

第23回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成23年3月3日（火）15：00～17：00

場 所：都道府県会館 402 会議室

（東京都千代田区平河町 2-6-3 TEL:03-5212-9000 ）

議 題

1. 第22回会議にて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. 協力医療機関の追加について
4. 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 第22回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価結果

資料1－2 高度医療再評価表（番号032）

資料1－3 質問事項への回答

資料1－4 医療技術の概要

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033）

資料2－3 質問事項への回答

資料2－4 医療技術の概要

資料3 協力医療機関の追加について

参考資料1 高度医療評価制度の概要

参考資料2 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について
（平成21年3月31日医政発第0331021号）

参考資料3 高度医療に係る届出書等の記載要領

参考資料4 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

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。その他、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。

高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いとう すみのぶ 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
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 形成外科医長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	神戸学院大学 法学部 准教授
◎ さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理室長
せきはら たけお 関原 健夫	CDI メディカル 顧問
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにはこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
ほった とみみつ 堀田 知光	国立病院機構名古屋医療センター 院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 専務理事
◎ やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター 臨床研究部 腫瘍統計学研究室 室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長

◎ 座長 ○ 座長代理

高度医療評価会議 技術委員名簿

氏 名	役 職
い い じ ま ま さ ふ み 飯島 正文	昭和大学病院長
い っ し き た か あ き 一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器科 教授
お が わ か お る 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授
お ち み つ お 越智 光夫	広島大学病院長
か と う た つ お 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 理事長・総長
さ か い の ぶ ゆ き 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さ わ よ し き 澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 教授 国立循環器病研究センター 理事
た か は し ま さ よ 高橋 政代	理化学研究所 神戸研究所 網膜再生医療研究チームリーダー
た か し ま し げ み つ 高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長
た が み じ ゅ ん じ 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
た な か け ん い ち 田中 憲一	新潟大学教育研究院医歯学系 教授
た に が わ ら ゆ う す け 谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学研究科生理系専攻薬剤学 教授
で く ち の ぶ ひ ろ 出口 修宏	東松山医師会病院 院長 埼玉医科大学 名誉教授
て ら も と あ き ら 寺本 明	日本医科大学大学院医学研究科長・脳神経外科 主任教授
に し お か く す き 西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所長
ほ ん だ ひ ろ し 本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科 教授
まつやま あ き ふ み 松山 晃文	先端医療振興財団 先端医療センター研究所 膵島肝臓再生研究グループ グループリーダー
み や さ わ ゆ き ひ さ 宮澤 幸久	帝京大学医学部附属病院 中央検査部 臨床病理学 教授

●出席者

第22回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価

整理 番号	高度医療名	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	
032	心筋梗塞の急性期患者 に対するエポエチン ベータ投与による心機 能改善効果	急性心筋梗塞の急 性期の再灌流障害	H22. 12. 24	適応外 医薬品	エポエチン・ベータ (製品名: エポジン) 中外製薬株式会社	(申請医療機関) 大阪大学医学部附属病院 (協力医療機関) 新潟大学医歯学総合病院 昭和大学藤が丘病院	山本	永井	田島	/	条件 付適

高度医療 再評価表 (番号 032)

評価委員 主担当: 山本 _____
副担当: 永井 _____ 副担当: 田島 _____ 技術委員: _____

高度医療の名称	心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果
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	エポエチンベータを静脈内に単回投与し、世界的標準治療法が未確立の急性心筋梗塞患者の慢性期心不全改善を図る。

【実施体制の評価】 評価者: 永井 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 . 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 . 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 . 不適
コメント欄: 急性心筋梗塞後に再灌流療法が行われるが、症例によっては心臓が拡大し、心機能が低下することがある。このような症例に対する心筋保護薬はこれまでに開発されておらず、エポエチンにそのような作用が認められれば、大きな臨床的意義がある。再灌流後の心機能はばらつきが大きく、薬剤の効果を評価することは容易でないと考えられるが、症例数が十分であれば検証できると期待される。	
実施条件欄:	

【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 checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 . 不適
コメント欄: 初めの申請時には 12000 単位のエポエチンベータ投与のみを予定していたのに対し、今回の再申請では 12000 単位に加えて 6000 単位の投与を追加し、プラセボ群と 3 群の比較対照試験を行うことになったため、それに沿う説明に変更する必要があるところ、それが不十分で分かりにくい。	
実施条件欄: 説明文書の以下の点を修正する必要がある。 ○ 「2. この試験について」の 4 頁第 2 パラグラフの 4 1 名の試験例について、19 名がプラセボ投与、22 名が 12000 単位のエポエチンベータ投与であったことを付加する。	

