

第18回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成26年6月12日（木）16:00～18:00

場 所：中央合同庁舎第5号館 共用第8会議室（19階）

（東京都千代田区霞が関1丁目2番2号 TEL：03-5253-1111）

議 題

1. 継続審議の評価を受けた技術の再評価結果について
2. 新規申請技術の評価結果について
3. 試験実施計画の変更について
4. 協力医療機関の追加について
5. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

- 資料1-1 先進医療技術審査部会にて継続審議の評価を受けた技術の再評価
- 資料1-2 先進医療B再評価表（整理番号B028）
- 資料1-3 指摘事項に対する回答
- 資料1-4 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 新規申請技術の評価結果
- 資料2-2 先進医療B評価表（整理番号B031）
- 資料2-3 指摘事項に対する回答
- 資料2-4 申請技術の概要及びロードマップ
- 資料2-5 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2-6 先進医療B評価表（整理番号B034）
- 資料2-7 指摘事項に対する回答
- 資料2-8 申請技術の概要及びロードマップ
- 資料2-9 佐藤構成員意見書
- 資料2-10 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの
- 資料3-1 先進医療Bの試験実施計画の変更について（告示番号4）
- 資料3-2 先進医療Bの試験実施計画の変更について（告示番号24）
- 資料4-1 先進医療Bの協力医療機関の追加について
- 資料4-2 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

参考資料 先進医療会議における利益相反の対応について

第18回 先進医療技術審査部会
平成26年6月12日(木) 16:00~18:00
中央合同庁舎第5号館 共用第8会議室 (19階)

山口座長代理

猿田座長

石川 構成員

一色 構成員

伊藤 構成員

金子 構成員

柴田 構成員

竹内 構成員

大門 構成員

田島 構成員

直江 構成員

藤原 構成員

山中 構成員

山本 構成員

齋藤技術委員

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

再生医療研究推進室長補佐

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 10 月 1 日より両会議を一本化し、先進医療会議（以下「本会議」という。）において審査等を行っているところである。また、今般、日本再興戦略（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定）等を受けて、先進医療技術の評価の迅速化・効率化を図ることを目的として、平成 25 年 11 月 29 日に「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（医政発 1129 第 25 号、薬食発 1129 第 1 号、保発 1129 第 2 号。以下「先進医療通知」という。）を発出し、今後は、これに基づいて審査等を行うこととする。

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

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

また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下「未承認薬等検討会議」という。）において、医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業が治験に着手する、又は薬事承認に係る公知申請をすることが原則である。これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、速やかにこれに係る技術を先進医療の対象とし、がん治療に高度の知見を有する機関（以下「外部評価機関」という。）に審査等を委託することができ、その結果を本会議に報告するものとする。

2 検討項目

（1）本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 先進医療通知第2の1又は2に掲げる先進医療（以下「先進医療 A」という。）及び先進医療通知第2の3又は4に掲げる先進医療（以下「先進医療 B」という。）の振り分け
- ② 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療 A の対象となる医療技術（共同実施分も含む。）に関する次のア及びイに掲げる事項
ア 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の

保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

イ 当該医療技術を届出により実施可能とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

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

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

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

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

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

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

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

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

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

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

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

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

⑥ その他、先進医療に関する事項

（2）部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

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

ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性

イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性

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

③ その他、先進医療Bに関する事項

- (3) 未承認薬等検討会議において、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、外部評価機関に設置された先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）に技術的妥当性及び試験実施計画等の審査等を委託することができる。なお、評価委員会の開催要綱は別途定める。

3 組織

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

4 定足数

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

5 議事の取りまとめ

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

術に係る議事に限る。

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

6 特定医療技術の検討

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

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

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

7 検討項目の検討方法等

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

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

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

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

8 持ち回り開催

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

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

9 審査の留意事項

構成員等は、担当する医療技術の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、担当する医療技術に使用される医薬品・医療機器等の開発企業及び担当する医療技術に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。

10 欠席構成員等の意見提出

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

11 議事の公開

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

12 議事録の公開

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

13 庶務

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

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

14 補足

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

先進医療技術審査部会構成員

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

◎ 座長 ○ 座長代理

先進医療会議技術委員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	奥羽大学長	歯科
渥美 義仁	ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長	内分泌・代謝
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 遺伝子・免疫細胞治療学教授	がんワクチン 遺伝子・免疫 細胞療法
高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長	乳がん
高橋 信一	杏林大学医学部第三内科	消化器内科

高橋 政代	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー	眼科
田上 順次	東京医科歯科大学理事・副学長	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剤学教授	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	公益社団法人 東松山医師会 東松山医師会病院長	泌尿器科
寺本 明	東京労災病院院長	脳神経外科
戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部教授	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総長	精神科
本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科教授	臨床放射線科学
松井 健志	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 医学倫理研究室長	生命倫理
松原 和夫	京都大学医学部教授	薬学
松山 晃文	医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室 研究リーダー	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教授	救急
山田 芳嗣	東京大学大学院医学系研究科麻酔学教授	麻酔科

○ 出席者

先進医療技術審査部会にて継続審議の評価を受けた技術の再評価

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	
028※ (第16回)	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術	cT1 腎癌	H26. 5. 23	適応内 医療機器	<ul style="list-style-type: none"> ・ da Vinci サージカルシステム ・ da Vinci Si サージカルシステム ・ da Vinci S/Si 付属品及び消耗品一式 インテュイティブサージカル合同会社 	神戸大学医学部附属病院	直江	竹内	田島	斎藤	適

※ 整理番号028のロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術、は「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」であるとして、先進医療Bに振り分けられた。

先進医療 B 実施計画等再評価表 (番号 B028)

評価委員 主担当：直江
副担当：竹内 副担当：田島 技術委員：斎藤

先進医療の名称	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
申請医療機関の名称	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	da Vinci サージカルシステムを用いたロボット支援腹腔鏡下部分切除術の有用性を検討するため、画像診断により cT1, cN0, cM0 ステージの腎がんと判定された患者を対象に腎部分切除術を行う。主要評価項目を腎機能の温存と根治切除（切除断端陰性かつ阻血時間 25 分以内）とする多施設共同非盲検単群試験である（予定組み込み症例数：100 例）

【実施体制の評価】 評価者：直江

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

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
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。） 患者相談等の対応は整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）				
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）				

【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	<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。）				
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"/>	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	100例	予定試験期間	登録期間1年、追跡期間5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。） 指摘のあった事項に関して十分対応しているので問題ない。				
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B028に対する第16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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年5月13日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 今回用いられる主要評価項目はヒストリカルコントロールから算出したものであること、代替評価項目であること、3つの指標が組み合わせたユニークな指標を用いていることから、主要評価項目が妥当であるかどうかについて、効果安全性評価委員会等において、試験途中で判断を仰ぐこと。

【回答】

ご指摘に従い、試験途中（登録症例20例目の主要評価項目のデータが明らかになった時点）で主要評価項目の妥当性について、独立データモニタリング委員会の判断を仰ぐことにしました。この際には、安全性の評価も行います。

2. 主要評価項目の妥当性について臨床的意義の観点から考察し、明確にすること。

【回答】

研究実施計画書「2.5.1 主要評価項目」に記載の通り、各症例において開腹または腹腔鏡下手術への非移行（以下、非移行）かつ切除断端陰性を達成した上で、なおかつ腎阻血時間25分以内の場合を「腎機能温存と根治切除」と定義し、これを主要評価項目としています。

例えば、ある症例において腎阻血時間25分以内を達成しようとも、当該症例において非移行や切除断端陰性が伴わなければ、本治療のメリットである低侵襲性を示せないと考えます。従来の腹腔鏡下腎部分切除術と、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術（以下、本治療）を比較した低侵襲性を適切に評価するためには、非移行と切除断端陰性を達成し、なおかつ腎阻血時間25分以内を達成する必要があります。本合成変数を主要評価項目に設定しました。

なお、後述の通り非移行および切除断端陰性の二つは過去に同様の対象集団での報告で安定した結果が得られていることから、本試験でもほぼ変わらない成

績が得られると想定され、本合成変数の評価により腎機能温存の評価が適切に行えると考えています。

以降、項目ごとの臨床的意義について詳細に述べます。

<腎阻血時間 25 分以内>

腎機能温存のサロゲートマーカーとして、腎部分切除における「腎阻血時間 25 分以内」を用いた理由は、従来、阻血時間は 30 分以内であれば問題ない (Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. Urol Clin North Am 1983;10:637-44) とされてきましたが、近年、腎機能維持に関し阻血時間は 30 分よりさらに短い方が良好であると報告されるようになりました (Lane BR et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol. 2008, 180(6):2363-8)。

実際、Funahashi ら (参考文献 33) の報告では、Fig. 1 に示すように 25 分未満群で、25 分以上群に比較し術後 6 か月で有意に腎機能障害が少ないことが示されています。また、Thompson ら (参考文献 34) の報告において (Fig. 2) 阻血時間が 25 分以下の群と 25 分を超える群の比較では、GFR 30%未満の慢性腎疾患 (chronic kidney disease:CKD) stage IV の発症率は、25 分を超える群で有意に高いことが示されています。

これらから、本試験では従来の腎阻血時間 30 分を用いるのではなく、より厳格な基準となる腎阻血時間 25 分以内を腎機能温存のサロゲートマーカーにしました。

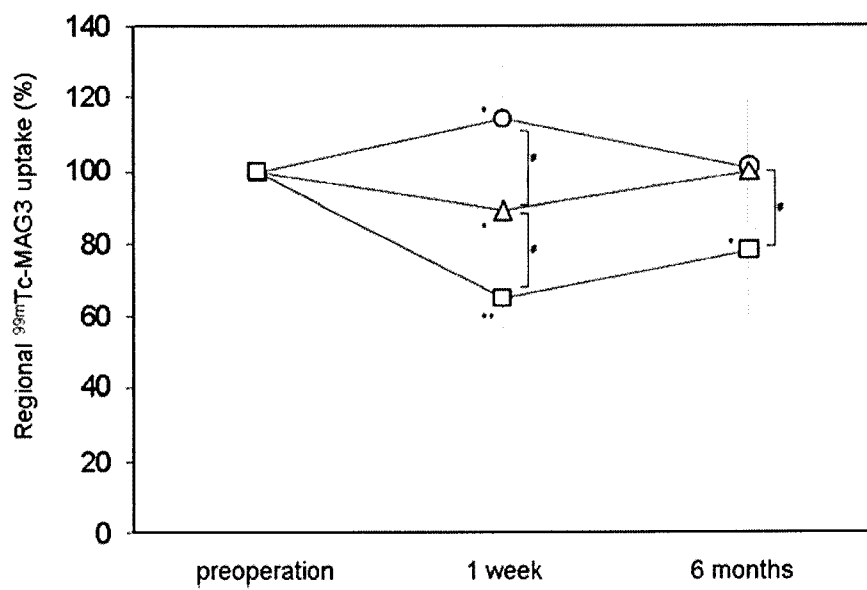


Fig. 1 Changes in regional ^{99m}Tc -MAG3 uptake in the operated kidney
 (Y. Funahashi et al. Urology 79: 160-165, 2012)

○：阻血時間 20 分未満。△：阻血時間 20 分以上 25 分未満。□：阻血時間 25 分以上。
 術後 6 か月で阻血時間 25 分以上の群のみ有意に腎機能が悪化している。

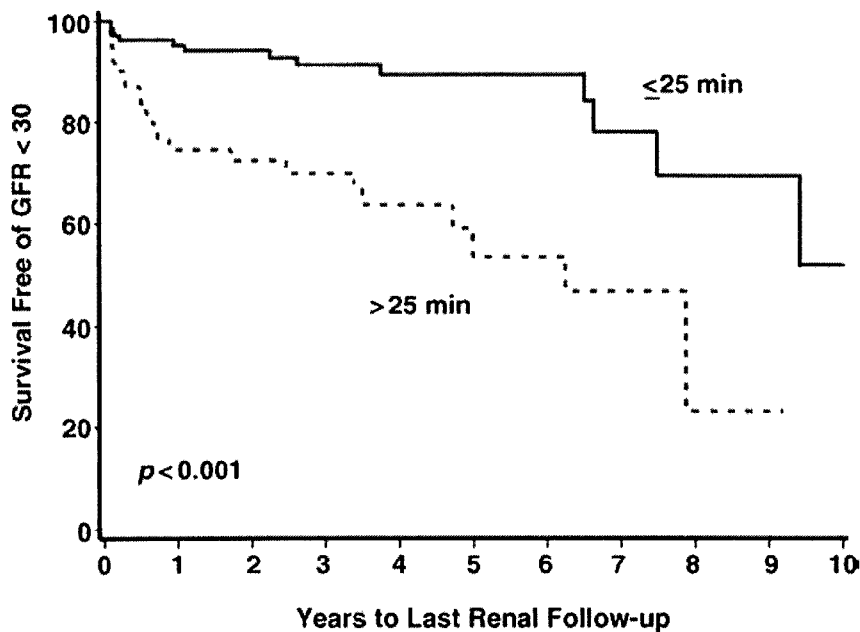


Fig. 2 Risk of developing new-onset stage IV chronic kidney diseases for patients treated with >25 min versus <25 min of warm ischemia.

