワークステーション</li> <li>オリンパスメディカルシステムズ(株)</li> </ul> | 慶應義塾大学病院 | 山中      | 山口  | 田島  |      | 条件付き適 |

## 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： ー

|           |  |
|-----------|--|
| 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 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とした場合、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。）<br>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。）  |       |       |        |             |

## 先進医療審査の指摘事項（田島構成員1）に対する回答

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7月3日

慶應義塾大学一般消化器外科 北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 全体的に同意説明文書の説明ぶりが難解で、一般人には大変分かりにくい内容になっているので、専門用語を多用せず、通常用語を用いて書き直して下さい。また、特殊な病名等は欄外でも良いので説明を加えて下さい。

段落を変えずに次々と続けて記載していることが原因で理解しにくくなっている項目があります。整理して下さい。

**【回答】**

理解が困難と思われる専門用語については注釈を追加しました。また適宜段落の追加と項目毎の記載について整理しました。

2. 同意説明文書3頁の試験概要図に「c T 1 NOMO」といった説明の無い略号が多く、理解出来ません。それぞれ分かるように記載して下さい。

また、例えば従来手術群と個別化手術群Cは、同じ内容の治療を行うのかそうでないのか、相違点があるのであればそれは何かが、図と本文を対照しても分かりません。図を見れば分かるように記載して下さい。

**【回答】**

試験概要図について用語を一般向けに分かりやすいように修正いたしました。また従来手術群と個別化手術群の違いについても図と本文にその説明を追記しました。

3. 同意説明文書4頁のスケジュール表の内容は、試験に参加しない者、参加して個別化手術を受けた者、参加して従来手術を受けた者の総てに共通のものです。本文の記載ぶりでは分かりにくいので、分かるように記載して下さい。

**【回答】**

スケジュール表の扱いについて説明を追加しました。試験に参加する被験者すべてについてこのスケジュールが適応になります。また、試験に参加しない場合にはそれぞれの主治医の判断でフォローアップが行われますが、おおむね同

じ形でのフォローアップになると考えています（胃癌領域において、ある一定の術後フォローの法はガイドラインにも示されていません）。

4. 先進医療実施届出書の補償の有無欄には「有」として届出があり、保険加入していることになっていますが、同意説明文書4頁には健康被害が発生した場合の特別な補償は無い、と記載されています。どちらが正しいのでしょうか。

【回答】

補償は「あり」としてあります。保険会社との手続きの関係上矛盾しておりましたが、試験全体として補償を準備しております。賠償に関してはそれぞれの医師が保険に参加することで対応することとしています。

5. 説明文書に記載を要する「被験者として選定された理由」「実施者の職名」「参加しない場合に行われる他の治療方法に関する事項」が抜けていますので、書き加えて下さい。

また、「問い合わせ、苦情等の窓口」として、臨床試験担当の窓口でない一般の患者相談窓口も追記するとともに、問い合わせ先に記載されている3名の臨床試験担当者の職名を記載して下さい。

【回答】

それぞれの項目について追記しました。

## 先進医療審査の指摘事項（田島構成員2）に対する回答

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7月10日

慶應義塾大学一般消化器外科 北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 2頁の第1段落前段で説明している研究内容は、胃癌におけるセンチネルリンパ節による転移診断精度が非常に高いことを示しているに過ぎないにも拘わらず、後段で「すなわち・・・根治性の面でも従来手術成績を保ちながら胃温存による術後QOLの向上を得られるということが示されました。」とつなげることにより、あたかも本臨床試験の有効性が実証されているかの如き誤解を与えるので、そのような誤解を生まないよう、より丁寧に説明して下さい。

**【回答】**

誤解のないように説明を追加し、記載の内容を修正いたしました。

2. 3頁本文の「胃癌治療ガイドライン」について、説明を加えて下さい。

**【回答】**

胃癌治療ガイドラインについての簡単な注釈を追加しました。

3. 3頁本文に、「個別化手術群C」について、「この術式はリンパ節転移を有する胃癌に対して行われる、より根治性の高い術式であり「従来手術群」に行われるリンパ節郭清より広い範囲の郭清を行うこととなります。」と記載されていますが、仮にこの患者さんが「従来手術群」に振り分けられていた場合を想定すると、「個別化手術群C」の手術の場合と同じ範囲の郭清を行うことになった筈で、「個別化手術群C」に割り振られるとより広い範囲の郭清を行うことになると説明するのは間違いだと思いますが、如何でしょうか。

**【回答】**

従来手術群で行われるリンパ節郭清は「D1+」、個別化手術群で行われるものは「D2」郭清となっています。現在の胃癌治療ガイドラインには“内視鏡治療の適応とならない術前診断 T1N0（リンパ節転移なし）胃癌に対しては D1+郭清を、治癒切除可能な T2 以深の腫瘍もしくはリンパ節転移が疑われる症例には D2

郭清を行うこと”として規定されています。今回の試験の対象は術前診断でリンパ節転移が疑われていない症例を対象としていますが、術中にセンチネルリンパ節生検を行って転移があればD2郭清（個別化手術群C）に移行するということとしています。また従来手術群はこれまでの方法に従って「D1+」を行うこととしています。よって、これら両者で行われる郭清範囲は異なっており、記載の内容は間違いではありません。

4. 4頁の図のタイトルが＜個別化手術群における縮小胃切除＞となっていますが、これは総ての個別化手術群を説明したのではなく、個別化手術群Aに限定して説明したものではありませんか。

【回答】

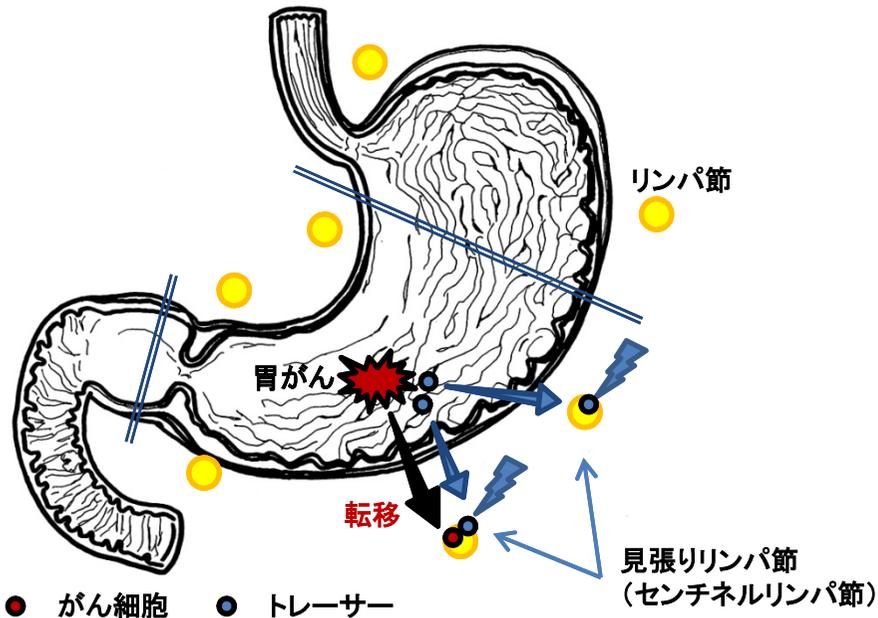
縮小手術のシェーマしか記載しておりません。一般的に術前説明の際には病状から標準術式などについて説明しますので、一般的な手術とは違う点のみ説明必要と考え縮小手術のみを記載しております。

## ■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

転移あり

縮小胃切除  
縮小リンパ節郭清

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

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

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」

試験デザイン： 単群、第2相試験(多施設共同)  
試験期間： 2004年～2008年  
被験者数： 登録数466例(うち397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による転移検出感度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： 第Ⅲ相多施設共同試験  
試験期間： 2013年～2021年(3年集積、5年追跡)  
被験者数： 520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

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転移の指標とした縮小手術の臨床試験が現在計画中)

## 当該先進医療B

選択基準： ①20-80歳, ②術前診断cT1N0M0早期胃癌, ③単発性, ④腫瘍長径4cm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

## 様式第 9 号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

|  |  |
|--|--|
| 先進医療名及び適応症：早期胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移<br>診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験<br>早期胃癌（術前診断T1N0、腫瘍長径4cm以下、単発性） |  |
| <b>I. 実施責任医師の要件</b>  |  |
| 診療科  | <input checked="" type="checkbox"/> （消化器外科）・不要   |
| 資格   | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要   |
| 当該診療科の経験年数   | <input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要   |
| 当該技術の経験年数  | <input checked="" type="checkbox"/> （1）年以上・不要  |
| 当該技術の経験症例数 注1)   | 実施者〔術者〕として（30）例以上・不要<br>〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]    |
| その他（上記以外の要件）   |  |
| <b>II. 医療機関の要件</b>   |  |
| 診療科  | <input checked="" type="checkbox"/> （消化器外科）・不要   |
| 実施診療科の医師数 注2)  | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要<br>具体的内容：5名以上                                      |
| 他診療科の医師数 注2)   | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要<br>具体的内容：試験に参加する病理・放射線科医師は<br>必須とする                |
| その他医療従事者の配置<br>（薬剤師、臨床工学技士等）   | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要   |
| 病床数  | <input checked="" type="checkbox"/> （400床以上）・不要  |
| 看護配置   | <input checked="" type="checkbox"/> （10対1看護以上）・不要  |
| 当直体制   | <input checked="" type="checkbox"/> （ ）・不要   |
| 緊急手術の実施体制  | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要  |
| 院内検査（24時間実施体制）   | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要  |
| 他の医療機関との連携体制<br>（患者容態急変時等）   | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要<br>連携の具体的内容：患者容態急変時の対応・受け入れ等<br>ただし、自施設で対応可能であれば不要 |
| 医療機器の保守管理体制  | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要  |
| 倫理審査委員会による審査体制   | 審査開催の条件：試験開始時及び重大な有害事象発生時  |

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| 医療安全管理委員会の設置                        | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要   |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数                  | <input checked="" type="checkbox"/> ( 30 症例以上)・不要  |
| その他(上記以外の要件、例; 遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等) | 本試験の参加施設は SNNS 研究会主導による多施設共同臨床試験「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」に参加した 12 施設及び、これまで SN 生検に十分な経験を有する 16 施設。また、医療機関としての条件について、30 例以上の十分な経験を有する実施者が在籍する施設に関してはその実施を許容する |
| <b>Ⅲ. その他の要件</b>                    |  |
| 頻回の実績報告                             | 不要   |
| その他(上記以外の要件)                        | 症例登録・管理は EDC を用いて行い適宜モニタリングする  |

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

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

## 先進医療 B の試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

国立大学法人 東京大学医学部附属病院

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 18

パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法

### 【適応症】

腹膜播種又は進行性胃がん（腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。）

### 【試験の概要】

#### ① 目的

肉眼的腹膜播種または腹腔内遊離癌細胞を伴う胃癌を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を施行し、安全性および有効性の評価を行う。

#### ② 評価項目

##### 1) 主要評価項目

1 年全生存割合

##### 2) 副次評価項目

3 年全生存割合、腹腔洗浄細胞診陰性化率、奏効率、安全性

#### ③ 対象症例

肉眼的腹膜播種または腹腔内遊離癌細胞を伴う（P1 または CY1）胃癌

#### ④ 治療方法

S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法

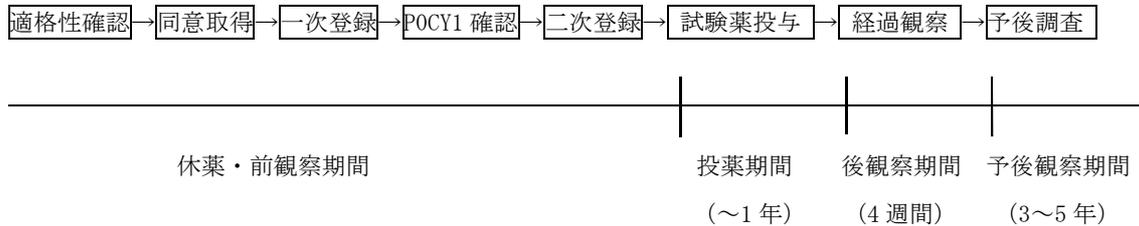
21 日を 1 コースとし、S-1 は基準量 ( $80\text{mg}/\text{m}^2$ ) を 14 日間内服し、7 日間休薬する。パクリタキセルは第 1, 8 日目に  $50\text{mg}/\text{m}^2$  を経静脈投与、 $20\text{mg}/\text{m}^2$  を腹腔内投与する。

|        |                          |   |           |
|--------|--------------------------|---|-----------|
| PTX ip | $20\text{mg}/\text{m}^2$ | ↓   | ↓         |
| PTX iv | $50\text{mg}/\text{m}^2$ | ↓   | ↓         |
| S-1    | $80\text{mg}/\text{m}^2$ | <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> |           |
|        |                          | 1   | 8 14 21 日 |

## ⑤ 試験デザイン

単施設の非対照探索的臨床試験

## ⑥ 試験のアウトライン



全身麻酔下に審査腹腔鏡および腹腔洗浄細胞診を施行し、肉眼的腹膜播種または腹腔内遊離癌細胞が確認された場合に本療法の対象となる。出血や狭窄がある症例を除いて胃切除は施行せず、腹腔ポートを留置し、術後 7 日目以降に化学療法を開始する。

症例登録が完了した時点から 1 年後に主要評価項目および副次的評価項目の解析を行う。解析終了の 1 年後（登録完了の 2 年後）に予後調査を行う。

## 【医薬品・医療機器情報】

S-1

一般名：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

|     |   |           |
|-----|---|-----------|
| 商品名 | ティーエスワンカプセル                             | ティーエスワン顆粒 |
| 剤形  | カプセル                                    | 顆粒        |
| 含有量 | テガフル 25mg、ギメラシル 7.25mg、オテラシルカリウム 24.5mg |           |
| 性状  | 白色の粉末および粒を含む不透明硬カプセル剤                   | 白色の顆粒剤    |
| 包装  | PTP 包装                                  | 分包品       |
| 貯法  | 室温保存、気密容器                               |           |

パクリタキセル

一般名：パクリタキセル

商品名：タキソール、パクリタキセル NK、パクリタキセル「サワイ」

5mL（パクリタキセル 30mg 含有）／1 バイアル

16.7mL（パクリタキセル 100mg 含有）／1 バイアル

性状：無色～微黄色透明の粘稠性の油液

貯法：遮光・室温保存

**【実施期間】**

2009 年 12 月～2016 年 11 月

**【予定症例数】**

肉眼的腹膜播種陽性(P1) 30 例

肉眼的腹膜播種陰性・腹腔洗浄細胞診陽性(POCY1) 26 例

**【現在の登録状況】**

P1 35 例 (2009 年に解析を終了し、2011 年より第Ⅲ相試験実施中)

POCY1 2 例 (今回、多施設共同試験への変更を計画)

**【主な変更内容】**

P1 症例の登録が終了したことに伴い、以下の変更を申請する。

- ① 参加施設の変更 (単施設→多施設)
- ② 症例数の再設定 (POCY1 症例の予定症例数を 26 例から 38 例に変更)
- ③ 試験薬の管理・交付手順の変更 (製薬会社からの適応外使用薬剤の無償提供により)
- ④ 記載整備 (P1 症例の第Ⅲ相試験の実施計画書に合わせて詳細を記載)

**【変更申請する理由】**

- ① 本試験は 2009 年に単施設臨床試験として高度医療に承認された。高度医療申請時、肉眼的腹膜播種陽性(P1)または腹腔洗浄細胞診陽性(CY1)の胃癌症例を対象として計画されたが、高度医療評価会議より指示を受け、P1 症例と肉眼的腹膜播種陰性・腹腔洗浄細胞診陽性(POCY1)の症例を分けて評価するデザインに変更して開始された。  
しかし当初の予定とは異なり、P1 症例の登録は早かった一方、POCY1 を認める症例の登録に難渋した。このため、POCY1 症例の登録の増加、迅速化のため、参加施設を増やす方針となった。なお、本試験の P1 症例の解析は既に終了し、2011 年 10 月より第Ⅲ相試験を実施中である。現在、第Ⅲ相試験に参加中の施設が POCY1 症例を対象とした本試験に参加する予定である。
- ② 参加施設の増加に伴い症例数の増加が見込まれるため、当初設定した検出力を 80%から 90%に増加させ、症例数を再計算したところ、38 例となった。
- ③ 多施設に拡大するため、薬剤管理・交付手順を統一する必要があるため、製薬企業と相談した結果、適応外使用薬剤の無償提供が可能となった。

|                |       |
|----------------|-------|
| 第7回先進医療技術審査部会  | 資料2-1 |
| 平成 25 年7月 23 日 |       |

- ④ 東京大学で行っている本療法について他施設に正確に伝わるよう、詳細な記載を追加した。この際、本試験の参加予定施設が既に参加している第Ⅲ相試験の実施計画書に記載方法を合わせた。

以 上

## 先進医療B試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

国立大学法人 名古屋大学医学部附属病院

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 37

培養骨髄細胞移植による骨延長術

### 【適応症】

骨系統疾患（低身長又は下肢長不等である者に係るものに限る。）

### 【試験の概要】

骨系統疾患症例を対象に、骨延長術時に腸骨から骨髄液を 40ml 採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて 3 週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離法により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨形成を促す治療法である。

予定登録症例は 30 骨。主要評価項目は Healing Index。

### 【医薬品・医療機器情報】

#### （医療機器）

| 機 器 名       | 型 式            |
|-------------|----------------|
| 安全キャビネット    | 三洋電機           |
|             | MHE-131AJ      |
| CO2インキュベーター | 三洋電機           |
|             | MCO-36AIC (UV) |
| 薬用保冷庫       | 三洋電機           |
|             | MPR-214F       |
| 冷却遠心機       | 久保田製作所         |
|             | 8920           |

平成 25 年 7 月 23 日

## (医薬品)

| 品目名称   | 製造販売業者名      |
|--|--------------|
| Ficoll-Paque PREMIUM 100ML                             | CE           |
| カバール滅菌   | アゼアス         |
| ブツカバール滅菌   | アゼアス         |
| フードオープンフェイス滅菌  | アゼアス         |
| マイコプラスマニューモエDNA (PCR)                                  | SRL          |
| フィルターシステム (滅菌) 12個                                     | Corning      |
| 滅菌グローブ (エスチーム)   | ケアフュージョンジヤパン |
| 細菌特殊検査 10  | SRL          |
| 普通寒天培地   | 栄研化学         |
| エンドキシン定量   | SRL          |
| D-PBS 500ML  | Invitrogen   |
| Trypsin-EDTA 100ML                                     | SIGMA        |
| 医療用ガス (炭酸ガス)   | 木所商店         |
| L-Ascorbic Acid phosphate magnesium salt n-hydrate 10G | 和光純薬工業       |
| 50ml 遠沈管 360本  | TPP          |
| デキサメタゾン  | SIGMA        |
| 血液バック (カーミCA)  | 川澄化学工業       |
| D-MEM  | SIGMA        |
| イリノ骨髓穿刺針   | ケアフュージョンジヤパン |
| 10ml ピペット 200本   | TPP          |
| 献血トロンビン経口・外用5000単位「ベネシス」                               | ベネシス         |
| Glycerol-2-phosphite disodium salt n-hydrate           | SIGMA        |
| FUNGIZONE 20ML   | Invitrogen   |
| クリーンルーム用フェイスボマスク                                       | アズワン         |
| Penicillin-Streptomycin                                | Invitrogen   |
| スパイナル針M型   | 八光           |
| カルチコール注射液 8.5%10ml                                     | 日医工          |
| 組織培養Dish 240枚  | TPP          |