平成 23 年 3 月 3 日

- 「3. 試験の目的」において、投与量の違いによる効果を調べるために 12000 単位と 6000 単位を設定した根拠について説明し、参加予定者 600 人をプラセボ群を加えた 3 群各 200 人ずつとすることを説明に加える。
- 「4. どのようなことを行うか」の参加要件に除外基準 1. として加えた「今回詰まった血管以外の 2 本の血管には治療の必要な狭窄がない患者さん」は間違いで、逆に「・・・狭窄がある患者さん」ではないか？
→申請医療機関の追加提出資料にて適切に記載されていることが確認された。
- 「17. 研究組織」で参加予定組織が 17 となっているのは 18 の間違いではないか？

【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	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：

- 今までの試験からは、EP012000 単位とプラセボとの直接比較で EP012000 単位の有効性は示されたことがない。本試験をプラセボ群、6000 単位群、12000 単位群の 3 群で探索的に実施する方針は可とするが、negative な結果となる可能性も否定できない。中間解析では negative な場合に速やかに中止できることを念頭に計画を立てて頂きたい。
- 3 群でのランダム化二重盲検試験に変更しているため、実施計画書のうち、7. 試験薬の割付と盲検化、8. 緊急割付コードの開封、9.1 投与方法の変更後の記載を提出して頂きたい。

実施条件欄：

- 3 群でのランダム化二重盲検試験に変更しているため、実施計画書のうち、7. 試験薬の割付と盲検化、8. 緊急割付コードの開封、9.1 投与方法の変更後の記載を新旧対照表の形式として提出すること。
→申請医療機関の追加提出資料にて適切に記載されていることが確認された。

【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	600 例		予定試験期間	2011 年 4 月 1 日 ~ 2013 年 3 月 31 日
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
○ 説明文書を修正すること				
○ 実施計画書のうち、7. 試験薬の割付と盲検化、8. 緊急割付コードの開封、9.1 投与方法の変更後の記載を新旧対照表の形式として提出すること。				
→申請医療機関の追加提出資料にて適切に記載されていることが確認された。				
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。）				
中間解析の方針および手法について、会議の際に統計専門家のご意見もお聞きした上で、最終評価としたい。				

※試験期間及び症例数の設定根拠

症例数の設定に当たって、本試験に先立って実施された 1 枝病変を対象とした臨床試験の結果に基づき、12000 単位の効果の大きさおよび標準偏差を推定し、これらの推定値を用いて 12000 単位とプラセボの差によるエフェクトサイズを推定した。今回計画している試験の対象となる、急性期左室駆出率（EF）が 50%未満の患者群の症例はエポエチンベータ投与群およびプラセボ群それぞれ 10 例および 9 例であった、EF 改善度の平均値と標準偏差は、エポエチンベータ（EPO）投与群およびプラセボ群それぞれで 13.80 ± 9.85 および 5.44 ± 14.80 であった。2 治療群の平均値の差は 8.4、両群共通と仮定した標準偏差の推定値 12.43 であり、信頼係数 95%の両側信頼区間は $(-3.7, 20.4)$ であった。また EPO 投与群とプラセボ群の差の Student-t 検定の結果は $t=1.463$, p 値は 0.162 であった。この部分集団における被験者数はそれぞれ 10 例と 9 例であるため、これらの点推定値は極めて不安定であり、この結果に基づき新たな試験を計画するに当たっては、試験の目的とデザインは慎重計画すべきである。部分集団解析の結果は効果の存在を十分にうかがわせる結果ではないため、エフェクトサイズの二重信頼限界法による推定値（上坂 2003）22）を用いることとした。平均値については信頼係数 75%の上側信頼区間の下限値、標準偏差については信頼係数 75%の分散の下側信頼区間の上限値を用いた。平均値差の下限値は 4.42、標準偏差推定値は 14.74 であり、エフェクトサイズは 0.31 である。

今回、試験は用量反応関係の存在を示し、検証試験に供する臨床推奨用量を推定することを目的としているので、有意水準は片側 2.5%とした。検出力 80%はよく用いられるが最低限の値であり、90%は症例数の増加をきたすことから 85%とした。用量反応性の存在を確認するための解析方法を 1 次傾向対比とする方法または Williams の検定を適用する場合の被験者数を求めた。Williams の検定では、少なくとも 12000 単位は有効であるとの結果を得る確率を 90%とした。また 6000 単位の効果を EF における 3%の改善とした。3%は、臨床的に意味のある変化とされている量であり、6000