(R. H. Thompson et al. European Urology 58(2010)340-345)

実線：阻血時間 25 分以内。点線：阻血時間 25 分超

阻血時間 25 分超の群で有意に GFR30 未満 (CKD grade IV) の頻度が増加している。

<本治療に期待する腎阻血時間 25 分以内の率>

Go ら (Go AS et al. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.) の報告によると、GFR が低下すると、死亡率、心血管系疾患の発症率、入院率のいずれも上昇することが示されています。

腎予後改善によってもたらされる患者の予後および QOL への影響を考慮し、本治療が従来の腹腔鏡下腎部分切除に比べ腎阻血時間 25 分以内の率で 5-10%改善 (Number needed to treat (NNT)=10~20 に相当) できれば、臨床的意義があると考えています。

医療経済学的意義から本治療の導入による費用の増分を鑑みると、上記で示した 5-10%よりも更に 5-10%程度改善する必要があると考えます。

以上の考察を踏まえ、腎阻血時間 25 分以内の率の期待値は、本治療の臨床的効果 (腎予後改善) と費用対効果の双方を考慮し、従来の腹腔鏡下腎部分切除において想定する 25% (閾値) に比べ 15%の増加が必要と判断し 40%に設定しま

した。

<非移行率>

腹腔鏡下腎部分切除術の開腹手術への非移行率は、ヒストリカルコントロール（参考文献1）では92.6%であったことから、本試験の非移行率を95%と設定しました。

ヒストリカルコントロールに用いた本調査は日本泌尿器内視鏡学会が行った全国調査であり、後ろ向き研究ではあるものの1375例のデータを集積し、我が国の腹腔鏡下腎部分切除術のデータとしては最も信頼できうるものです。

また、海外の報告においても（参考文献29, 31）開腹手術への非移行率は94.5-96.8%と安定して報告されており、非移行率については本試験でもほぼ変わらない成績が得られると想定されます。実際、これまでのロボット支援腎部分切除術に関する日本内視鏡外科学会の全国調査（2012年12月現在、10施設75例）においても、本治療の非移行率は95.5%でした。

研究実施計画書「8.3 治療の中止」に従って移行に至る原因および頻度は、従来の腹腔鏡下腎部分切除術と本治療では、ほぼ変わらないと考えられ、双方とも同じ率を想定しました。

<切除断端陰性率>

切除断端陰性率はヒストリカルコントロールで98%、他の報告（文献28、29、31）においても93-99.2%であり、各報告で安定した数値が報告されています。本試験でもほぼ変わらない成績が得られることが想定されます。これまでのロボット支援腎部分切除術に関する日本内視鏡外科学会の全国調査（2012年12月現在、10施設75例）においても、本治療の切除断端陰性率は100%でした。

根治切除が可能な症例を対象に、根治切除を目的として手術を行うことから切除断端陽性例は極めて少数となることを想定しています。また、本治療で切除断端陽性に至る原因および頻度は、従来の腹腔鏡下腎部分切除術とほぼ変わらないと考えられ、双方とも同じ率を想定しました。

3. 臨床試験実施計画書のp24 7.2に「症例登録の詳細については、別途作成するデータマネジメント業務手順書で規定する。」とある。

データセンター側の業務手順を臨床試験実施計画書外に定めることはありえるが、担当医側が取る手順は臨床試験実施計画書内に定め明記するべきである。この点について臨床試験実施計画書の改訂が必要である。

また、臨床試験実施計画書 p54 に記されている「各実施医療機関で保管され

た患者照合リスト」の作製方法・管理方法を具体的に定めるべきである。

【回答】

ご指摘の研究実施計画書「7.2 症例登録」の「症例登録の詳細については、別途作成するデータマネジメント業務手順書で規定する。」は、データマネジメント担当者の症例登録の手順を意図したもので記載不備でした。ご指摘を踏まえ、研究実施計画書を改訂しました。

また「各実施医療機関で保管された患者照合リスト」の作成方法・管理方法については具体的な方法を研究実施計画書「17.4.3 利用方法」「17.4.4 個人情報管理責任体制」に記載しました。

4. 臨床試験実施計画書 p31 9.4 に有害事象の緊急報告とその後の対応について定められている。しかしこの中には、先進医療通知で求められる要件に対応するための報告範囲の規定、具体的な手順が記されていない。有害事象への対応に関する規定は「手順の詳細については、別途規定する」とされているが、その「別途」が何を指すか明確では無く、問題が発生したときに担当医が速やかな対応をすべき事象であるのか否かも判断がつかない。別途提出されている「安全性情報の取り扱いに関する手順書」に基づき対応を取るのであれば、その旨明記した上でこの手順書を臨床試験実施計画書と一体的に管理するよう添付資料とする・別添記載とせずに臨床試験実施計画書の中に盛り込む、という対応を取るべきである。

【回答】

ご指摘に従い、研究実施計画書「9 安全性情報」に「安全性情報の取り扱いに関する手順書」の内容を追記いたしました。

5. 有害事象について、想定される・予測されるグレードについて臨床試験実施計画書に情報を記載しておくことも検討されるべきである。

【回答】

ご指摘のとおり、有害事象の想定されるグレードについて、現在得られている情報を研究実施計画書「9.2 予想される有害事象／表 1 Clavien-Dindo 分

類による術後合併症」に記載を追記しました。

6. 臨床試験実施計画書の p43 13. 2. 2 解析対象集団の規定に「登録後に本試験の適格基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不相当であると判断された症例」とあるが、プロトコル治療が開始された症例がこのような条件に合致するとして解析対象集団から除外されることは無いと解釈して良いか。申請者の見解を示されたい（回答にあたっては、データ管理責任者、統計解析責任者にも確認を取ること）。

【回答】

ご指摘の通り、プロトコル治療開始後に解析対象から除外されることはございません。

研究実施計画書の「13. 2. 2 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS)」の定義は、ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省、平成 10 年 11 月 30 日) の p. 24 「5. 2. 1 最大の解析対象集団」で示されたものを意図して記載致しました。本ガイドラインにおける FAS の考え方に従い、適格基準を満たしていない被験者は、以下の条件 i) から iv) を満たすと判断される場合に限り除外を検討致します。

- i) 登録基準は登録前に評価されている
- ii) 除外の対象となる適格規準違反の発見は完全に客観的になされる
- iii) すべての被験者が適格規準違反について同様の綿密さで調べられている。
- iv) 特定の登録基準違反が発見された場合、それに関する全ての違反が除外される。

上記が明確になるよう、研究実施計画書の「13. 2. 2 最大の解析対象集団」においても、下記の文章を追記致しました。

「上記の症例を除くにあたっては、研究代表者、統計解析責任者の協議の上、偏りを導入する可能性について検討した上で実施する。この際には ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省、平成 10 年 11 月 30 日) の「5. 2. 1 最大の解析対象集団」で示されている条件に留意する。」

先進医療B028 に対する第16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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年5月13日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 主要評価項目は、切除断端陰性かつ腎阻血時間25分以内の両方の状態を満たす患者さんの数の占める割合になります。
- これは例数設計の閾値や期待値を算出するのに用いられている切除断端陰性となる状態を満たす患者さんの数の占める割合と腎阻血時間25分以内の状態を満たす患者さんの数の占める割合とを掛け合わせた値とは必ずしも一致しないのではないのでしょうか（切除断端陰性となる状態を満たすことと腎阻血時間25分以内の状態を満たすことは互いに独立な事象と考えてよいでしょうか）。
- この点についても統計家とともに検討してください。
- 一致しない（独立と考えてよくない）と考えられるならば、個々の状態の割合の単純な掛け算よりもむしろ、切除断端陰性かつ腎阻血時間25分以内の両方の状態を満たす患者さんの数の占める割合を過去の成績から閾値を設定した方がよいです。
- 一致する（独立である）と見做してよいならば、設定根拠をより明確にするためにも、その旨とともに掛け算の式を記述してはどうでしょうか（修正版の2.5.2項では式が削除されたことにより、閾値23.3%、期待値37.2%がどのように出てきたのかが不明瞭になってしまっています）。

【回答】

ご指摘を踏まえ「切除断端陰性となる状態を満たす」と、「腎阻血時間25分以内の状態を満たす」ことが、互いに独立な事象と見做すことの妥当性を統計解析責任者と再度検討いたしました。

「腎阻血時間25分以内」は手術中の手技的結果として得られます。一方、「切除断端陰性」は術後に行われる病理学的診断の結果として得られます。これより「腎阻血時間25分以内」と「切除断端陰性」の間に直接的な関連があると考えるよりも、独立な事象と見做す方が本試験の設定においては臨床的にもっともらしいと考えました。

以上の考察を踏まえまして、ご指示に従って設定根拠をより明確にするため、上記の旨とともに閾値および期待値の計算式を研究実施計画書の13.1章に記述致しました。

医療技術の概要

先進医療申請医療機関：神戸大学

内視鏡手術支援用ロボット

ダヴィンチ da Vinci サージカルシステム

による腎部分切除術

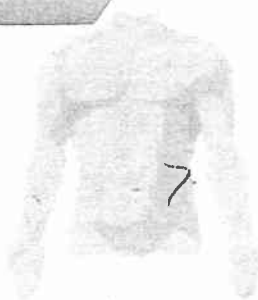
技術の特徴

遠隔操作による手術ロボット「da Vinciサージカルシステム」を用いて、内視鏡下に腎部分切除を行う。この手術ロボットでは、高解像度画像により手術する部分の視野（術野）を立体的に把握することができる。操作ボックスでの執刀医の動きは、手術する部位において微細な動きとして忠実に再現され、手術を行うことができる。

