

## 第13回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成21年1月29日(金) 10:30～12:30  
場 所：厚生労働省9階省議室  
(東京都千代田区霞が関1-2-2)

### 議 題

- 1 条件付き適の評価を受けた技術の評価結果
- 2 新規申請技術の評価結果について

### [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 条件付き適の評価を受けた技術の評価結果
- 資料1-2 高度医療再評価表(番号018)
- 資料1-3 前回審議時の評価表(第12回高度医療評価会議資料1-4)
- 資料2-1 新規申請技術の評価結果
- 資料2-2 高度医療評価表(番号020)
- 資料2-3 高度医療評価表(番号021)
- 資料2-4 高度医療評価表(番号019)

- 参考資料1 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を評価する際の観点について
- 参考資料2 高度医療評価制度の概要
- 参考資料3 第3項先進医療技術及び医療機関一覧
- 参考資料4 高度医療に係わ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)

## 高度医療評価会議 開催要綱

### 1. 目的

高度医療評価制度の創設に伴い、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術について、一定の要件の下に行われるものについては高度医療として認められることとなったことから、本評価会議において、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認を行うことを目的とする。

### 2. 検討事項

- (1) 高度医療に係る申請のあった医療機関の評価
- (2) 高度医療に係る申請のあった医療技術の評価
- (3) 高度医療の実施状況の確認等
- (4) その他 等

### 3. 評価会議の構成等

- (1) 評価会議は、各分野に係る有識者により構成する。
- (2) 評価会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。
- (3) 評価会議の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者等の参加者を求めることができる。

### 4. 運営等

- (1) 評価会議は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。この他、運営に関する事項は、別に定める運営要項によるものとする。
- (2) 評価会議は、医政局長が主催し、その庶務は医政局研究開発振興課において行う。必要に応じて、医薬食品局及び保険局の協力を得る。

## 条件付き適の評価を受けた技術の評価結果

整理 番号	高度医療名	適応症	承認 状況	医薬品・医療機器情報	実施又は 調整医療機関	審査担当構成員				総評
						主担当	副担当	副担当	技術 委員	
018	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植	重症インスリン依存状態糖尿病	適応外 医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (製品名：サイモグロブリン) ジェンザイム・ジャパン株式会社</li> <li>・エタネルセプト (製品名：エンブレル) ワイス株式会社、武田薬品工業株式会社</li> <li>・バシリキシマブ (製品名：シムレクト) ノバルティスファーマ株式会社</li> <li>・シクロスポリン (製品名：ネオーラル) ノバルティスファーマ株式会社</li> <li>・タクロリムス水和物 (製品名：プログラフ) アステラス製薬株式会社</li> <li>・タクロリムス水和物徐放性カプセル (製品名：グラセプター) アステラス製薬株式会社</li> <li>・ミコフェノール酸モフェチル (製品名：セルセプト) 中外製薬株式会社</li> </ul>	公立大学法人 福島県立医科 大学附属病院	柴田	猿田	田島	谷川原       松山	条件付 き適

## 高度医療 再評価表（番号 018）

評価委員 主担当：柴田  
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：松山 谷川原

高度医療の名称	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

【実施体制の評価】 評価者：猿田

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>本治療法は血糖不安定な重症インスリン依存性糖尿病に対する治療として、大変重要な治療法であり、先へ進めたい医療であります。これまで膵・膵頭移植研究会で協力して治療法を改善してきています。膵島分離、膵頭移植の技術に関しては、この研究班に属しておられる各施設の先生方は、しっかりと実施できる状態にあると思います。</p> <p>移植前・移植後の免疫抑制薬の使用がきわめて重要ですが、当初とられていた方法を改善し、今回計画されているサイモプロブリン、2回目以降はバシリキシマブ、維持にタクロリムスあるいはネオーラル等を用いる方法は海外の成果からみて妥当と思われます。柴田先生、谷川原先生さらに松山先生からの指摘事項にしっかり対応されておられ、全体的にみてよろしいのではないかと思います。</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者： 松山

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><b>実施責任医師の体制；</b>          分離した膵島を移植する際に関与する医師（放射線科医または内科医）を実施者に加えたということでした。</p> <p><b>実施医療機関の体制；</b>          コラゲナーゼ問題で一時的に中止している間にかなりのスタッフが入れ替わっていると思われませんが、入れ替わり後の認定はどのようにされているのでしょうか。膵島分離は個人の「技」によるところが大きいと仄聞しております。</p> <p>各施設の、現スタッフの大動物での経験が不明です。また、施設認定の更新制度は設定されておられますか？また、それら大動物によるコールドランの結果の信頼性保証及び validation はいかがされておられますか？</p> <p>臨床膵島移植未経験施設にあつては、経験施設からの第一手技者としての膵島分離経験医師の応援を受け、当該医師参画の下、概ね 3 例の膵島分離を実施するということが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。</p> <p><b>医療技術の有用性等；</b>          免疫抑制剤プロトコールに関しては谷川原先生のご判断にお任せいたします</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> <p>純粹に技術的要件の観点からは、臨床膵島移植経験施設にあつては了とすべきであり、臨床膵島移植未経験施設にあつても、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、概ね 3 例の膵島分離を実施するということが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。</p> <p>GCP 水準での臨床データの蓄積による適正な評価を経、一日も早い保険診療化に期待します。</p>	

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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>移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、過度の免疫抑制は被験者に重大な副作用をもたらさう。前回の「本研究における免疫抑制療法の根拠が明確でない」というコメントは、薬剤選択および用量の両者について指摘したものである。他の臓器移植・造血幹細胞移植の経験から、免疫抑制剤は画一的あるいは経験的な投薬を行うのではなく、個々の患者の拒絶反応・副作用・薬物血中濃度など客観的指標をモニタリングしつつ個別最適化することが鉄則とされている。これは用量ベースでさじ加減するよりは薬物血中濃度に基づいて投薬量を個別に調整する方がより安全で有効な投薬法であることが証明されているからである。膵島移植を今後普及・発展させるためには免疫抑制プロトコルの標準化は必須であり、且つ画一的な投薬法ではなく個々の患者の状態に応じて最適化する投薬法が確立されねばならない。</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>本研究の重要性は十分に認識しているが、高度医療の枠組みで実施するからには、将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに、被験者に対する高度の安全性が保証されねばならない。</p> <p>本研究においては、単に欧米を追従するのではなく、移植膵島への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索をも含める必要があるのではないか。</p> <p>移植膵島の機能維持を優先するあまり過剰免疫抑制に陥る懸念がある。長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については、定期的に薬物血中濃度をモニタリングすることが被験者の安全性を担保するために必須である。MMFの血中濃度測定は技術的に難しいことではなく、他の移植領域で有効且つ安全な目標濃度が設定されているため、被験者保護の観点から追加すべきと考える。</p>	

【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。）		
訂正された説明・同意文書で異存ありません。		
（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。）		

【プロトコルの評価】 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。）		
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>第12回高度医療評価会議時の指摘内容に対しご対応いただきましたので、前回「不適」とした項目のいずれについても「適」と判断いたします。</p> <p>ただし、本申請に係わる医療技術については各施設の倫理審査委員会における承認を得ている旨申請書に記載されていますが、臨床試験実施計画書改訂に関して本臨床試験が開始される前に改めて各施設での倫理審査委員会の承認を得ていただくことを前提としたうえでの判断です。</p> <p>なお、臨床試験実施計画は当該研究に関与する研究者間での peer review/critical review を経て、各施設での倫理審査委員会での承認を得るべきもので、本来であれば、計画に関する科学性・倫理性の担保は研究者並びに各参加施設の責任において主体的に、かつ、自律的になされるべきものであらうと考えます。</p>		

(最終的に実施計画書を fix するまでに検討していただきたい事項)

- ・ 本研究では「臨床研究適格基準を満たした待機患者を本臨床研究へ登録(臨床試験実施計画書 p27)」することになっており、この待機患者としての登録を行い、その後、ドナー発生後に「腓島移植実施連絡票」をデータセンターに送付することになっています(同 p30)。これら 2 つの登録手続きを便宜上一次登録と二次登録と呼ぶことにすると、適格性の確認とその情報の記録は一次登録時のみとなっています。一次登録と二次登録との間にはタイムラグがあるはずですが、もしそうであれば二次登録時の適格性の確認方法を明らかにしておくべきと考えます(それを CRF で記録すべきかどうかは別途決めていただく必要があります)。
- ・ 臨床試験実施計画書・CRF 共に、研究者自身による再 review・研究者自身による CRF への記入テストを行われることを強くお勧めします(混乱を招く可能性があるミスが残っています)。
- ・ 臨床試験実施計画書の表紙等、判りやすいところにバージョン・改訂履歴が記されていませんが、(このような書類を用いると通常は)各施設の倫理審査委員会での審査の実務に不都合を生じさせるので、明記された方が良いと考えます。