## 【実施期間】

2009年9月14日～2014年9月13日

## 【現在の登録状況】

一次登録9名、二次登録7名

## 【ヒト幹のプロトコル変更承認状況】

平成25年3月29日に、厚生労働省発医政0329第26号において承認済み。

**【主な変更内容】**

- ① 臨床試験の選択基準に但し書きを追記
- ② 脚長測定の対象患者の限定

**【試験実施計画の変更を希望する理由】**

- ① 本臨床試験の選択基準として、骨系統疾患の場合は、 $-3SD$  以下の低身長であることを規定しているが、過去に下腿骨又は大腿骨のいずれかの骨延長術を施行した患者は、本臨床試験の選択基準として設定した $-3SD$  以下の条件を満たさなくなることがある。しかし、骨系統疾患による低身長の患者の場合、機能的及び審美的な観点から、下腿骨と大腿骨のそれぞれに骨延長術を施行し、最終的に下腿骨と大腿骨のバランスを調整することが多いため、再度、骨延長術が必要となることがある。そのため、再度の骨延長術が必要となる当該患者については、初回の骨延長時であれば、本臨床試験の対象患者になり得たと考えられるため、当該患者については、初回の手術時に $-3SD$  以下であった場合に、組入れても問題ないと考えた。このような対応をすることで、一度骨延長術を実施した骨系統疾患による低身長の患者であっても、骨延長術の治療期間が短縮することが期待できる本試験を受ける機会が得られることになると考える。
- ② 脚長測定は、下肢長不等の患者の組入れを確認するためにスクリーニング時に実施するものであり、必ずしも骨系統疾患の患者に脚長を測定する必要性はない。

以 上

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

国立大学法人 大阪大学医学部附属病院

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 45

自己口腔粘膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術

### 【適応症】

角膜上皮幹細胞疲弊症（二十歳以上かつ書面により同意した場合であって、移植の対象となる眼球の角膜上皮幹細胞が角膜全体にわたり疲弊し、角膜の表面全体が結膜組織で被覆されているものに限る。）

### 【試験の概要】

これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。主要評価項目は1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積とし、6段階のグレード分類にて評価する。副次評価項目は矯正視力、角膜混濁の程度、角膜新生血管の程度、予測される眼合併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象とする。

### 【実施期間】

平成 23 年 2 月 10 日から最終登録症例の追跡終了又は研究の中止まで

### 【予定症例数】

10 例

### 【現在の登録状況】

8 例（ヒト幹指針下臨床試験として8例。先進医療としては未登録。）

### 【主な変更内容】

患者追跡期間の表記修正

|                |       |
|----------------|-------|
| 第7回先進医療技術審査部会  | 資料2-3 |
| 平成 25 年7月 23 日 |       |

**【変更申請する理由】**

承認時の実施計画書では、患者追跡期間について、「被験者ごとに培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術後 96 週（2 年）又は研究の中止まで。」と記載していた。1 年を 48 週とする（1 か月を 4 週で計算する）ことを予定していたためであるが、1 か月後や 2 か月後の計算がしにくいため、1 か月後とは翌月の同日とし、1 年後とは 1 年後の同月同日とするように修正したいため、実施計画書の変更を希望する。

以 上

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

独立行政法人 国立がん研究センター東病院

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 47

食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄に対する生分解性ステント留置術

### 【適応症】

食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄（内視鏡による検査の所見で悪性ではないと判断され、かつ、病理学的見地から悪性ではないことが確認されたものであって、従来の治療法ではその治療に係る効果が認められないものに限る。）

### 【試験の概要】

食道癌根治的治療後の難治性食道良性狭窄患者を対象として、BD-stent 留置術の有効性を評価する非盲検単群試験

### 【医薬品・医療機器情報】

品目名：biodegradable stent (BD-stent) (薬事未承認)

製造：ELLA-CS 社 (Czech Republic)

輸入：株式会社パイオラックスメディカルデバイス

### 【実施期間】

Step1：2012年5月～2012年10月

Step2：2013年5月～2014年7月

### 【予定症例数】

20例 (Step1：2例、Step2：18例)

### 【治療プロトコル】

入院の上、BD-stent 留置術を行う。

### 【現在の登録状況】

Step1：2例 (登録終了)

Step2：0例 (プロトコル変更のため登録中断中)

### 【申請時のプロトコル】

試験実施計画書 ver. 1.3/作成年月日 2013 年 1 月 25 日

### 【変更申請するプロトコル】

試験実施計画書 ver1.5/作成年月日 2013 年 4 月 30 日

先進医療技術審査部会および先進医療会議における指摘事項を踏まえ、本試験計画について研究班（研究代表者、研究事務局、実施医療機関の研究責任/分担医師、データセンター、生物統計家を含む）で協議した結果、以下のプロトコルを変更することが提案された。変更点とその理由を記す。

### 【変更点】（プロトコル中該当箇所）

#### <併用療法・支持療法>

1. 粘膜過形成、再狭窄予防にステロイド投与を新たに許容（2.2.2、6.4.2、6.4.3③）
2. 粘膜過形成にスネアリング（スネアによる切除）などの内視鏡処置を許容することを明記（6.4.3）
3. 粘膜過形成もしくは再狭窄予防を目的とした Endoscopic Balloon Dilatation（EBD）やブジーは許容されないことを明記（6.4.2）

#### <患者選択と検査スケジュール>

4. 粘膜過形成や食物残渣等の詰まりに対して内視鏡処置を行った場合に処置の 1 週後以降に再評価することを新たに追加（6.5、8.3.2）
5. 後治療の要否の判断は、粘膜過形成や食残等の詰まりに対して内視鏡処置を行った場合、処置の 1 週後以降に再評価して判断することを追加（6.5）
6. 除外基準として「過去に BD スtent 留置術を受けたことがある」を追加（4.2）
7. 登録前検査の許容範囲を登録前 42 日以内から登録前 56 日以内に延長（8.1）
8. 生分解性ステント留置術後の検査日の許容範囲を短縮（8.3.2）

#### <評価項目>

9. 内視鏡処置 1 週後以降の評価で dysphagia score が改善された場合、dysphagia score 改善例とすること、無症状生存期間（dysphagia free survival）のイベントとはしないことを明記（11.3.1、11.3.2、11.3.5）
10. 粘膜過形成に対する探索的解析は、粘膜過形成が多数例の場合に行うこととしていたが、必須とすることに修正（12.4.3）

#### <その他>

11. 参加施設の研究責任医師の変更、組織名の変更（16.3、本文中）
12. 誤記や曖昧な表現等を整備（5.1、6.4.3②、8.3、8.3.1、11.3、11.3.7）

### 【変更申請する理由】

1. 粘膜過形成、再狭窄予防にステロイド投与を新たに許容（2.2.2、6.4.2、6.4.3③）  
粘膜過形成に対してアルゴンプラズマ凝固（APC）焼灼術のみ併用可能としていたが、粘

膜過形成はステント接触部分の炎症に起因することが予想されステロイドも効果が期待できることから併用可能と考えるため、試験実施計画の変更を希望する。この変更による BD stent の評価への影響およびエンドポイントの取扱いは以下の通りである。

#### 1.1 BD stent の評価への影響

粘膜過形成は BD stent に少なからず発生すると推測され、そのマネージメントは本治療の一連のものとして考える。

本試験の対象である既存治療に難治性の患者にとっては、BD stent 留置術+ステロイドの効果が証明されれば QOL や経済性に十分な優位性があると考え、ステロイドの許容は妥当と判断した。

#### 1.2 エンドポイントの取扱い

APC 焼灼術やステロイド投与など粘膜過形成に対する処置を行った場合、被験者の安全性を考慮して 1 週間後に再評価を行う。1 週間後の再評価にて Dysphagia Score が改善された場合は、エンドポイントは以下の通り取り扱う。

- ・ 3 か月/6 か月 Dysphagia Score 改善割合：Dysphagia Score 改善例とする。
- ・ 無症状生存期間：イベントとはしない。

2. 粘膜過形成にスネアリングなどの内視鏡処置を許容することを明記 (6.4.3)  
スネアリングは APC と同様に粘膜過形成に有効と考えられるため。なお、スネアリングに狭窄予防効果はなくエンドポイントに直接影響を与えない。  
スネアリングも APC やステロイドと同様に、処置 1 週後以降の再評価で dysphagia score が改善された場合は、エンドポイントである 3 か月/6 か月 dysphagia score 改善割合の dysphagia score 改善例として扱い、無症状生存期間のイベントとはしない。
3. 粘膜過形成もしくは再狭窄予防を目的とした EBD やブジーは許容されないことを明記 (6.4.2)  
粘膜過形成に対するスネアリングなどの内視鏡処置を許容したことによる曖昧さを避けるため
4. 粘膜過形成や食残等の詰まりに対して内視鏡処置を行った場合に処置の 1 週後以降に再評価することを新たに追加 (6.5、8.3.2)  
被験者の安全性を確保するため
5. 後治療の要否の判断は、粘膜過形成や食残等の詰まりに対して内視鏡処置を行った場合、処置の 1 週後以降に再評価して判断することを追加 (6.5)  
処置 1 週後以降に再評価が新たに追加されたため
6. 除外基準として「過去に BD ステント留置術を受けたことがある」を追加 (4.2)  
先進医療会議での指摘事項への対応として

7. 登録前検査の許容範囲を登録前 42 日以内から登録前 56 日以内に延長 (8.1)  
登録前評価はエンドポイントに影響を与えないため、および生検、X 線、CT などの再検査による被験者の負担を減らすため
8. 生分解性ステント留置術後の検査日の許容範囲を短縮 (8.3.2)  
より適切なデータ収集による信頼性向上のため
9. 内視鏡処置 1 週後以降の評価で dysphagia score が改善された場合、dysphagia score 改善例とすること、dysphagia free survival のイベントとはしないことを明記 (11.3.1、11.3.2、11.3.5)  
エンドポイントの取扱いをより明確化するため。
10. 粘膜過形成に対する探索的解析は、粘膜過形成が多数例の場合に行うこととしていたが、必須とすることに修正 (12.4.3)  
本試験における Step1 の経験から、粘膜過形成は BD stent 留置術における特徴的な事象であり、詳細な解析が重要であると判断したため
11. 参加施設の研究責任医師の変更 (16.3)  
施設研究責任医師が当該施設の全例の Dysphagia score の評価を行うにあたり、実施可能な研究責任医師を選定したため
12. 誤記や曖昧な記載等の整備、組織名の変更 (5.1、6.4.3②、8.3、8.3.1、11.3、11.3.7、ほか)  
プロトコールの解釈を統一するため

以上

## 試験実施計画に対する指摘事項

先進医療技術名：食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄  
に対する生分解性ステント留置術

日付 2013年7月17日

所属 国立がん研究センター東病院

氏名 矢野 友規

1. 試験実施計画変更の判断に至った根拠となる最近の情報や文献等を記載ください。

回答：

ご指摘ありがとうございます。

今回のプロトコル変更では、ステント留置後の粘膜過形成予防の処置として、ステロイド投与を許容しました。

粘膜過形成に対しては、外来で行える APC 焼灼療法などで対応は可能ですが、粘膜過形成も大きくなると、食事の通過に影響することがあります。

粘膜過形成によって食事の通過障害が悪化することで、本ステントの治療効果が過小評価されることが懸念されるため、製造元の ELLA 社や欧州の研究者に相談したところ、本病態はステント留置後の炎症反応と考えられ、実際に海外臨床報告としてステロイド投与による粘膜過形成への予防効果を示した症例経験があるとのことから、本試験参加研究者間で相談し、予防的な投与を許容しました。

なお、論文化された文献報告は現時点ではありません。

2. 併用治療又は支持療法の変更に伴い、症例数設計に用いたdysphagia scoreの改善割合の期待値(40%)も変わり得ますが、ご提示いただいた試験実施計画書では、この値(ひいては症例数)をそのまま採用されています。これらを変更するに至らなかった理由を明らかにしてください。

回答：有り難うございます。

ご指摘の通り、併用療法・支持療法が変更された場合や新たな知見が得られた場合、試験デザインの変更(閾値や期待値の変更)が検討されるべきと考えます。

しかしながら、試験実施計画書に記載した期待値は、粘膜過形成の発生頻度が非常に低い(文献では粘膜過形成は 4%程度)という想定の下で設定しました。したがって、粘膜過形成の発生頻度の上昇が primary endpoint に与える影響は最小限に留められると想定しております。以上より、今回、試験デザインの変更は不要と判断しました。

以上

協力医療機関の追加について

| 番号  | 先進医療名  | 適応症   | 承認状況    | 受付日      | 申請医療機関         | 追加協力医療機関   |
|-----|--|---|---------|----------|----------------|--|
| 018 | パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法  | 腹膜播種又は進行性胃がん（腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。） | 適応外医薬品  | H25.7.1  | 東京大学医学部附属病院    | <ul style="list-style-type: none"> <li>独立行政法人国立病院機構京都医療センター</li> <li>愛知医科大学病院</li> </ul>   |
| 021 | パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与及びベバシズマブ静脈内投与の併用療法（これらを三週間に一回投与するものに限る。）並びにベバシズマブ静脈内投与（三週間に一回投与するものに限る。）による維持療法 | 再発卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん                            | 適応外医薬品  | H25.6.28 | 埼玉医科大学国際医療センター | <ul style="list-style-type: none"> <li>静岡県立静岡がんセンター</li> </ul>   |
| 022 | 蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶解液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光力学的診断   | 筋層非浸潤性膀胱がん                                      | 適応外医療機器 | H25.7.1  | 高知大学医学部附属病院    | <ul style="list-style-type: none"> <li>大阪医科大学附属病院</li> <li>東京都立多摩総合医療センター</li> </ul>   |
| 033 | 術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法  | 原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）         | 適応外医薬品  | H25.7.10 | 京都大学医学部附属病院    | <ul style="list-style-type: none"> <li>広島大学病院</li> <li>神奈川県立がんセンター</li> <li>姫路赤十字病院</li> <li>三菱京都病院</li> <li>大阪厚生年金病院</li> <li>社会福祉法人 三井記念病院</li> <li>社会医療法人生長会 ベルランド総合病院</li> </ul> |
| 035 | 急性心筋梗塞に対するエポエチンベータ投与療法   | 急性心筋梗塞（再灌流療法の成功したものに限る。）                        | 適応外医薬品  | H25.6.28 | 大阪大学医学部附属病院    | <ul style="list-style-type: none"> <li>千葉県救急医療センター</li> <li>医療法人立川メディカルセンター 立川総合病院</li> </ul>  |

協力医療機関の追加について

| 番号  | 先進医療名                                      | 適応症   | 承認状況    | 受付日      | 申請医療機関              | 追加協力医療機関   |
|-----|--|---|---------|----------|---------------------|--|
| 039 | ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法             | 肺癌（扁平上皮肺癌及び小細胞肺癌を除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）   | 適応外医薬品  | H25.7.11 | 静岡県立静岡がんセンター        | <ul style="list-style-type: none"> <li>信州大学医学部附属病院</li> <li>産業医科大学病院</li> <li>公益財団法人がん研究会 有明病院</li> </ul>  |
| 041 | 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術                     | 保存治療が困難なスタンフォードB型解離性大動脈瘤  | 未承認医療機器 | H25.7.9  | 大阪大学医学部附属病院         | <ul style="list-style-type: none"> <li>三重大学医学部附属病院</li> <li>社会医療法人大道会 森之宮病院</li> <li>東宝塚さとう病院</li> </ul>   |
| 047 | 食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄に対する生分解性ステント留置術 | 食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄（内視鏡による検査の所見で悪性ではないと判断され、かつ、病理学的見地から悪性ではないことが確認されたものであって、従来の治療法ではその治療に係る効果が認められないものに限る。） | 未承認医療機器 | H25.7.3  | 独立行政法人国立がん研究センター東病院 | <ul style="list-style-type: none"> <li>京都大学医学部附属病院</li> <li>独立行政法人国立がん研究センター中央病院</li> <li>静岡県立静岡がんセンター</li> </ul>  |
| 050 | 術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法                   | 閉経後のホルモン感受性の乳がん（長径が五センチメートル以下であって、リンパ節転移及び遠隔転移しておらず、かつ、エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）                             | 適応外医薬品  | H25.7.10 | 京都大学医学部附属病院         | <ul style="list-style-type: none"> <li>東京医科大学病院</li> <li>独立行政法人国立病院機構大阪医療センター</li> <li>独立行政法人国立病院機構九州がんセンター</li> <li>東京都立駒込病院</li> <li>愛知県がんセンター中央病院</li> <li>公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院</li> <li>医療法人社団神鋼会 神鋼病院</li> </ul> |

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

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

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

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

## 様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

|  |   |
|--|---|
| 先進医療名及び適応症：パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与及びベバシズマブ静脈内投与の併用療法（これらを三週間に一回投与するものに限る。）並びにベバシズマブ静脈内投与（三週間に一回投与するものに限る。）による維持療法 再発卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん |   |
| <b>I. 実施責任医師の要件</b>  |   |
| 診療科  | <input type="checkbox"/> 要（産婦人科、婦人科、婦人科腫瘍科、腫瘍内科）・不要   |
| 資格   | <input type="checkbox"/> 要（産婦人科専門医またはがん薬物療法専門医）・不要  |
| 当該診療科の経験年数   | <input type="checkbox"/> 要（ 7 ）年以上・不要   |
| 当該技術の経験年数  | 要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 当該技術の経験症例数 注1)   | 実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要<br>〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要〕 |
| その他（上記以外の要件）   | 特になし  |
| <b>II. 医療機関の要件</b>   |   |
| 診療科  | <input type="checkbox"/> 要（産婦人科、婦人科、婦人科腫瘍科、腫瘍内科のいずれか）・不要  |
| 実施診療科の医師数 注2)  | 要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：   |
| 他診療科の医師数 注2)   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：   |
| その他医療従事者の配置<br>（薬剤師、臨床工学技士等）   | <input type="checkbox"/> 要（試験薬管理を行う薬剤師）・不要  |
| 病床数  | 要（ ）床以上）・ <input type="checkbox"/> 不要   |
| 看護配置   | 要（ ）対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 当直体制   | <input type="checkbox"/> 要（当該科または他科との合同当直）・不要   |
| 緊急手術の実施体制  | <input type="checkbox"/> 要・不要   |
| 院内検査（24時間実施体制）   | <input type="checkbox"/> 要・不要   |
| 他の医療機関との連携体制<br>（患者容態急変時等）   | <input type="checkbox"/> 要・不要<br>連携の具体的内容：医療機関内で血栓症に対する対応が不可能な施設に限り、緊急時対応が可能となるよう他の医療機関との連携体制を要する。    |
| 医療機器の保守管理体制  | 要・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 倫理審査委員会による審査体制   | <input type="checkbox"/> 要・不要 審査開催の条件：特になし  |
| 医療安全管理委員会の設置   | <input type="checkbox"/> 要・不要   |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数   | 要（ ）症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）  | 当該診療科にベバシズマブ使用経験者がいない場合は、医療機関内にベバシズマブ投与経験のある医師が居ることを必須とする。  |
| <b>III. その他の要件</b>   |   |
| 頻回の実績報告  | 要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要   |
| その他（上記以外の要件）   | 特になし。   |