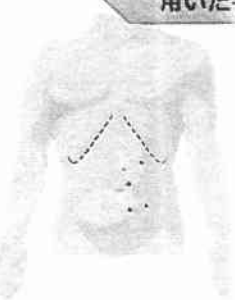
腎部分切除術

手術機器及びスコープで小切開を加えて手術部位付近から体内挿入するため、開腹手術に比べ傷を小さくできる。

開腹手術



da Vinciを用いた手術



腎臓癌



部分切除

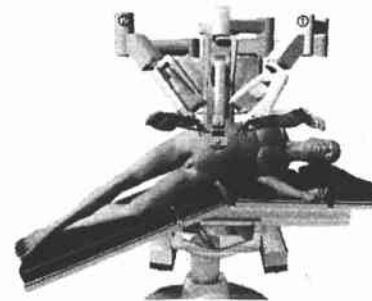


縫合

手術する側の腎臓の血流を一時的に遮断し、ロボットアームを用いて腎臓がんを切除した後、手術部を縫い合わせて血流を再開する

da Vinciサージカルシステム

ロボットアーム



da Vinciの手術器具は人間の手よりも広い可動範囲と手ぶれ防止機能を持ち、執刀医の操作を忠実に再現する



操作ボックス

執刀医は拡大視野と3D画像で体内を鮮明に観察しながらここで操作を行う



ビジョンカート

助手や手術スタッフ用モニター及び内視鏡等の併用医療機器を収納する



保険適用申請までのロードマップ(保険収載申請)

試験技術: ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

使用医療機器(薬事承認済): da Vinciサージカルシステム(DVSS)

先進医療での適応疾患: 腎癌

国内の治療成績

術式: DVSSを用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
対象疾患: 腎癌

神戸大学の成績

- 期間: 2011年6月 ~ 2014年4月末
- 患者数: 51名
- 結果の概要: 切除断端癌陰性率: 100%
阻血時間25分以下の症例割合: 80%

日本内視鏡外科学会の調査

- 期間: 2010年7月 ~ 2012年12月末
- 患者数: 75名
- 結果の概要: 切除断端癌陰性率: 100%
阻血時間25分以下の症例割合: 67%

先進医療B

- 試験名: 腎癌患者を対象としたda Vinciサージカルシステム(DVSS)によるロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の有効性及び安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験
- 試験デザイン: 多施設共同非盲検単群試験
- 期間: 2014.6. ~ 2020.5.
- 予定登録者数: 100症例
- 主要評価項目: 腎機能温存と根治切除(切除断端癌陰性かつ阻血時間25分以内)
- 副次評価項目: 周術期成績、腎機能ほか

日本泌尿器科学会
日本泌尿器内視鏡学会
日本内視鏡外科学会 要望

保険収載申請

欧米での現状

- 薬事承認: 米国: 有(FDA承認済)、欧州: 有(CEマーク取得済)
- ガイドライン記載: 有(ヨーロッパ泌尿器科学会のガイドライン http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf)
「開腹手術が標準治療であるが、ロボット腎部分切除術は腹腔鏡手術とともに選択可能な治療法である」
- 進行中の臨床試験: 無

当該先進医療における、

選択基準: ①臨床的にcT1,cN0,cM0腎癌と診断され、腎部分切除が可能である、③単発腫瘍、④臨床検査の結果が既定の条件を満たしている、⑤同意取得時の年齢が満20歳以上、⑥本人から文書による同意が得られる。

除外基準: ①活動性の重複癌を有する、②腎移植歴、③6か月以内に腎癌の治療を受けている、④抗凝固剤の中止が不可能、⑤輸血を要する貧血または出血傾向を有する、⑥病的肥満(BMI \geq 35)、⑦透析患者、⑧妊婦または妊娠している可能性、または授乳中の女性、⑨精神疾患または精神症状、⑩その他、医師が不適と判断した患者。

予想される有害事象: 出血、静脈血栓症(深部静脈血栓症)、肺塞栓症、尿漏、術式変更、創部感染症、他臓器損傷、仮性動脈瘤、腎性高血圧症、創部ドレナージ、急性腎機能障害、熱傷、血腫、トロッカーによる組織への損傷、再入院等。

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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術／腎癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (泌尿器科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (日本泌尿器科学会認定泌尿器科専門医) ・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)	実施者 [術者] として (10) 例以上 ・不要 [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)	
II. 医療機関の要件	
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 具体的内容：日本泌尿器科学会認定泌尿器科専門医 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・不要 具体的内容：麻酔科標榜医
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 (臨床工学技士) ・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (100 床以上) ・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (10 対 1 看護以上) ・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (有り) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・不要 連携の具体的内容：患者容体急変時の処置。ただし、自施設で対応可能な場合は不要。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="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：臨床研究に関する倫理指針に従っていること
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)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

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

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

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	
031	腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法	腹膜偽粘液腫	H26. 4. 18	未承認医療機器、適応外医療機器及び適応外医薬品	<ul style="list-style-type: none"> ・メラカルディオプレギアポンプ ・メラデジタル温度計 ・ルアーロック式温度センサー ・メラエクセライン回路N ・メラリザーバー ・メラ熱交換器 泉工医科工業(株) <ul style="list-style-type: none"> ・デジタルウォーターバス (株)アズワン <ul style="list-style-type: none"> ・プールサククションチューブ ・ソラシックLCU-UKカテーテル 日本コヴィデン(株) <ul style="list-style-type: none"> ・LHコネクターN (株)ジェイ・エム・エス <ul style="list-style-type: none"> ・フルオロウラシル ・マイトマイシンC 協和発酵キリン(株)	国立国際医療研究センター病院	伊藤	山中	田島		条件付き適
034	HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療	内科的治療に抵抗性で、血行再建術の適用が困難な安静時疼痛又は潰瘍症状を有する慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）	H26. 5. 20	未承認医薬品	<ul style="list-style-type: none"> ・AMG0001 アンジェスMG株式会社	大阪大学医学部附属病院	一色	柴田	佐藤		適

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B031)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：山中 副担当：田島 技術委員：一

先進医療の名称	腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法
申請医療機関の名称	国立国際医療研究センター病院
医療技術の概要	腹膜偽粘液腫の患者を対象に、CRS（右壁側腹膜切除、右半結腸切除、左壁側腹膜切除、骨盤腹膜切除、低位前方切除、子宮・付属器切除、右横隔膜下腹膜切除、肝被膜切除、胆摘、左横隔膜下腹膜切除、大網切除、脾摘、小網切除、胃切除等の組み合わせ）を行う。完全減量切除が達成できた症例に、マイトマイシンを2000～3000 mLの41℃～42℃の温生食に溶解し、高温を維持したまま1時間腹腔内に還流させ閉腹。術翌日より、腹腔内にフルオロウラシルを腹腔内に投与し、24時間毎に薬剤の入れ替えを4日間連続で繰り返す。5年間経過観察を行い、5年生存割合を主要エンドポイントとする単施設単群試験。（予定組み込み症例数：75例）

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<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>100万人に1-2名という稀な疾患に対して腹膜偽粘液腫の減量切除術に周術期のMCと5-FUを併用した温熱腹腔内化学療法の報告はSugarbakerらの報告（1999）以降、全世界で実施されており、5年生存率も53-78%と報告されている。しかしながら、PMPは組織学的に悪性度の高いものと低いものでは全くその予後が異なる。引用文献のうちSugarbakerらの治療対象は悪性度の低いものであり、Coitらの解析はその両方を含んでいる。Coitらの論文では悪性度の低いものと高いものを分けて比較すると、悪性度の低いものの予後はSugarbakerの報告と全く同じである。従来の手術療法単独との比較試験は全く行われておらず、本法の侵襲は極めて高い。国際医療研究センターでは既に27例の実施経験があるが、術後、退院後の合併症をどの程度の期間までフォローしたのか、など今まで申請者が経験してきた症例に関して、合併症の評価方法と結果について詳細な記載が求められる。</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。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書について、2度に亘る指摘を経てほぼ問題点は解消されたが、なお修正を要する点がある。</p> <p>患者相談等の対応にもなお問題がある。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>○説明文書に記載すべき倫理審査委員会に関する記述が欠落しているので、（1）の項目に追記すること。</p> <p>○（6）①の術前図に、右半結腸の文字を入れること。</p> <p>○（10）①の「小腸に病変がある場合には肉眼的に確認できる腫瘍を全て取り除くことはできないため手術中に姑息的減量切除に変更となることもあります。」の記述は、姑息的減量手術の説明というよりは、本試験で行う治療方法の説明の一部と考えられ、この部分に記載すると分かりにくいので、必要であれば（6）①のアンダーライン部分に記載する方が良い。</p> <p>○（11）の試験スケジュール表の血液検査欄の、後観察3ヶ月毎欄と6ヶ月毎欄に記入すべき×印が欠落しているので、補充すること。</p> <p>○（23）患者相談窓口について、治験管理室のみならず院内の患者相談を専門的に受け付ける窓口も記載し、双方の内線番号を付記すること。</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> - ロードマップには、本試験終了後に薬事申請を目指す、と記載されていますが、実施計画書 p. 14 には「十分予後延長効果が期待されると判断される場合、(…)引き続き先進医療として継続する予定である」と述べられています。一方で、PMDA との薬戦略相談（事前面談）の記録を見ますと、「先進医療の結果をもって、治験デザインを考慮する」という記載も見られます。どのような開発ロードマップを想定しているか不明ですので、整理をお願いします。 - 実施計画書 p. 12 に「欧米諸国では各国に数か所の専門のセンターが設置され、標準治療として CRS と PIC が行われている」とあります。ロードマップには、Lancet Oncology などの総説が文献として挙げられていますが（実施計画書中の研究背景にもこれら文献のことを記載して下さい）、ガイドラインへの記載は一切みられないのでしょうか？ - ロードマップでは、マイトマイシン C と 5-Fu だけが適応外のように記載されていますが、実施計画書の表 3-4 にまとめられているように、今回の医療技術では、多くの医療機器に関して適応外使用が生じます。これら機器のメーカーとの協議は進められているのでしょうか？ - 本試験の資金源を試験実施計画書の中にご記載ください。 - 実施計画書の表 2 をみますと、CRS と PIC の併用療法における 5 年全生存割合は、53-96% と大きな幅があります。CRS と PIC の併用療法における 5 年全生存割合として 70% 前後を期待する理由を記載してください。 - Histology によって予後が異なると思いますので、悪性度の高いものが全体に占める割合により、閾値の設定が変わってくると思います。この点を考慮した閾値の設定が必要だと思います。悪性度別に閾値を設定し、実際の試験で観測される割合に応じて、閾値を可変的にすることも考えられると思います。 - 登録期間として 5 年間で予定されています。現在の予想では、約 7 年後に無効中止を検討するための中間解析が行われることになっています。何を目的としているか、ご記載ください。観察を打ち切り、結果の早期リリースされるのでしょうか？ - 完全減量切除の定義である「残存腫瘍径が 2.5 mm 未満になったこと」については、主たる解析対象集団の定義にも関わってくるので、術者自身による肉眼的な判断のほか、第三者が客観的に確認できるようにしておくことが望ましいと考えます。 - 試験実施者側にいる研究者（18.6 プロトコール作成委員）の直接の上司にあたる方が、IDMC 委員であり、また、IDMC 委員 3 名中 2 名が国際医療センターの所属です。独立性という観点から、IDMC メンバーを再検討ください。 	

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。）

上記のコメントについて照会し、適切に回答いただきました。回答内容をプロトコールに記載していただければ、試験実施計画書については了解します。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	75例		予定試験期間	総試験期間：10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。）				
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。） 腹膜偽粘液腫の減量切除術に周術期の温熱腹腔内化学療法については、1990年代までの手術成績（5年生存率53-75%）に比べて高く見えるが、組織型ごとの予後の違い、複数の化学療法レジメンが報告されていることなど、本治療法で化学療法を追加する有効性が示されるか不明の部分があるが、減量手術に加えての化学療法が国際的に多く報告されているので、同意説明文書、試験実施計画書が適正に修正されることを条件とする。				

先進医療審査の指摘事項（山中構成員）に対する回答

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付：平成26年5月28日

所属：国立国際医療研究センター病院

下部消化管外科医長

氏名：矢野秀朗

1. ロードマップには、本試験終了後に薬事申請を目指す、と記載されていますが、実施計画書p.14には「十分予後延長効果が期待されると判断される場合、(・・・)引き続き先進医療として継続する予定である」と述べられています。一方で、PMDAとの薬戦略相談（事前面談）の記録を見ますと、「先進医療の結果をもって、治験デザインを考慮する」という記載も見られます。どのような開発ロードマップを想定しているか不明ですので、整理をお願いします。