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20例		予定試験期間	4年3カ月
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。)				
以下の2点について対応がなされることを条件とし、条件付き適と判断する。				
① 臨床腓島移植未経験施設では、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、3例の腓島分離を実施すること				
② 将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに被験者に対する高度の安全性が保証されることが重要であるため、移植腓島への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索に努めると共に、長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については定期的に薬物血中濃度をモニタリングするよう定めること				
コメント欄(不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)				



## 高度医療 評価表(番号 018)

評価委員 主担当: 柴田

副担当: 猿田 副担当: 田島 技術委員: 松山 谷川原

高度医療の名称	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

## 【実施体制の評価】 評価者: 猿田

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。) この技術は膵島移植研究会として、これまで検討されてきた医療技術であり、申請は、現在、この研究会の責任者が所属する福島医科大学から出されています。画期的技術で非常に効果的な治療です。問題点は膵島組織の分離のところだけです。	

## 【実施体制の評価】 評価者: 松山

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 checked="" 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。)	
実施責任医師の体制; 分離した膵島を移植する際に、放射線科医師の協力を得るのであれば、当該放射線科医師を実施者に加え、当該手技の責任を明確とすることをお勧めする。	
実施医療機関の体制; 膵島分離・移植の経験を有しない施設にあっては、膵島を分離することが可能か不明である。公知情報を忖度するに、膵臓の procurement 後の保存状況、膵島の分離における純度と回収率は実施者の手技に依存する。この点を勘案し、既実施経験保有施設のみの許可とし、膵島分離・移植の経験を有しない施設にあっては概ね 3 例の膵島分離・移植を臨床研究下にて実施、分離膵島の純度、工程管理状	

況、被移植症例のデータ等を勘案したうえで実施可能水準に達したと判断された場合に第3項先進医療として再申請されたい。

医療技術の有用性等：膵島移植は、1974年に世界で初めて実施され、我が国では2003年国立千葉東病院の剣持らが先陣を切って以来、京都大学など複数の施設で臨床研究として実施されてきた。貼付の学術論文などを見る限り、現状で1型糖尿病患者にとっては究極の治療法であるといえ、有害事象報告を勘案しても有用性は高く、推進すべき医療技術であると認識する。膵臓移植と比較し、免疫抑制剤の用量を減じることが可能で、本申請においてもエドモントン・プロトコールよりも長期予後を改善させうる免疫抑制剤プロトコールの使用を試みている。免疫抑制剤プロトコールの明確化がなされればより望ましい。

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。)

実施医療機関の体制：膵島分離・移植の経験を有しない施設を除外して再度申請が望ましい。

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

医療技術の有用性等：膵島移植は1型糖尿病患者に対する有用性が高く推進を期待する医療技術である。移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、免疫抑制薬の組合せと用法・用量の設定については臨床的エビデンスに基づくべきである。これまで国内外で実施された膵島移植においてエドモントン・プロトコール(抗CD-25モノクローナル抗体、シロリムス、タクロリムス)に基づく免疫抑制療法は最も実績があり、相応の成績が得られている。申請者が示した引用文献のうち主要な論文(Ryan et al. Diabetes 2005, Shapiro et al. New Engl J Med 2006, Okitsu et al. Transplant Proc 2005, Saito et al. Transplant Proc 2005, Noguchi et al. Am J Transplant 2006)はエドモントン・プロトコールを用いたものである。しかしながら本研究では、サイモグロブリン、バシリキシマブ、エタネルセプト、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、タクロリムスまたはシクロスポリンという独自の免疫抑制療法を計画しているが、それら薬剤の選択、組合せ、至適用量に関する設定根拠が示されていない。

申請者の添付した文献②-1は免疫抑制療法の詳細が不明であり、文献②-3は6症例に対してサイモグロブリン、エタネルセプト、シクロスポリン、エベロリムス、ミコフェノール酸モフェチルを用いておりプロトコールが異なる。

本研究で計画している免疫抑制療法の薬剤選択、組合せ、至適用量に関する合理的な設定根拠を明示されたい。

エドモントン・プロトコールにおいてはシロリムス、タクロリムスの目標血中濃度が示されているが、シロリムスをMMFに置き換えた申請者の新プロトコールで、設定したカルシニユーリン阻害剤の目標濃度が妥当であるという根拠を提示されたい。

シロリムスに代えてMMFを使う場合、MMFの用量設定のための目標濃度について見解を提示されたい。

移植隣島への拒絶反応発現のモニタリングが免疫抑制剤の個別用量調節の鍵となるが、いかなる方法で個々のレシピエントに対して至適な用量を個別調節するのか明示されたい。

申請様式第3号高度医療の実施計画には、「医薬品は直接製造会社より購入する」とあるが、患者への説明文書には「免疫抑制薬の費用は原則として本臨床試験実施期間中（初回隣島移植から2年3ヶ月間）は製薬会社負担で行います」とある。どちらが正しいのか？ 後者の場合、高度医療負担金に薬剤費は含まれていないのか。

実施計画書31頁「付録1 免疫抑制療法および抗炎症療法」を参照」と記載があるが、付録1は添付されていない。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

すでに国内外で相応の実績のあるエドモントン・プロトコールであれば、高度医療としての実施は適と判断する。しかしながら、未だ臨床評価結果が出ていない新しい投薬法は有効性と安全性が未知であることから、保険併用の高度医療ではなく、まずは純然たる臨床研究として実施することが望ましい。

【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 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。）

- 臨床試験に参加することによって得られる利益の内容の記述が抽象的で不明確なので、既実施の18症例の結果について、より具体的に説明すべきである。
- 副作用の説明が甘く実態を正確に表していないので、厳しい内容についても正しく記述する必要がある。
- 費用についての説明が分かりにくく、費用負担内訳表の中で、被保険者負担の一部負担金の部分のみ色付けすると、その額のみが患者負担であるとの誤解も与えかねないので、少なくとも本文中に臨床試験期間中の患者負担額が最大で14,105,645円（福島県立医科大学の場合）となり、その後も移植の効果を持続させるには免疫抑制剤等の患者費用負担が続くことを明記すべきである。
- 臨床試験により起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについての記述が無い。

○ 担当医師の問い合わせ連絡先の記載が不十分で連絡が付くかどうか疑問視される上、患者相談等の対応が整備されていない。  
 (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄:(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)  
 上記問題点を総て修正すれば適としてよい。

【プロトコールの評価】 評価者: 柴田 \_\_\_\_\_

6. 期待される適応症、効能及び効果	適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	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

コメント欄:(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

【総論】

本臨床試験プロトコールの骨子については許容できるものと考えますが、「10. 有効性及び安全性の評価方法」「11. モニタリング体制及び実施方法」等については臨床試験実施前に改善を要する問題点が散見されます。データ収集方法・解析方法が十分に詰められておらず、臨床試験運営や結果の解析が困難となる可能性が大であることから、改めてデータセンター並びに生物統計学専門家と相談をした上で別途記す問題点について修正が必要と考えます。

本申請を「不適」とするためではなく「適」として実施していただくために何が必要かという観点から、また、新しい治療法を開発するために熱意をもって本申請に関わられている先生方に対して敬意をいただくからこそ、敢えて厳しくコメントさせていただきます。

【重大な問題点】

現在の臨床試験実施計画書(2009年2月版、以下同)の規定・データの集め方では、本試験の主要エンドポイントは集計不可能である(「初回移植から1年後にHbA1c<7.0%であり、かつ重症低血糖発作が消失する(初回移植後90日から移植後365日にかけて)」に該当する被験者割合を算出できない)。また、現時点で、臨床試験実施計画書の「15.1.症例報告書の様式」とCRFとの間で、項目の軽微な差違にとどまらずCRF体裁そのものが異なっており、CRF回収等のロジスティクスにも影響を与える。すなわち、本臨床試験の運営、結果の解析が実質的に困難となる可能性が高い。

このような状況が生じたのは、臨床試験実施計画書作成にあたって、データセンター

や生物統計学専門家を交えた検討が十分になされていないためではないか、との懸念をいだかざるを得ない。また、臨床試験実施計画書「19.プロトコルの改訂」に「試験開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコル委員の承認を得て改訂を行い、所属する医療機関の臨床研究審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する。」(中略)「改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を臨床研究責任医師、臨床研究分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。」とされているが、本試験実施中に現状と同様の問題を生じさせる原因となるため、このような規定はすべきでない。プロトコル作成時・改訂前には必ずデータセンター並びに生物統計学専門家との調整を行うべきである。