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

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

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

|  |  |
|--|--|
| 先進医療名及び適応症：蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶解液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光力学的診断 筋層非浸潤性膀胱がん |  |
| <b>I. 実施責任医師の要件</b>  |  |
| 診療科  | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (泌尿器科)・不要  |
| 資格   | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (日本泌尿器科学会専門医又は指導医)・不要  |
| 当該診療科の経験年数   | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (5) 年以上・不要   |
| 当該技術の経験年数  | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (1) 年以上・不要   |
| 当該技術の経験症例数 注1)   | <input checked="" type="checkbox"/> 実施者 [術者] として (10) 例以上・不要<br>[それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要] |
| その他 (上記以外の要件)  |  |
| <b>II. 医療機関の要件</b>   |  |
| 診療科  | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (泌尿器科)・不要  |
| 実施診療科の医師数 注2)  | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要<br>具体的内容：当該診療科の経験年数5年以上の常勤医師1名以上  |
| 他診療科の医師数 注2)   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>具体的内容：   |
| その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)  | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (院内製剤調剤のため薬剤師1名)・不要  |
| 病床数  | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (1床以上)・不要  |
| 看護配置   | 要 ( 対1看護以上)・ <input type="checkbox"/> 不要   |
| 当直体制   | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (泌尿器科)・不要  |
| 緊急手術の実施体制  | 要・ <input type="checkbox"/> 不要   |
| 院内検査 (24時間実施体制)  | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要   |
| 他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)  | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>連携の具体的内容：  |
| 医療機器の保守管理体制  | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要   |
| 倫理審査委員会による審査体制   | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要<br>審査開催の条件：   |
| 医療安全管理委員会の設置   | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要   |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数   | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (10症例以上)・不要  |
| その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)                                    |  |
| <b>III. その他の要件</b>   |  |
| 頻回の実績報告  | 要 ( 月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| その他 (上記以外の要件)  |  |

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

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

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

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

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

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

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

|  |   |
|--|---|
| 先進医療名及び適応症：急性心筋梗塞に対するエポエチンベータ投与療法 急性心筋梗塞（再灌流療法の成功したものに限る。） |   |
| <b>I. 実施責任医師の要件</b>  |   |
| 診療科  | <input type="checkbox"/> 要 (内科または循環器科 )・不要                                      |
| 資格   | 要 ( )・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 当該診療科の経験年数   | 要 ( ) 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 当該技術の経験年数  | 要 ( ) 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 当該技術の経験症例数 注1)   | 実施者〔術者〕として ( ) 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要<br>[それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・不要] |
| その他（上記以外の要件）   | 副作用に対して適切に対応できる、エポエチンは 20 年来使用されているものであり、非常に安全な薬剤であり、多くの医師が使用しやすいものとする          |
| <b>II. 医療機関の要件</b>   |   |
| 診療科  | <input type="checkbox"/> 要 (循環器科または循環器を含む科)・不要                                  |
| 実施診療科の医師数 注2)  | <input type="checkbox"/> 要・不要<br>具体的内容：循環器医師数 2 名以上                             |
| 他診療科の医師数 注2)   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>具体的内容：  |
| その他医療従事者の配置<br>(薬剤師、臨床工学技士等)                               | <input type="checkbox"/> 要 (放射線技師 )・不要  |
| 病床数  | <input type="checkbox"/> 要 ( 100 床以上)・不要  |
| 看護配置   | 要 ( 対 1 看護以上)・ <input type="checkbox"/> 不要                                      |
| 当直体制   | <input type="checkbox"/> 要 ( 1 名以上 )・不要   |
| 緊急手術の実施体制  | 要・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 院内検査 (24 時間実施体制)   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 他の医療機関との連携体制<br>(患者容態急変時等)                                 | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>連携の具体的内容：                                     |
| 医療機器の保守管理体制  | <input type="checkbox"/> 要・不要   |
| 倫理審査委員会による審査体制   | 審査開催の条件：  |
| 医療安全管理委員会の設置   | <input type="checkbox"/> 要・不要   |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数   | 要 ( 症例以上)・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）                         | 血管造影室が装備され 24 時間体制で実施可能、かつ急性期の血行動態や不整脈管理が可能である冠疾患集中治療室 (CCU) が備わっている。           |
| <b>III. その他の要件</b>   |   |
| 頻回の実績報告  | 要 ( 月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/> 不要                               |
| その他（上記以外の要件）   |   |

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

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

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

|  |   |
|--|---|
| 先進医療名及び適応症：<br>・ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法<br>・肺癌（扁平上皮肺癌及び小細胞肺癌を除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。） |   |
| <b>I. 実施責任医師の要件</b>  |   |
| 診療科  | <input type="checkbox"/> 要（呼吸器外科、呼吸器内科、腫瘍内科のいずれか）・不要                        |
| 資格   | <input type="checkbox"/> 要（がん治療認定医・暫定教育医、がん薬物療法専門医・指導医・暫定指導医のいずれかを有する）・不要   |
| 当該診療科の経験年数   | <input type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要                                       |
| 当該技術の経験年数  | <input type="checkbox"/> 要（ 1 ）年以上・不要                                       |
| 当該技術の経験症例数 注1)   | 実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要<br>〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要] |
| その他（上記以外の要件）   |   |
| <b>II. 医療機関の要件</b>   |   |
| 診療科  | <input type="checkbox"/> 要（呼吸器外科、呼吸器内科、腫瘍内科のいずれか）・不要                        |
| 実施診療科の医師数 注2)  | <input type="checkbox"/> 要・不要<br>具体的内容：3人以上                                 |
| 他診療科の医師数 注2)   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>具体的内容：                                    |
| その他医療従事者の配置<br>（薬剤師、臨床工学技士等）   | 要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要   |
| 病床数  | <input type="checkbox"/> 要（150床以上）・不要                                       |
| 看護配置   | <input type="checkbox"/> 要（10対1看護以上）・不要                                     |
| 当直体制   | <input type="checkbox"/> 要（ ）・不要  |
| 緊急手術の実施体制  | <input type="checkbox"/> 要・不要   |
| 院内検査（24時間実施体制）   | <input type="checkbox"/> 要・不要   |
| 他の医療機関との連携体制<br>（患者容態急変時等）   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>連携の具体的内容：                                 |
| 医療機器の保守管理体制  | 要・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 倫理委員会による審査体制   | <input type="checkbox"/> 要・不要<br>審査開催の条件：少なくとも3か月に1回は開催される                  |
| 医療安全管理委員会の設置   | <input type="checkbox"/> 要・不要   |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数   | 要（ 症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要                                       |
| その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）   | 進行肺癌に対するペメトレキセドの投与経験は必要   |
| <b>III. その他の要件</b>   |   |
| 頻回の実績報告  | 要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・不要  |
| その他（上記以外の要件）   |   |

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

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

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

|  |   |
|--|---|
| 先進医療名及び適応症：解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 保存治療が困難なスタンフォードB型解離性大動脈瘤 |   |
| <b>I. 実施責任医師の要件</b>  |   |
| 診療科  | <input checked="" type="checkbox"/> (心臓血管外科)・不要   |
| 資格   | <input checked="" type="checkbox"/> (学会専門医)・不要  |
| 当該診療科の経験年数   | <input checked="" type="checkbox"/> ( 10 ) 年以上・不要   |
| 当該技術の経験年数  | <input checked="" type="checkbox"/> ( 10 ) 年以上・不要   |
| 当該技術の経験症例数 注1)   | 実施者〔術者〕として ( ) 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要<br>〔それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要〕 |
| その他(上記以外の要件)   | <input checked="" type="checkbox"/> (心臓血管外科)・不要   |
| <b>II. 医療機関の要件</b>   |   |
| 診療科  | <input checked="" type="checkbox"/> (心臓血管外科)・不要   |
| 実施診療科の医師数 注2)  | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要<br>具体的内容：胸部大動脈瘤破裂もしくは急性大動脈解離に対する手術を5例以上経験している手術心臓血管外科常勤医師2名以上     |
| 他診療科の医師数 注2)   | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要<br>具体的内容：胸部大動脈瘤破裂もしくは急性大動脈解離に対する手術麻酔を5例以上経験している麻酔科常勤医師1名以上        |
| その他医療従事者の配置<br>(薬剤師、臨床工学技士等)                               | <input checked="" type="checkbox"/> (臨床工学士)・不要  |
| 病床数  | <input checked="" type="checkbox"/> (100床以上、集中治療室1床以上)・不要   |
| 看護配置   | <input checked="" type="checkbox"/> (対1看護以上)・不要<br>具体的内容：胸部大動脈瘤手術業務が可能な手術室看護師2名以上かつ術後集中治療室看護可能            |
| 当直体制   | <input checked="" type="checkbox"/> ( ) ・不要   |
| 緊急手術の実施体制  | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要   |
| 院内検査(24時間実施体制)   | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要   |
| 他の医療機関との連携体制<br>(患者容態急変時等)                                 | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>連携の具体的内容：   |
| 医療機器の保守管理体制  | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要   |
| 倫理審査委員会による審査体制   | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要<br>審査開催の条件：構成員が医師、学識経験を有する者、その他の者から構成されていること                      |
| 医療安全管理委員会の設置   | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要   |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数   | <input checked="" type="checkbox"/> (年間30症例以上)・不要   |

様式第9号（つづき）

|   |   |
|---|---|
| <p>その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）</p> | <p>当該技術を施行する術者はその必要要件として、胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の実施医基準（申請書別添資料2：実施医基準および施設基準参照）を満たしていることに加え、術者として解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 10 症例以上の経験を要することとする。当該技術を実施する医療機関の要件として、胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の実施施設基準（申請書別添資料2：実施医基準および施設基準 参照）を満たしていることとする。</p> |
| <p><b>Ⅲ. その他の要件</b></p>                   |   |
| <p>頻回の実績報告</p>                            | <p>要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">不要</span></p>   |
| <p>その他（上記以外の要件）</p>                       |   |

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

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

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

|   |  |
|---|--|
| 先進医療名及び適応症：食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄に対する生分解性ステント留置術 食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄（内視鏡による検査の所見で悪性ではないと判断され、かつ、病理学的見地から悪性ではないことが確認されたものであって、従来の治療法ではその治療に係る効果が認められないものに限る。） |  |
| <b>I. 実施責任医師の要件</b>   |  |
| 診療科   | <input checked="" type="checkbox"/> 要（内視鏡科もしくはそれに相当する診療科）・不要   |
| 資格  | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要   |
| 当該診療科の経験年数  | <input checked="" type="checkbox"/> 要（5*）年以上・不要 *消化管ステント留置術として   |
| 当該技術の経験年数   | <input checked="" type="checkbox"/> 要（3*）年以上・不要 *消化管ステント留置術として   |
| 当該技術の経験症例数 注1)  | 実施者〔術者〕として（5*） <input checked="" type="checkbox"/> 例以上・不要<br>*消化管ステント留置術として<br>〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要] |
| その他（上記以外の要件）  | 初めて当該技術を行う医師は、本ステント留置術の経験のある医師の指導のもとに行うか、ステント留置術の動画による研修を受けることを必須とする。  |
| <b>II. 医療機関の要件</b>  |  |
| 診療科   | <input checked="" type="checkbox"/> 要（消化管内科もしくはそれに相当する診療科、外科）・不要   |
| 実施診療科の医師数 注2)   | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要<br>具体的内容：少なくとも2名以上  |
| 他診療科の医師数 注2)  | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要<br>具体的内容：  |
| その他医療従事者の配置<br>（薬剤師、臨床工学技士等）  | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要   |
| 病床数   | <input checked="" type="checkbox"/> 要（400 床以上）・不要  |
| 看護配置  | 要（対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要  |
| 当直体制  | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要（on call 体制）   |
| 緊急手術の実施体制   | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要   |
| 院内検査（24時間実施体制）  | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要   |
| 他の医療機関との連携体制<br>（患者容態急変時等）  | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要<br>連携の具体的内容：   |
| 医療機器の保守管理体制   | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要   |
| 倫理審査委員会による審査体制  | 審査開催の条件：1ヶ月に1回以上の開催  |
| 医療安全管理委員会の設置  | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要   |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数  | <input checked="" type="checkbox"/> 要（20* 症例以上）・不要 *消化管ステント留置術として  |
| その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）   |  |
| <b>III. その他の要件</b>  |  |
| 頻回の実績報告   | 要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要  |
| その他（上記以外の要件）  |  |

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

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

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

|   |   |
|---|---|
| 先進医療名及び適応症：術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法 閉経後のホルモン感受性の乳がん（長径が5センチメートル以下であって、リンパ節転移及び遠隔転移しておらず、かつ、エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。） |   |
| <b>I. 実施責任医師の要件</b>   |   |
| 診療科   | <input type="checkbox"/> (外科、乳腺外科、乳腺科に準ずる診療科)・不要                                |
| 資格  | <input type="checkbox"/> (乳癌学会、臨床腫瘍学会、外科学会等関連学会の認定医、専門医、指導医。またはがん治療認定医)・不要      |
| 当該診療科の経験年数  | 要 ( ) 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 当該技術の経験年数   | 要 ( ) 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 当該技術の経験症例数 注1)  | 実施者〔術者〕として ( ) 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要<br>[それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・不要] |
| その他 (上記以外の要件)   |   |
| <b>II. 医療機関の要件</b>  |   |
| 診療科   | <input type="checkbox"/> (外科、乳腺外科、乳腺科に準ずる診療科)・不要                                |
| 実施診療科の医師数 注2)   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>具体的内容：  |
| 他診療科の医師数 注2)  | 要・ <input type="checkbox"/> 不要<br>具体的内容：  |
| その他医療従事者の配置<br>(薬剤師、臨床工学技士等)  | <input type="checkbox"/> (薬剤師)・不要   |
| 病床数   | 要 ( ) 床以上)・ <input type="checkbox"/> 不要   |
| 看護配置  | 要 ( ) 対1看護以上)・ <input type="checkbox"/> 不要                                      |
| 当直体制  | <input type="checkbox"/> ( ) )・不要   |
| 緊急手術の実施体制   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 院内検査 (24時間実施体制)   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 他の医療機関との連携体制<br>(患者容態急変時等)  | <input type="checkbox"/> 不要<br>連携の具体的内容：有害事象発生時等の急変時の受け入れ                       |
| 医療機器の保守管理体制   | 要・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| 倫理審査委員会による審査体制  | 審査開催の条件：臨床研究に関する倫理指針に従う。  |
| 医療安全管理委員会の設置  | <input type="checkbox"/> 不要   |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数  | 要 ( ) 症例以上)・ <input type="checkbox"/> 不要  |
| その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)   |   |
| <b>III. その他の要件</b>  |   |
| 頻回の実績報告   | 要 ( ) 月間又は ( ) 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/> 不要                         |
| その他 (上記以外の要件)   |   |

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

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

|               |       |
|---------------|-------|
| 第7回先進医療技術審査部会 | 資料4-1 |
| 平成25年7月23日    |       |

|               |       |
|---------------|-------|
| 第6回先進医療技術審査部会 | 資料4-1 |
| 平成25年5月23日    |       |

## 先進医療Bの取り下げについて

| 告示番号 | 先進医療名  | 適応症                     | 承認状況                        | 受付日<br>(取り下げ) | 取り下げ理由   | 医薬品・医療機器情報  | 申請医療機関     | 協力医療機関 |
|------|--|-------------------------|-----------------------------|---------------|--|---|------------|--------|
| 031  | 転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導γδ型T細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法 | サイトカイン不応性の転移性又は再発の腎細胞がん | 適応外医薬品<br><br>未承認医薬品または医療機器 | H25. 4. 24    | <p>これまで本先進医療に登録された5例のうち多臓器転移を有する2例に重篤な有害事象が発生した。独立データモニタリング委員会の調査により、1例は本先進医療との関連性なし、1例は関連性不明と評価され、安全管理体制を一層強化し、本先進医療を再開すべきとの勧告を受けた。同勧告を受け検討を重ねてきたが、</p> <p>1) 重篤有害事象が高頻度に発生したこと、</p> <p>2) 現行の適格基準では、原疾患（腎細胞がん）が高度に進行している患者も本先進医療の対象に含まれること、</p> <p>3) 近年、腎癌の転移・再発における分子標的薬の使用頻度が急速に増えており、本先進医療の適格基準であるインターフェロン使用例が減っていること、</p> <p>などに鑑み、適格基準を含め本先進医療の計画を再考することとした。適格基準の変更は、当初に立案した先進医療の解析・評価に影響しうるため、一旦本先進医療を終了するのが妥当と判断し、先進医療に係る届出書を取り下げることとした。</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ゾレドロン酸<br/>(製品名：ゾメタ)<br/>ノバルティスファーマ株式会社</li> <li>・自己活性化γδ型T細胞浮遊液</li> </ul> | 東京女子医科大学病院 | なし     |

## 指摘事項に対する回答

先進医療技術名：転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法

2013 年 7 月 4 日

東京女子医科大学病院 田邊 一成、小林 博人

本医療技術の申請時、申請医療機関から（この技術は）毒性の強い標準分子標的薬に比べて安全かつ一定の有効性を期待できる、という旨の説明があり、この仮説に関する評価を先進医療 B の下で実施しているところである。現時点でこの仮説の正否について判断できるだけのデータは得られてなく、また、試験中止を妥当とする外部情報や外的要因が発生したわけでもない。一定の評価が可能になるまで試験を継続すべきではないか。

### 【回答】

#### 1) 重篤有害事象が高頻度に発生したこと

これまで5症例に本試験治療を実施。うち2例において重篤な有害事象が発生した。1例は試験治療と因果関係なし、もう1例は因果関係不明との独立データモニタリング委員会の判断であった。同委員会による試験開始に際し、モニタリングの強化を指摘された。

現行プロトコルのように、京都大学病院探索医療センターが実施する中央モニタリングで重大な逸脱や試験の安全性に問題があるときのみ、原資料との照合のためサイトビジットする方法では、物理的な問題から重篤な有害事象の早期の把握が困難と考えられた。

また、モニタリング体制の強化として、東京女子医大病院臨床研究支援センターの治験コーディネーターを臨床試験参加者に加え、安全な臨床試験が行えるように体制を整備した。その実施にはプロトコル変更が必要と考えられた。

#### 2) 現行の適格基準では、原疾患（腎細胞がん）が高度に進行している患者も本先進医療の対象に含まれること

一般的に、腎癌転移再発症例のうち約25%は肺単独転移であるが、肺+2臓器以上あるいは肺以外で2臓器以上の多発転移症例が約30%存在する。多臓器転移がある場合は、すでに全身への転移があると考えられ、治療が奏功