【回答】

試験実施計画書を作成した後に、PMDAとの事前面談を行なったため、内容に齟齬が生じました。先進医療の結果をもちまして、治験のデザインを考慮する旨へ試験実施計画書を改訂いたします。

2. 実施計画書p.12に「欧米諸国では各国に数か所の専門のセンターが設置され、標準治療としてCRSとPICが行われている」とあります。ロードマップには、Lancet Oncologyなどの総説が文献として挙げられていますが（実施計画書中の研究背景にもこれら文献のことを記載して下さい）、ガイドラインへの記載は一切みられないのでしょうか？

【回答】

試験実施計画書では、Lancet oncologyの総説に引用されている個々の臨床試験成績を記載しているために、本総説については記載しませんでした。ご指摘を踏まえて追記します。

ガイドラインについては英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence:NICE)のInterventional Procedure Guidance 56 Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique)が2004年に公表されています。

(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11060/30806/30806.pdf>)。本ガイドランスでは、本手技の効果を検証できる臨床成績は未だ得られていないとした上で、腹膜偽粘液腫の治療として術中温熱化学療法併用下での完全減量切除及びその後の腹腔内化学療法の実施を推奨していると記載されています。この旨も試験実施計画書に追記します。

3. ロードマップでは、マイトマイシンCと5-Fuだけが適応外のように記載されていますが、実施計画書の表3-4にまとめられているように、今回の医療技術では、多くの医療機器に関して適応外使用が生じます。これら機器のメーカーとの協議は進められているのでしょうか？

【回答】

本治療では、抗がん剤を溶かした生理食塩水を一定温度に保ち循環させるために、開心術の際に体外循環としてポンプ等を適応外使用いたします。本治療では精密な圧力のモニターや気泡検出等の必要がなく、当該医療機器は本治療に用いる医療機器の仕様としては過剰な性能を有しています。しかし代替となる他の簡易な製品がないことから、これらの医療機器を使用せざるを得ないというのが実態であります。

本試験計画の立案にあたり、各医療機器メーカーとも今後の薬事承認について協議を行いました。試験結果が判明するのが10年以上後になることや、薬剤の承認がなければ医療機器の承認もあり得ないこともあり、現時点においてはメーカー側からの薬事申請に対する確約は得られておりません。このような状況ですが、本試験においては機器の不具合状況も収集し、今後も薬事承認に関して交渉していきたいと考えております。

4. 本試験の資金源を試験実施計画書の中にご記載ください。

【回答】

ご指摘の旨を試験実施計画書の14.8章 臨床研究費用に追記いたします。

5. 実施計画書の表2をみますと、CRSとPICの併用療法における5年全生存割合は、53-96%と大きな幅があります。CRSとPICの併用療法における5年全生存割合として70%前後を期待する理由を記載してください。

【回答】

最も症例数が多く、CRS と PIC の方法が同じである英国の Moran らの施設の報告を参考にしました (Dis Colon Rectum. 2011; 54(3): 293-9)。彼らの成績では5年生存割合が87%、10年生存割合が74%であります。生存割合は患者背景にも左右される可能性があることから、保守的に見積もり5年生存割合を70%前後と期待しました。なお、彼らの論文中には組織型の分布に関するデータの記載はありませんが、申請者の矢野は、英国の Moran の施設に3年間留学して CRS と PIC を当院に導入しており、腹膜偽粘液腫の組織型の分布について当院と大きく変わりがないことを確認しております。

6. Histologyによって予後が異なると思いますので、悪性度の高いものが全体に占める割合により、閾値の設定が変わってくると思います。この点を考慮した閾値の設定が必要と思います。悪性度別に閾値を設定し、実際の試験で観測される割合に応じて、閾値を可變的にすることも考えられると思います。

【回答】

腹膜偽粘液腫の histology については Ronnet らにより提唱されました。彼らの報告では、Disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM)、Peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate feature (PMCA-I)、Peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA) のそれぞれの割合は59.6%、12.8%、及び27.5%であり、5年生存割合は84%、37.6%、及び6.7%でした (Am J Surg Pathol. 1995; 19: 1390-408)。一方、当センターでこれまで実施した腹膜偽粘液腫にて完全減量切除が施行された21例の組織学的検討では、上記の各組織型の割合はそれぞれ66.7%、9.5%、23.8%であり、Ronnet らの報告と大きく変わりません。このように、組織型の分布については国内外であまり違いがなく、本試験に組み入れられる患者の術後に判定される組織型についても今後大きく変化することは考えにくいことから、閾値有効率を50%と保守的に設定したことに大きな問題はないと考えております。

7. 登録期間として5年間が予定されています。現在の予想では、約7年後に無効中止を検討するための中間解析が行われることになっています。何を目的としているか、ご記載ください。観察を打ち切り、結果の早期リリースされるのでしょうか？

【回答】

本試験の評価対象となる手術は国内での実施例がきわめて少なく、実施可能な施設も限られています。また、当該治療法の有効性及び安全性について

は世界的にみても未確立であることを勘案すると、本臨床試験において当該治療が無効となれば速やかに治療法を切り替える必要があります。そこで、中間解析を行い、無効の場合は試験中止の決定を行い、観察を打ち切り、結果の早期リリースを行います。

8. 完全減量切除の定義である「残存腫瘍径が2.5 mm未満になったこと」については、主たる解析対象集団の定義にも関わってくるので、術者自身による肉眼的な判断のほか、第三者が客観的に確認できるようにしておくことが望ましいと考えます。

【回答】

本疾患は患者により病変の広がり様々であり腫瘍の状態は開腹状態でないと正確に判断できません。更に、手術は非常に複雑であることから、術者以外の第三者が写真判定などで評価することは非常に困難です。また減量切除終了直後に術中温熱化学療法(HIPEC)を開始する事から、治療開始までに、第三者による確認を行なうことは時間的にも不可能と考えます。従って、第三者による評価を行いません。

9. 試験実施者側にいる研究者(18.6 プロトコール作成委員)の直接の上司にあたる方が、IDMC委員であり、また、IDMC委員3名中2名が国際医療センターの所属です。独立性という観点から、IDMCメンバーを再検討ください。

【回答】

ご指摘を踏まえまして、プロトコール作成委員の上司にあたる IDMC メンバーを、院外の者に変更いたします。なお、もう1名の IDMC 委員については診療科が異なっており、対象となる腹膜偽粘液腫患者を診療することがないことから独立性は担保されおり変更はいたしません。

なお、試験実施体制については、今回の試験実施計画書の改訂にて、「試験実施計画書 別冊」といたします。

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：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付 平成26年5月7日

所属 国立国際医療研究センター病院

氏名 矢野秀朗

1. 説明文書が専門用語を多用した簡略なもので、患者さんに理解しやすいものになっていません（術前・術後の図にも一切説明が無いので無意味なものになっています。）。

専門知識の無い一般人でも理解出来るような平易な用語を用いた分かりやすいものに全面改訂して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、なるべく平易な用語を用い、図の説明も加えるなどして、全面改良いたしました(ver. 1.2.0. 平成26年5月7日)。

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：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付：平成26年5月28日

所属：国立国際医療研究センター病院

下部消化管外科医長

氏名：矢野秀朗

1. 説明文書について、当初案に比べれば説明が詳しいものになったが、依然として説明の仕方が不適切かつ難解な用語が説明無く使われていて理解しにくい点が多いので、更に改善が必要であり、下記の点を修正すること。
また、患者相談窓口についても追加を要する。

記

- 腹膜偽粘液腫の説明に、虫垂等から腹腔内に漏出した腫瘍が腹膜に転移することを記載し、腹膜についても大網、小網、骨盤腹膜、左右横隔膜下腹膜、被膜、壁側腹膜等の種別が理解出来るように説明すること。
- 本試験の目的として、「5年生存割合を計算すること」と説明するのは不適切なので、有効な治療法かどうかを調べる趣旨の記載に変えること。
- 完全減量切除術と姑息的減量手術の違いの説明で、前者は腹膜の腫瘍を切除し、後者はそれを行わないと記載する部分と、後者においても大網を切除すると記載する部分があり、このままでは矛盾していて混乱するので、整理すること。
- 完全減量切除術が右半結腸切除術から壁側腹膜切除までの15の手術のうち、いくつかの手術術式を組み合わせで行われることについて、組合せを決める基準を説明すること。また、その術式中、人工肛門造設術を施すのがどのような場合か説明すること。
- 完全減量切除術の術前・術後の図について、壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別が出来ず、どのような場合の術後の状況かも不明であるなど、説明不足の点が多いので、総てが明確になるように更に説明を加えること。
- マイトマイシンCと5-フルオロウラシルについて簡単に説明し、術中・術後の使分けの理由の説明を加えること。本試験に使用する医療機器についても簡単に説明すること。

- ドレーンの除去の時期について説明すること。
- 本治療法のメリットとして示される「5年生存率52～87%」と「治癒」の異同について明らかにすること。
- 過去に実施された25例の減量切除術後に発生した合併症や周術期化学療法の副作用のみならず、本治療法の成績も説明すること。
- 本治療法のデメリットとして挙げている合併症のうち、④腹腔内出血、⑥無気肺、⑦肺水腫及び②間質性肺炎について説明を加えること。
- 本治療法以外の方法について、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除術が単独では行われないうこととその理由を詳しく説明すること。
- 試験のスケジュール表にある検査項目について説明を加えること。
- 試験期間についての説明に関し、開始予定日と5年の経過観察期間から10年間という試験期間が導き出される理由が不明なので、分かるように記載すること。また参加予定者数も記載すること。
- 試験の資金源について、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施されることを端的に説明する方が分かり易い。
- 試験成果の帰属先を説明する際には、特許等の権利が発生する場合について述べていることが明らかになるようにすること。
- 試験に関する問合せ先のみならず、患者相談窓口についても記載すること。
- 「緩和治療」、「周術期腹腔内化学療法」についても説明すること。
- 用語の説明は初出時に行うこと。
- 行ずれ・字ずれや余字・脱字を修正すること。

【回答】

個々の指摘事項については次ページ以降に回答します。

同意説明文については、回答に合わせて全面改訂し、ver2.0.0: 2014.05.28としました。

腹膜偽粘液腫の説明に、虫垂等から腹腔内に漏出した腫瘍が腹膜に転移することを記載し、腹膜についても大網、小網、骨盤腹膜、左右横隔膜下腹膜、被膜、壁側腹膜等の種別が理解出来るように説明すること。

【回答】

腹膜偽粘液腫の説明に「播種性転移」の文言を追記しました。

また、腹膜についての記載をより正確に分かりやすくするため以下の文を追記することなど、修正しました。

「なお、腹膜は、大きくは臓器の表面を覆う臓側腹膜と、腹腔の表面を覆う壁側腹膜に分類されます。それ以外にも、胎児期の発生の途中で作られる膜状の大網や小網、臓器と腹壁をつなぐ腸間膜などがあります。臓器側腹膜には、胃や大腸などの表面を覆います。壁側腹膜は場所により、骨盤内腹膜、横隔膜下腹膜などと呼ばれます（8ページの図を参照してください）。」

本試験の目的として、「5年生存割合を計算すること」と説明するのは不適切なので、有効な治療法かどうかを調べる趣旨の記載に変えること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「完全減量切除と周術期腹腔内化学療法の有効性と安全性を調べることを目的とする」との記載に変更しました。