改めてデータセンター・生物統計学専門家と相談した上で臨床試験実施計画書を改訂していただきたい。

実施条件欄: (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

#### 【その他の問題点】

##### <再移植、再々移植の対象について>

- ・ 本試験で用いられるプロトコル治療の対象となるのがどのような患者であるのかは、適格基準・除外基準で定められるが、再移植、再々移植の対象がどのような患者であるのかは現在の臨床試験実施計画書では特定されていない。再移植、再々移植を実施するための患者要件を明らかにするべきである。
  - 対象を明確にしなければ、そのような患者に対する現状での(本プロトコル治療以外の)最適な治療は何か明らかにならない。現状での最適な治療が何か明らかにならなければ、そのような患者さんたちにおける既存治療の問題点やunmet medical needs が何であるかが明確にならない。既存治療の問題点やunmet medical needs が明らかにならなければ、当該要件を満たす患者に対して本プロトコル治療を実施することのリスク・ベネフィット評価が出来ず、また、本プロトコル治療の良さを評価するための臨床試験デザインやエンドポイントの選択、達成すべきハードルの高さ等の設定が出来ない。
  - なお、申請書と臨床試験実施計画書・CRF との間で除外基準の記載に齟齬がある。修正されたい。

##### <主要エンドポイントについて>

- ・ 現在の臨床試験実施計画書の規定では主要エンドポイントの解析は不可能である。また、適格例の定義、再移植・再々移植例の取扱い、想定されていない転帰をとられた患者さんがいた場合の対応等が不明瞭であり、集計対象自体が曖昧である。これらの問題点を修正する必要がある。
- ・ 申請書「7-2.予定の試験期間及び症例数」に閾値割合40%、期待割合70%とされているが、この設定根拠を明らかにすべきである。
  - 臨床試験実施計画書を読む限りでは、本臨床試験の結果、仮に仮説が証明できなかった場合にどのような意思決定を行うのか・どのような対応を行うのかについて十分に検討されていないように思われる。この点については事前に検討

しておくことが重要である。

#### <その他のエンドポイントについて>

- ・ 重症低血糖発作が関係するエンドポイント、インスリン離脱が関連するエンドポイント、再移植・再々移植を受けた患者の割合は、主要エンドポイントと同様に現状の規定では解析が不可能である。臨床試験実施計画書の内容(及びCRF)を適切に修正する必要がある。なお、修正にあたっては、集計対象となる被験者が明確に特定できるように記載されたい。
  - 現在の規定・CRF 等では、条件を満たす重症低血糖発作が規定された期間内に起きたか否かを特定することが出来ない、インスリン離脱が達成されたか否かを特定できない・いつの時点での評価であるかが特定されていない、個々の被験者で再移植・再々移植が行われなかったのか解析時点でCRFの回収が遅れているだけなのかの区別が出来ない、等といった問題点がある。

#### <プロトコール治療について>

- ・ 免疫抑制剤の使用法も含め、本プロトコール治療選択の根拠、現時点で考えられる選択肢の中で最適化されたものであることについて明らかにする必要がある。
  - 本項の内容は、上述の対象患者における既存治療の問題点や unmet medical needs を明確にすることと関係している。
- ・ 免疫抑制剤として使用する7 薬剤のうち6 剤は適応外使用とはいえ移植に関連する効能・効果に関して薬事法上の承認を得ているが、エタネルセプトは薬事法上の承認があるのは関節リウマチのみである。エタネルセプトを本臨床試験で用いることの妥当性について臨床試験実施計画書内では十分に説明されていないことから、この点について十分な検討が必要であり、さらに、本剤に関しては将来の薬事法上の適応拡大の可能性があるのか否かについても検討が必要と考える(なお、同意説明文書、臨床試験実施計画書で、一般名:エンブレル、商品名:エタネルセプトと記されているが、逆である)。
- ・ エタネルセプトは他剤に比べて移植領域での使用経験は少ない一方、関節リウマチを対象とした使用において重篤な感染症が発生するリスクが報告されていること、抗TNF 製剤を投与されたB 型肝炎ウイルスキャリアの方において(多くの場合他の免疫抑制作用を持つ薬剤併用時に)B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているようであること、など、安全性の観点から慎重になるべき状況にあるとも考えられる。これらを踏まえても本プロトコール治療に含めることが妥当であることについて、説明が必要と考える。
- ・ 免疫抑制剤の費用負担に関して、申請書・臨床試験実施計画書の記載と同意説明文書の記載との間に齟齬がある。後者では製薬会社負担と記されていることから、訂正を要する。

#### <臨床試験の実施方法等について>

- ・ 臨床試験実施計画書「5.3 臨床研究候補者選定」「6.2 症例登録」によると、ドナー

が見いだされた後に本試験のデータセンターへ「症例登録票」を送付し登録を行うように読めるが、申請書「5.被験者の適格基準及び選定方法」「高度医療様式第6号治療の概要」によると、適格基準を満たした段階でドナー発生以前に登録を行うようにも読める。臨床試験の運営だけでなくICの取り方にも影響を与えることから、いずれであるのかを明確にする必要がある。

- ・ 臨床試験実施計画書「20.2.臨床研究の早期中止」に「中間解析により臨床研究治療の有効性における著しい劣性が確認された場合。」予定より早期に臨床研究を中止する場合があると規定されているが、「13.4.中間解析」には「有効性及び安全性に関する中間解析は実施しない。」とされている。「14.独立データモニタリング委員会」の項の内容も含め、整合性を取るべきである。場合によっては、現行の臨床試験実施計画書に規定されているCRFの体裁・データ回収方法では、独立データモニタリング委員会における議論に必要なデータが揃わないこともあり得るため、事前にデータセンター・生物統計学専門家も含めて十分な検討をしておく必要がある。
- ・ 症例報告書およびそれに準ずる書類の管理方法に関して、申請書「10.試験に係わる記録の取扱い及び管理・保存方法」に記載されている内容と、臨床試験実施計画書「17.4.個人情報の保護」に定められている管理方法とに齟齬がある。試験の根幹に係わる資料であることから混乱が生じないように訂正が必要である。併せて、連結可能匿名化を行うために施設内で付される被験者識別コード(CRF上は被験者識別番号とされている)は臨床研究責任医師および臨床研究分担医師が管理するとされているが、長期にわたる臨床試験であり情報の散逸等を防ぐための施設内での管理方法・責任の所在について臨床試験実施計画書内に明確に定めることを検討されたい。

#### <その他>

- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRFで、臨床研究中止理由の項目に「移植臓島の機能が消失した場合」、「併用禁止療法で規定されている治療を行った場合」があるが、これらを理由に追跡を中止してしまった場合、解析対象として残るのは良い成績であった被験者だけになり、そのような集団で見かけ上良い数値が得られたとしても、本プロトコル治療の有用性を示す根拠とはならない。このような場合に臨床研究中止とするのが妥当か、再検討されたい。なお、プロトコル治療中止理由を記録するCRF、臨床試験実施計画書p53～54に規定されている治療終了・中止時の「MAGE値、LI値、Clarke score、HYPO score、を算出(75日目はClarke scoreを除く)」を記録するCRFが無いようである。
- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRFで、臨床研究中止の理由の中に「登録後に不適格症例であることが判明した場合」という項目があるが、登録時に(ないしは治療を実施しよう判断した時点で)適格基準を満たしていたのであれば、そのような患者さんは将来本治療法を日常診療下で用いる際にも治療対象となる方であるはずであり、もしそうであるならば、そのような方も追跡を継続し情報を得るべきではないか。この点について再検討されたい。
- ・ 副作用について集計するとされているが、有害事象ベースのデータ収集のみで因果

関係についての情報が取られていない。CRF の修正が必要と考える。なお、有害事象について本試験の免疫抑制剤で頻発する副作用名をCRF 上にプレプリントしておく方が良いのではないかと考えられるため、検討されたい。