した場合、転移部位によっては消化管出血や脳出血などの致命的な有害事象が発生するリスクがある。試験計画当初、候補症例はインターフェロン施行症例で分子標的薬導入前という、比較的全身状態の良い症例を想定していたが、実際にリクルートを開始するとインターフェロン治療後ではあるが、分子標的薬を導入するにはリスクの高い症例が候補となる事態となった。本臨床試験において重篤な有害事象発生例も高度に進行している症例であった。現行のプロトコルでは、このような症例の除外は困難であり、プロトコル変更が必要と考えられた。

- 3) 近年、腎癌の転移・再発における分子標的薬の使用頻度が急速に増えており、本先進医療の適格基準であるインターフェロン使用例が減っていること試験を計画した当時は、まだ分子標的薬による治療は普及しておらず、当時の標準的な治療法であるサイトカイン療法施行後の症例登録は可能と判断した。しかしながら、時間経過とともに分子標的薬が次々に薬事承認、保険収載され、臨床現場での使用頻度が増大し、転移性腎癌のファーストライン治療としてインターフェロンを選択することが減少してきたため、適格基準を満たす症例の確保が困難になった。分子標的薬が普及した今日、さらに新薬が出てくる状況を鑑みると、インターフェロン治療後で分子標的薬導入前の治療という本臨床試験の位置づけは、現在または今後の腎癌の治療選択としては、ややそぐわないと考えられた。

#### 【今後の方針】

現在でも免疫療法への問い合わせは多く、非常に臨床現場のニーズの高さや上述の現況を勘案すると、本試験を継続するよりは、科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図るため、新たなプロトコルのもとで試験を開始するのが妥当と考えられ、一旦本試験を取り下げることが妥当と考えられた。現在、自己活性化ガンマ・デルタ型T細胞を用いた免疫療法の臨床研究を膀胱癌および前立腺癌に対して開始している。これらもPOCを取得した後は新たに先進医療Bとして臨床試験を行いたいと考えている。

## 先進医療Bのうち、平成19年度以前に承認されていた技術の 進捗状況と今後の方針について

### 1. 経緯

第3回先進医療技術審査部会(平成25年2月7日開催)において、「先進医療Bのうち、平成19年度以前からある技術」については、事務局が医療機関に対して、今後の方針などについて、確認を行い、その結果が取りまとめ次第、先進医療技術審査部会に報告することとなっていた。

今般、各技術の進捗状況と今後の方針を取りまとめたので報告するものである。

参考：「先進医療Bのうち、平成19年度以前からある技術」について

平成18年10月の健康保険法等の一部改正に伴う特定療養費制度の再編成の際、高度先進医療として実施されていた医療技術のうち、薬事法上の承認又は認証が得られていない医薬品・医療機器を取り扱う技術(「時限的先進医療」)として、『臨床的な使用確認試験』に関する検討会(平成19年度に開催)において、一定の要件に適合するとされ、引き続き、保険との併用が継続できることとされた技術。

### 2. 進捗状況(全11技術。詳細は別紙のとおり。)

- 試験継続中の技術：3技術
- 試験終了済の技術：8技術

### 3. 今後の方針

- 試験継続中の技術(3技術)のうち、
  - ・医療機関が患者の登録基準を見直し、先進医療Bへ申請を検討中の技術：1技術
  - ・試験を継続：1技術
  - ・試験を中止：1技術
- 試験終了済の技術(8技術)のうち、
  - ・薬事承認の申請を検討中：5技術
  - ・医療機関が先進医療Bへ申請中、または申請準備中：2技術
  - ・先進医療Aへの申請を検討中：1技術

(別紙)

| 告示番号 | 技術名<br>(申請医療機関)                      | 適応症                                 | 進捗状況  | 今後の方針   |
|------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------|---|
| 1    | 頸部内視鏡手術(九州大学病院)                      | 甲状腺濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫、バセドウ病又は原発性上皮小体機能亢進症 | 試験終了  | 先進医療Aの申請を検討中                                    |
| 3    | 化学療法に伴うカフェイン併用療法(金沢大学附属病院)           | 悪性骨腫瘍又は悪性軟部腫瘍                       | 試験終了  | 薬事承認の申請を検討中                                     |
| 4    | 胎児尿路・羊水腔シャント術(国立循環器病センター)            | 胎児閉塞性尿路疾患                           | 試験継続中 | 医療機関が患者の登録基準を見直し、先進医療Bへ申請を検討中                   |
| 5    | 筋過緊張に対する筋知覚神経ブロック治療(徳島大学病院)          | ジストニア、痙性麻痺その他の局所の筋過緊張を呈するもの         | 試験継続中 | 薬事承認申請のための試験継続が困難。試験を中止する。                      |
| 6    | 経皮的肺がんラジオ波焼灼療法(岡山大学病院)               | 原発性又は転移性肺がん(切除が困難なものに限る。)           | 試験終了  | 薬事承認の申請を検討中                                     |
| 7    | 経皮的乳がんラジオ波焼灼療法(国立がん研究センター中央病院)       | 早期乳がん                               | 試験終了  | 医療機関が先進医療Bへ申請中、または申請準備中                         |
| 8    | 経皮的腎がんラジオ波焼灼療法(岡山大学病院)               | 原発性又は転移性腎がん(切除が困難なものに限る。)           | 試験終了  | 薬事承認の申請を検討中                                     |
| 9    | 内視鏡下甲状腺切除術(筑波大学附属病院)                 | 甲状腺乳頭癌                              | 試験終了  | 薬事承認の申請を検討中                                     |
| 13   | 腹腔鏡下センチネルリンパ節生検(慶應義塾大学病院)            | 早期胃がん                               | 試験終了  | 医療機関が先進医療Bへ申請中、または申請準備中                         |
| 14   | 副甲状腺内活性型ビタミンDアナログ直接注入療法(昭和大学病院)      | 二次性副甲状腺機能亢進症(維持透析を行っているものに限る。)      | 試験終了  | 薬事承認の申請を検討中                                     |
| 15   | ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術(岩手医科大学附属病院) | 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍                | 試験継続中 | 平成27年まで試験を継続(平成24年6月27日第32回高度医療評価会議において延長申請を承認) |

# 先進医療会議の審査結果について

## 先進医療技術審査部会において承認された新規技術に対する事前評価結果等について

|     |    |    |
|-----|----|----|
| 先   | -  | 1  |
| 25. | 6. | 13 |

| 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 <sup>※1※2</sup><br>(「先進医療に係る費用」) | 保険給付される費用 <sup>※2</sup><br>(「保険外併用療養費」) | 保険外併用療養費分に係る一部負担金 | 事前評価       |    | その他(事務的対応等) |
|------|--|--|--------------------------------------|---|---|-------------------|------------|----|-------------|
|      |  |  |                                      |   |   |                   | 担当構成員(敬称略) | 総評 |             |
| 050  | 培養自家口腔粘膜上皮シート移植  | 難治性角結膜疾患と診断された患者のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食のいずれかであるもの | ・培養自家口腔粘膜上皮シート<br>・羊膜ロット             | 237万3千円<br>(全額患者負担)                         | 17万4千円                                  | 7万5千円             | 北村 惣一郎     | 適  | 別紙1         |
| 051  | 閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性およびγδ型T細胞の関連を探索する多施設共同試験 | 閉経後乳癌  | ゾレドロン酸(ゾメタ点滴静注用4mg)<br>ノバルティスファーマ(株) | 3万5千円<br>(3万2千円は企業から無償提供、3千円は患者負担)          | 18万5千円                                  | 7万9千円             | 福井 次矢      | 適  | 別紙2         |

※1 医療機関は患者に自己負担額を求められることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

### 【備考】

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

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 北村 惣一郎 \_\_\_\_\_ 技術委員： \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

|                           |   |
|---------------------------|---|
| 先進医療<br>の名称               | 培養自家口腔粘膜上皮シート移植   |
| 社会的妥当性<br>(社会的倫理的<br>問題等) | <p><input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。<br/>(羊膜の入手、処理、保存に関する問題、NIH3T3 細胞を用いる際の問題等があるが、今回の先進医療申請では解決されている。)</p> <p>B. 倫理的問題等がある。</p>   |
| 現時点での<br>普及性              | <p>A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。</p> <p>B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。</p> <p><input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>  |
| 効 率 性                     | <p>既に保険導入されている医療技術に比較して、</p> <p><input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。</p> <p>B. やや効率的。</p> <p>C. 効率性は同程度又は劣る。</p>   |
| 将来の保険収<br>載の必要性           | <p><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。</p> <p style="text-align: center;">〔 数の少ない稀少疾患。<br/>再生医療全般の保険医療との関係を整理しておく必要がある。 〕</p> <p>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p> |
| 総 評                       | <p>総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント<br/>同種組織としてヒト羊膜(凍結保存)、異種細胞として NIH3T3 細胞を利用する。ヒト羊膜の処理、凍結保存の安全管理も重要である。</p>   |

## 新規技術の審査における照会事項の回答

技術名：培養自家口腔粘膜上皮シート移植

2013年6月11日  
京都府立医科大学附属病院  
外園 千恵

### 1. 羊膜の入手経路、安全性について

- (ア) 入手を行う責任主体はどこか。
- (イ) 組織移植バンクを通してしているのか。
- (ウ) 羊膜を用いることの安全性は
  - 1) 過去の研究から、どのように確認されているのか。
  - 2) 予めどのような手段で安全性を担保するのか。

#### 【回答】

##### (ア) 入手を行う責任主体

入手は、日本組織移植学会認定の組織バンクである京都府立医科大学 大学院医学研究科 再生医療・細胞治療研究センター組織バンクにより行われ、安全性の確認がロットごとに実施されています。現在の品質保証については、「採取に関する標準書」及び「検査・試験情報」に記載されています。

##### (イ) 組織移植バンク

上記のとおり、日本組織移植学会認定の組織バンクより入手いたします。

##### (ウ) 羊膜を用いることの安全性

###### 1) 過去の研究からの確認

眼科領域においては、瘢痕性角結膜疾患などの難治性眼疾患の眼表面再生を目的とした羊膜移植術は先進医療に認定されており、安全性は確認されているものと考えます。また、本上皮シート製造時には、羊膜の上皮細胞層を除去し、主にコラーゲンから成る基質として利用することから（羊膜基質）、より安全性が高いと考えられます。

なお、羊膜基質に関する非臨床安全性試験として、羊膜基質から抽出した抽出液を用いて、細胞毒性試験と遺伝毒性試験を実施しています。細胞毒性試験は、培養細胞のコロニー形成阻害の有無を調べることにより行いました。遺伝毒性試験は、ほ乳類培養細胞に対する染色体異常誘発能と、細菌に対する復帰突然変異誘発能を調べることにより行いました。いずれの試験においても、毒性のないことを確認しています。また、これまでに

実施した臨床研究においては、羊膜移植が原因と考えられる有害事象の発生はありませんでした (Sotozono et al. Ophthalmology 2013, 120:193-200)。本学では倫理委員会承認のもとに 1998 年より羊膜移植を開始し、10 年間に実施した羊膜移植全 304 眼において特に有害事象を認めなかったことを報告した (日野智之、外園千恵、木下茂ほか：羊膜移植の適応と効果. 日眼会誌 116(4) : 374-378, 2012)。

## 2) 安全性の担保

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する審査の過程の中で、「加熱や $\gamma$ 線照射処理などのウイルス不活性化工程を実施する必要性はないでしょうか？また、計画されているウイルス試験のみならず、羊膜洗浄液等を用いてインビトロウイルス試験の実施する必要性はないでしょうか？マイコプラズマ否定試験の実施の必要性についてはいかがですか。」という照会を受け、下記のとおりのお返答を行っております。

日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン」「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」が2008年に改訂され、羊膜（卵膜）も当該ガイドラインの対象組織となったことから、その使用に関してはこれに準ずる。京都府立医大の学内組織として「組織バンク」が、2011年1月に日本組織移植学会の認定を受け、羊膜バンクとしての機能を開始した。本シーズで使用する予定の羊膜はインフォームドコンセントを受けた予定帝王切開のドナーから提供を受けるものであり、日本組織学会の指針に従って組織バンクにより品質管理されたものである。羊膜採取に関しては、医薬発第1314号通知および生物由来原料基準第3の1「人細胞組織製品原料基準」に則したドナースクリーニングを行う。また、羊膜採取、管理及び使用方法については、薬食発第0912006号通知「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性確保について」に留意して行われる。

以上より、本品製造に使用する羊膜に関しては、その採取と品質管理に関して、関連指針および基準に準拠しているものと判断する。また、羊膜を加熱処理あるいは $\gamma$ 線処理すると、タンパク質の変性・切断等が起きることで品質に大きな影響があることから、羊膜基質の性能の観点からは望ましくない。なお、マイコプラズマ否定試験に関しては、組織バンクにおいて実施される。未実施の場合、先端医療センターにおける受入れ試験と

して実施する。

以下に、組織バンクにおける羊膜安全性に関する検査・試験をまとめた。

① 羊膜採取前1ヵ月以内の検査

・ HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体、淋菌、クラミジア

② 羊膜採取後60~90日の検査（ウィンドウピリオドを考慮した検査）

・ HIV、HBV、HCV

③ 細切羊膜の微生物学的試験（保存前試料の試験）

・ 細菌・真菌、クラミジア、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、抗酸菌（含結核菌）、マイコプラズマ

上記は、先進医療申請時にシート概要書として提出しました、ヒト幹細胞臨床研究実施計画書の以下の別紙に記載しております。

- ・ 別紙3改訂版「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」の1. 5) 主な生物由来原材料(1)原料羊膜③羊膜の規格について、の項
- ・ 別紙10改訂版「製品標準書・基準書・指図書・手順書」1. 製品標準書9. 1 (2) 羊膜の規格、の項

また、組織バンクにおける安全性検査・試験に関しては、同じく別紙11改訂版「製造に係る原材料等の品質保証関係書類」に4. 羊膜、に記載しています。

2. フィーダー細胞の安全性について

(ア) 細胞自体の安全性はどのように確保しているのか。

【回答】

2. フィーダー細胞の安全性について

NIH3T3細胞は異種動物（マウス）由来であることから、既に提出済みである「培養自家腔粘膜上皮シート 製品標準書」に記載の通り、その特性と適格性が以下の指針に適合したものを使用しています。

- (1) 「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株および3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について（平成16年7月2日付, 医政研発第0702001号）

(2) 「ヒトまたは動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成12年2月22日付，医薬審第329号）

上記の指針内容を踏まえて、NIH3T3 細胞のマスター・セル・バンク (MCB)、ワーキング・セル・バンク (WCB) または最終製品製造のために in vitro 細胞齢の上限にまで培養された細胞 (CAL) に対して実施した試験項目を、以下の表 1 にまとめました。

表1 指針に規定された試験項目と実施状況

- ：指針(1)に規定がある試験実施項目
- ◎：指針(2)に規定がある試験実施項目
- △：指針(1, 2)に規定がないが、試験を実施した項目
- －：指針(1, 2)に規定がなく、試験も実施しなかった項目

| 試験項目                            | MCB | WCB | CAL | フィーダー細胞 |
|---------------------------------|-----|-----|-----|---------|
| 1) 細胞の同定試験                      | ○   | －   | △   | －       |
| 2) 無菌試験                         | ○   | ○   | △   | －       |
| 3) マイコプラズマ否定試験                  | ○   | ○   | △   | －       |
| 4) In vitro 安全性試験               | ○   | ○   | ◎   | －       |
| 5) In vivo 安全性試験                | ○   | ○   | ◎   | －       |
| 6) 延長S+L試験                      | ○   | －   | ◎   | ○       |
| 7) 延長XCプラーク試験                   | ○   | －   | ◎   | ○       |
| 8) 電子顕微鏡試験                      | ○   | －   | ◎   | ○       |
| 9) 逆転写酵素活性試験                    | ○   | －   | △   | ○       |
| 10) LDH, マウス抗体産生試験及び LCMV感作誘発試験 | ○   | －   | －   | －       |
| 11) ウシ由来外来性ウイルス試験               | ○   | －   | －   | －       |
| 12) ブタ由来外来性ウイルス試験               | －   | －   | △   | －       |
| 13) 腫瘍原性否定試験<br>(軟寒天内コロニー形成試験)  | ○   | ○   | －   | ○       |

以上のように、多種の安全性試験に適合した細胞をフィーダー細胞として使用しています。なお、本上皮シートの培養時には、インサートを使用するため、上皮細胞シートとフィーダー細胞が直接接触することはありません。また、これまでに実施した臨床研究においては、異種移植が原因と考えられる有害事象の発生はありませんでした (Sotozono et al. *Ophthalmology* 2013,120:193-200)。

## 「培養自家口腔粘膜上皮シート移植（整理番号 B005）」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

京都府立医科大学附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおり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：培養自家口腔粘膜上皮シート移植

適応症：難治性角結膜疾患と診断された患者のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食のいずれかであるもの

内容：

（先進性）

難治性角結膜性疾患とは、角結膜上皮の再生が障害される角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも重症のものである。治療には上皮移植を行う必要があるが、上皮移植は全層移植に比べて新鮮なドナーを要することからドナー眼が圧倒的に不足し、また全層移植よりも拒絶反応の発生率が高いという問題があった。難治性角結膜疾患の中でも、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食は角膜上皮移植の予後が極めて不良であり、視力改善のために有効な治療法がなかった。このように長年有効な治療法がなかった難治性角結膜疾患（重症の角膜上皮幹細胞疲弊症）に対して、当初、試みられた同種 (allo) 培養角膜上皮シート移植は、他に治療法のない急性期遷延性上皮欠損症例では上皮再建を、慢性期の視力障害患者では視力改善を得ることができたが、術後の拒絶反応回避のため、ステロイド薬や免疫抑制剤の投与を長期間行う必要があった。そこで患者自身の口腔粘膜細胞を用いる上皮シート作成が考案され、我々は2002年6月に、世界に先駆けて自家(auto)培養口腔粘膜上皮シート移植を施行した。自家(auto)培養口腔粘膜上皮シートは移植術後に拒絶反応が生じないため、長期に安定した術後の眼表面が得られる。

本技術は、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食に起因する難治性角結膜性疾患のうち、下記の3つの病態を対象としている。

- 1) 視力障害の患者
- 2) 亜急性遷延性上皮欠損の患者
- 3) 結膜囊癒着の患者で、眼類天疱瘡の進行予防のために結膜囊形成が必要な患者や白内障手術予定患者等

本技術の各病態への先進性は下記の通りである。

#### 1) 視力障害の患者

角膜上皮幹細胞が疲弊し、高度の涙液分泌減少により、角膜の角化・混濁を来すと、視力が著しく低下し、しばしば失明する。本技術によって、角化・混濁のない上皮シートが定着すれば、視力の回復が得られることが期待される。これまでは、羊膜移植が用いられていたが、羊膜自体は基質であり、上皮の再生を待つ必要があったため、難治性角結膜疾患のように上皮再生が遷延している病態では、有効性が低いという指摘があった。