完全減量切除術と姑息的減量手術の違いの説明で、前者は腹膜の腫瘍を切除し、後者はそれを行わないと記載する部分と、後者においても大網を切除すると記載する部分があり、このままでは矛盾していて混乱するので、整理すること。

【回答】

前述したように腹膜には、さまざまな種類があることから、混乱を来さないように、腹膜の説明を追記しました。大網および小網の説明は膜状の腹膜であることを明示し、完全減量切除では通常は切除することのない「壁側腹膜」を切除する旨の記載に変更しました。

完全減量切除術が右半結腸切除術から壁側腹膜切除までの15の手術のうち、いくつかの手術術式を組み合わせで行われることについて、組合せを決める基準を説明すること。また、その術式中、人工肛門造設術を施すのがどのような場合か説明すること。

【回答】

手術術式の組み合わせについては、「腫瘍の播種のある臓器と腹膜の範囲に合わせて」との記載を追記しました。実際には、開腹し肉眼で確認しないとその範囲は分からないのが現状です。人工肛門造設は「直腸を切除した場合に必要となる」ことを追記しました。

完全減量切除術の術前・術後の図について、壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別が出来ず、どのような場合の術後の状況かも不明であるなど、説明不足の点が多いので、総てが明確になるように更に説明を加えること。

【回答】

実際の腹腔内の構造は非常に複雑で、平面図にて全ての臓器を説明できるように記載することが困難です。ご指摘の、「壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別」につきまして、若干の修正を加えました。実際に、患者に説明する際には、立体モデルなどを使用しながら、口頭でわかりやすく説明いたしたいと思います。

また、どのような場合の術後の状態か分かるように、「虫垂原発の腹膜偽粘液腫に対して、以下の手術を組み合わせた場合の術前と術後の模式図を次のページに示します。(以下省略)」との記載を追記し説明することにしました。

マイトマイシンCと5-フルオロウラシルについて簡単に説明し、術中・術後の使分けの理由の説明を加えること。本試験に使用する医療機器についても簡単に説明すること。

【回答】

マイトマイシンC及び、5-フルオロウラシルについて、HIPECには42°Cの高温での使用に適しているマイトマイシンCを使用し、EPICには消化器癌に最も使用実績のある5-フルオロウラシルを使用する旨を追記しました。また、それぞれ、アメリカやイギリス等の海外の主要な施設においてもHIPECおよびEPICに標準的に用いられていることを記載いたしました。更に、それぞれ国内での薬事承認（適応疾患）について記載しました。

本疾患について使用する適応外の医療機器についても、どのようなものを使用するかの説明を追記し模式図も追加しました。

ドレーンの除去の時期について説明すること。

【回答】

ドレーンの抜去時期について「ドレーンはEPIC終了後、腹腔内から出てくる液が100ml以下になるのを目安にして抜きます（EPIC終了後3日前後です）」と追記しました。

本治療法のメリットとして示される「5年生存率52～87%」と「治癒」の異同について明らかにすること。

【回答】

同意説明文書で「治癒」と記載したことは、他の既存の治療が対症療法であるのと比較して、本治療がコンセプトとして「治癒」を目指す治療であることを表現するために用いました。したがって、これを補足するために「治癒（腫瘍細胞を全て取り除き再発をさせない）を目指す治療法」と詳細な記載に変更しました。

また、腫瘍等の治癒を定義することは困難であります。一般に5年生存率が治癒の目安の一つとして評価されるため、具体的な数値として5年生存率の記載をしておりました。これにつきましても、誤解のないように説明を追記しました。

過去に実施された25例の減量切除術後に発生した合併症や周術期化学療法の副作用のみならず、本治療法の成績も説明すること。

【回答】

当院で過去に実施された26例において、最大3.7年間の経過観察での治療成績を追記しました。

本治療法のデメリットとして挙げている合併症のうち、④腹腔内出血、⑥無気肺、⑦肺水腫及び②間質性肺炎について説明を加えること。

【回答】

それぞれの合併症について、説明を追記しました。

本治療法以外の方法について、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除術が単独では行われなことをその理由を詳しく説明すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除が単独では行なわれなことを詳細に記載しました。

試験のスケジュール表にある検査項目について説明を加えること。

【回答】

ご指摘の踏まえ、スケジュール表にある検査項目について、具体的な内容を表の下に追記しました。

試験期間についての説明に関し、開始予定日と5年の経過観察期間から10年間という試験期間が導き出される理由が不明なので、分かるように記載すること。また参加予定者数も記載すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、目標症例数は75例を目指しており、当院では年間約15例の患者さんを手術していることから、全ての患者が登録されるまで5年間、最後の患者の追跡が終わるまで10年である旨を追記しました。

試験の資金源について、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施されることを端的に説明する方が分かり易い。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究費は、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施する旨に変更しました。

試験成果の帰属先を説明する際には、特許等の権利が発生する場合について述べていることが明らかになるようにすること。

【回答】

本試験における成果には、特許権に関わるものではありませんが、試験で得られたデータおよび情報の帰属が、国立国際医療研究センターに帰属します。したがって、より分かりやすいように、「試験の成果」を「試験のデータおよび情報」との記載に変更します。

試験に関する問合せ先のみならず、患者相談窓口についても記載すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ「(21) 患者相談窓口」の項を追記しました。

「緩和治療」、「周術期腹腔内化学療法」についても説明すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「緩和医療」につきましては「(10) 本治療以外の方法」の項の、「①姑息的減量手術」の後に、項立てを行い説明しました。

「周術期腹腔内化学療法」については「(6) 本試験で行なう治療の方法」の「②周術期腹腔内化学療法」にて、説明しております。

用語の説明は初出時に行うこと。

【回答】

ご指摘を踏まえ、初出時に用語の説明を行ないました。

行ずれ・字ずれや余字・脱字を修正すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、記載整備いたしました。

腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法



HIPEC

HIPEC回路

- 設置
- ローラーポンプ テルモセンサー
- 冷温水槽 汎用恒温冷温器 サーマックス

減量切除(CRS) day0
肉眼的に残存腫瘍が2.5mm以下になるように減量手術を行う

↓

術中腹腔内温熱化学療法(HIPEC) day 0
マイトマイシンC 10mg/m² / 生理食塩水 2000~3000 mLに混ぜて、42-42°C 1時間攪拌

↓

術後早期腹腔内化学療法(EPIC) POD 1~4
5-FU 15mg/kg / 生理食塩水 1000 mLを腹腔内に投与し、24時間毎に薬剤の入れ替えを行う。これを術翌日より4日間連続で繰り返す

↓

効果判定時期及び/または追跡期間
主要評価項目: 5年全生存割合
副次評価項目: 無病生存、無再発生存、全生存期間の推定
・追跡期間は術後5年
・ただし、追跡期間中に死亡が確認されない場合は本試験終了時に生存の確認を行う

EPIC

5-FUを注入

薬事承認申請までのロードマップ

- 先行研究: 腹膜偽粘液腫の診断治療体系の確立に関する国際共同研究
- 試験デザイン: 単施設観察研究
- 期間: 2010年3月～2014年6月
- 全症例数: 27例
- 完全減量切除+HIPEC: 21例, 手術時間: 12時間, 術後入院日数: 22日, 合併症: 33% (Gr3以上), 術死: なし, 再発1例
- 姑息的減量切除 : 6例, 手術時間: 8.5時間, 術後入院日数: 27日, 合併症: 17% (Gr3以上), 術死: なし

先進医療

試験薬: マイトマイシンC、5-フルオロウラシル

先進医療での適応疾患: 腹膜偽粘液腫

- 試験名:
腹膜偽粘液腫に対する減量切除と周術期腹腔内化学療法に関する前向き試験
- 試験デザイン:
単施設前向き単アーム介入試験
- 期間: 2014年8月～2024年7月 (登録期間5年、追跡期間5年)
- 被験者数: 75名
- 主要評価項目: 5年生存割合
- 副次評価項目: 無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

総説記載: (有)

- New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? Lancet Oncol. 2006 15;98:277-82.
- Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). J Surg Oncol. 2008 15;98:277-82.

選択基準:

- 1) 臨床的に腹膜偽粘液腫である症例
- 2) 術前評価にて遠隔転移のない症例
- 3) Performance Status (ECOGの基準): 0～1の症例
- 4) 年齢20歳以上80歳以下

申請に至らなければ

新しいデザインの
治験等を検討

薬事承認申請検討

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：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法 腹膜偽粘液腫	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (一般外科又は消化器外科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本外科学会専門医)・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"/> (5)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 (5) 例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として (10) 例以上・不要〕 術者：完全減量切除と術中温熱化学療法を一連の術式として開腹から閉腹まで実施できる。助手：完全減量切除と術中温熱化学療法を理解し、開腹から閉腹まで術者のアシストができる。
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (外科・内科・麻酔科・放射線科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本外科学会専門医3人以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (臨床工学技士)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (400 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (7 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 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：術後の経過観察が長期となるため、患者の居住地が遠方の場合に、急変時や何らかの症状があるときなど、治療経過などの提供といった近隣医療機関との連携が必要。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"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (5 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)	腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除を行うことができる施設
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

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

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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B034)

評価委員 主担当：一色
副担当：柴田 副担当：佐藤 技術委員：一

先進医療の名称	HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者に対する AMG0001 の筋肉内投与の有効性及び安全性を検討するために、同患者を対象に以下の方法で治療を行い、主要評価項目を(1)Fontaine 分類 III 度の患者：安静時疼痛（VAS）の改善（投与前値から 20 mm 以上減少した場合を「改善」と定義）、(2)Fontaine 分類 IV 度（潰瘍）の患者：潰瘍の改善（投与前値から 75%以下に潰瘍が縮小した場合を「改善」と定義する）とする多施設共同前向き非盲検単群試験。予定登録症例数は 6 例。</p> <p>被験薬を対象肢の虚血部位に対して 1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4.0 mg）に筋肉内投与する。投与は 4 週間の間隔をあけて 2 回行う。治療期 8 週間において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施する。有効性及び安全性の評価は、被験薬の 1 回目投与 12 週間に行う。</p>

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<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。）		
<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> <p>・注射部位の選定に際しては AMG0001 投与マニュアルを遵守して最大限の標準化を図ること。</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		

説明文書は、既存の治療法の説明を含め（ただし、本治療法に組み入れられるのは薬物療法等が功を奏さず、かつ、外科手術が困難ないしリスクが高いと考えられる場合のみ）、説明されるべき事項は具備されている。アンジェスが臨床研究の費用を負担するが、そのことおよびCOIへの対応については記載されている。この投与による有害事象が想定しうるが、補償保険に加入している。患者相談等の対応も適切である。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input 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。）

- ・ 申請書 様式第3号 先進医療の実施計画 p20-21 の「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」に事実関係を誤解させる記述があるので修正を求めた（この症例数はPMDA 対面助言を経て設定されている旨説明されているものの、あくまで期間内に集積可能な人数から設定されたものであり、提出された書類を見る限り、この目標症例数で有効性等の評価に関して積極的な主張ができるとのPMDAの判断は下されていない）。
- ・ 前項とも関連するが、（申請医療機関の書類中にもその旨記されているが）本臨床試験によって AMG0001 の有効性・安全性に関して検証的な結論が導けるものではない。また、AMG0001 の薬事承認申請時の審査過程で PMDA から要求されたデータが本臨床試験のみで得られるとも考えがたい。一方で、①国内と異なる用法・用量によるものではあるが国内試験と同様の対象に対して下肢切断や死亡までの期間を主要評価項目に設定した AMG0001 の第Ⅲ相試験計画が海外で進められていること、②現時点での見込みには過ぎないものの国内で「条