- ・ 申請書、同意説明文書等で本臨床試験が「治験」であるとの記載が散見されるが、これは明らかに間違いであるので訂正が必要である。

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	適 ・ <b>条件付き適</b> ※ ・ 不適		
予定症例数	20例	予定試験期間	4年3カ月
実施条件:(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)			
<p>本申請の技術は、これまでのデータを見る限り臨床的に有用な治療法になりうると期待されるが、現在の臨床試験実施計画のまま高度医療として臨床試験を実施した場合、本申請技術の有用性を十分に評価できずに逆に実用化の足枷になることが懸念される。そのため、各評価者からの指摘を踏まえた臨床試験実施計画の改訂を条件として、条件付き適と判断する。</p>			
コメント欄(不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)			

※審議の結果、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。



高度医療(番号 018)インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植

膵島移植は1型糖尿病患者に対する有用性が高く新規の医療技術として今後の発展を期待する。移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、過剰の免疫抑制は感染・発癌リスクを始め種々の副作用を伴うことから、免疫抑制薬の組合せと用法・用量の設定については臨床的エビデンスに基づくべきである。

これまで国内外で実施された膵島移植において、エドモントン・プロトコール(抗CD-25モノクローナル抗体、シロリムス、タクロリムス)に基づく免疫抑制療法は最も実績があり、相応の成績が得られている。申請者が示した引用文献のうち主要な論文(Ryan et al. Diabetes 2005, Shapiro et al. New Engl J Med 2006, Okitsu et al. Transplant Proc 2005, Saito et al. Transplant Proc 2005, Noguchi et al. Am J Transplant 2006)はエドモントン・プロトコールを用いたものである。

しかしながら本研究ではエドモントン・プロトコールとは異なり、サイモグロブリン(ATG)、バシリキシマブ、エタネルセプト、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、タクロリムスまたはシクロスポリンという独自の免疫抑制療法を計画しているが、それら薬剤の選択、組合せ、至適用量に関する設定根拠が示されていない。申請者の添付した文献②-1は調査報告であるため免疫抑制療法の詳細が不明であり、文献②-3はわずか6症例に対してサイモグロブリン、エタネルセプト、シクロスポリン、エベロリムス、MMFを用いたものであるがこれともプロトコールが異なる。申請者は米国で現在実施中の臨床試験(CIT-06 および CIT-07)に準拠したとのことであるが、膵島移植のCIT-07試験ではATGまたは抗CD-25モノクローナル抗体 daclizumab、シロリムス、低用量タクロリムス、エタネルセプトであり、腎移植後膵島移植を対象とするCIT-06試験ではATGまたはdaclizumab、エタネルセプトを既に投与しているカルシニューリン阻害剤に上乘せするものであり、本研究ではシロリムスをMMFに置き換えた点で異なる。ATG およびエタネルセプトが追加されたCIT-06 および CIT-07の免疫抑制療法がエドモントン・プロトコールに比べ、果たして有効且つ安全であるかは、これらの試験結果を待たないと判断できない。さらに、mTOR 阻害剤シロリムスを核酸代謝拮抗剤MMFに置き換えた根拠、並びにMMFの用量設定根拠も不明である。

したがって、本研究で計画している免疫抑制療法の薬剤選択、組合せ、至適用量に関する合理的な設定根拠を明示されたい。

合理的根拠がない場合、現時点で最も臨床的エビデンスが蓄積され、有効性と安全性が確認されているエドモントン・プロトコールを用いることが倫理的に妥当であると判断する。

さらに、エドモントン・プロトコールにおいてはシロリムス、タクロリムスの目標血中濃度が示されているが、シロリムスをMMFに置き換えた申請者の新プロトコールで、設定したカルシニューリン阻害剤の目標濃度が妥当であるという根拠を提示されたい。

また、シロリムスに代えてMMFを使う場合、MMFの用量設定のための目標濃度について見解を提示されたい。

移植膵島への拒絶反応発現のモニタリングが免疫抑制剤の個別用量調節の鍵となるが、

いかなる方法で個々のレシピエントの状態に対応して至適な用量を個別調節するのかを明示されたい。

申請様式第3号高度医療の実施計画には、「医薬品は直接製造会社より購入する」とあるが、患者への説明文書には「免疫抑制薬の費用は原則として本臨床試験実施期間中（初回臍島移植から2年3ヶ月間）は製薬会社負担で行います」とある。どちらが正しいのか？ 後者の場合、高度医療負担金に薬剤費は含まれていないのか。

実施計画書31頁「付録1 免疫抑制療法および抗炎症療法」を参照」と記載があるが、付録1は添付されていない。

以上。

意見書(今回審議される新規申請案件及び試験計画変更技術4件の共通意見)

構成員: 関原健夫

いずれの案件も治療が難しい患者には朗報で、実施責任者やチームの医師達も治療実施に積極的になるのは当然です。一方患者にとっても治療効果が高いために、前向きに参加するはずですが、リスクや代替治療、この新治療を受けなかった場合との比較、コスト等を正しく理解することは患者には困難で、結局医師達の説明如何です。これは高度医療の宿命で、患者が医師を信頼して一緒に新治療に挑戦するしかないのでしょうか。

「インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植」についてコメントします。

○ I 型糖尿病の膵頭移植の症例は少なく、コストも治療の性格上 1,500 万円前後と高価である。患者に対する明確なコストと効果説明が必要。また少ない症例を 6 件の医療機関に分散して実施するのは妥当か、この種の高度医療は治験も含め医療機関の特化が必要ではないか。

平成 21 年 12 月 7 日

新規申請技術の評価結果

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	医薬品・医療機器情報	実施又は調整医療機関	審査担当構成員				総評
						主担当	副担当	副担当	技術委員	
020	再発卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌に対する標準化学療法とベバシズマブの併用療法およびベバシズマブ単独の維持療法	上皮性卵巣癌 原発性腹膜癌 卵管癌	適応外 医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベバシズマブ（製品名：アバスチン） 中外ロシュ株式会社</li> </ul>	埼玉医科大学 国際医療センター	柴田	村上	田島		適
021	上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対するパクリタキセル毎週静脈内投与併用カルボプラチン3週毎腹腔内投与	上皮性卵巣癌 原発性腹膜癌 卵管癌	適応外 医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>パクリタキセル（製品名：パクリタキセル注「NK」・パクリタキセル注「サワイ」） 日本化薬株式会社・沢井製薬株式会社</li> <li>カルボプラチン（製品名：パラプラチン注射液・カルボプラチン点滴静注液「サンド」） ブリストル・マイヤーズ株式会社・サンド株式会社</li> </ul>	埼玉医科大学 国際医療センター	柴田	村上	田島		適
019	高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法（BOAI）、および、放射線照射による集学的膀胱癌治療	75歳以上の高齢者、あるいは腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例	適応外 医薬品  適応外 医療機器	<ul style="list-style-type: none"> <li>シスプラチン（製品名：ランダ） 日本化薬株式会社</li> <li>中空糸型透析器（製品名：旭ホローファイバー人工腎臓APS） 旭化成クラレメディカル株式会社</li> </ul>	大阪医科大学 附属病院	山本	山口	佐藤	出口	条件付き適

## 高度医療 評価表 (番号 020 )

評価委員 主担当：柴田  
副担当：村上                      副担当：田島

高度医療の名称	再発卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌に対する標準化学療法とベバシズマブの併用療法およびベバシズマブ単独の維持療法
申請医療機関の名称	埼玉医科大学国際医療センター
医療技術の概要	現在標準化学療法とされている、パクリタキセル、カルボプラチンにベバシズマブを併用。さらに、維持療法として投与することによって、難治性疾患の予後を改善しようとするものである。また同時に、再発卵巣癌に対する手術適応の意義を明らかにすることも目的としている。

### 【実施体制の評価】 評価者：村上

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。）  再発卵巣癌等に対する化学療法の選択肢が増えるだけでなく予後改善が期待できる。  なお、申請医療機関以外の施設を増やす場合には、医療機関内にベバシズマブの投与経験のある医師が居ることを求める。</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>	

### 【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）  ○日本語訳付の英語で書かれた説明文書とその補足のための説明・同意文書をセットで患者に交付すること。  ○患者相談等の対応は整備されている（但し、試験責任医師と患者さま対応窓口の欄が総て埋められることが条件）。</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>	

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。)

【プロトコールの評価】 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。)

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。)