単位が臨床的に意味のある効果を示すことを仮定したことを意味する。これに対応するエフェクトサイズは 0.209 である。1 次傾向対比による被験者数は 1 群 190 例である。また、Williams 検定による被験者数は 188 例である。

しかし、最初に示したように先行する試験の症例数はエポエチンベータ群 10 例およびプラセボ群 9 例と極めて少数例であること、エポエチンベータ治療の有効性に関する結果は部分集団解析に基づいており、かつ Student-t 検定 (両側) の p 値は 0.162 と効果の存在を示唆するには弱いので、倫理的観点からの試験の早期中止を考慮する必要がある。一方で信頼係数 75% の二重信頼限界法によるエフェクトサイズは真のエフェクトサイズよりかなり小さく見積もられている可能性もある。したがって、被験者保護と科学的妥当性を確保するため、途中段階で無効または有効と判断して中止できるように中間解析を 2 回組み込むこととする。この場合、1 群の症例数は上記症例数の 1.016 倍となる (Jennison, G. and Turnbull, B.W. 2000) 23)。よって、1 群の被験者数は 193 例とする。

以上の考察に基づき、最大の解析対象集団の症例数として 193 例程度を確保できるように、1 群 200 例を目標症例数とした。

平成 23 年 2 月 8 日

高度医療 032 に対する第 22 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項

EPO/AMI-1 Study のパイロット試験結果のサブグループ解析の結果に基づいて、LAD1 枝病変かつ PCI 成功例のみを試験対象に選択している。確かに、EF 改善度だけをみれば LAD 病変症例のみがよく反応しているように思える。しかし、BNP の変化では、逆に non-LAD 病変例の方が LAD 病変例に比べて 6 ヶ月後の BNP 改善が EPO 群がコントロール群よりも良好であり、評価項目によって結果が相反しているように思える。一方、参考文献の Taniguchi et al. (Circ J 2010; 74: 2365-71)では、ほぼ同規模の比較試験で、LAD と non-LAD 患者が同程度の比率で混在しているが、全体として EPO 投与群で EF 改善効果が有意に優れていたと報告されている。これらの文献情報から、以下の点を検討しつつ、試験計画について全般的に見直されたい。なお、エビデンスの累積状況から考えて、現状で検証的試験を行うことの妥当性についても見直しが必要である。

1. EPO の用量・用法の妥当性について

1 回投与量、投与回数、総投与量など

2. 対象患者の選定方法について

1 枝病変/多枝病変、投与前 EF 値、投与前の心不全の程度など

3. 評価項目について

サロゲートエンドポイントとしての EF、BNP
ハードエンドポイントとしてのイベント発生率
その他の心不全の評価指標の導入
研究デザインに適した評価項目の設定 など

(了)

高度医療 032 に対する第 22 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項に対する回答書

平成 23 年 2 月 21 日

研究代表者：

新潟大学大学院医歯学総合研究科 第一内科教授 相澤 義房
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科教授 小室 一成