件及び期限付き」の薬事承認後に PMDA の求める追加の臨床試験が市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることになるとの説明が申請医療機関からなされていることから、将来それらの結果が得られることを前提とするならば、PMDA における審査の過程で議論となった事項の「一部」に対して本臨床試験のデータが活用できる余地もあると考え得る。そのため、試験実施計画書等の評価の観点からは、本臨床試験を先進医療 B として実施すること自体は許容されるものと判断した。

- ・なお、薬事承認申請時に提出される資料の全てが提示されている訳では無く、また、PMDA とアンジェス社との間の審査時の議論は開示されておらず、今回の評価において本臨床試験の実施を許容できると判断することは、将来の薬事承認申請時の PMDA の評価・判断を縛るものにはなり得ないことを申し添える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【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	6 例		予定試験期間	総試験期間：1 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 本臨床試験によって AMG0001 の有用性に関する結論を導き出せるものではないが、本試験の結果が今後の総合的な判断材料として使用されうる点で先進医療 B として実施することの意義はあると評価する。				

先進医療審査の指摘事項（一色構成員）に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付： 平成26年5月28日
所属： 大阪大学医学部附属病院
 老年・高血圧内科
氏名： 樂木 宏実

1. 評価項目（副次的としても）の中に皮膚灌流圧（SPP）を入れていないことについてご説明ください。

【回答】

アンジェスMG株式会社(以下、アンジェス社)が実施した「AMG0001のビュルガー病を対象とした一般臨床試験(AMG0001-JN-102試験)」においては、AMG0001(以下、本薬)投与による血管新生と血流増加を評価する代替指標として、組織の微小循環の評価が可能とされる皮膚灌流圧(SPP)を有効性の副次的評価項目として設定しました。当該の測定法の特徴を以下に示します。

・ 皮膚灌流圧測定

レーザードブラを用いた皮膚レベルの微小循環測定に適した測定法である。レーザーの透過深度は皮膚表面から1~2mm程度であり、測定対象は皮膚の毛細血管レベルの血流である。レーザードブラは、繊細な計測法であるため、プローブのわずかな位置変化により測定結果が大きく異なる結果になる。また、皮膚血流は交感神経支配であることから、安定した室温・環境下においてベッド上で安静測定することが必要であり、安静時痛のある症例では測定に苦労することも多い。

当該測定法は、厳密な測定環境が要求されることから、単回測定による診断や全身的な内科的治療の経時的変化を観察する連続測定の場合のように、プローブを固定貼付したままの状態評価には優れていると考えます。しかし、本薬のように効果が一定期間後に観察されるような治療法の場合、一旦プローブをはずし、一定期間後に、再度、プローブを再貼付するため、プローブを完全に同一箇所へ貼付することや測定環境を完全に同一環境にすることが難しく、測定環境のわずかな違いにより、測定値がばらつき、適正な評価を行うことが困難となります。さらに、多施設共同研究の場合、施設間差から、更に評価の難易度は高まると考えています。AMG0001-JN-102試験においても、測定値のばらつきから、評価は困難となりました。

したがって、このような理由から、本臨床研究が多施設試験であることも鑑み、当該測定法は採用しませんでした。

なお、平成 25 年 11 月 14 日に実施した医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)による医薬品戦略相談(戦 P93)においても同様の照会事項が PMDA から発出され、同様の回答を行うことにより、PMDA の了承が得られています。

2. 8 か所の注射部位の具体的な決定方法について説明をお願いします。説明文書にある虚血部位の範囲をどのように決定しているのでしょうか。潰瘍がある場合や色調の悪い部位ではどうしているのでしょうか。

【回答】

閉塞(虚血)部位や注射部位の決定につきましては、「AMG0001投与マニュアル」を作成しており、それを以て本薬投与の標準化を図ります。

なお、アンジェス社が実施した「AMG0001の閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(AMG0001-JN-101試験)」及び「AMG0001のピュルガー病を対象とした一般臨床試験(AMG0001-JN-102試験)」においても同様のマニュアルを用いて投与の標準化を図っています。

また、当該投与マニュアルでは、原則として、閉塞部位付近か、又は良好な側副血行路の血流が減弱する領域などを投与部位とすることが規定されていますので、潰瘍や極めて色調が悪い部位は投与部位として選択されないこととなります。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付：平成26年6月3日

所属：大阪大学医学部附属病院

老年・高血圧内科

氏名：樂木 宏実

1. 本治療法の開発は既に企業によって行われており、薬事承認申請を一度取り下げてはいるものの企業が開発の意志を失ったわけではなく、実際海外では第Ⅲ相試験が計画されている。そのような状況において、企業ではなく申請医療機関が今般の臨床試験を実施することになった経緯・本来企業が治験として追加臨床試験を実施するよう求められている状況で、申請医療機関が今回の臨床試験を実施することとなった経緯について説明すること（様式第3号 先進医療の実施計画p7の記載について、より具体的に説明されたい）。

【回答】

AMG0001は、大阪大学で創成された血管新生作用を有する慢性的な虚血性疾患等への開発が期待されている革新的な治療薬です。大阪大学で積み重ねられた基礎研究や臨床研究の成果をアンジェス社に移転し、その後はアンジェス社において、AMG0001の開発が継続されています。

アンジェス社は、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（以下、AMG0001-JN-101試験）」及び「ビュルガー病を対象とした一般臨床試験」を実施し、主要試験であるAMG0001-JN-101試験において、主要評価項目として設定した「安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果」を認めたことから、2008年3月27日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請しました。

しかし、臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は2010年9月17日に当該製造販売承認申請を取下げました。アンジェス社は、その後、当該適応症における国内開発には消極的となり、海外開発中心の開発戦略になっています。

安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病の治療法としては、抗血小板薬、末梢血管拡張薬及び抗凝固薬等による内科的治療、バルーンカテーテル、ステント及びアテレクトミーによる血管内治療、並びに血行再建術による外科的治療等がありますが、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者さんの症状を改善する十分な治療手段がない状況にあります。

AMG0001は、これまでの臨床試験成績から、このような患者の治療手段となる可能性があり、その医療上の意義は極めて高いと考えています。

このような状況の中、平成 25 年 11 月 27 日付けで、「薬事法等の一部を改正する法律」が公布され、1 年以内に施行される状況となりました。当該法改正には、「再生医療等製品」の項目が新しく設定され、「条件及び期限付承認制度」も定められ、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認される仕組みが導入されました。遺伝子治療薬も、再生医療等製品として位置づけられています。

大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科では、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病患者に対する AMG0001 の症状改善効果が認められていることに着目し、新しく制度化された「再生医療等製品」の枠組みや「条件及び期限付承認制度」を活用した開発促進について、規制当局との相談を重ねた結果、先進医療制度を活用し、当該新制度を適用することが望ましいとの見解をいただきました。

アンジェス社では、国内開発に消極的でしたので、このような開発の可能性を打診したところ、AMG0001 の提供及び開発情報の提供等に了承いただきました。アンジェス社では、本遺伝子治療臨床研究が先進医療として実施され、当該成果を活用して承認申請が可能となった場合に、国内開発の再開を検討することになっています。

また、「条件及び期限付承認制度」での承認となった場合は、PMDA の求める追加の臨床試験は、市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることとなります。

申請医療機関としては、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対し、早期に新医療技術を開発する医療上の意義は極めて高いと考えており、本遺伝子治療臨床研究の成果によっては、継続開発する企業も存在することから、その開発の可能性は低くないと考えています。

よって、これらの状況に基づいて、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する早期の新医療技術開発のため、申請医療機関が今回の臨床試験を実施することといたしました。

本臨床研究では、規制当局との相談に基づき、これまでの実施された試験との対比が可能となるよう、評価項目に関しては、あえてこれまでの試験と同一の設定としております。ただ、本臨床研究では、AMG0001 を対象肢の虚血部位に対して、1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4.0 mg）に筋肉内投与し、4 週間の間隔をあけて 2 回投与します。治療期 8 週間において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施します。当該投与方法は、これまで行われた国内臨床試験において、アンジェス社が実施したビュルガー病を対象とした一般臨床試験のみで設定されました。一方、国内では閉塞性動脈硬化症患者に対する AMG0001 の 3 回投与の投与経験はありません。したがって、本臨床研究において、閉塞性動脈硬化症患者に対する 3 回投与の追加データが得られる可能性があります。申請医療機関側としましては、これらのデータを示すことが、AMG0001 の開発の一助とな

り、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する新医療技術の開発につながるものと考えております。

2. この臨床試験を実施することで申請された治療法の有効性を証明するデータを得ることはできないはずであるが(この点については申請医療機関側でも同様の認識であると思料する)、それでもこの試験を実施するのであれば、結果として取り下げられた薬事承認申請時に問題となった課題のうち、どのような課題がこの試験によって解消され得るのかを明らかにする必要がある。

薬事承認申請の申請者と本先進医療の申請医療機関とは別組織であるが、少なくとも本臨床試験を実施することを正当と考える理由については申請医療機関側でも説明できるはずである。本臨床試験のデータがどのような課題を解決することに繋がると考えているのか、及び、どのような形で薬事承認に寄与すると考えているのか、申請医療機関としての見解を提示されたい(様式第3号 先進医療の実施計画 p7 の記載について、より具体的に説明されたい)。

【回答】

ご指摘の回答は、本回答書の照会事項 1 の回答に示しました。当該回答をご参照ください。

3. 海外で計画中の第Ⅲ相試験とは別に今回申請されている臨床試験が必要な理由・今回の臨床試験が果たす役割を明確にする必要がある。開発ロードマップを、海外第Ⅲ相試験に係わる情報を盛り込んだ上で本臨床試験の役割が明確になるよう改訂すること。

【回答】

本回答書の照会事項 1 の回答に示したように、申請医療機関が考えている AMG0001 の国内での開発目的は、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やピュルガー病患者に対する症状の改善する治療薬の開発です。規制当局との相談も踏まえて、これまでの臨床試験の成績との対比が可能となるよう、AMG0001 の用法・用量や、主要評価項目はこれまで実施されてきた臨床試験と同様です。

一方、アンジェス社が海外で実施する第Ⅲ相試験では、対象は国内試験と同様ですが、下肢切断や死亡までの期間を主要評価項目に設定し、AMG0001 の患肢温存の効果を検討することになります。用法・用量も本遺伝子治療臨床研究とは異なります。これまでの海外第Ⅱ試験成績を参考に、第Ⅲ相試験が計画されています。

したがって、国内と海外では、AMG0001の求める効能・効果や用法・用量が異なることから、全く別な開発となり、今回申請した臨床試験は、別途、国内開発のために必要になります。

また、本回答書の照会事項1の回答に示したように、今回申請した臨床試験を先進医療として実施することにより、新しく制度化された「条件及び期限付承認制度」等の枠組みを活用した開発促進を目指しますので、今回申請した臨床試験の成績によっては、国内では、海外よりもかなり早く承認申請されるものと想定しています。

したがって、海外第Ⅲ相試験の成果を反映した「薬事承認申請までのロードマップ」を策定することは困難と思われま

す。申請医療機関としては、「条件及び期限付承認制度」での承認が可能となったならば、PMDAの求める追加の臨床試験は、市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることとなりますので、この追加の臨床試験成績による再承認申請時に、当該海外第Ⅲ相試験の成績が活用されるものと想定しています。

このような状況から、開発ロードマップについては、現状を維持することが適切であると考えています。

4. 「遺伝子治療臨床研究実施計画書」では100点の参考文献等が引用されている。今回提出された先進医療の申請資料としては、このうち約1/3を占めるアンジェス社社内資料は添付されていない。申請医療機関内での審査時にもこの社内資料は添付されなかったのか、あるいは先進医療の申請資料においてのみ添付を省略されたのか、いずれであるのか、事実関係を確認させて頂きたい。