- ・ 申請書 2-2「承認に関する情報」に関して、別の適応で薬剤そのものに対する FDA からの承認はあるものの、再発卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌といった適応に対する FDA からの承認は無く、米国・欧州・日本とも、薬事上は同様の状況にあるとも言えます(NCCN Drugs & Biologics Compendium には ovarian cancer に関する言及はあるようです)。新たな治療法確立を目指すために国際共同臨床試験に参画することは、本適応に対する開発着手ラグを回避するという面からも意義があると考えます。
- ・ その他、臨床試験実施計画は十分な検討を行った上で作成されていると見受けられますので、特段のコメントはありません。
- ・ 申請書 7-2「予定の試験期間及び症例数」に、50 症例の登録を目標とすると書いてありますが、これは「カルボプラチン+パクリタキセル併用」群と「カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ併用・ベバシズマブ維持療法」群の両方を合算した人数であり、高度医療としては半数の 25 例となるので、混乱を避けるためその旨記載を修正する方が良いと考えます。
- ・ 試験期間は登録 2 年、追跡約 1.5 年と見込まれていますが、ベバシズマブ維持療法期間は患者毎に異なります。すなわち、本試験は試験治療終了後に予後の追跡のみを行う試験と異なることから、高度医療としての実施期間をどこまでと設定するか、制度面での整理が必要ではないでしょうか。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	50 例 （標準化学療法群、ペバシズマブ 併用・維持療法群の合計として）	予定試験期間	3.5 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。）				

## 高度医療 評価表 (番号 021)

評価委員 主担当：柴田  
副担当：村上                      副担当：田島

高度医療の名称	上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する パクリタキセル毎週静脈内投与併用カルボプラチン3週毎 腹腔内投与
申請医療機関の名称	埼玉医科大学国際医療センター
医療技術の概要	パクリタキセル毎週投与を併用したカルボプラチンの静注 投与を IP 投与に変更することによって予後が改善される かどうかを検証する試験。

【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適    .   不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適    .   不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適    .   不適
<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>上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する標準治療の用法・用量変更で予後改善が期待できる。</p> <p>本申請で計画されている Weekly パクリタキセル静脈内投与とカルボプラチン腹腔内投与の併用療法に関しては、第Ⅲ相試験に移行させる前に第Ⅱ相試験の結果を厳格に評価する必要あり。</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>	



【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>○利益相反について具体的説明が無い。</p> <p>○費用負担の説明ぶりが分かりにくい。</p> <p>○患者相談等の対応は整備されている（但し、試験責任医師と「患者さま担当」の欄が総て埋められることが条件）。</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>○利益相反について審査が行われることを説明するだけでは不十分で、具体的に利益相反を有する者がいるか否か、いる場合はどのような内容かを記載する。</p> <p>○費用負担について、薬剤の無償提供の項目を別途設けて2箇所説明しているが、両者を1項目に纏め、点滴静脈内投与と腹腔内投与の2つの場合に分けて、それぞれについて費用の内訳を説明する。</p> <p>→事務局より修正が依頼され、適切に修正されたので4. 同意に係る手続き同意文書、についても「適」とする。</p>	

【プロトコールの評価】 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
<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>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> <ul style="list-style-type: none"> <li>期待される適応症、効能及び効果に関して、申請書 2-2「承認に関する情報」に記されている内容をまとめると、</li> </ul>	

- カルボプラチン：日本・米・英・独ともに卵巣癌に対する適応が承認されているが腹腔内投与の承認はない。ただし、日本以外の米・英・独では一般臨床で腹腔内投与として用いることに制限はない。
- パクリタキセル：日本・米・蘭・仏・独・伊ともに卵巣癌に対する適応が承認されている。ただし、日本以外の米・蘭・仏・独・伊では一般診療において weekly 投与として用いることに制限はない。

となっており、薬事上の扱いは日本も欧米も同じ状況にあります（すなわち、巷で言われる、海外では承認されているが日本でのみ薬事法の承認を得ていないから薬が使えない…は、問題の原因を正しく捉えていない説明であるということです）。このような状況において、日本においてのみ企業に治験実施を求めることは非現実的であると思われるので、本臨床試験によって新しい治療法の根拠が確立するのであれば意義あることと考えます。

- ・ 第Ⅱ/Ⅲ相試験という臨床試験デザインを選択した経緯は臨床試験実施計画書 2.1.6(p14)に記されており問題ないと考えます。ただし、第Ⅱ相部分の feasibility の解析の方針については、効果安全性評価委員会での審議前に明らかにしておくことが望ましいと考えます（Feasibility の評価にあたって総合的に判断する旨の規定そのものは適切と考えますが、総合的とは言っても想定外に毒性が強かった場合 and/or 想定外に有効性が低かった場合には第Ⅲ相に移行しない、等といった方針は明確に出来るだろうと考えます）。
- ・ その他、臨床試験実施計画は十分な検討を行った上で作成されていると見受けられますので、特段のコメントはありません。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

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	各群 373 例（計 746 例）	予定試験期間	6 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。）				

## 高度医療 評価表 (番号 019 )

評価委員 主担当：山本  
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：出口

高度医療の名称	高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断+抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となるうえに、通常の静脈内投与に比較して、極めて高濃度の抗癌剤 (シスプラチン) を腫瘍部位に局所的に送達するため、放射線照射との相乗効果にあいまって非常に高い殺細胞効果が発現すること。また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して、膀胱灌流後の血液を透析膜を通して濾過することによって、人体にとって有害な非蛋白結合型シスプラチンの 95%以上が除去され、全身の副作用を殆どきたさず有効な治療効果を得ること、の 2 点を特徴とする膀胱温存治療である。

### 【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。)	
対象を 75 歳以上、あるいはクレアチニン 1.5mg 以上としているが、むしろ正常腎機能の患者を対象に、本法の有効性を検証すべきではないか。有効性が検証された後に、腎機能低下、高齢者などにおける安全性を検証する試験を行うのがよいのではないか。	
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：出口

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。）			
<p>有用な技術である。</p> <p>安全性についても重篤な有害事象は認められない。</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。）			

【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。）			
<p>説明文書・同意書は、必要な事項は網羅されている。</p> <p>問い合わせ先についても、泌尿器科教室のほか、病院医療相談部が上げられており、患者相談等の体制も適切と思われる。</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>			
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。）			

【プロトコールの評価】 評価者：山本

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療法の選択方法を患者の自由意志で決定する一方で、目標症例数が、試験群とコントロール群が1対1とされている。2つの治療法のモダリティが異質であるため、無作為化割付は困難が予想され、患者の意思に任せることについては受容するが、その場合1対1の比率には到底ならないことが予想される。そのため、症例数が試験群に大きく偏ることをあらかじめ仮定して、症例数設定等を行う必要がある。もしくは、単一群のオープン試験として、コントロールを他の研究やデータベースから引用するなどの工夫が必要と思われる（生物統計家の意見も必要）。</li> <li>・ 盲検化ができないため、有効性・安全性の評価の信頼性を担保するためには、評価担当者の独立性が重要である。現在の効果・安全性評価委員は、研究会組織や試験実施責任者・担当者が含まれており、独立性が保てない構造である。国際的に高い信頼を得るためにも評価メンバーの再考を求める。</li> </ul>	
<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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の指摘内容について修正すること。</li> <li>・（整備事項）</li> </ul> <p>「試験実施要綱」の付録1から12（各種報告書類）に、患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢等の個人情報記載欄がある。個人情報保護の観点から、これらの情報はマスキングされるべきであり、症例登録後は個々の症例に関する情報は登録番号のみで管理されることが望ましい。</p>	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	110例		予定試験期間	4年
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の指摘および委員会の議論で生じた指摘について修正すること。</li> </ul>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有用な技術と思われるため、体制を適切に整備して実施していただきたい。</li> </ul>				

本日の会議を欠席させていただきますため、以下の審査（倫理的観点から）の結果を書面で提出させていただきます。

1. 名称および申請者：高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療（大阪医科大学附属病院）

2. 評価結果およびコメント

同意に係る手続き、同意文書 適

同意文書は、比較的わかりやすくできていると考えた。説明すべき事項（丸数字など\*）も網羅されている。

\* ただし、最終的な説明文書では、丸数字は削除されるものと理解した。

補償内容 適

抗がん剤を用いる臨床研究であり、また、患者にメリットがあることも考えると、健康被害に対して金銭補償を行わないことはやむを得ないとする。なお、健康被害に対しては速やかに適切な治療がなされるものと理解した。

また、問い合わせ先についても、泌尿器科教室のほか、病院医療相談部が上げられており、患者相談等の体制も適切と思われる。

以上です。ご審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

## 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を 評価する際の観点について

平成 21 年 9 月 30 日  
第 11 回高度医療評価会議

高度医療評価会議において、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際には、原則として以下のすべての要件を満たされていることが必要であることとする。

- I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の評価する際に特に必要とする要件
  1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
  2. 関係する法令又は指針(GOPもしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその 1 症例ごとの十分な検討がなされていること。
  3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。)が提出されていること。
  