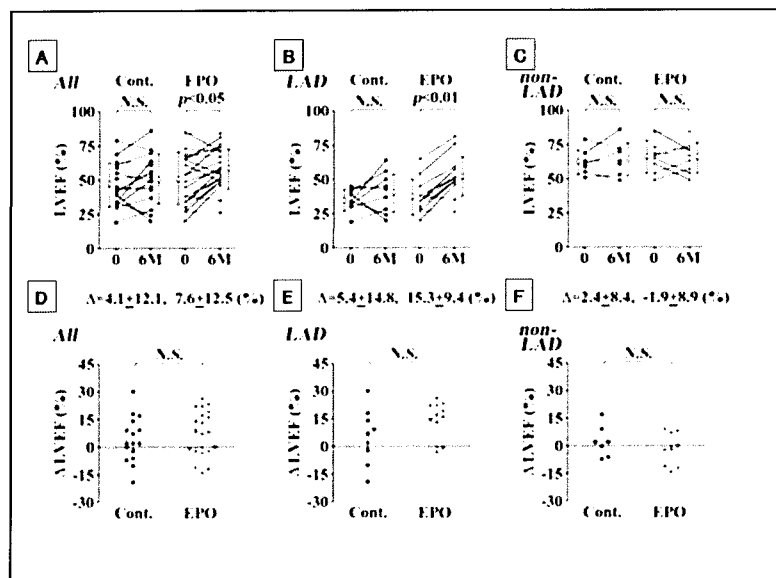
このたびは審査いただき誠にありがとうございます。

1. 総論

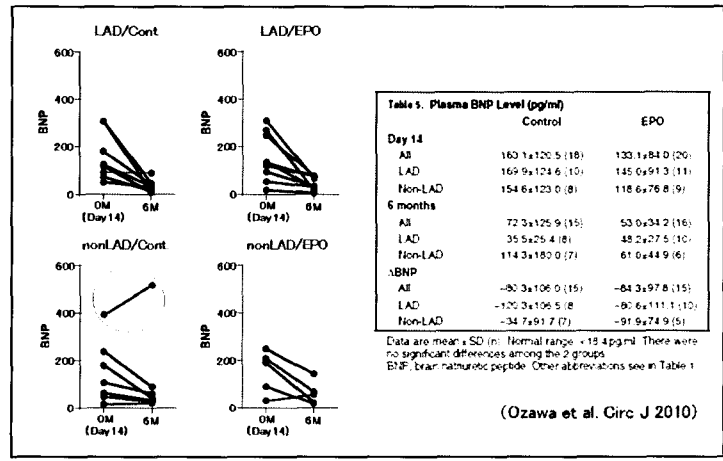
最初に、先行する臨床試験の結果についての要約を示します (Ozawa et al, Circ J 2010;74:1415-1423)。この臨床試験では、急性心筋梗塞一枝病変患者 (左冠動脈前下行枝 (LAD) 患者ならびに non-LAD 病変患者を含む) を対象として、生理食塩水またはエリスロポエチン (EPO) 12,000 I U を単回投与し、急性期 (0M) と慢性期 (6M) の左室駆出率改善度を検討しました。

以下に結果を示します。

1. 生理食塩水 (コントロール) 投与群では、0M と 6M の左室駆出率において群内有意差はありませんでした (心機能は改善しませんでした) (下図 A: 対象は LAD 患者 + non-LAD 患者)。
2. EPO 投与群では、0M と 6M の左室駆出率において群内有意差を認めました (心機能は改善しました) (下図 A: 対象は LAD 患者 + non-LAD 患者)。
3. 左室駆出率改善度 (Δ LVEF) は生理食塩水投与群とエリスロポエチン投与群で群間有意差を認めませんでした (下図 D: EPO の優位性が証明されなかった)。
4. LAD 患者と non-LAD 患者に層別解析した場合、LAD 患者群ではエリスロポエチンの有効性が顕著に認められました (下図 B)。Non-LAD 患者群では EPO の有効性は認められませんでした (下図 C)。しかし、LAD 一枝病変でも群間有意差を認めませんでした (下図 E)。

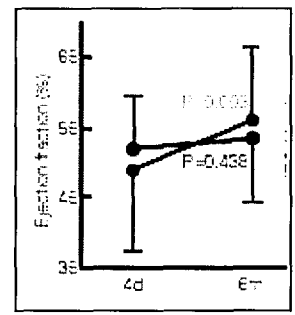


さらに、副次評価項目としてBNPを測定しました。BNPは心不全の指標として使用されていますが、高血圧、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、クッシング症候群、甲状腺機能亢進症、脱水状態などで影響を受け、個人間の値のばらつきが大きく、解釈には注意を要します。



今回、平均値のみに着目しますと、LAD群でのΔBNP (0Mと6MとのBNP差)は、生理食塩水投与症例で-120.3、EPO投与症例で-80.6でした。一方、non-LAD群でのΔBNPは、生理食塩水投与症例で-34.7、EPO投与症例で-91.9でした。一見したところ、non-LAD群で、生理食塩水投与症例と比較して、EPO投与症例ではBNP減少が大きいように思えます。しかし、標準偏差が大きいと、統計学的な有意差は認められません。生データのプロット図をみていただくと理由がわかります。non-LAD群での生理食塩水投与群において、BNP値が非常に高値を示し、かつ、慢性期にBNPが大きく上昇している一症例が存在することがわかります。non-LAD群では、EPO投与によるΔBNPがLAD群より大きいと解釈するより、この一症例により、生理食塩水投与例でのΔBNPが小さくなり、相対的にEPO投与例で改善が優れているように見えていいると考えることができます。以上より、心機能を直接的に評価する左室駆出率は、non-LAD群に比しLAD群において、EPO投与により著明な改善傾向を認めました。一方、BNP値は、LAD群とnon-LAD群のいずれにおいても、生理食塩水投与と比較してEPO投与による改善増強効果は認められませんでした。