【回答】

申請医療機関内での審査時にも、当該アンジェス社の社内資料は添付されておらず、本遺伝子治療臨床研究実施計画の厚生労働大臣への申請時も同様に対応しました。

今回のAMG0001遺伝子治療では、過去に臨床試験で使用した遺伝子治療薬(AMG0001)と同一物を使用し、患者対象、用法・用量、評価項目等の試験計画は、過去に大阪大学医学部附属病院やアンジェス社で実施した臨床試験のものとほぼ同様で、特段、新規性を認めるものではなかったことから、当該対応が可能であると判断しました。

また、本遺伝子治療臨床研究実施計画書は、文部科学省及び厚生労働省の定める「遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成20年12月1日一部改正)」に従い作成されています。当該指針の目的は、品質及び安全性の審査に重点が置かれ、遺伝子治療臨床研究実施計画の医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的とされており、厚生労働省では当該指針へ

の適合性が審査されます。一般的に、遺伝子治療臨床研究実施計画書には、通常の臨床試験実施計画書と比較し、製造方法、規格及び試験方法、品質試験及び非臨床試験等のデータが詳細に記載されています。

今般、このような本遺伝子治療臨床研究の背景から、申請医療機関内での審査では本遺伝子治療臨床研究実施計画に記載されているデータのみでの審査を可能と判断し、公表論文のみを添付し、アンジェス社の保有する社内資料につきましては、必要に応じて開示請求する方針としました。

ご参考までに、本遺伝子治療臨床研究実施計画につきましては、平成 26 年 4 月 7 日付けで、大阪大学医学部附属病院長から厚生労働大臣あてに申請され、平成 26 年 5 月 14 日付けで、厚生労働大臣から「実施して差し支えない」旨の意見書（厚生労働省発科 05141 号）を受領しております。

また、本件は、平成 26 年 5 月 26 日に開催されました厚生科学審議会科学技術部会で報告されており（<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000046934.html>）、情報公開されています。

5. 様式第 3 号 先進医療の実施計画 p20-21 の「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」について。

ここには先行研究の症例集積頻度に基づき「適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、被験者である 1 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を、8 施設と算定した。したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 1 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。当該症例数の設定については、2013 年 11 月 14 日に実施された PMDA 対面助言を経て、設定されている。」と記されている。

しかし臨床試験実施計画書（遺伝子治療臨床研究実施計画書）p79 11.16.1.4 の記載（あるいは PMDA との対面助言時資料）によると、実際には、8 施設で 1 年間に登録可能な症例数として 6 例が設定されたものであるはずである。

本臨床試験計画立案の経緯を踏まえると、現在の申請書の記載は PMDA との対面助言の内容を誤解させるものであり不適切である。PMDA との対面助言での議論が正確に反映された記載となるよう、6 例の設定は実施可能性の観点から算出されたものである旨、変更する必要がある。

なお、臨床試験実施計画書の p51 「11.8.4 目標登録症例数の集積の可能性」の記載も同様である。ただし、臨床試験実施計画書については、p79 11.16.1.4 の記載が正しいものであるとの認識であれば、本件のみのために改訂・改正を行う必要はない（他に大きな変更が生じた際に合わせて修正するという対応で構わない）。

【回答】

ご指摘いただきましたとおり、本遺伝子治療臨床研究の予定症例数の設定根拠につきましては、本遺伝子治療臨床研究実施計画書の p79 「11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠」の記載が正しいものであるとの認識をしています。6例の設定は、実施可能性の観点から算出しました。

様式第3号「先進医療の実施計画（p20-21）」に記載しました「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」の文章を改めます。

また、本遺伝子治療臨床研究実施計画書（p51）「11.8.4 目標登録症例数の集積の可能性」の記載につきましては、次回の当該文書改訂時に記載修正いたします。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）に対する遺伝子治療

治療の概要

- 下肢の血管がつまり、じっとしていても足が痛かったり、潰瘍の症状がある方が試験の対象です。
- 下肢の筋肉内8か所に薬を注射して、血行を再開し、歩行距離をのばしたり、痛みや潰瘍を改善したりする治療法です。
- 1箇月間隔で、2~3回投与を行います。
- 外来でも入院でも試験に参加できます。

慢性動脈閉塞症の症状



じっとしていても足が痛い

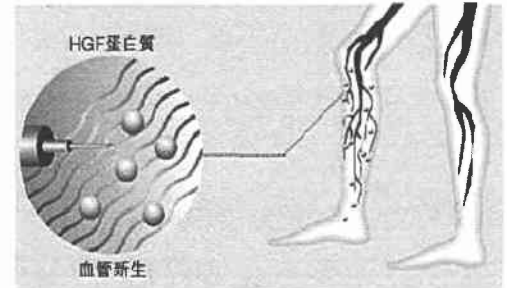
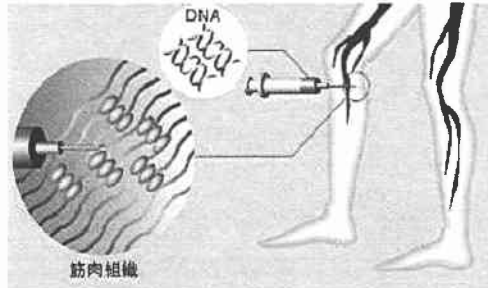


潰瘍

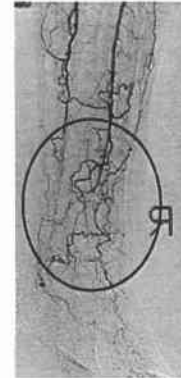
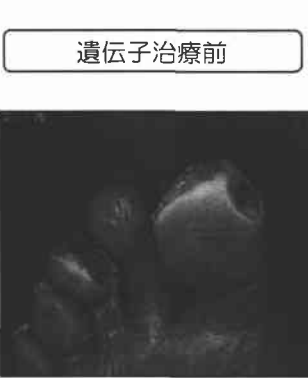
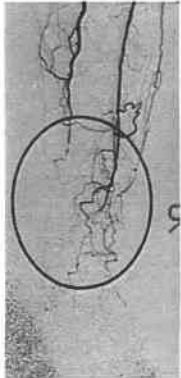
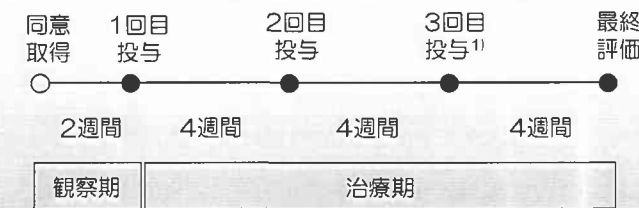
治療のようす



期待される治療効果



遺伝子治療薬の投与



1) 2回投与で効果が認められない場合は、3回目投与を行う。

薬事承認申請までのロードマップ(治験並行型)

先進医療技術の名称: HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療
 試験薬名: AMG0001 (一般名:ベヘルミノゲンペルプラスミド; 製品名: コラテジェン)
 先進医療での適用疾患: 慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病)

当該先進医療における適格性基準及び予想される有害事象

- 選択基準: 1. 本人の自由意思による文書同意が得られた患者
 2. 同意取得時の年齢が満20歳以上85歳未満の患者
 3. 投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈又は膝窩下の動脈に、CTA又はMRAにより確認される閉塞又は狭窄部位がある患者 など
- 除外基準: 1. 投与対象肢又は非対象肢に壊死化している潰瘍、腱又は骨が露出している潰瘍を有する患者
 2. 悪性新生物を有する患者、同意取得前2年以内に悪性新生物の既往のある患者
 3. 同意取得前90日以内に投与対象肢又は非対象肢の血行再建術、切断術を受けた者 (ただし、小切開、Necrotomy、抜爪などの局所処置は除く) など
- 予想される有害事象 (副作用) : 注射部位疼痛、神経痛、四肢痛など

臨床研究

- 試験名: HGFプラスミドを用いた末梢血管疾患 (閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病) の治療のための遺伝子治療臨床研究
- 試験デザイン: 2ステージ、用量漸増オープンラベル試験
- 期間: 2001年5月～2003年1月
- 被験者数: 22症例
- 結果の概要: 1. 安全性上の問題はなかった。
 2. 71%の症例で最大歩行距離が改善し、64%の症例で潰瘍の改善が認められ、62%の症例で安静時疼痛の改善が認められた。

治験 (終了) 1)/アンジェスMG社

- 試験名: AMG0001の閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対象無作為化二重盲検比較試験
- 試験デザイン: 無作為化二重盲検比較試験
- 期間: 2004年1月～2007年12月
- 被験者数: AMG0001群: 29例、プラセボ群: 15例
- 結果の概要: 1. 12週後において、AMG0001群で有意な潰瘍の改善がみられ、複合した改善率でも有意差を認めた。
 2. 安全性上の問題はなかった。
- 試験名: AMG0001のビュルガー病を対象とした一般臨床試験
- 試験デザイン: オープンラベル試験
- 期間: 2004年5月～2007年6月
- 被験者数: 10例
- 結果の概要: 1. 12週後において、9例中6例で潰瘍の改善を認めた。
 2. 安全性上の問題はなかった。

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)

先進医療

- 試験名: 慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療
- 被験者数: 試験デザイン: 6例・オープンラベル試験
- 主要評価項目: 1) Fontaine分類III度の患者: 安静時疼痛 (VAS) の変化
 2) Fontaine分類IV度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさの変化
- 副次評価項目: 1) 有効性: 安静時疼痛、潰瘍の大きさ、ABI、Fontaine分類、鎮痛剤不要患者の頻度
 2) 安全性: 有害事象、副作用、重篤な有害事象、バイタルサイン、理学的検査、一般臨床検査、尿検査、心電図、血清中HGF濃度

治験と並行して先進医療を行う理由

アンジェスMG社により、2008年3月に薬事承認申請したが、審査の結果、追加の臨床試験が必要との結論に至ったことから、2010年9月に当該申請を取り下げた。
 当該先進医療は、「条件・期限付き承認制度」による薬事承認申請を行うために実施する。

薬事承認申請

第 18 回先進医療技術審査部会	資料2-9
平成 26 年 6 月 12 日	

平成 26 年 6 月 12 日

B034 「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」(大阪大学医学部附属病院) についてのコメント

佐藤 雄一郎

本日の先進医療技術審査部会を欠席させていただきますので、書面にて、倫理的観点からコメントを提出させていただきます。

1. 説明文書について

既存の治療法の説明(ただし、本治療法に組み入れられるのは薬物療法等が功を奏さず、かつ、外科手術が困難ないしリスクが高いと考えられる場合のみ)、被験者の選択として既存の治療法が用いることができない要件を満たしていること、など、説明されるべき事項は具備されています。もっとも、これまでの臨床試験の結果がどの程度本件で外挿可能なかはご議論いただきますようお願い申し上げます。保証保険の説明部分は迂遠かとも思いますが、別添の説明も併せれば理解されると考えました。そのほか、ベンチャー企業であるアンジェスの関わりおよび COI への対応についての記載も適切であろうと考えました

2. その他

この投与による有害事象が想定しえますが、補償保険に加入しています。患者相談等の対応も適切と考えました。

以上

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： HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療 内科的治療に抵抗性で、血行再建術の適用が困難な安静時疼痛又は潰瘍症状を有する慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（内科又は外科）・不要
資格	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 不要 [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）	厚生労働大臣から遺伝子治療臨床研究の実施許可を得られた総括責任者であること。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（内科又は外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
病床数	要（ ）床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 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
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 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： 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の第5条に基づいて設置された委員会であること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	厚生労働大臣から遺伝子治療臨床研究の実施許可を得られた施設であること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	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○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 18 回先進医療技術審査部会	資料3-1
平成 26 年 6 月 12 日	