- II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件ではあるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術については特に厳密に考慮されるべき要件
  4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコール)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
  5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。
  
- III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求められる要件
  6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
  7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。

## 高度医療評価制度の概要

### 1 趣旨

医学医療の高度化やこれらの医療技術を受けたいという患者のニーズ等に対応するため、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を、一定の要件の下に、「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることが目的

### 2 対象となる医療技術

- (1) 薬事法上の承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術

### 3 高度医療を実施する医療機関の体制に係る要件

- (1) 特定機能病院又は高度医療を実施するにあたり緊急時の対応、医療安全対策に必要な体制等を有する医療機関
- (2) 臨床研究に関する倫理指針などに適合した研究実施体制
- (3) 使用する医薬品・医療機器に関し、適切な入手方法・管理体制 等

### 4 高度医療の技術内容に係る要件

- (1) 安全性及び有効性の確保が期待できる科学的な根拠を有する医療技術(国内外の使用実績や有用性を示す文献等)
- (2) 臨床研究に関する倫理指針などへの適合
- (3) 患者及び家族への説明と同意等の倫理的な観点からの要件
- (4) 試験記録の管理体制など科学的評価可能なデータ収集に係る要件 等

### 5 申請手続き等

- (1) 医政局長の主催する「高度医療評価会議」にて評価
- (2) 医政局研究開発振興課が窓口(保険併用については、保険局医療課と連携)

### 6 高度医療を実施する医療機関の責務

- (1) 実績の公表及び報告
- (2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告 等

### 7 実施後の評価等

実施状況の報告や試験計画の終了時等に確認・評価



## 第3項先進医療技術及び医療機関一覧

○平成22年1月1日現在

第3項先進医療技術 17種類、172件

番号	高度医療技術名	都道府県	実施している医療機関の名称
1	内視鏡下頸部良性腫瘍摘出術(頸部良性腫瘍に係るものに限る。)	福岡県	九州大学病院
		岡山県	岡山大学病院
		岩手県	岩手医科大学附属病院
		栃木県	自治医科大学附属病院
		東京都	日本医科大学付属病院
		長崎県	長崎大学医学部附属病院
2	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の遺伝子診断	第2項先進医療(項番98)へ移行されたため、削除。	
3	腫瘍性骨病変に伴う骨脆弱性病変に対する経皮的骨形成術(転移性脊椎骨腫瘍による脊椎骨折又は難治性疼痛を伴う椎体圧迫骨折若しくは臼蓋骨折に係るものに限る。)	石川県	金沢大学医学部附属病院
		大阪府	関西医科大学附属 枚方病院
		群馬県	群馬大学医学部附属病院
		三重県	三重大学医学部附属病院
		東京都	聖路加国際病院
		神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院
		神奈川県	昭和大学横浜市北部病院
		福岡県	九州大学病院
		鹿児島県	鹿児島大学病院
		愛知県	愛知県がんセンター 中央病院
		石川県	石川県立中央病院
		茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
		岩手県	岩手医科大学附属病院
		大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
		岡山県	岡山大学病院
		東京都	癌研有明病院
		京都府	京都第一赤十字病院
		高知県	高知医療センター
		東京都	国立がんセンター 中央病院
		愛媛県	四国がんセンター
静岡県	静岡がんセンター		

		長野県	信州大学医学部附属病院
		北海道	手稲溪仁会病院
		栃木県	栃木県立がんセンター
		奈良県	奈良県立医科大学附属病院
		新潟県	新潟県立がんセンター 新潟病院
		北海道	旭川厚生病院
		沖縄県	琉球大学医学部附属病院
		徳島県	徳島赤十字病院
		滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院
		兵庫県	神戸大学医学部附属病院
		宮崎県	宮崎大学医学部附属病院
		広島県	中国労災病院
		東京都	国際医療センター戸山病院
		福岡県	福岡大学病院
		宮城県	国立病院機構仙台医療センター
4	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索	第2項先進医療(項番99)へ移行されたため、削除。	
	乳がんにおけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索	第2項先進医療(項番96、項番97)へ移行されたため、削除。	
5	カフェイン併用化学療法(骨肉腫、悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫又は明細胞肉腫その他の骨軟部悪性腫瘍に係るものに限る。)	石川県	金沢大学附属病院
		大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
		福島県	福島県立医科大学附属病院
		宮崎県	宮崎大学医学部附属病院
		愛媛県	愛媛大学医学部附属病院
		大阪府	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
6	胎児尿路・羊水腔シャント術(プルーン・ベリー症候群その他の胎児閉塞性尿路疾患に係るものに限る。)	大阪府	国立循環器病センター
		茨城県	筑波大学附属病院
		東京都	国立成育医療センター
7	筋過緊張に対するmuscle afferent block(MAB)治療(ジストニア、痙性麻痺その他の局所の筋過緊張を呈する病態に係るものに限る。)	徳島県	徳島大学病院
8	胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法(肺がん(従来の外科的治療法の実施が困難なもの又は外科的治療法の実施によ	岡山県	岡山大学病院
		京都府	京都府立医科大学附属病院
		三重県	三重大学医学部附属病院

り根治性が期待できないものに限る。))	東京都	国立がんセンター 中央病院	
	愛知県	愛知県がんセンター 中央病院	
	石川県	石川県立中央病院	
	茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター	
	岩手県	岩手医科大学附属病院	
	大阪府	大阪市立大学医学部附属病院	
	石川県	金沢大学医学部附属病院	
	大阪府	関西医科大学附属 枚方病院	
	東京都	癌研有明病院	
	京都府	京都第一赤十字病院	
	熊本県	熊本大学医学部附属病院	
	群馬県	群馬大学医学部附属病院	
	愛媛県	四国がんセンター	
	北海道	手稲溪仁会病院	
	栃木県	栃木県立がんセンター	
	沖縄県	敬愛会 中頭病院	
	奈良県	奈良県立医科大学附属病院	
	埼玉県	防衛医科大学校病院	
	北海道	旭川厚生病院	
	北海道	北海道大学病院	
	沖縄県	琉球大学医学部附属病院	
	神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院	
	兵庫県	兵庫県立がんセンター	
	福岡県	福岡大学病院	
	胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法 (乳がん(従来の外科的治療法の実施が 困難なもの又は外科的治療法の実施によ り根治性が期待できないものに限る。))	東京都	国立がんセンター 中央病院
		愛媛県	国立病院機構四国がんセンター
		千葉県	千葉県がんセンター
		群馬県	群馬県立がんセンター
		大阪府	国立病院機構大阪医療センター
		埼玉県	防衛医科大学校病院
	9 腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法 (腎悪性腫瘍(従来の外科的治療法の実 施が困難なもの又は外科的治療法の実施 により根治性が期待できないものに限	岡山県	岡山大学病院
		京都府	京都府立医科大学附属病院
	三重県	三重大学医学部附属病院	
	愛知県	愛知県がんセンター 中央病院	

る。)	茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
	岩手県	岩手医科大学附属病院
	大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
	石川県	金沢大学医学部附属病院
	大阪府	関西医科大学附属 枚方病院
	東京都	癌研有明病院
	京都府	京都第一赤十字病院
	熊本県	熊本大学医学部附属病院
	群馬県	群馬大学医学部附属病院
	東京都	国立がんセンター 中央病院
	沖縄県	敬愛会 中頭病院
	栃木県	栃木県立がんセンター
	北海道	旭川厚生病院
	北海道	北海道大学病院
	埼玉県	防衛医科大学校病院
	10	内視鏡下甲状腺がん手術(手術の実施後、予後の良い甲状腺乳頭がんに係るものに限る。)
11	骨腫瘍のCT透視ガイド下経皮的ラジオ波焼灼療法(転移性骨腫瘍で既存の治療法により制御不良なものに限る。)	東京都 国立がんセンター 中央病院
	群馬県 群馬大学医学部附属病院	
	大阪府 大阪大学医学部附属病院	
	三重県 三重大学医学部附属病院	
	北海道 旭川厚生病院	
	岩手県 岩手医科大学附属病院	
	栃木県 栃木県立がんセンター	
	茨城県 茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター	
	神奈川県 聖マリアンナ医科大学病院	
	京都府 京都第一赤十字病院	
	大阪府 関西医科大学附属 枚方病院	
	大阪府 大阪市立大学医学部附属病院	
	岡山県 岡山大学病院	
	沖縄県 琉球大学医学部附属病院	
	北海道 手稲溪仁会病院	
	埼玉県 防衛医科大学校病院	