Taniguchi et al. (Circ J 2010; 74: 2365-71)は、ほぼ同規模の比較試験で、LADとnon-LAD患者が同程度の比率で混在しているが、生理食塩水投与群(右図黒線)と比較して、EPO投与群(右図赤線)でEF改善効果が有意に優れていたと報告しています。対象は、初回急性心筋梗塞患者であり、一枝病変/多枝病変患者の登録数については記載されていません。投与方法は6000単位×3(0, 2, 4 day)でした。前出の私達のパイロット試験データと同様に、LAD+non-LADのすべての急性心筋梗塞患者を対象としており、左室駆出率改善がEPO投与群で認められ、コントロール群では改善が認められませんでした。左室駆出率改善度について、EPO投与群と生理食塩水



投与群の群間での統計的有意差についての記載は見当たりませんでした。対象（急性心筋梗塞 LAD+non-LAD）ならびに EPO 群内での改善効果は Taniguchi と私達のデータはほぼ同じ内容を示しており、投与方法として、12000 単位単回投与と 6000 単位×3 の優劣は明らかでないと考えます。

以上の点を検討しつつ、試験計画について全般的に見直しました。

<投与方法・投与量・投与回数>

1) プラセボ、6000 単位または 12000 単位のエリスロポエチンまたはプラセボの単回静脈内投与

<対象患者の選定>

2) 左室駆出率 50%未満の低心機能を呈する

3) 急性心筋梗塞患者（梗塞責任病変以外に血行再建を要する病変を有する患者を除外する）

<評価項目>

4) 主要評価項目：左室駆出率改善度

5) 副次評価項目

・EPO 投与より 6 ヶ月月間における心筋シンチにおける心機能の各指標（左室拡張末期体積 (LVEDV)、左室収縮末期体積 (LVESV)、左室拡張末期体積係数 (LVEDV index)、左室収縮末期体積係数 (LVESV index)、左室局所駆出率 (Regional EF)、取り込み率 (% uptake at resting)) および虚血・梗塞体積

・生存率

・心血管事故率（心臓死、脳卒中、非致死的心筋梗塞、心不全悪化による入院、不安定狭心症による入院、再血行再建、心不全症状の出現(安静時もしくは労作時の典型的な息切れ、肺うっ血や下腿浮腫などの体液貯留症状)

・6 ヶ月後の NT-ProBNP 値

<ロードマップ>

本試験は用量反応を検証するための探索的臨床研究です。さらに、選択した用量でプラセボ対照の検証的臨床試験（片側 2.5%）を実施します。状況に応じて、対象患者集団はそれまでの試験で絞り込みをおこないます。

EPO の用量・用法の妥当性、対象患者の選定方法、評価項目については下記に個別に回答させていただきます。

1. EPO の用量・用法の妥当性について

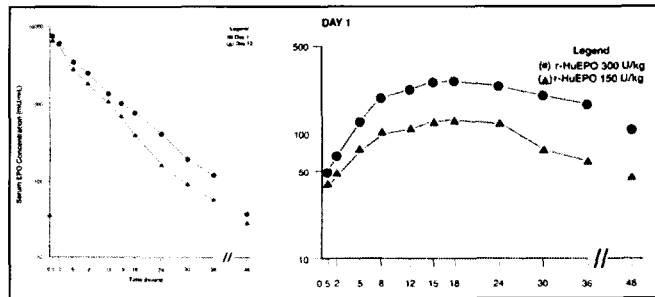
1 回投与量、投与回数、総投与量など

いずれも EPO の用量に関するご質問ですので、合わせてお答えいたします。

(I) まず、この臨床試験に先行するパイロット研究での用量設定の経緯を説明いたします。

この試験は 2005 年 3 月から試験のデザイン作成に着手し、2005 年 12 月より症例の登録を開始いたしました。当時は先行する類似の臨床試験はなく、また動物モデルでの至適用量をそのまま外挿することはできませんので、参考になるデータのない状態でした。よく知られているとおり、EPO にはトロンボポエチンに類似した作用があり、血小板造血を誘導するとともに成熟血小板の活性化を誘導するため、過剰量の EPO 投与は特に動脈硬化などの背景因子を有する患者で脳心血管イベントを増加させる恐れがありました。そのため安全性を優先事項とし、腎性貧血患者に投与実績のある最大量である 12,000 IU の 1 回投与を採用いたしました。この間の議論について概説いたします。