## 2) 亜急性遷延性上皮欠損

難治性角結膜性疾患のうち、特にスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡(眼類天疱瘡の急性増悪)の一部は、広範囲に生じた上皮欠損が治らないままに、しばしば遷延化し、亜急性遷延性上皮欠損と呼ばれる。眼表面の著しい炎症、上皮欠損周囲の怒張した血管、結膜下結合組織の増殖などの特徴があり、慢性期の上皮欠損とは区別される。遷延性亜急性上皮欠損の状態のうち、上皮がないために視力は良好であるが、あらゆる治療に抵抗性で、角膜感染症、角膜実質融解、角膜穿孔に陥るか、上皮化を得ても眼表面の癒着・癬痕化が進行し、著しい角膜混濁のために0.01未満の視力となる可能性が高い。

先行研究では亜急性期の遷延性上皮欠損症例に対する上皮シート移植によって異常組織の除去が可能となり、速やかな上皮修復と眼表面炎症の鎮静化を得られ、癬痕化を抑制することができた。亜急性遷延性上皮欠損は、これまでは治療可能な疾患として認識されておらず、治療コンセプトそのものに新規性がある。遷延性亜急性上皮欠損においては、視力が保たれているため、効果指標は上皮異常の改善度合いである。

## 3) 結膜囊癒着

難治性角結膜疾患のうち、眼類天疱瘡は、結膜囊が癒着し、短縮すると、涙液分泌減少にはじまり、次第に進行して角膜上皮幹細胞疲弊、視力低下をきたす。培養口腔粘膜上皮シート移植により癒着を解除して結膜囊を作成し、眼表面の乾燥を予防することで、疾患の進行を抑制し、角膜上皮幹細胞の疲弊を回避して視力の維持が可能となる(Stem Cell Protection)。

また癒着を有する難治性角結膜疾患の高齢者が白内障手術を必要とする場合、癒着を解除しただけでは術後早期に再癒着するだけでなく、手術侵襲による炎症の惹起が眼表面の癬痕化と角膜混濁を促し、視力を悪化させる。培養口腔粘膜上皮シート移植を併用することにより、術後の再癒着と視力悪化を回避し、安全に白内障手術を実施することができる(先行研究では、癒着解除目的の22例中6例で白内障手術を実施)。

比較する治療法として羊膜移植があるが、羊膜移植では周囲からの上皮伸展を待たねばならず、上皮細胞増殖能の乏しい疾患では結膜再建の効果を維持できない。羊膜移植が無効で、培養口腔粘膜上皮シート移植により癒着が解除された眼類天疱瘡の症例も過去に経験し、培養口腔粘膜上皮シート移植による治療効果は、羊膜移植の効果を上回る可能性が高いことが示唆された。温度応答培養皿を用いた自家培養口腔粘膜上皮シートでは結膜囊再建に適応がないが、本技術では結膜囊再建も良い適応となる。結膜囊癒着においては、視力が保たれているため、効果指標は癒着の改善度合いである。

なお、現在先進医療Bとして実施されている自己口腔粘膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術(告示番号45、申請医療機関;大阪大学附属病院)とは、培養方法が異なり、安全性、有効性の評価としては別個に実施する必要があると考えられるため、異なる実施計画の下で実施することとする。

### (概要)

被験者より採取した口腔粘膜組織を用いて、先端医療センターにてヒト羊膜基質上で培養した口腔粘膜上皮シートの移植により、角膜再建(視力改善、上皮修復)および結膜囊再建(癒着解除)を行う。

対象患者は、難治性角結膜疾患のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食のいずれかであるもので、以下の3つのグループに分けられる。

- 1) 視力障害の患者((上記3疾患ごとに6症例ずつ計18症例)
- 2) 亜急性遷延性上皮欠損の患者(上記3疾患のいずれかは問わない。計6症例)
- 3) 結膜囊癒着の患者のうち、眼類天疱瘡の進行予防のために結膜囊形成が必要な

患者や白内障手術予定患者等(上記3疾患のいずれかは問わない。計6症例)

主要評価項目は対象患者に対応して、以下の通りとする。

- 1) 移植前から移植後24 週の遠見(5m)視力の変化
- 2) 移植前から移植後24 週の上皮異常総合スコア(上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和)の変化
- 3) 移植前から移植後24 週の眼科所見における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

いずれのグループも、難治性角結膜疾患の治療を目的としており、安全性評価項目は同一であるため、一つの臨床試験として実施することとする。

副次的評価項目は共通で、結膜所見(角化、結膜充血、結膜囊癒着上・下)、角膜所見(眼球癒着、角化、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入、角膜混濁)とする。安全性評価は有害事象の発現頻度と重症度とする。

(効果)

- 1) 視力障害の患者に対しては、視力の回復
- 2) 亜急性遷延性上皮欠損の患者に対しては、上皮欠損の修復
- 3) 結膜囊癒着に対しては、癒着の解除と長期間の再癒着の予防。

(先進医療にかかる費用)

保険者負担：174,363 円

被保険者負担：2,447,727(うち先進医療にかかる費用2,373,000円)

合計：2,622,090 円

|        |                   |
|--------|-------------------|
| 申請医療機関 | 京都府立医科大学附属病院      |
| 協力医療機関 | 先端医療振興財団 先端医療センター |

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成25年2月26日(火) 17:00~18:10

(第4回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

京都府立医科大学附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。なお、検討において、下記のような指摘があった。

・対象がスティーブンス・ジョンソン症候群等の角膜のみの病変から、熱傷の瘢痕癒着のような結膜の病変まで含んでいて範囲が広いため、研究目的が視力の回復、上皮欠損の修復、眼表面の癒着解除と3群に分かれる。この点は、実施計画書には明らかだが、患者の説明書には不明確なところがあるのではないか。

・先進医療における費用の内訳のうち、家賃などの固定費が高額な理由はどのようなものか。

(審議結果)

(別紙) 第4回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

### 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

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

第4回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成 25 年 2 月 26 日

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B005 )**

評価委員 主担当：山中  
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員：天野

|           |  |
|-----------|--|
| 先進医療の名称   | 培養自家口腔粘膜上皮シート移植  |
| 申請医療機関の名称 | 京都府立医科大学附属病院   |
| 医療技術の概要   | 被験者より採取した口腔粘膜組織を用いて、先端医療センターにて培養した、口腔粘膜上皮シートの移植により、角膜再建（視力改善、上皮修復）および結膜嚢再建（癒着解除）を行う。 |

**【実施体制の評価】 評価者：金子**

|   |   |
|---|---|
| 1. 実施責任医師等の体制   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）<br>試験実施に際し、実施医療機関の体制等について問題はなく、研究の目的について疑義が解消されたため、「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。）   |   |

**【実施体制の評価】 評価者：天野**

|  |   |
|--|---|
| 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。）<br>試験実施に際し、実施医療機関の体制等について問題はないため、上記評価項目について、「適」としております。 |   |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）  |   |

## 【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

|   |  |
|---|--|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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。）<br>相談窓口、費用負担など、疑義がある点については適切に修正された。<br>（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 ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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 ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法   | <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。）<br>研究計画書はよく練られており、特段コメントはありません。一点、主要エンドポイントが確立された指標ではありませんが、しかし、その定義に科学的な合理性はあること、また、本治療法のエンドポイントの評価方法自体も本探索的試験の中で行われるべき性格であると考えことから、使用を支持します。 |  |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）   |  |

|                |       |
|----------------|-------|
| 第4回先進医療技術審査部会  | 資料1-2 |
| 平成 25 年2月 26 日 |       |

【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  | 30 例                                  |       | 予定試験期間 | 平成 26 年 9 月 30 日まで |
| 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。）   |                                       |       |        |                    |
| 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。）<br>実施体制、倫理的観点、試験実施計画のいずれにおいても、指摘事項に対して回答が得られ、また適切に修正がなされた。総合評価「適」と判断する。 |                                       |       |        |                    |

# 光を、もういちど

～再生医学的手法を用いた角膜疾患治療～

発明者：木下 茂（京都府立医科大学 眼科学教室 教授  
（公財）先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部 眼科顧問）

## 目的

培養自家口腔粘膜上皮シート移植を用いた難治性角結膜疾患に対する眼表面再建術の有効性と臨床経過の検討

①視力低下



②上皮欠損



③眼表面の癒着



## 治療方法

患者の口腔粘膜から取った細胞を培養し、培養口腔粘膜上皮シートとして、患者の角膜表面に移植する。



## 対象疾患

- ① スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)
- ② 眼類天疱瘡
- ③ 重症熱・化学腐食

## 結果



最良矯正視力/ 眼表面重症度スコア  
※CF: 指数弁 (0.004)、HM: 手動弁 (0.002)

文献4より一部を抜粋

## 実用化に向けたロードマップ

|           | 2012   | 2013   | 2014 | 2015 |
|-----------|--------|--------|------|------|
| ヒト幹細胞指針審査 | 通過     |        |      |      |
| 先進医療      | 申請準備中  | 登録開始予定 |      |      |
| 治験        | 企業と交渉中 |        |      |      |

## 論文発表・特許取得状況

| 国名 | 特許番号等         | 審査状況 |
|----|---------------|------|
| 日本 | 特許4392855     | 特許登録 |
| 米国 | US20050287126 | 審査中  |
| 欧州 | EP1454600     | 特許登録 |
| 中国 | CN100360095   | 特許登録 |
| 韓国 | KR2004072635  | 特許登録 |

1. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; **88**: 1280-4.
2. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol* 2006; **141**:267-75.
3. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2011; **95**: 942-6.
4. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol*, 120(1):193-200, 2013.

# 薬事承認申請までのロードマップ

先進医療技術の名称: 培養自家口腔粘膜上皮シート移植

試験名: 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

適応疾患: 難治性角結膜疾患(スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)

登録期間: 承認時～2014年9月30日

治療及び観察期間: 移植終了後 24週(6ヶ月)

被験者数: 30例(内訳: 3疾患群のうち、視力回復目的(各疾患群6例)、上皮修復目的(疾患を問わず6例)、癒着解除目的(疾患を問わず6例))

主要評価項目: 24週時の視力の変化、上皮異常総合スコアの変化、結膜囊癒着のスコアの変化

## 当該先進医療における

選択基準: 1. 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患

2. 同意取得時の年齢が、年齢15歳以上85歳未満の患者

3. 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善 など

除外基準: 1. 活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者

2. 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者

3. シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者

4. 眼球癒着を伴う重症再発翼状片、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症 など

予想される有害事象: 口腔粘膜採取に関連した有害事象、薬剤による肝機能、腎機能障害、薬剤アレルギー、眼感染症の発症、遷延性上皮欠損、上皮欠損に続発する角膜融解、角膜穿孔など

## 欧米での現状

薬事承認: 米国(有・無)

欧州(有・無)

ガイドライン記載:  
(有・無)

進行中の臨床試験:  
(有・無)

## ヒト幹細胞 臨床研究

H23.12.26 審査委員会了承連絡  
H24.2.10 厚労大臣意見書発行

先進医療  
申請

先進医療  
承認

## 先進医療

企業主導治験の参考となる  
臨床データの収集

医師主導治験の準備

治験届 提出

## 企業主導治験

引受企業交渉中(2012年  
10月現在2社照会中)

製造承認  
申請

薬事承認

## 【別添1】「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」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

#### 選択基準

- 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること（スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食）
- 2) 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患
- 3) 同意取得時の年齢が、年齢 15 歳以上 85 歳未満の患者

※65 歳以上を対象に含める理由：高齢となり白内障手術が必要となるため、当該治療を要する患者がいるため

- 4) 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者。なお、各目的の登録時のスコア、値は次のとおりとする。

- ・視力改善： 視力が 0.1 未満の患者
- ・上皮欠損の修復： 本試験で定める眼科所見に対するスコアにおいて、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和が 3 以上の患者
- ・眼表面癒着の解除：結膜囊上下いずれかで癒着 50%以上の患者

- 5) 本人ないし代諾者（15 歳以上 20 歳未満の場合はその両者）から文書同意を得た患者

#### 除外基準

- 1) 活動性の角膜感染症（細菌・真菌・ウイルスなど）を有する患者
- 2) 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者
- 3) HBV, HCV, HIV, HTLV または梅毒感染症のいずれかを合併する又はキャリアと診断された患者
- 4) 血糖コントロール不良な糖尿病患者
- 5) シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者
- 7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不適当と考えられる患者
- 8) 難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること（瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症）
- 9) 全身性の自己免疫疾患を合併する患者（SLE、ベーチェット病等）
- 10) 他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者
- 11) 既に本プロトコル治療を実施した患者
- 12) 抗がん剤の使用および使用を予定された者
- 13) 心疾患（心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等）、脳血管障害（脳卒中）の既往を有する（及び／又は合併する）患者
- 14) 目的が角膜再建（視力回復目的あるいは上皮修復目的）の場合には、眼瞼機能障害による閉瞼不全を伴う患者
- 15) 本試験物を製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された患者
- 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者

【別添2】「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1 有効性及び安全性の評価

○主要評価項目

- 1) 移植前から移植後 24 週の遠見（5m）視力の変化
- 2) 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和）の変化
- 3) 移植前から移植後 24 週の眼科所見における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれか目的としており、それぞれの目的に対応して視力の変化、上皮異常総合スコアの変化、結膜囊癒着のスコアを主たる評価項目とする。

○副次的評価項目

<他覚所見>

結膜所見：角化、結膜充血、結膜囊癒着上・下

角膜所見：眼球癒着、角化、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入、角膜混濁

○安全性評価

有害事象の発現頻度と重症度

**【別添3】「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」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：承認時～平成 27 年 3 月 31 日

予定症例数：30 症例（視力回復目的（疾患ごとに 6 症例ずつ計 18 症例）、上皮修復目的（疾患を問わず 6 症例）、癒着解除目的（疾患を問わず 6 症例）、合計 30 症例）

うち、既に実績のある症例数：

① 有効性が認められた事例

2009 年～2011 年に実施した症例のうち代表例を示す。

| 区分              | 病名              | 入院期間                                   | 転帰 | 治療経過  |
|-----------------|-----------------|--|----|---|
| 整理番号 1          | スチーブンス・ジョンソン症候群 | (自)                                    | 改善 | 2009 年 9 月 S J S 発症し、広島大学眼科で加療されるも上皮欠損が遷延し、あらゆる治療に抵抗性であった。当院で本治療を両眼に実施後、速やかに上皮欠損は治癒し、経過良好である。 |
| 年齢 38 歳<br>性別 女 |                 | 22 年 7 月 7 日<br>(至)<br>22 年 8 月 20 日   |    |   |
| 整理番号 2          | スチーブンス・ジョンソン症候群 | (自)                                    | 改善 | S J S 後遺症による角膜混濁に対して本治療を実施し、視力が指数弁から 0.02 に向上、現在 0.01 で安定である。                                 |
| 年齢 61 歳<br>性別 男 |                 | 21 年 8 月 14 日<br>(至)<br>21 年 9 月 19 日  |    |   |
| 整理番号 3          | 眼類天疱瘡           | (自)                                    | 改善 | 高度の瞼球癒着と眼表面角化を伴う最重症の眼類天疱瘡に対して本治療を実施し、視力は眼前手動弁から 0.02 に向上し、安定している。                             |
| 年齢 60 歳<br>性別 女 |                 | 21 年 12 月 14 日<br>(至)<br>22 年 1 月 14 日 |    |   |

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

全症例で上皮は生着し、安全上の問題を生じた症例はない。

試験期間及び症例数の設定根拠：

対象は、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学腐食のいずれかの疾患により難治性角結膜疾患と診断されていることであり、移植目的は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれかである。症例数は、移植目的に応じた評価と症例集積可能性を考慮し、設定

した。なお、次に基づき生物統計家にて群設定と症例数計算を行っている。

・群設定：5 群（視力改善目的：スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学腐食それぞれ 1 群ずつ計 3 群、上皮修復目的：疾患を問わず 1 群、癒着解除目的：疾患を問わず 1 群）。3 目的のうち視力改善目的のみ疾患別に群を設定し、その他の目的は疾患を問わずに群を設定した。

・1 群 6 症例の設定根拠

「標本改善割合が 100% のとき、真の改善割合の 95% 信頼区間が 50% を超えるために必要な症例数は 6 症例である。つまり、6 症例全例が改善する場合、95% 信頼区間は [54.1-100.0] である。そのため、目標症例数を 6 症例とした。

試験期間は、目標症例数 30 症例のエントリー、治療及び観察期間を完遂するのに要する期間として承認時~2015 年 3 月と設定した。

なお、2002 年以降、これまでに 93 症例 106 眼に本治療を実施した。このうち 2008 年 12 月までに手術を実施した 72 症例 81 眼については詳細な解析を行っており、有用性を確認した。

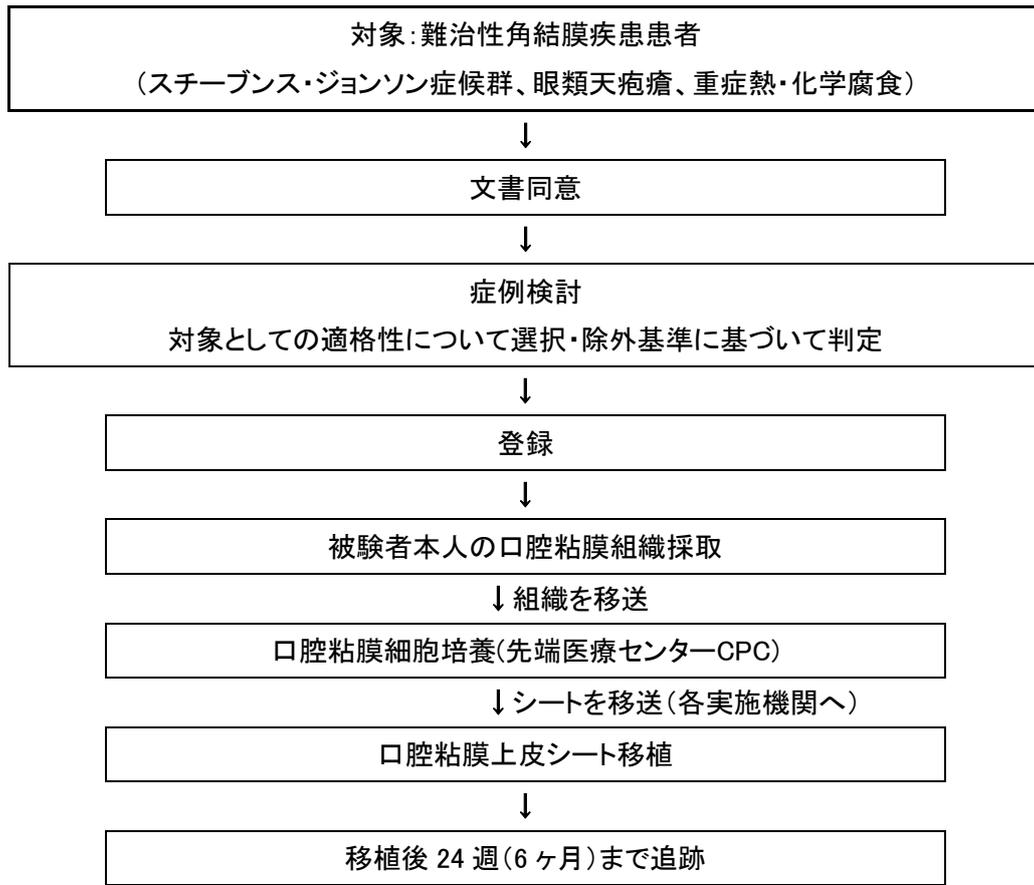
具体的には、全移植（72 症例 81 眼 86 手術）のうち、視力改善目的群（40 症例 46 眼）において術後 4、12、24 週において統計学的に有意な視力改善を得た（いずれも  $P < 0.0001$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）。このうちの SJS（21 眼）のみの解析でも、術後 24 週において統計学的に有意な視力改善を得た（ $P < 0.0117$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）（添付論文 *Ophthalmology in press*）。急性期の遷延性上皮欠損を対象とする上皮修復目的群（9 症例 10 眼）において術後 4、12、24 週週において統計学的に有意な視力改善を得た（それぞれ  $P = 0.0156$ 、 $0.0078$ 、 $0.0078$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）。また結膜囊癒着の解除を目的とした結膜囊再建群（21 例 22 眼）において、瞼球癒着および結膜囊癒着のいずれもが術後 4、12、24 週において統計学的に有意な視力改善を得た（いずれも  $P < 0.0001$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）。本技術は術後 24 週に安定化し、その後長期に安定した眼表面を維持することも確認できている（添付論文 2012BJO）。