		東京都	癌研有明病院	
		静岡県	静岡がんセンター	
		愛知県	愛知県がんセンター 中央病院	
		石川県	金沢大学医学部附属病院	
		奈良県	奈良県立医科大学附属病院	
		愛媛県	四国がんセンター	
		高知県	高知医療センター	
		福岡県	福岡大学病院	
		沖縄県	敬愛会 中頭病院	
骨腫瘍のCT透視ガイド下経皮的ラジオ波焼灼療法(類骨腫(診断の確実なものに限る。)に係るものに限る。)		群馬県	群馬大学医学部附属病院	
		大阪府	大阪大学医学部附属病院	
		岩手県	岩手医科大学附属病院	
		栃木県	栃木県立がんセンター	
		茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター	
		神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院	
		京都府	京都第一赤十字病院	
		大阪府	関西医科大学附属枚方病院	
		大阪府	大阪市立大学医学部附属病院	
		岡山県	岡山大学病院	
		沖縄県	琉球大学医学部附属病院	
	12	下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法(一次性下肢静脈瘤に係るものに限る。)	高知県	高知大学医学部附属病院
			千葉県	社団三記東鳳 新東京病院
13	胎児胸腔・羊水腔シャントチューブ留置術(特発性又は既知の胎児先天性感染による胸水を主たる徴候とする非免疫性胎児水腫症(NIHF)例であって、胸腔穿刺後一週間以降に胸水の再貯留が認められるもの(妊娠二十週から三十四週未満に限る。)に係るものに限る。)	東京都	国立成育医療センター	
		茨城県	筑波大学附属病院	
		神奈川県	神奈川県立こども医療センター	
		大阪府	国立循環器病センター	
		静岡県	聖隷浜松病院	
		山口県	山口大学医学部附属病院	
		岐阜県	長良医療センター	
14	早期胃がんに対する腹腔鏡下センチネルリンパ節検索	東京都	慶應義塾大学病院	
		三重県	三重大学医学部附属病院	
		福島県	福島県立医科大学附属病院	
		石川県	石川県立中央病院	

		岩手県	岩手医科大学附属病院
		鹿児島県	鹿児島大学病院
		石川県	金沢大学附属病院
		埼玉県	埼玉社会保険病院
		千葉県	千葉大学医学部附属病院
		神奈川県	東海大学医学部付属病院
		埼玉県	防衛医科大学校病院
		東京都	東京慈恵会医科大学附属病院
		千葉県	東京慈恵会医科大学附属柏病院
15	副甲状腺内活性型ビタミンD(アナログ)直接注入療法(二次性副甲状腺機能亢進症に係るものに限る。)	東京都	昭和大学病院
		神奈川県	昭和大学病院横浜市北部病院
16	腹腔鏡補助下肝切除術(部分切除及び外側区域切除を除く。)	岩手県	岩手医科大学附属病院
17	根治的前立腺全摘除術における内視鏡下手術用ロボット支援(前立腺がんに係るものに限る。)	東京都	東京医科大学病院
		福岡県	九州大学病院
		石川県	金沢大学附属病院
18	内視鏡下手術用ロボットを用いた冠動脈バイパス手術(虚血性心疾患に係るものであり、一箇所を吻合するものに限る。)	東京都	東京医科大学病院
		石川県	金沢大学附属病院
19	パクリタキセル腹腔内投与併用療法(胃がん腹膜播種(化学療法を併用しているものに限る。))に係るものに限る。)	東京都	東京大学医学部附属病院

(医療機関名は適用年月日順)

医政発第0331021号  
平成21年 3 月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



## 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

高度医療評価制度に係る申請等の取扱いや実施上の留意事項については「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20年3月31日付け医政発第0331022号厚生労働省医政局長通知）にて示しているところであるが、今般、高度医療評価制度を運用していく中で、高度医療評価会議等から寄せられた御意見をもとに、当該通知の要件等を一部変更するとともに、不明瞭な部分を明示し、当該通知について下記のとおり全部の改正をするので、その取扱いに遺漏のないよう関係者に対し周知方をよろしく願います。

併せて、「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、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日付け保医発第0331003号厚生労働省保険局医療課長通知。以下、「先進医療通知」という。）における取扱いにも留意するよう周知方をよろしく願います。

## 1 高度医療に係る基本的な考え方

## (1) 高度医療評価制度の趣旨

薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、一般的な治療法ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていないが、医学医療の高度化やこれらの医療技術を安全かつ低い負担で受けたいという患者のニーズ等に対応するため、これらの医療技術のうち、一定の要件の下に行われるものについて、当該医療技術を「高度医療」として認め、先進医療の一類型として保険診療と併用できることとし、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的として創設されたものが、高度医療評価制度である。

## (2) 高度医療の取扱い

高度医療評価制度においては、有効性及び安全性の確保の観点から、制度の対象となる医療技術毎に実施医療機関の要件を設定し、当該要件に適合する医療機関において、その医療機関に所属する医師の主導により適切に実施される医療技術について、高度医療としてその実施を認め、本制度の対象とすることとする。

なお、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、厚生労働省医政局長主催の高度医療評価会議が行い、高度医療に係る申請等の手続については、本通知に定めるところによるものとする。

### (3) 用語の定義

- ① 多施設共同研究：高度医療のうち、実施する医療機関が複数存在するものをいう。
- ② 高度医療実施医療機関：申請医療機関又は協力医療機関のいずれかに分類される高度医療を実施する医療機関をいう。
- ③ 申請医療機関：高度医療に係る技術の申請を行う医療機関をいう。
- ④ 協力医療機関：多施設共同研究を行う場合において、高度医療に係る協力を申請医療機関に対して行う機関をいう。
- ⑤ 調整医療機関：協力医療機関のうち、申請医療機関と他の協力医療機関の調整を行う機関をいう。（協力医療機関が複数存在する場合において、協力医療機関のうち1の医療機関を調整医療機関とすることができる。）
- ⑥ 実施責任医師：所属する医療機関における高度医療の実施に関して責任を有する医師をいう。

## 2 高度医療評価制度の対象となる医療技術

- (1) 薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に規定する承認又は第23条の2第1項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の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を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等により、同一の又は外の効能、効果等を目的とした使用を伴う医療技術

## 3 高度医療を実施する医療機関の要件

高度医療実施医療機関は、次の（1）から（4）までの要件を満たす保険医療機関であること。

- (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高度医療を実施するに当たり必要な次の①及び②の体制を有する医療機関であること。  
なお、その具体的な内容については、高度医療評価会議において、医療技術ごとに要件を設定する。
  - ① 緊急時の対応が可能な体制を有すること。
  - ② 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（平成20年厚生労働省告示第415号）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18年厚生労働省告示第425号）に適合する実施体制を有するなど、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) 高度医療として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) 高度医療実施医療機関の開設者は、院内で行われる全ての高度医療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。



#### 4 高度医療の技術に係る要件

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、予定の試験期間及び症例数、モニタリング体制及び実施方法等を設定すること。特に、症例報告のみで原著論文としての公表がなされていない技術や過去の使用実績が乏しい技術等については、予定の試験期間及び症例数を限定するとともに、厳重なモニタリング体制を構築する必要があることに、留意されたい。

（１）国内外の使用実績や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）高度医療の試験計画が次の項目をすべて網羅する内容であること。

- ① 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、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など、医療技術に応じた指針に適合していること。
- ② 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、合併症や副作用の可能性及び費用等について、事前に患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。
- ③ 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、当該高度医療を実施する医師が管理されていること。
- ④ 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（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。）であること。
- ⑤ 試験記録の保管や管理が適切に行われ、データの信頼性が一定程度確保されていること。
- ⑥ 多施設共同研究の場合は、協力医療機関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。

（３）なお、臨床データの信頼性確保においては、次の体制の確保に努められたい。

- ① データマネジメント体制が確保されていること。
- ② 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が確保されていること。

#### 5 高度医療に係る申請等

##### （１）申請

申請医療機関の開設者及び協力医療機関の開設者は、高度医療申請様式第１号による高度医療実施申請書（以下、「申請書」という。）正本１通（添付書類及び添付文献を含む。）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に提出すること。なお、申請に当たっては、厚生労働省医政局研究開発振興課に事前に相談することとし、別添の「高度医療に係る事前相談申込書」により申し込むこと。