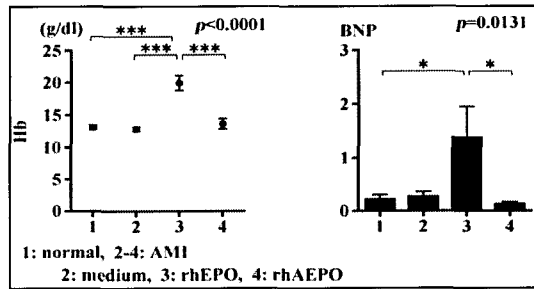
先行する少数の健康人を用いた PK study (McMahon LP, et al: Blood 1990; 76: 1718) では rhEPO 150 IU/kg (9,000 IU/60kg 成人換算) および 300 IU/kg (18,000) の単回静脈内投与 (左図) および皮下投与 (右図)



を行い、安全性を確認しております。静脈内投与の場合の幾何級数的な血中濃度低下 Profile は後述の Remakrishnan R, et al の図とほぼ一致しており、また皮下投与の場合には 0.05~0.25 IU/mL を 24 時間以上維持する Profile となります。

後述のとおり、骨髄における赤血球造血を刺激するためには長期間にわたり一定以上の血中濃度を維持する必要があるのに対し、虚血・再灌流による急激な心筋障害に対応する為には可及的早期に血中濃度のピークを作成し、障害局所に薬剤を供給する必要があります。腎性貧血治療薬として用いられているエポエチンベータ製剤には 750, 1500, 3000, 6000, 9000, 12000 IU があり、用法・用量の概略は 1 回 3000 IU もしくはそれ以下を週 3 回静脈内投与、または 1 回 6000 IU もしくはそれ以上を週 1 回皮下投与とし、恒常的に血中濃度を維持する設定となっております。以上より、静脈内投与としました。また 3 日間連日投与は上記のとおり赤血球造血を亢進させ多血症による心負荷増大等の問題を惹起する可能性があります。

右図にラットの心臓虚血・再灌流モデルを rhEPO または rhAEPO（造血作用のない EPO 誘導体）の持続投与で治療した時の Hb 濃度と心臓における BNP 発現の関連を示します。心筋梗塞後には EPO 投与による多血症が原因となる心不全を合併しやすいことが分かります。さらには、血小板の末梢血における寿命は 3 日～1 週間程度であることから、1 回投与の場合に比し 3 日間連日投与では循環血小板を過度に活性化することが容易に推測されます。実際、後述のとおり 33000 IU の 3 日間連日投与を行った REVIVAL-3 では、有意差は出なかったものの EPO 投与群で脳心血管イベントが多発したため、試験参加施設に対し注意喚起のアナウンスが行われました。

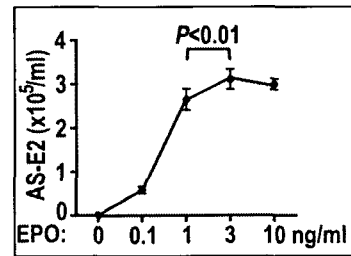


投与量に関しては 6000, 9000, 12000 IU 製剤の腎性貧血患者に対する静脈内投与による多数例の安全性情報は無いものの、少数例健康人の PK study (上記) で安全であったことから、これら 3 種の製剤のいずれを採用するかが最終的な選択項目となりました。安全性のみならず有効性についても一定の情報を得たいことから、現行可能な最大量の 12000 IU, 単回、静脈内投与に最終決定いたしました。

このパイロット研究の実績を踏まえて今回の臨床研究のデザインを策定いたしました。ほぼ同じ時期に欧米のいくつかのグループで類似の試験が行われておりましたが、その結果については後述いたします。