疾患の内訳は以下の通りである。

|                 |       |      |
|-----------------|-------|------|
| スチーブンス・ジョンソン症候群 | 31 症例 | 38 眼 |
| 眼類天疱瘡           | 26 症例 | 28 眼 |
| 熱・化学腐食          | 13 症例 | 16 眼 |
| 悪性腫瘍            | 4 症例  | 4 眼  |
| その他             | 19 症例 | 20 眼 |

【別添4】「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画



※移植後 24 週の経過観察後も、別途、一年以上のフォローアップを適切に実施する

## 第7回先進医療会議における指摘事項

先進医療技術名：培養自家口腔粘膜上皮シート移植

2013年6月28日

京都府立医科大学附属病院 眼科 外園千恵

当該技術の概要の資料（光を、もういちど）において、スティーブンス・ジョンソン症候群の患者に対して実施した結果を示していますが、術後2-3年後の視力及び眼表面重症度スコアの記載がありません。結果をお知らせ願います。

### 【回答】

当該資料で示した3症例における本手術後2-3年の視力および眼表面重症度スコアは、上から順に視力0.01 スコア5、視力0.02 スコア8、視力0.03 スコア3です。中央の症例は、現在（術後8年）は視力0.05-0.06で安定しています。

術前および術後4、12、24週の視力とスコアの変化について統計学的検定を実施しているため、検定を行った術前と術後24週の視力とスコアを示しました。

手術から最終受診時までの期間が症例によって異なるため、術前と最終受診時の視力とスコアとの変化については統計学的検定を行っておりません。

論文では、全症例の視力と眼表面スコアを最終受診時も含めて記載しております（Sotozono C, et al. Ophthalmol, 120(1):193-200, 2013.）。

**Table 2. Summary of clinical outcomes of COMET**

| Case                                 | Age/Sex | Duration of illness (y) | Prior surgery | Eye | Co-surgery | Visual Acuity                   |                    |                    | Ocular surface grading score |     |      | Follow-up Mo. |
|--------------------------------------|---------|-------------------------|---------------|-----|------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-----|------|---------------|
|                                      |         |                         |               |     |            | Pre                             | 24w                | Last               | Pre                          | 24w | Last |               |
|                                      |         |                         |               |     |            | <b>Stevens-Johnson syndrome</b> |                    |                    |                              |     |      |               |
| S2*                                  | 14/F    | 10.0                    | N             | L   | No         | 0.004                           | 0.01               | 0.01               | 15                           | 4   | 5    | 71.7          |
| S3                                   | 20/M    | 13.0                    | N             | R   | AMT        | 0.004                           | 0.2                | 0.02               | 19                           | 4   | 8    | 51.7          |
| S15                                  | 20/M    | 14.0                    | N             | R   | AMT        | 0.002                           | 0.002              | 0.002              | 18                           | 11  | 16   | 35.7          |
| S4*                                  | 24/M    | 3.3                     | Y             | L   | AMT        | 0.002                           | 0.01               | 0.02               | 11                           | 5   | 5    | 81.8          |
| S4*                                  | 25      | 3.4                     | Y             | R   | AMT        | 0.02                            | 0.002              | 0.002              | 8                            | 4   | 5    | 80.0          |
| S1                                   | 26/F    | 20.0                    | N             | L   | AMT        | 0.002                           | 0.002              | 0.002              | 21                           | 10  | 10   | 6.2           |
| S21                                  | 26/F    | 23.7                    | N             | L   | AMT        | 0.02                            | 0.02               | 0.02               | 17                           | 7   | 8    | 11.9          |
| S17                                  | 27/M    | 19.8                    | Y             | R   | AMT+CS     | 0.002                           | 0.002              | 0.002              | 21                           | 9   | 12   | 18.3          |
| S17                                  | 28      | 20.0                    | Y             | L   | AMT+CS     | 0.004                           | 0.004              | 0.004              | 21                           | 9   | 12   | 16.6          |
| S18                                  | 36/M    | 28.0                    | N             | L   | AMT        | 0.02                            | 0.05               | 0.1                | 8                            | 5   | 4    | 12.1          |
| S12                                  | 43/M    | 19.0                    | Y             | R   | AMT+CS     | 0.002                           | 0.03               | 0.03               | 16                           | 3   | 3    | 10.0          |
| S5                                   | 57/M    | 4.6                     | N             | R   | AMT        | 0.01                            | 0.03               | 0.02               | 12                           | 4   | 3    | 48.4          |
| S10                                  | 62/F    | 16.5                    | N             | L   | AMT+CS     | 0.002                           | 0.02               | 0.002              | 11                           | 3   | 5    | 43.7          |
| S11                                  | 65/F    | 5.7                     | N             | R   | AMT        | 0.002                           | 0.01               | 0.06               | 20                           | 4   | 4    | 21.8          |
| S6                                   | 65/F    | 37.0                    | Y             | R   | AMT+CS     | 0.01                            | 0.05               | 0.002              | 11                           | 3   | 7    | 77.0          |
| S6                                   | 66      | 38.0                    | Y             | L   | No         | 0.04                            | 0.05               | 0.01               | 13                           | 1   | 6    | 62.9          |
| S7                                   | 69/M    | 3.0                     | N             | L   | AMT+Other  | 0.001                           | -                  | 0.001 <sup>▲</sup> | 9                            | 4   | 5    | 38.2          |
| S8                                   | 68/F    | 20.0                    | N             | R   | AMT+CS     | 0.002                           | 0.01               | 0.01               | 12                           | 4   | 4    | 56.2          |
| S8                                   | 70      | 21.0                    | Y             | L   | AMT        | 0.004                           | 0.004              | 0.004              | 11                           | 4   | 4    | 26.9          |
| S20                                  | 70/F    | 17.9                    | Y             | L   | AMT        | 0.01                            | 0.05               | 0.05               | 20                           | 9   | 9    | 6.7           |
| S9                                   | 71/M    | 38.0                    | N             | L   | AMT        | 0.002                           | 0.002 <sup>□</sup> | 0.1 <sup>▲</sup>   | 21                           | 3   | 2    | 57.7          |
| <b>Ocular Cicatricial Pemphigoid</b> |         |                         |               |     |            |                                 |                    |                    |                              |     |      |               |
| O4*                                  | 62/F    | 0.3                     | Y             | R   | No         | 0.002                           | 0.03               | 0.01               | 17                           | 4   | 4    | 64.4          |
| O14                                  | 62/F    | 2.4                     | Y             | R   | AMT        | 0.002                           | 0.002              | -                  | 18                           | 5   | 8    | 31.1          |
| O6                                   | 62/M    | 3.0                     | N             | R   | AMT+CS     | 0.01                            | 0.01               | 0.01               | 14                           | 5   | 7    | 19.6          |
| O12                                  | 72/M    | 13.0                    | Y             | R   | AMT        | 0.002                           | 0.02               | 0.02               | 21                           | 2   | 3    | 37.6          |

|      |      |      |   |   |        |       |       |       |    |   |   |      |
|------|------|------|---|---|--------|-------|-------|-------|----|---|---|------|
| O13* | 73/F | -    | N | R | AMT+CS | 0.002 | -     | 0.002 | 17 | - | 3 | 3.0  |
|      |      |      |   |   | +Other |       |       |       |    |   |   |      |
| O11  | 74/M | 10.3 | N | L | AMT    | 0.002 | 0.02  | 0.05  | 16 | 2 | 2 | 21.6 |
| O11  | 76   | 11.7 | N | R | AMT+CS | 0.03  | -     | 0.2   | 10 | - | 1 | 4.9  |
| O5   | 77/F | 3.6  | N | L | AMT    | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 14 | 4 | 5 | 32.2 |
| O19  | 79/F | 15.0 | Y | R | AMT    | 0.02  | 0.01  | 0.02  | 17 | 7 | 5 | 16.5 |
| O15  | 86/F | 1.1  | N | L | AMT    | 0.004 | -     | 0.01  | 17 | 5 | 5 | 18.2 |

### Thermal/chemical injury

|     |      |      |   |   |          |       |                    |                    |    |   |   |      |
|-----|------|------|---|---|----------|-------|--------------------|--------------------|----|---|---|------|
| C4* | 27/M | 1.3  | N | L | No       | 0.002 | 0.004 <sup>□</sup> | 0.002 <sup>□</sup> | 17 | 8 | 7 | 85.6 |
| C7  | 44/M | 3.5  | Y | R | AMT      | 0.002 | 0.05 <sup>□</sup>  | 0.002 <sup>▲</sup> | 13 | 3 | 5 | 28.0 |
| C13 | 48/M | 20.0 | Y | L | AMT      | 0.002 | 0.002 <sup>□</sup> | 0.004 <sup>▲</sup> | 13 | 4 | 4 | 28.7 |
| C13 | 50   | 20.0 | N | R | No       | 0.02  | 0.08               | 0.15               | 14 | 2 | 2 | 6.9  |
| C10 | 57/M | 6.0  | N | L | No       | 0.004 | 0.004 <sup>▲</sup> | 0.5 <sup>▲</sup>   | 7  | 4 | 0 | 42.3 |
| C5* | 70/M | 24.0 | Y | R | AMT      | 0.002 | 0.002 <sup>▲</sup> | 0.6 <sup>▲</sup>   | 17 | 4 | 1 | 31.1 |
| C9  | 79/M | 0.5  | N | R | CS+Other | 0.06  | 0.03 <sup>□</sup>  | 0.05 <sup>▲</sup>  | 7  | 4 | 2 | 52.7 |

### Others

#### Idiopathic stem cell deficiency

|     |      |      |   |   |     |       |                   |                   |    |   |   |      |
|-----|------|------|---|---|-----|-------|-------------------|-------------------|----|---|---|------|
| Z13 | 34/M | 0.5  | Y | R | AMT | 0.002 | 0.01 <sup>□</sup> | 0.05 <sup>□</sup> | 13 | 5 | 5 | 24.0 |
| Z9  | 49/F | 40   | Y | L | No  | 0.002 | 0.4 <sup>▲</sup>  | 0.15 <sup>▲</sup> | 9  | 1 | 1 | 34.7 |
| Z18 | 58/F | 20.0 | N | R | CS  | 0.004 | -                 | 0.09              | 8  | 1 | 1 | 5.9  |

#### Radiation keratopathy

|      |     |     |   |   |    |       |      |       |    |   |   |     |
|------|-----|-----|---|---|----|-------|------|-------|----|---|---|-----|
| Z16* | 9/F | 4.5 | Y | R | No | 0.004 | -    | 0.02  | 19 | - | 5 | 2.6 |
| Z16  | 10  | 4.7 | Y | R | No | 0.02  | 0.01 | 0.004 | 5  | 6 | 9 | 8.6 |

#### Graft Versus Host Disease

|    |      |     |   |   |     |       |       |       |    |    |    |      |
|----|------|-----|---|---|-----|-------|-------|-------|----|----|----|------|
| Z7 | 18/F | 5.1 | Y | L | AMT | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 18 | 16 | 17 | 21.6 |
|----|------|-----|---|---|-----|-------|-------|-------|----|----|----|------|

#### Congenital aniridia

|    |      |      |   |   |     |      |      |     |   |   |   |      |
|----|------|------|---|---|-----|------|------|-----|---|---|---|------|
| Z1 | 24/F | 24.0 | N | R | AMT | 0.08 | 0.09 | 0.1 | 8 | 2 | 5 | 12.7 |
|----|------|------|---|---|-----|------|------|-----|---|---|---|------|

#### Salzmann's corneal degeneration

|     |      |     |   |   |    |      |     |     |   |   |   |      |
|-----|------|-----|---|---|----|------|-----|-----|---|---|---|------|
| Z14 | 54/F | 5.0 | Y | R | No | 0.08 | 0.2 | 0.6 | 5 | 3 | 3 | 14.6 |
|-----|------|-----|---|---|----|------|-----|-----|---|---|---|------|

#### Drug-toxicity

|     |      |      |   |   |    |      |   |     |   |   |   |     |
|-----|------|------|---|---|----|------|---|-----|---|---|---|-----|
| Z15 | 75/M | 30.3 | Y | L | No | 0.01 | - | 0.9 | 7 | 1 | 1 | 8.8 |
|-----|------|------|---|---|----|------|---|-----|---|---|---|-----|

COMET = autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation; AMT = amniotic membrane transplantation; CS = cataract surgery.

Visual acuity below 0.01 is shown in italics. Counting fingers, hand motion, and light perception were determined to be 0.004, 0.002, and 0.001, respectively.

Triangles represent the cases with a planned two-step surgical combination of COMET followed by penetrating keratoplasty (PKP) or deep lamellar keratoplasty (DLKP). Open triangles indicate before and closed triangles indicate after the second operation.

Asterisks (\*) indicate cases in which fetal bovine serum (FBS) was used as a culture medium for the epithelial sheet. We used autologous serum (AS) in other cases.

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<br>の<br>名<br>称       | 閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$ $\delta$ 型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験  |
| 社会的妥当性<br>(社会的倫理的<br>問題等) | (A.) 倫理的問題等はない。<br>B. 倫理的問題等がある。   |
| 現時点での<br>普<br>及<br>性      | A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。<br>B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。<br>(C.) 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。   |
| 効<br>率<br>性               | 既に保険導入されている医療技術に比較して、<br>A. 大幅に効率的。<br>(B.) やや効率的。<br>C. 効率性は同程度又は劣る。  |
| 将来の保険収<br>載の必要性           | (A.) 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。<br><br>〔 本試験で有効性が確かめられたとしても、保険導入のためには次の段階の臨床試験が必要になる。 〕<br><br>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総<br>評                    | 総合判定： (適) ・ 条件付き適 ・ 否<br>コメント：   |

「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$   $\delta$  型T 細胞の関連を探索する多施設共同試験（整理番号B007）」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

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおり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：閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$ $\delta$ 型T 細胞の関連を探索する多施設共同試験  |             |
| 適応症：閉経後原発性乳癌であって、ER 陽性、HER2 陰性のもの。  |             |
| 内容：<br>（先進性）<br>原発性乳癌では、化学療法・内分泌療法と手術を組み合わせた治療が行われる。ER 陽性、HER2 陰性で、腫瘍径が5cm 以下の乳癌は、全乳癌の約半数を占め、薬物治療としては内分泌療法が第一選択となっている。閉経後ホルモン感受性乳癌では、術前内分泌療法により乳房温存率は改善するものの、その奏効率は45%程度である。一方で、ゾレドロン酸は、閉経後乳癌の術後内分泌療法に併用した場合に、再発・転移抑制効果があることが示唆されている（※）。これらのことから、術前内分泌療法にゾレドロン酸を併用することで、術前内分泌療法単独に比べて、乳癌に対する直接的な腫瘍縮小の上乗せ効果があると期待される。<br>※ 乳癌手術の前後の標準的な薬物療法にゾレドロン酸を加えても、全生存あるいは無病生存の改善にはつながらないという大規模臨床試験の結果が示されているが、これらの臨床試験のサブ解析、あるいはこれらのメタアナリシスによれば、閉経後でER陽性患者には再発防止効果があることが示唆されている。 |             |
| （概要）<br>登録後7 日以内にレトロゾールの1 日1 回2.5mg の経口投与を開始する。（術前内分泌療法）レトロゾール開始後28 日にゾレドロン酸を1 回、点滴静注する。レトロゾールを24 週間経口投与した後、乳癌に対する手術を行う。  |             |
| （効果）<br>閉経後ホルモン感受性乳癌の患者において、術前内分泌療法における腫瘍縮小効果が大きくなることにより、切除範囲の縮小や乳房温存率を高め、患者のQOL および予後の改善が期待できる。一方で、乳癌患者に対するゾレドロン酸投与は骨転移に対する治療としても実施されており、手技としては簡便であるため、ゾレドロン酸を加えることによるリスクは小さいと考えられる。   |             |
| （先進医療に係る費用）<br>先進医療にかかる費用は、約35,380 円であるが、このうちゾレドロン酸は企業から無償提供を受けるため、3,130 円を患者が負担する。   |             |
| 申請医療機関  | 京都大学医学部附属病院 |
| 協力医療機関  | なし          |

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成25年2月26日(火) 17:00～18:10  
(第4回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。なお、検討においては、下記のような指摘があった。

- ・臨床試験のデザインとしては、単群の比較対照のない試験であって、エンドポイントもDFS等ではなく、MRIによる奏効を確認するという、いわゆる医薬品の開発のフェーズⅡの試験に相当する。
- ・先行研究から、ゾレドロン酸を使った治療に関して、効果に関して一定の期待がある状況にあるが、その治療効果は未だ確立していないものと言わざるを得ない状況。臨床試験の積重ねによってエビデンスを確実なものにしていく必要があるが、この申請の試験は、この試験単独では確定的な結論は導けないものの、次のステップの臨床試験には確実につながる、癌の領域では一般的なデザインの臨床試験であり、モニタリング等についても適切に試験実施計画書内に定められているため、適切である。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第4回先進医療技術審査部会資料1-8 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B007に対する第4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

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

第4回先進医療技術審査部会

資料1-8

平成25年2月26日

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B007)**

評価委員

主担当：柴田

副担当：藤原

副担当：田島

技術委員：高嶋

|           |  |
|-----------|--|
| 先進医療の名称   | 閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$ $\delta$ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験                  |
| 申請医療機関の名称 | 京都大学医学部附属病院  |
| 医療技術の概要   | 登録後7日以内にレトロゾールの1日1回2.5mgの経口投与を開始する。レトロゾール開始後28日にゾレドロン酸を1回、点滴静注する。レトロゾールを24週間経口投与した後、乳癌に対する手術を行う。 |