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】

岩手医科大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 4

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術

【適応症】

原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍

【試験の概要】

(目的) 肝癌および肝良性疾患に対する腹腔鏡補助下肝切術の安全性および有効性を多施設共同試験により評価する。

(研究の必要性) 低侵襲手術といわれる腹腔鏡補助下肝切除術であるが、腹腔鏡補助下肝切除術の安全性と有用性を検討した多施設共同による大規模な臨床試験はない。

(期待される効果) 腹腔鏡補助下肝切除術の安全性と有効性および肝切除前ラジオ波熱凝固の安全性を明らかにできる。この結果により、エビデンスのある低侵襲手術として今後の普及が期待され、安全性を最も担保すべきドナー肝切除への応用が円滑になる。

(研究方法) 本術式の対象疾患は原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患、対象術式は拡大葉切除、葉切除、区域切除(外側区域切除を除く)とする。手術および術後早期の安全性と手術侵襲の評価項目として、術中出血量を主評価項目とし、副評価項目を手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数とした多施設共同試験とする。

研究者とは関係のないデータセンター(東北大学病院臨床試験推進センターに依頼)をおき、データ管理を行う。平成 26 年までに症例の登録と解析を行い、その後結果を公表する。

(倫理面への配慮) 本研究プロトコールは各施設の倫理委員会で承認を受ける。患者には十分な説明を行い、研究参加および参加撤退の意思を尊重する。

(研究の実施における当該民間企業の役割) 本研究実施期間における民間企業の直接的な連携はない。本研究の終了時に得られた結果を薬事承認への申請に用いる。

【医薬品・医療機器情報】

一般名：電気手術器

製品名：Cool-tip RF システム

製造販売業者名及び連絡先：タイコヘルスケアジャパン

使用方法等：本来は適応外である使用方法であるが、出血量の軽減のため肝切除前に肝離断面をラジオ波前凝固する。

【実施期間】平成24年6月1日から平成27年3月31日

【予定症例数】80例

【現在の登録状況】

(2014年5月31日まで)

総数：50例

岩手医科大学附属病院外科 17例

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 一般消化器外科 1例

大阪医科大学附属病院 一般・消化器外科 2例

群馬大学医学部附属病院 消化器外科(2) 7例

信州大学医学部附属病院 第1外科 3例

熊本大学医学部附属病院 消化器外科 2例

大阪大学医学部附属病院 消化器外科 3例

慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 10例

京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 4例

東邦大学医療センター大森病院 一般・消化器外科 1例

【主な変更内容】

患者負担についての記載変更

本研究の手術費用を厚生労働科研費から各研究協力施設の研究費で行うことに変更となったため、

試験実施計画書において、

現行の

「20.2 患者の費用負担：本研究は手術費用を厚生労働省科学研究費で行い、他の検査・入院費用などは通常の保険診療で行う。」の記載を以下の如く、変更した。

「20.2 患者の費用負担：本研究は手術費用を各研究協力施設の研究費で行い、他の検査・入院費用などは通常の保険診療で行う。」

また、同意説明文書においても、
現行の

「18. 費用負担について

本研究では手術費用を厚生労働省科研費で行います。他の検査・入院費用などは通常の保険診療で行います。」の記載を以下のごとく変更した。

「18. 費用負担について

本研究では手術費用を試験実施施設の研究費で行い、他の検査・入院費用などは通常の保険診療で行います。」

【変更申請する理由】

本年度の研究費が予定額に達し、今後の予定症例を厚生労働科学研究費で実施できなくなることから、今後は同症例に対して、各施設の研究費で先進医療分を負担することとするため。

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】

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 24

ゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫療法

【適応症】

非小細胞肺癌（従来の治療法に抵抗性を有するものに限る。）

【試験の概要】

①目的

非小細胞肺癌に対する $\gamma\delta$ T 細胞治療の無増悪生存期間を評価・検討する。また、副次的に、安全性および抗腫瘍効果（1 コース終了時の奏効率、病勢コントロール率、奏効期間）、全生存期間、腫瘍マーカーの変動、QOL の変動を指標に用い有効性を探索・検討する。

②評価項目

主要評価項目：

無増悪生存期間

副次的評価項目：

【安全性】

有害事象の種類と程度、発現時期、発現頻度、発現期間、発現率など

【有効性】

抗腫瘍効果（1 コース（6 回投与）終了時の奏効率、病勢コントロール率、奏効期間）、全生存期間（2 年生存率、3 年生存率）、腫瘍マーカー、QOL など

③対象症例

標準治療抵抗性の非小細胞肺癌患者

④治療方法

ゾレドロン酸を用いて培養した自己 $\gamma\delta$ T 細胞懸濁液を 2 週間間隔で 6 回点滴静注する。

⑤試験のデザイン

単群第 II 相臨床試験

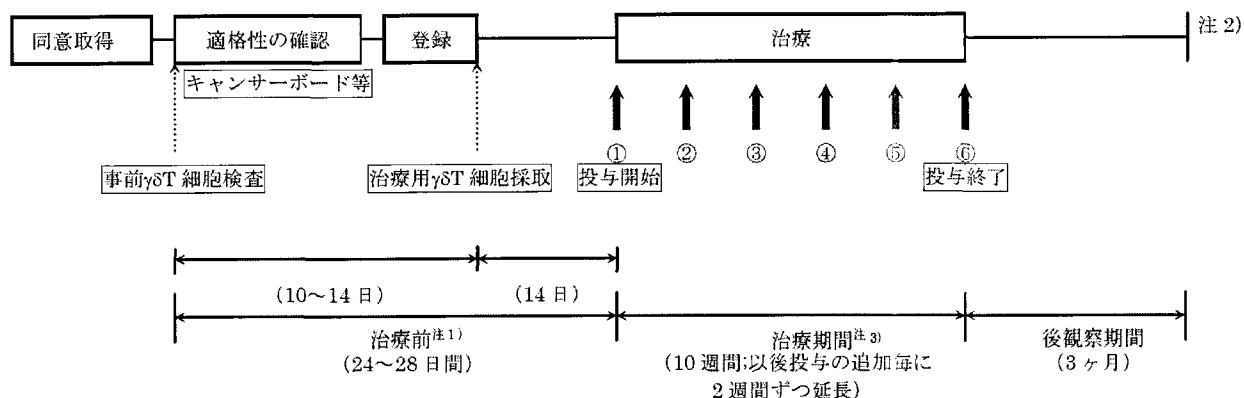
⑥試験のアウトライン

同意→適格性の確認→キャンサーボード*等→登録→治療用自己 $\gamma\delta$ T 細胞採取および

培養

→自己 $\gamma\delta$ T細胞投与（2週間隔で6回；以後PDになるまで継続投与）→後観察

*肺癌の診療に関係する内科医、外科医、放射線科医、病理医等、複数の診療科の医師が参加する症例検討会のこと。



注1) 治療前に、培養可否を判定する事前 $\gamma\delta$ T細胞検査と適格性を確認するための各種検査を行う。

事前検査で基準を満たさない被験者は登録しない。

注2) 最終投与終了後3ヶ月目に感染症検査用の採血を行い血清の保管を行う。

注3) $\gamma\delta$ T細胞は、被験者の容態を鑑みPDになるまで継続投与可能とする。

【医薬品・医療機器情報（ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等）】

一般名：自己 $\gamma\delta$ T細胞懸濁液

製品名：自己 $\gamma\delta$ T細胞懸濁液

製造責任者名及び連絡先：東京大学医学部附属病院

免疫細胞治療学（メディネット）講座

特任准教授 垣見和宏

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

TEL 03-5805-3161

使用方法等：点滴静注

【実施期間】

試験実施期間：平成24年7月1日～平成29年6月30日*

（登録期間4年*とし、最終登録から1年間は追跡する。）

【予定症例数】

85例

【現在の実施状況】

平成 24 年 7 月 1 日以降に、先進医療の実施が認められております医療機関において登録された症例数は以下の通りです。（平成 26 年 5 月 13 日現在）

実施医療機関	同意取得	登録
東京大学医学部附属病院	23	8

【主な変更内容】

①除外基準について：

実施計画書 10ページ、「4. 2. 除外基準」に「前治療歴や脳転移の有無等を検討し、緩和医療の対象となる患者」を追加し、選択基準（3）半年以上の生存が見込まれる患者をより厳密に推測し、近いうちに緩和ケアの対象となるような患者は選択しないことを実施計画書へ明記いたしました。

②重篤な有害事象発生時の報告について：

実施計画書 22 ページ、「10. 2. 重篤な有害事象発生時の取扱い」に「(3) 当局への報告」を追記し、重篤な有害事象発生時には、確実にかつ迅速に報告がなされるよう明記いたしました。

【変更申請する理由】

- ① 本試験において原疾患の悪化による重篤な有害事象を連続して3件経験いたしました。3例とも、近いうちに緩和ケアの対象となりうる症例でありました。重篤な有害事象の報告を受けた当院 臨床試験審査委員会（IRB）から、「今後同様の有害事象発生を回避するために、半年以上の生存が見込まれる患者を推測し、近いうちに緩和ケアの対象となるような患者は選択しないことを徹底するよう」との指示を受け、実施医師はその具体的な対策として、「前治療歴や脳転移の有無等を検討し、緩和医療の対象となる患者」を除外することを具体的に実施計画書に追記いたしました。
- ② また、重篤な有害事象を認めた場合には、試験責任医師から病院長への報告に加えて、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成25年11月29日 医政発1129第25号、薬食発1129第1号、保発1129第2号）に従った厚生労働省への報告が必要です。安全性情報の報告手順について見直しを行い、試験責任医師、分担医師すべての担当者が前述通知を徹底して、適切に報告がなされるよう実施計画書に手順を明記いたしました。

上記2点の改定は、平成26年3月20日および同年4月24日開催の当院IRBにて審議され、承認されましたので、実施計画書の変更届を提出いたします。

以上

先進医療Bの協力医療機関の追加について

告示番号	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
5	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	H26.6.2	東京大学医学部附属病院	・市立堺病院
26	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法	コレステロール塞栓症	適応外医療機器	H26.6.2	地域医療機能推進機構仙台病院	・帝京大学医学部附属病院
42	S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法	腹膜播種を伴う初発の胃がん	適応外医薬品	H26.6.2	東京大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・群馬大学医学部附属病院 ・帝京大学医学部附属病院 ・東京都立多摩総合医療センター ・労働者健康福祉機構関東労災病院 ・新潟県立がんセンター新潟病院 ・福井大学医学部附属病院 ・愛知県がんセンター中央病院 ・大阪府立急性期・総合医療センター ・大阪府立成人病センター ・市立堺病院 ・公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 ・兵庫医科大学病院

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

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

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

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

先進医療申請様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

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

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

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

注3) 当該技術とは、リポソームを用いた血液浄化療法を指す。

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：S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 または 内科) ・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (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	<input checked="" type="radio"/> 10年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="radio"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ 不要]
その他 (上記以外の要件)	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 または 内科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> (薬剤師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (200床以上) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> (10対1看護以上) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> () ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヵ月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上 ・ <input checked="" type="radio"/>
その他 (上記以外の要件)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 () 月間又は () 症例までは、毎月報告) ・ <input checked="" type="radio"/>
その他 (上記以外の要件)	

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

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

先進医療会議における利益相反の対応について

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

「先進医療会議」開催要綱

5 議事の取りまとめ

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

6 特定医療技術の検討

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

1. 構成員、技術委員及び有識者の検討不参加の基準について

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

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

※1 本会議開催日の属する年度を含む過去3年度

2. 事前評価について

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

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

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

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

「先進医療会議」運営細則

(通則)

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

(適用対象構成員等)

第2条 構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）に適用する。

(定義)

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

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

(検討不参加の基準)

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

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

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

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

（部会の審査対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例）

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

（申告対象期間）

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

- 2 構成員等は、会議の開催の都度、その寄附金・契約金等について、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。