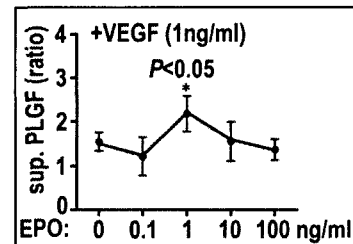
(II) コメント 4) で取り上げられている造血作用との比較について、我々の知るところをご説明いたします。

rhEPO の in vitro での造血活性の測定には EPO 依存性に生存する未熟赤芽球細胞株の AS-E2 (Miyazaki Y, et al: Leukemia 1997; 11: 1941) がしばしば用いられますが、その用量曲線は右図のとおりです (10 ng = 2 IU)。造血前駆細胞から成熟赤芽球にいたる EPO 受容体 (EPOR) 陽性細胞の生存には EPO の存在が必須で、この EPOR 陽性である 10 日間前後の成熟段階に EPO に恒常的に暴露されることが必須であり、実際に抗 EPO 抗体の出現により EPO 飢餓状態に至ったヒトでは骨髓赤芽球無形性に至ります。EPOR の KO マウスは貧血による胎生致死ですが、造血系にのみ EPOR を発現させたマウスは正常に発生・発育しますが、心筋虚血に対し脆弱となります (Tada H, et al: Cardiovasc Res 2006; 71: 466)。



これに対し、非造血系の EPOR 陽性細胞の生存には恒常的な EPO への暴露は必須ではありません。右に EPOR 陽性細胞の 1 例としてヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC)

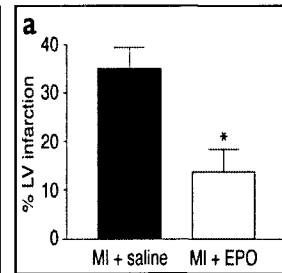
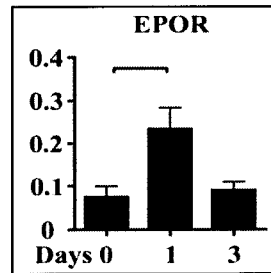
の EPO に対する反应用量曲線を示します。当該細胞は EPO なしで生存し、VEGF によって刺激されますが、刺激の不十分な低用量 VEGF (1 ng/mL) の存在下では EPO 刺激による PLGF 分泌上昇が観察されます。この場合の最大反応を来す EPO の用量は 1 ng/mL でした。



なお、通常の薬物による丸ごと個体・臓器・組織・細胞の薬理反応は「シグモイド曲線」を呈することが知られ、これを前提に薬物の dose escalation study が組まれますが、EPO 等のサイトカインによる反応では、submaximum dose までの薬理反応において「シグモイド曲線」を呈し、それ以上の容量に対してはプラトーを形成するとは限らないことが知られております。サイトカインは主に免疫反応を正および負に制御するための情報伝達システムの担い手であり、過剰な免疫応答は行き過ぎた炎症による臓器の不可逆的な機能不全（サイトカインストーム）を招来するため、細胞内サイトカイン伝達の陽性シグナルが主に蛋白チロシンリン酸化 (PTK) によって行われるとともに、遅れて蛋白チロシン脱リン酸化 (PTP) による陰性シグナルの起動が行われます。サイトカイン受容体の細胞内ドメインのうち、PTK を活性化するモチーフを ITAM、PTP を活性化するモチーフを ITIM とよび、いずれも YXXL の配列を示します。EPOR の場合には 454Y が ITIM (454YLYL457) の成分で PTP の SHP-1 を活性化します。ちなみに SHP-1 の KO マウスは多血症を呈します。

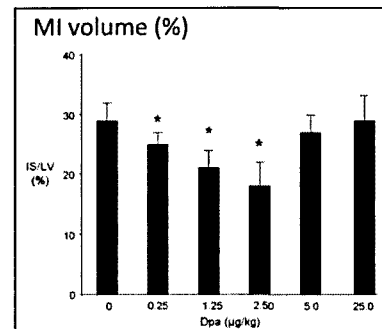
また、蛇足ですが、他の IL-3・GM-CSF 等のサイトカインの submaximum dose が一般に 10~100 ng/mL であるのに対し、EPO は例外的に 1~10 ng/mL と閾値が 1 桁低いことを申し添えます。また、以上のことから生体におけるサイトカイン情報伝達には過剰反応を抑制するしくみが存在し、それゆえ通常の薬理反応とは異なり「シグモイド曲線に従うとは限らない」という特殊性があることをご理解ください。

ラットのモデルで、心筋梗塞後に一過性に心臓での EPOR の発現が亢進し(ラット MI モデル: Isoda M, et al: J Nutr Biochem 2010; 21: 749, unpublished data)、EPO の投与は心筋梗塞を縮小します(家兎 MI モデル: Parsa CJ, et al: J