## 【実施体制の評価】 評価者：藤原

|   |                                       |                               |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 実施責任医師等の体制   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| <p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>ABC SG-12試験の結果に基づきゾレドロン酸の抗腫瘍効果(閉経前乳癌患者を対象)をうたったFDAならびにEMAへの薬事申請を試験薬提供企業に取り下げている事実(EMAは試験結果の再現性を求めていることに加え、ABC SG-12試験のGCP実地調査の必要性を言及していることに注目;詳細はEMAの申請取り下げ報告書(2011年1月20日付(<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500102910.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500102910.pdf</a>))を参照)は重要である。本申請のロードマップにもあるように、本試験によりゾレドロン酸の抗腫瘍効果の機序の一旦が明らかになると共に、AZURE試験等で指摘されている閉経後乳癌患者におけるゾレドロン酸の有益性が「前向き試験」により再現されれば、試験薬提供企業あるいは後発品メーカー(ゾレドロン酸の特許期間終了後)が、当該領域での開発を再開し、日米欧の規制当局への薬事申請を考慮するに至るであろうと考えます。</p> |                                       |                               |
| <p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>  |                                       |                               |

## 【実施体制の評価】 評価者：高嶋

|               |   |      |
|---------------|---|------|
| 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。）

1. 実施責任医師および実施医師らはこれまでも多くの臨床研究を計画実施してきた実績を有している。
2. 実施医療機関および協力医療機関として予定追加施設はいずれも日本の乳がん診療を代表する医療機関であり、かつ多くの乳がん薬物治療の治験、臨床試験を遂行してきた実績を有する。
3. 本試験の対象である閉経後ER陽性HER2陰性乳癌患者に対する現在の周術期標準的薬物治療は内分泌治療が中心であり、化学療法は感受性が乏しく、追加効果は限定的である。しかしこの集団に対しては決して十分とは言えず、更なる治療法開発が急務となっている。
 

ER陽性乳癌患者に対する周術期ゾレドロン酸投与の意義を検証した前向き試験（ABCSC-12試験、Z0-FAST試験、AZURE試験）が幾つかあり、いずれもゾレドロン酸を追加投与することで、閉経後状態下の症例に限り再発抑制効果を認めている。上記3つの試験を含む、早期乳癌におけるビスフォスフォネート使用に関する13のトライアル（n=15,762）のメタアナリシスが、2012年ASCOで報告されている。これによると、全体症例ではビスフォスフォネートの併用はOSやDFSを改善しなかったが、閉経後の患者群においてはDFS（HR 0.81: 95%CI 0.69-0.95）の改善を認めている。これらの結果を基に、現在欧米、国内ガイドラインでは周術期乳癌患者に対して予後改善を目的としてビスフォスフォネート製剤を使用することは勧められないとされる（推奨グレードC-2 乳がん診療ガイドライン2011年版）。

しかしながら、前向き試験では一貫して閉経後状態ER陽性乳癌患者に対してビスフォスフォネート製剤追加は再発抑制効果を示しており、対象を限定して使用すれば有効である可能性がある。また、ビスフォスフォネート製剤追加による再発抑制効果の作用機序は現在までのところ不明であり、解決されれば、より有効な対象を絞りこめる可能性がある。

本試験の仮説である「ゾレドロン酸の抗腫瘍効果には $\gamma\delta$ 型T細胞が関与し、末梢血中に一定以上の $\gamma\delta$ 型T細胞を持つ乳癌患者ではゾレドロン酸の追加効果が期待できる」の証明がなされれば、ゾレドロン酸による抗腫瘍効果のProof of conceptとして $\gamma\delta$ 型T細胞の活性化が示唆されるとともに、 $\gamma\delta$ 型T細胞の多寡が効果予測因子となり、より効果的な患者集団を選別が可能となり得る。

本試験は術前治療を対象としており、実現可能性の観点から前治療のな

い均一、かつ少ない症例数で仮説を検証でき、治療途中での生検、画像評価、血液データをとることができ十分に計画された試験と言える。

また、術前内分泌療法にゾレゾロン酸追加により腫瘍縮小効果が証明されれば、乳房温存率の向上が期待できる。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島\_\_\_\_\_

|  |                                       |      |
|--|---------------------------------------|------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書   | <input 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。）<br>説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。<br>（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。）<br>患者相談の対応は整備されている。 |                                       |      |
| 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：柴田\_\_\_\_\_

|  |                                       |      |
|--|---------------------------------------|------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 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 | ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法  | <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。）<br>本臨床試験のデザインは単群で MRI による奏効を確認する探索的な段階のもの |                                       |      |

であるが、開発ロードマップ上の本試験の位置づけ・本試験の役割は明確である。  
 先行研究より効果に関して一定の期待があるものの未だ確立していないために  
 臨床試験の積み重ねが必要な治療法を評価する上で、本申請の試験は次のステップ  
 につながる臨床試験実施計画となっていること、他の項目についても適切に臨床試  
 験実施計画書内で定められていることから、いずれの項目も適とした。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

| 総合評価                             | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 条件付き適 | <input type="checkbox"/> 継続審議 | <input type="checkbox"/> 不適 |
|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 予定症例数                            | 75 例                                  |                                | 予定試験期間                        | ～2015 年 5 月 31 日            |
| 実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） |                                       |                                |                               |                             |
| 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B007に対する第4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：閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験

2013年3月21日

京都大学医学部附属病院 乳腺外科

戸井 雅和

1. データセンターをどこに設置するかなどの具体的な実施体制について、試験実施計画書に記載すること（計画書本文でなく、別紙等への記載でも構わない）。

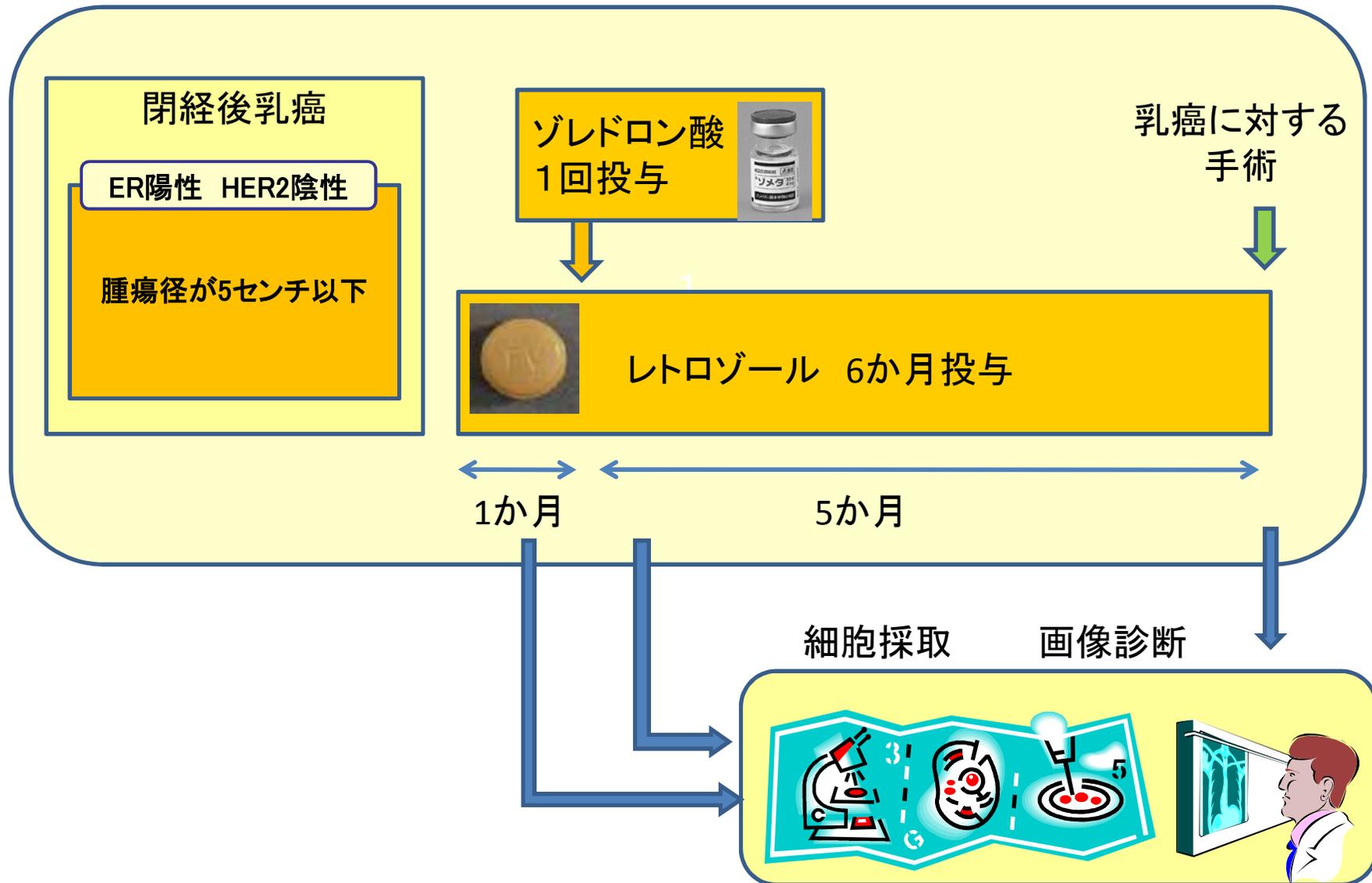
試験実施計画書に記載しました。

2. 本試験は第2相試験なので、無効であった際に試験を中止できるような無効中止の中間解析を実施することも考えられる。中間解析の実施の可否およびその理由を実施計画書に記載すること。

中間解析の実施については、本試験計画時にも統計家も含めて議論した上で実施しないことと致しました。その理由も含めまして以下を実施計画書に追記致しました。

本試験では、中間解析を実施しない。その理由として、本試験では治療期間を6か月としているため、中間解析の実施にかかる時間も考慮すると、予定している2年の登録期間の適切な時期での中間解析実施は困難と考えられるためである。

# 閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下における ゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型T細胞の関連を 探索する多施設共同試験



# 薬事承認申請までのロードマップ(薬事承認)

## 先行臨床例

- ・ホルモン療法下、ゾレドロン酸による安全性・有効性のレトロスペクティブな検討

## 今回の先進医療

- ・ゾレドロン酸の上乗せ効果および安全性を評価
- ・試験デザイン: 単群試験
- ・期間: 2013年 ~ 2015年
- ・被験者数: 75 例
- ・評価項目: MRIによる奏効
- ・対象患者: 閉経後乳癌患者、ER陽性・HER2陰性、臨床病期がT1またはT2、かつN0、M0

## 治験/先進医療

- ・有効性の検証的試験
- ・ $\gamma\delta$ 型T細胞活性化指標による患者選択
- ・個別化医療を視野に入れた試験デザイン

薬事承認

## 欧米での現状

薬事承認: 米国(有・無)  
                  欧州(有・無)  
ガイドライン記載: (有・無)  
進行中の臨床試験(有・無)  
・ABCSG-12            ・AZURE  
・Zo-fast/Z-fast        ・p24、  
IMPACT、PROACT

試験薬:ゾレドロン酸  
(製品名:ゾメタ)

期待される適応症:乳癌

**【別添1】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性およびγδ型T細胞の関連を探索する多施設共同試験」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

選択基準

- (1) 臨床病期がT1またはT2で、かつN0、M0の乳癌である。（ただし、同側多発乳癌は適格とし、両側乳癌は不適格とする。）
- (2) 組織診により浸潤性乳管癌と診断されている。
- (3) ER陽性であり、HER2は以下のいずれかに該当する。
  - ・原発巣の検体組織の腫瘍細胞中で、IHCが（-）または（1+）の場合
  - ・原発巣の検体組織の腫瘍細胞中で、IHCが（2+）、かつFISH陰性の場合
- (4) 以下のいずれか1つ以上に該当する女性。
  - ・登録時、60歳以上。
  - ・閉経後5年以上を経過している。
  - ・両側卵巣摘出術を受けている。
- (5) 乳癌に対するあらゆる治療が行われていない。
- (6) 登録前6週以内の造影MRI検査において、測定可能病変を有する。
- (7) ECOG PSが0または1である。（「4.5 Performance Statusの判定」参照）
- (8) 登録時年齢が20歳以上75歳以下である。
- (9) 登録前28日以内の最新の検査で以下の全てを満たしている。
  - ・総ビリルビン $\leq$ 2.0mg/dL
  - ・AST $\leq$ 100 IU/L
  - ・ALT $\leq$ 100 IU/L
  - ・Ccr (Cockcroft-Gault)  $\geq$ 30mL/min
- (10) 本試験への参加について、被験者本人からの同意が文書で得られている。

除外基準

- 1) 以下のいずれかを合併している。
  - ・治療を要する副甲状腺機能亢進症
  - ・コントロール不良の糖尿病
  - ・ステロイド剤の継続的な全身投与を必要とする疾患
  - ・登録後に侵襲的な歯科処置を要する疾患
- 2) 同時性の重複がんまたは5年以内に診断された異時性重複がんを有する（ただし、適切に治療された基底細胞癌、上皮内癌、表在膀胱癌、または内視鏡治療で根治可能な悪性腫瘍は適格とする。）。
- 3) 過去にビスホスホン酸の投与歴がある。
- 4) 性ホルモン製剤の全身投与を受けている。（ただし、登録前7日以前に中止した場合は、適格とする。）
- 5) MRI用造影剤に対する過敏症の既往がある。
- 6) 登録前28日以内に他の試験薬の投与を受けている。
- 7) その他、研究責任者／担当医師が本試験への参加は不適当と判断している。

研究責任者または担当医師は、倫理審査委員会で承認された説明文書・同意文書を用いて、候補となった患者に十分に説明し、また患者が適格者であることを検査及び病歴から確認する。適格者であり、同意が得られた被験者を登録する。

**【別添 2】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性及び $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験」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

有効性：

臨床効果評価のための主たるエンドポイントは、ゾレドロン酸単回投与の投与後 24 週の抗腫瘍効果（最良総合効果奏効率：MRI による評価において RECISTv1.1 による腫瘍縮小効果判定のうち部分奏効（PR）以上の割合）とする。副次エンドポイントとしては内分泌治療下におけるゾレドロン酸単回投与の、最良総合効果奏効率（MRI volumetry による腫瘍体積変化率を指標とする PR 以上の割合、触診による PR 以上の割合、および超音波検査による PR 以上の割合）、乳房温存率（レトロゾールの経口投与終了後に行う乳癌に対する手術にて、部分切除にとどめることができたもの）、ならびにゾレドロン酸単回投与による $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞の誘導、活性化の有無（ゾレドロン酸投与前およびゾレドロン酸投与後 4 週、20 週の末梢血における T 細胞中の $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞の割合、およびゾレドロン酸投与 5 時間後の IFN- $\gamma$  の値）とする。また、手術標本における PEPI スコアによる抗腫瘍効果（PEPI スコアは Ellis MJ, et. Al, J Natl Cancer Inst 2008; 100:1380-1388 に基づき算出）、ホルモン受容体（ER、PgR）及び Ki67（Ki67 陽性細胞率：MIB-1 index）についても副次エンドポイントとして評価検討する。

安全性：

有害事象および副作用の評価は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver4.0（Published：May 28, 2009（v4.03：Jun 14, 2010））日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0）を用いて、有害事象の項目を挙げ、grade 判定する。また、骨代謝マーカー（レトロゾール投与前と投与後 4 週、12 週、24 週の血清中骨型アルカリホスファターゼおよび血清中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）についても評価する。

【別添3】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$  $\delta$ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験」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：先進医療承認時～2015年5月31日

予定症例数：75

うち、既実績のある症例数：10

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   | 閉経後乳癌 | (自) 年 月 日 | 生存   | エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、PRの効果が得られた。        |
| 年齢 57歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至) 年 月 日 |      |   |
| 整理番号2   | 閉経後乳癌 | (自) 年 月 日 | 生存   | エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、CRの効果が得られた。        |
| 年齢 92歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至) 年 月 日 |      |   |
| 整理番号3   | 閉経後乳癌 | (自) 年 月 日 | 打ち切り | エキセメスタン、レトロゾールに併用し、ゾレドロン酸を投与し、PRの効果が得られた。 |
| 年齢 84歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至) 年 月 日 |      |   |

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   | 閉経後乳癌 | (自) 年 月 日 | 打ち切り | エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、SDであった。               |
| 年齢 73歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至) 年 月 日 |      |  |
| 整理番号2   | 閉経後乳癌 | (自) 年 月 日 | 打ち切り | エキセメスタン、レトロゾール、トレミフェンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、SDであった。 |
| 年齢 88歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至) 年 月 日 |      |  |
| 年齢歳<br>性別 男・女   |       | (自) 年 月 日 |      |  |
|   |       | (至) 年 月 日 |      |  |

実績のある症例における有効性：10人のうち、ゾレドロン酸投与後に画像評価が行われていたのは8人であった。8人のうち、CR (Complete Response) は2人、PR (Partial Response) は4人、SD (Stable Disease) は2人であった。ゾレドロン酸投与後の画像評価が行われていない2人をNE (Not Evaluable) とすると、CRまたはPRを奏効とした場合、奏効率は60.0% (6 / 10) であった (表1)。

NEの症例を除く8人について、治療前の腫瘍の径和の平均は33.5mm (標準偏差10.1、最大値52、最小値22) で、治療後の腫瘍の径和の平均は18.1mm (標準偏差14.2、最大値35、最小値0) であった。画像評価手段としては、併用を含めMRIが3件、超音波検査が6件、CTが1件、触診が1件であった。評価期間の平均は759日 (標準偏差434、最大値1268、最小値166) であった。

安全性：10人のうち、4人に有害事象が認められた。有害事象の内訳は、急性腎不全 (1件)、インフルエンザ様症状 (1件)、リンパ浮腫 (1件)、腎細胞癌 (1件) であった。腎細胞癌については、乳癌治療との因果関係は否定された。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験のMRIによる奏効率の目標値を閾値である45%、解析事前分布を一様分布Beta(1, 1)、デザイン事前分布をモード60%の退化分布、 $\lambda$ を95%、 $\gamma$ を80%として、単群試験における事前予測分布に基

づくベイズ流の方法を用いて必要症例数を算出すると 69 例となる。ここで $\lambda$ はデータが与えられた下で目標値を超える確率の閾値であり、95%を超える場合に治療が有効であると判断する。 $\gamma$ はデザイン事前分布および症例数が与えられた下で治療が有効であると判断できる確率の閾値であり、これを超える症例数を必要症例数として求めた

以上より若干の解析除外例を考慮し、本試験の目標症例数を 75 例とする。

予定試験期間は各協力施設を含めた対象となる患者数ならびに、目標症例数から 2012 年 11 月 1 日～2015 年 5 月 31 日とした。

【別添4】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本試験での試験治療とは、レトロゾールの経口投与、ゾレドロン酸の点滴静注と、乳癌に対する手術とする。