##### （２）申請書の添付書類

申請医療機関の開設者は、次の書類を申請書に添付すること。また、協力医療機関の開設者は、次の書類のうち、③、⑤、⑥、⑦及び⑩の書類を申請書に添付すること。

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第２号）

- ② 高度医療の実施計画（高度医療申請様式第3号）
- ③ 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ④ 高度医療の内容（概要）（高度医療申請様式第5号）
- ⑤ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ⑥ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑦ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）  
高度医療実施医療機関に特定機能病院以外の医療機関が含まれる場合に、当該書類を添付すること。
- ⑧ 高度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（高度医療申請様式第9号）  
高度医療実施医療機関に特定機能病院以外の医療機関が含まれる場合に、当該書類を添付すること。
- ⑨ 同意文書（患者及び家族への説明文書）及び同意書の雛形
- ⑩ 第3項先進医療届出書（新規技術）（高度医療別添様式第1号）

### （3）申請書の添付文献

申請書には、次の文献を添付すること。なお、添付する文献は、査読のある学術雑誌であることを原則とする。また、②の文献について、添付が困難な場合には、その理由を明示すること。

- ① 当該技術の内容を論述した論文 1本以上
- ② 当該技術の有効性及び安全性を評価した原著論文 1本以上

なお、当該医療機関における実績に基づく論文又は報告書があれば併せて添付すること。

### （4）評価結果について

高度医療評価会議において高度医療として適当であると認められた技術については、先進医療専門家会議に報告されるものであること。

また、高度医療評価会議における評価結果については、厚生労働省医政局長より、申請医療機関の開設者に連絡するものであること。申請医療機関の開設者は、高度医療評価会議における評価結果について協力医療機関に連絡すること。

### （5）既存の高度医療に追加で参加を希望する協力医療機関の申請

既存の高度医療に追加で参加を希望する医療機関の開設者は、高度医療申請様式第1号による申請書正本1通（添付書類を含む。）及び副本9通（添付書類を含む。）を申請医療機関に提出すること。申請医療機関の開設者は、申請書等を厚生労働省医政局長に提出し、高度医療の実施の可否について確認を受けること。その場合の添付書類は、下記に掲げるものとする。

（既存の高度医療に新たに参加する医療機関の申請書の添付書類）

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）
- ② 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ③ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ④ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑤ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）  
特定機能病院以外の医療機関が高度医療を実施する場合についてのみ添付すること。
- ⑥ 高度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（高度医療申

## 請様式第9号)

当該申請の段階で高度医療実施医療機関が特定機能病院のみで構成されており、追加で参加を希望する医療機関が特定機能病院でない場合に、当該書類を添付すること。

### ⑦ 第3項先進医療届出書（既存技術）（高度医療別添様式第2号）

## 6 高度医療の取下げ

申請医療機関の開設者は、高度医療に係る申請書を提出後、厚生労働大臣が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。）が当該技術を第3項先進医療と定めた日より前に、何らかの理由により高度医療に係る申請を取り下げの場合には、高度医療取下様式第1号により、厚生労働省医政局長に申し出ること。

また、先進医療告示が当該技術を第3項先進医療と定めた日以降に、何らかの理由により高度医療の取下げを行う場合には、当該技術を高度医療として実施しないこととなる予定日の60日前までに、高度医療取下様式第2号及び第3号により、厚生労働省医政局長に申し出ること。

## 7 高度医療の申請内容の変更に係る届出

協力医療機関の開設者は、既に実施されている高度医療に係る申請内容について変更が生じた場合には、申請医療機関に報告すること。申請医療機関の開設者は、協力医療機関の申請内容を含め、既に実施されている高度医療に係る申請内容に変更が生じた場合には、高度医療別添様式第3号、第4号及び申請内容の変更事項に関する添付文書等を、厚生労働省医政局長に提出すること。

高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、必要に応じて、高度医療評価会議を開催し、同会議において評価を行うこと。

## 8 高度医療に係る公表、報告、立入り調査等

高度医療実施医療機関は、次に掲げる事項を実施すること。適切に実施されていないことが判明した場合には、高度医療の取消しその他の措置を行う。

### (1) 実績の公表

高度医療実施医療機関は、高度医療に係る実施状況等について公表すること。なお、公表の方法等については、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に掲げる実績の公表の方法を準用すること。

### (2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告

高度医療実施医療機関は高度医療の実施により、予期しない重篤な有害事象や不具合等が発生した場合には、速やかに必要な対応を行うこと。また、倫理審査委員会等に報告し、その意見を聞き、院内での必要な対応を行い、他の高度医療実施医療機関、当該医療技術に係る研究の実施を登録している医療機関等への周知等を行うこと。同時に、これらの対応状況・結果について速やかに公表するとともに、以下に掲げる報告を行うこと。

#### ① 安全性報告

高度医療について、安全性の問題が生じた場合は、高度医療別添様式第5号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。また、高度医療による副作用又は合併症（以下「副作用等」という。）により、次のア又はイに掲げる症例（ア又はイ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、それぞれア又はイ

に掲げる期日までに地方厚生（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。

ア) 死に至る又はそのおそれのある症例については、発生より7日以内に届け出ること。

イ) 次に掲げる症例（ア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従来の治療成績から予測できないものについては、発生より15日以内に届け出ること。

（ア）副作用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、副作用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、副作用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、副作用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機能不全を示す又はそのおそれのある症例

（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、ア又は（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副作用・合併症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。

## ② 健康危険情報に関する報告

高度医療実施医療機関は、国内外を問わず、自ら実施する高度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、高度医療別添様式第6号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。

なお、承認又は認証を受けて製造販売された医薬品又は医療機器を使用する高度医療において、医薬品又は医療機器の副作用、不具合等の事由によるものと疑われる場合には、薬事法第77条の4の2第2項に留意し、適切に対応すること。

## (3) 立入り調査

高度医療実施医療機関は、試験実施中のプロトコール、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実地調査等に応じること。

## (4) 高度医療に関する説明責任

高度医療に関係するすべての事項に関する説明責任は、高度医療実施医療機関にあるものとし、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。

## 9 医薬品及び医療機器の入手等

2 (1) の医療技術のために使用する医薬品・医療機器の入手に関しては、以下のいずれかの方法によることができる。

(1) 当該高度医療の実施責任医師の指示の下での製造（他者に直接依頼して製造する場合を含む。なお、他者に依頼して製造する場合、高度医療に係る使用に供するもので

あることを添えて文書により製造する者に依頼するとともに、当該文書を保管すること。

- (2) 当該高度医療の実施責任医師の指示による個人輸入（「医薬品等輸入監視要領」（平成17年3月31日付け薬食発第0331003号厚生労働省医薬食品局長通知）に従って手続きを行うこと）

## 1 0 高度医療の実施状況の報告

申請医療機関の管理者は、以下の報告を行うこと。

### (1) 定期報告

先進医療通知第3の8による定期報告を行うこと。

### (2) 高度医療ごとの実績報告

高度医療評価会議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、求められた期間又は症例数に達した場合、厚生労働省医政局長に報告すること。

### (3) 高度医療評価会議において承認された試験期間又は症例数が終了した際の報告

高度医療評価会議において承認された試験期間又は症例数が終了した場合、厚生労働省医政局長に報告すること。

### (4) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

高度医療に係る医薬品・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に報告すること。

### (5) 随時の報告

(1) から (4) までに掲げる報告の他、高度医療評価会議から報告を求められた場合は、実施状況について報告すること。

## 1 1 高度医療の実施後の取扱

高度医療評価会議においては、高度医療実施医療機関からの報告等に基づき、要件の適合性、計画の実施状況、試験結果等について検討を行う。申請医療機関の開設者は、高度医療評価会議における検討を踏まえ、当該試験結果等を踏まえた新たな試験計画に基づく高度医療に係る申請、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日付研第4号厚生労働省医政局研究開発振興課長、医薬審第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、高度医療評価会議における検討の結果、当該高度医療の実施が不相当と判断された場合、又は本通知2に規定する高度医療評価制度の対象となる医療技術に該当しないこととなった場合には、当該高度医療を取り消すものとし、理由を付して厚生労働省医政局長から、高度医療実施医療機関に対し通知すること。

## 1 2 文書の送付

高度医療に係る申請、申出、届出、報告等については、厚生労働省医政局研究開発振興課に係る文書を送付すること。

### 1.3 その他

高度医療の届出に当たっては、別添の「高度医療に係る届出書等の記載要領」を参考とする。

### 1.4 適用期日

この通知は、平成21年4月1日から適用する。

なお、本通知の適用の際現に申請医療機関の開設者又は協力医療機関の開設者が厚生労働省医政局長に従前の取扱いに基づく申請書を提出している場合は、当該申請に関する本通知の手続は、なお従前の例による。