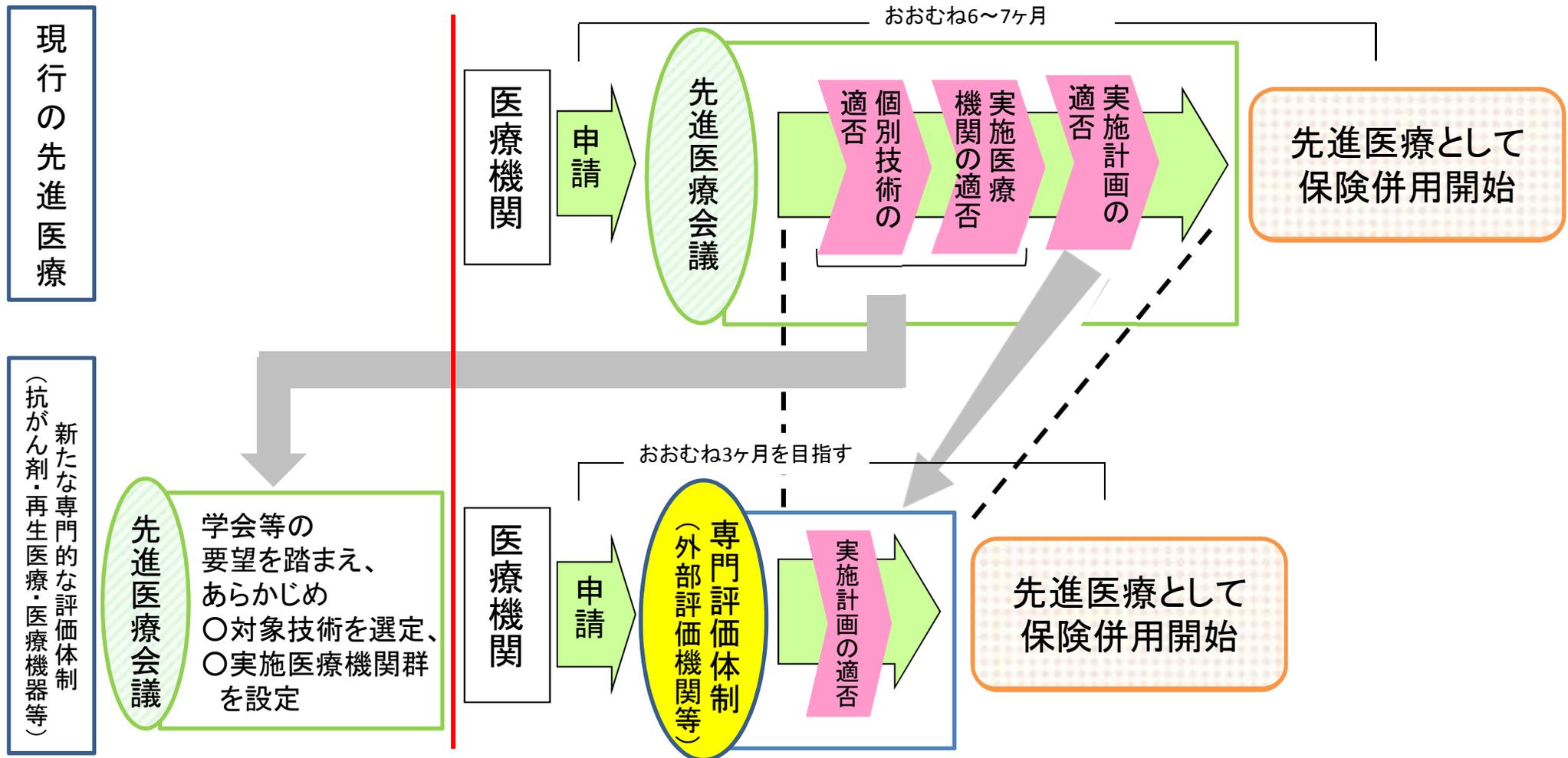
本試験では、登録後7日以内にレトロゾールの1日1回2.5mgの経口投与を開始する。レトロゾール開始後28日（Day28）（許容範囲：Day22～Day35、レトロゾール開始日をDay1とする）にゾレドロン酸を1回、点滴静注する。クレアチニンクリアランスに基づき、下記の表からゾレドロン酸の投与量を決定する。ゾレドロン酸は、生理食塩水100mL又は5%ブドウ糖100mLに希釈し、15分以上かけて、点滴静注する。

|     | Ccr (mL/min) |         |         |         |
|-----|--------------|---------|---------|---------|
|     | >60          | 50 - 60 | 40 - 49 | 30 - 39 |
| 投与量 | 4mg          | 3.5mg   | 3.3mg   | 3.0mg   |

レトロゾールを24週間経口投与した後、乳癌に対する手術を行う。

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

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



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

## 先進医療会議における利益相反の対応について（案）

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

「先進医療会議」開催要綱

### 5 議事の取りまとめ

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

### 6 特定医療技術の検討

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

## 1. 構成員、技術委員及有識者の検討不参加の基準について

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

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

※1 本会議開催日の属する年度を含む過去3年度

## 2. 事前評価について

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

| 寄付金・契約金等の<br>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<br>検討への参加 | 議事の取りま<br>とめへの参加 |
| (1) 自らが所属する<br>保険医療機関からの届出<br>に係る医療技術の場合           | ×      | × ※2               | ×                |
| (2) 申告対象期間中に<br>年度当たり <u>500 万円を超える</u><br>年度がある場合 | ×      | × ※2               | ×                |
| (3) 申告対象期間中の<br>いずれの年度も<br><u>500 万円以下</u> である場合   | ×      | ○                  | ×                |
| (4) 申告対象期間中の<br>いずれの年度も<br>50 万円以下の場合              | ○      | ○                  | ○                |

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

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

## 「先進医療会議」運営細則

### (通則)

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

### (適用対象構成員等)

第2条 構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）に適用する。

### (定義)

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

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

### (検討不参加の基準)

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

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

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

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

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

（部会の審査対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例）

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

（申告対象期間）

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

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

（報告）

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

附 則

この細則は、平成25年7月19日から施行する。

## 「先進医療会議」開催要綱

### 1 目的

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

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

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

### 2 検討項目

（1）本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

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

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

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

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

⑥ その他、先進医療に関する事項

(2) 部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

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

### 3 組織

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

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

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

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

#### 4 定足数

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

#### 5 議事の取りまとめ

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

#### 6 特定医療技術の検討

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

術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあっては、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

## 7 審査の留意事項

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

## 8 欠席構成員等の意見提出

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

## 9 議事の公開

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

## 10 議事録の公開

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

## 11 庶務

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

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

## 12 補足

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

## 「先進医療専門家会議」運営細則

### (通則)

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

### (適用対象構成員等)

第2条 構成員及び参考人（以下「構成員等」という。）に適用する。

### (定義)

第3条 この細則において「寄附金・契約金等」とは、コンサルタント料・指導料、特許権・特許権使用料・商標権による報酬、講演・原稿執筆その他これに類する行為による報酬及び構成員等が実質的に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、運営要綱において使用する用語の例による。

### (検討不参加の基準)

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

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

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

50万円以下の場合、議事の取りまとめにも加わることができる。

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

(高度医療評価制度の対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例)

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

(申告対象期間)

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

(報告)

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

附 則

この細則は、平成21年6月17日から施行する。

## 高度医療評価会議の検討参加に関する利益相反の申し出について

今般、会議運営のより一層の中立性・公平性の確保を図るとともに、透明性の確保を図るため、当評価会議における検討に参加する構成員及び技術委員において、以下のとおり、会議の開催前までに利益相反に関する申し出をお願いするものです。下記の要領に従い、別添FAX回答表の該当部分にご記入いただき、返送方、御協力を御願います。

### 記

(申し出の提出対象構成員等)

- 1 構成員及び技術委員（以下「構成員等」という。）に適用する。

(構成員等からの申し出の対象期間)

- 2 申告対象期間は、原則として、当該技術の検討が行われる会議の開催日の年度を含め過去3年度とし、会議の開催の都度、その寄附金・契約金等について、最も受取額の多い年度等につき、自己申告するものとする。

(医薬品・医療機器等についての関与又は特別の利害関係)

- 3 構成員等本人又は家族（注1）が、申告対象期間中に検討対象となる技術に使用される医薬品・医療機器の製造販売業者又は競合企業からの寄附金・契約金等（注2及び注3）の受取（又は割当て。以下同じ。）実績があり、それぞれの個別企業からの受取額が、申告対象期間中で年度あたり500万円を超える年度がある場合は、当該構成員等は、当該技術についての検討、発言すること及び意見の確認には参加できない。
- 4 構成員等本人又は家族が、申告対象期間中に検討対象となる技術に使用される医薬品・医療機器の製造販売業者又は競合企業から寄附金・契約金等の受取実績があり、それぞれの個別企業からの受取額が、申告対象期間中いずれも年度あたり500万円以下の場合は、当該構成員等は、会議等へ出席し、発言することができるが、当該技術についての意見の確認には加わらない。

ただし、寄附金・契約金等が、申告対象期間中いずれも年度あたり50万円以下の場合は、意見の確認にも加わることができる。

- 5 3又は4の場合の他、検討対象となる技術に使用される医薬品・医療機器の製造販売業者又は競合企業（注4）との間で、検討の公平さに疑念を生じさせると考えられる特別の利害関係を有する構成員等は、座長に申し出るものとする。

注1 「家族」は、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とする。

注2 「寄附金・契約金等」には、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、委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とする。なお、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も含む。）等を含む。

なお、当該年度においては、保有している当該企業の株式の株式価値（申告時点）も金額の計算に含めるものとする。

注3 実質的に、構成員等個人宛の寄附金等とみなせる範囲を申告対象とし、本人名義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等を受け取っていることが明確なものは除く。

注4 開発中のものも含め、市場において競合することが想定される製品を「競合品目」とし、競合品目を開発中又は製造販売中の企業を「競合企業」とする。競合品目は、検討対象技術の申請者に申告させ、その数は3品目までとする。

【構成員及び技術委員用】

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療 担当 宛  
FAX 03(3503)0595

FAX回答票

平成20年〇月〇日 高度医療評価会議  
寄付金等の受取額について、以下のとおり回答する。

1 企業名（申請企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

2 企業名（競合企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

3 企業名（競合企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

現 職

氏 名

（宛 先）

〒100-8916

東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医政局研究開発振興課 奥澤・後藤

電話 03(5253)1111 (内線4162・2544)

03(3595)2430 (ダイヤルイン)

03(3503)0595 (FAX)

【親族用】

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療 担当 宛  
FAX 03(3503)0595

## FAX回答票

平成20年〇月〇日 高度医療評価会議  
寄付金等の受取額について、配偶者及び一親等の者において以下のとおり回答する。

1 企業名（申請企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

2 企業名（競合企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

3 企業名（競合企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

現 職 \_\_\_\_\_

氏 名 \_\_\_\_\_

（宛 先）

〒100-8916

東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医政局研究開発振興課 奥澤・後藤

電話 03(5253)1111 (内線4162・2544)

03(3595)2430 (ダイヤルイン)

03(3503)0595 (FAX)

医政発0731第2号

薬食発0731第2号

保発0731第7号

平成24年7月31日

各都道府県知事 殿

地方厚生（支）局長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

日本製薬工業協会会長 殿

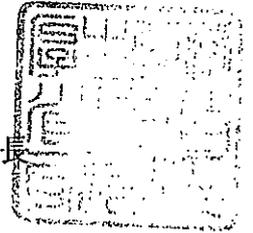
日本医療機器産業連合会会長 殿

独立行政法人国立高度専門医療研究センター理事長 殿

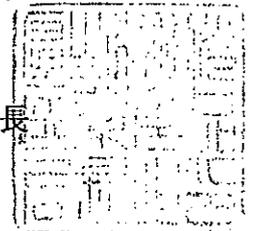
独立行政法人国立病院機構理事長 殿

文部科学省高等教育局医学教育課長 殿

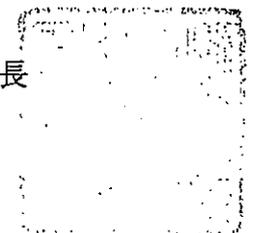
厚生労働省医政局長



厚生労働省医薬食品局長



厚生労働省保険局長



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

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

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

## 記

### 第1 先進医療に係る基本的な考え方

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

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

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

## 第2 先進医療の対象となる医療技術の分類

先進医療の対象となる医療技術については、以下のとおり分類する。

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

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

### 1 実施上の留意事項

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

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

している保険医療機関以外の医療機関における経験を含めたものであること。

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

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

## 2 新規技術に係る手続

### (1) 先進医療実施届出書の提出

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

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

### (2) 届出書の添付書類

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

(3) 先進医療実施届出書の添付文献

① 先進医療実施届出書には、次の文献を添付すること。

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

② 添付文献に関する留意事項

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

(4) 届出書提出後の手続

- ① 提出された新規技術については、先進医療会議において科学的評価を行うこととし、その結果（「適」、「不適」）について通知された地方厚生（支）局長は、届出書を提出した保険医療機関にその結果を速やかに通知すること。
- ② 地方厚生（支）局長は、提出された新規技術に係る科学的評価の結果が「適」であって、届出書を提出した保険医療機関が当該新規技術について設定された施設基準に適合している場合には、当該新規技術が先進医療告示に規定された日に新規施設届出書を受理したのとし、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<br>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<br>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<br>別紙3の様式第5-1号又は別紙4の様式第5-1号<br>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<br>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<br>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<br>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<br>副本1通 |

## 8 先進医療の実績報告等

### (1) 定期報告

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

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

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

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

## （2） 先進医療ごとの施設基準に基づく実績報告

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

## （3） 安全性報告

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

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

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

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

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

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの

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

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

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

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

#### 9 先進医療の取消しに係る手続

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

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

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

#### 11 その他

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

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

#### 1 実施上の留意事項

先進医療告示第3各号に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）につ

いては、以下の点に留意すること。

(1) 取り扱う医療技術は、第2の3又は4に掲げるものであること。

(2) 次の①から⑤までの要件を満たす保険医療機関において実施すること。

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

ア 緊急時の対応が可能な体制を有すること。

イ 医療安全対策に必要な体制を有すること。

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

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

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

⑤ 臨床研究のデータの信頼性確保のため、次の体制の確保に努めていること。

ア データマネジメント体制

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

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

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

② 試験計画が、次の内容をすべて満たすこと。

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

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

## 2 新規技術に係る手続

### (1) 先進医療実施届出書の提出

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

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

### (2) 届出書の添付書類

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

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

### (3) 届出書提出後の手続

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

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

### 3 既評価技術の実施に係る手続

#### (1) 先進医療実施届出書の提出

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

#### (2) 届出書の添付書類

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

#### (3) 届出書提出後の手続

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

### 4 届出書の取下げに係る手続

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

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

## 5 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

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

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

- (1) 先進医療の実施責任者
- (2) 先進医療に係る費用

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

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

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

## 7 先進医療の定期・総括報告、立ち入り調査等

### (1) 実績の公表

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

(2) 定期報告

定期報告については、第3の8の(1)の例によること。

(3) 実績報告

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

(4) 総括報告

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

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

(5) 安全性報告

安全性報告については、第3の8の(3)の例によること。

(6) 健康危険情報に関する報告

健康危険情報に関する報告については、第3の8の(4)の例によること。

(7) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

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

(8) 立入調査

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

(9) 説明責任

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

(10) その他

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

8 先進医療技術審査部会による技術的妥当性、試験実施計画等の審査等

先進医療Bに係る新規技術の審査、協力医療機関の追加又は総括報告書等の評

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

## 9 実施後の取扱い

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

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

## 10 取消しに係る手続

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

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

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

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

## 12 その他

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

## 第5 先進医療実施届出書の提出に係る留意事項

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

## 第6 医薬品及び医療機器の入手等

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

## 第7 先進医療による成果の活用

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

## 第8 既評価技術の再評価

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

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

## 第9 経過措置

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

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

## 高度医療評価会議の検討参加に関する利益相反の申し出について

今般、会議運営のより一層の中立性・公平性の確保を図るとともに、透明性の確保を図るため、当評価会議における検討に参加する構成員及び技術委員において、以下のとおり、会議の開催前までに利益相反に関する申し出をお願いするものです。下記の要領に従い、別添FAX回答表の該当部分にご記入いただき、返送方、御協力を御願います。

### 記

(申し出の提出対象構成員等)

- 1 構成員及び技術委員（以下「構成員等」という。）に適用する。

(構成員等からの申し出の対象期間)

- 2 申告対象期間は、原則として、当該技術の検討が行われる会議の開催日の年度を含め過去3年度とし、会議の開催の都度、その寄附金・契約金等について、最も受取額の多い年度等につき、自己申告するものとする。

(医薬品・医療機器等についての関与又は特別の利害関係)

- 3 構成員等本人又は家族（注1）が、申告対象期間中に検討対象となる技術に使用される医薬品・医療機器の製造販売業者又は競合企業からの寄附金・契約金等（注2及び注3）の受取（又は割当て。以下同じ。）実績があり、それぞれの個別企業からの受取額が、申告対象期間中で年度あたり500万円を超える年度がある場合は、当該構成員等は、当該技術についての検討、発言すること及び意見の確認には参加できない。
- 4 構成員等本人又は家族が、申告対象期間中に検討対象となる技術に使用される医薬品・医療機器の製造販売業者又は競合企業から寄附金・契約金等の受取実績があり、それぞれの個別企業からの受取額が、申告対象期間中いずれも年度あたり500万円以下の場合は、当該構成員等は、会議等へ出席し、発言することができるが、当該技術についての意見の確認には加わらない。

ただし、寄附金・契約金等が、申告対象期間中いずれも年度あたり50万円以下の場合は、意見の確認にも加わることができる。

- 5 3又は4の場合の他、検討対象となる技術に使用される医薬品・医療機器の製造販売業者又は競合企業（注4）との間で、検討の公平さに疑念を生じさせると考えられる特別の利害関係を有する構成員等は、座長に申し出るものとする。

注1 「家族」は、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とする。

注2 「寄附金・契約金等」には、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、委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とする。なお、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も含む。）等を含む。

なお、当該年度においては、保有している当該企業の株式の株式価値（申告時点）も金額の計算に含めるものとする。

注3 実質的に、構成員等個人宛の寄附金等とみなせる範囲を申告対象とし、本人名義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等を受け取っていることが明確なものは除く。

注4 開発中のものも含め、市場において競合することが想定される製品を「競合品目」とし、競合品目を開発中又は製造販売中の企業を「競合企業」とする。競合品目は、検討対象技術の申請者に申告させ、その数は3品目までとする。

【構成員及び技術委員用】

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療 担当 宛  
FAX 03(3503)0595

FAX回答票

平成20年〇月〇日 高度医療評価会議  
寄付金等の受取額について、以下のとおり回答する。

1 企業名（申請企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

2 企業名（競合企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

3 企業名（競合企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

現 職

氏 名

（宛 先）

〒100-8916

東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医政局研究開発振興課 奥澤・後藤

電話 03(5253)1111 (内線4162・2544)

03(3595)2430 (ダイヤルイン)

03(3503)0595 (FAX)

【親族用】

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療 担当 宛  
FAX 03(3503)0595

## FAX回答票

平成20年〇月〇日 高度医療評価会議  
寄付金等の受取額について、配偶者及び一親等の者において以下のとおり回答する。

1 企業名（申請企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

2 企業名（競合企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

3 企業名（競合企業）：〇〇〇株式会社

受領なし       500万円以下       500万円超

↓  
 この場合において、講演・原稿執筆その他これに類する行為のみの報酬であり、かつ50万円以下である。

現 職 \_\_\_\_\_

氏 名 \_\_\_\_\_

（宛 先）

〒100-8916

東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医政局研究開発振興課 奥澤・後藤

電話 03(5253)1111 (内線4162・2544)

03(3595)2430 (ダイヤルイン)

03(3503)0595 (FAX)