Clin Invest 2003; 112: 999)。これらのことから、赤芽球系には EPO による恒常的な生存シグナルが必要であるのに対し、心血管系には EPO による恒常的な刺激は不用ですが、障害後の一過性に EPO 感受性が亢進した状態での生存を促進するという、EPO の造血作用と心筋保護作用の際だった相違がわかります。

さて、ラットの心筋梗塞モデルでは EPO の至適用量が存在する可能性があります(Baker JE, et al: J Cardiovasc Pharmacol 2007; 49: 337)、この量をそのまま臨床にあてはめることはできません。2010 年に相次いで欧州および本邦から臨床試験の報告がありました。対照症例はいずれも STEMI の急性期 PCI 成功例です。REVIVAL-III 試験では 33,300 IU×3 日間(総量約 10 万単位)の大量投与で無効でしたが(Ott I, et al:



Circ Cardiovasc Interv 2010; 3: 408)、この研究では以前に EPO 投与が脳心血管イベントを誘発する可能性について注意を喚起しました。HEBE-III 研究では 60,000 IU×1 回の投与を行い、6 週間後の LVEF で有意な改善を認めなかったが、NT-proBNT の有意な低下が見られたという中間的な結論でした(Voors AA, et al: Eur Heart J 2010; 31: 2593)。本邦の EPOC-AMI 研究では 6,000 IU×3 日間(総量 1.8 万単位)の投与を行い、私たちと同様に 6 ヶ月後の LVEF で EPO 群内での有意な改善を認めておりますが、Control 群と EPO 群の比較はしておりませんので、エビデンスにはなりません(Taniguchi N, et al: Circ J 2010; 74: 2365)。私たちの成績では、やはり 6 ヶ月後の LVEF で EPO 群内での有意な改善を認めておりますが、Control 群と EPO 群の比較では有意差がでませんでした(Ozawa T, et al: Circ J 2010; 74: 1415)。

しかしながら、血流低下領域(心筋梗塞)の 6 ヶ月間の改善を比較しますと、Control 群に比し EPO 群で有意に良好な心筋梗塞の縮小が観察されております(Yoshimura N, et al: Circ J 2010; 74: 2741)。

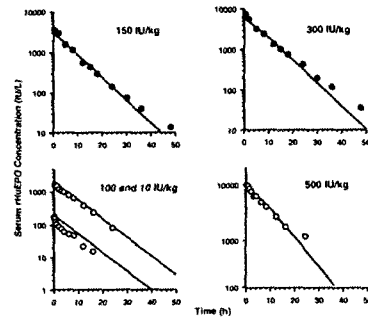
これらのことから、ラットと同様にヒトでも至適用量が存在する可能性が考えられます。

現段階で検索可能な臨床試験の一覧を提示します。

表1：各国の主な臨床試験

	症例数	IU × days	評価	EPO の効 果
REVIVAL-3	138 例	33,000 × 3	MRI, 梗塞サイズ, 6 ヶ月後 脳心血管イベント	有意差なし 増加 ?
HEBE-III	448 例	60,000 × 1	Tc-シンチ, LVEF, 6 週後 6 週間の心血管イベント 6 週後の NT-proBNP	有意差なし 有意に改善 有意に改善
EPOC-AMI	35 例	6,000 × 3	Tc-シンチ, LVEF, 6 ヶ月後 Tc-シンチ, 梗塞サイズ, 6 ヶ月 後	不明 不明
EPO/AMI-1	36 例	12,000 × 1	Tc-シンチ, LVEF, 6 ヶ月後 Tc-シンチ, 梗塞サイズ, 6 ヶ月 後	有意差なし 有意に改善
EPAMINODAS	102 例	6,000 × 3 12,000 × 3	梗塞サイズ (CK-MB) MRI, LVEF, etc	ongoing
REVEAL	210 例	15,000 × 1 30,000 × 1 60,000 × 1	MRI, 梗塞サイズ, 3 ヶ月後	有意差なし

ヒトに rhEPO を静脈内投与した場合の血中濃度の推移に関するデータを右にしめします (Remakrishnan R, et al: J Clin Pharmacol 2004; 44: 991)。仮に EPO の至適濃度を 1~10 ng/mL (0.2~2.0 IU/mL) とした場合、体重 60kg の成人に換算して 6,000 IU (左下上側直線)~9,000 IU (左上) ~18,000 IU (右上) の投与で約 20 時間は 0.2~2.0 IU/mL の血中濃度が維持されることがわかり、急性心筋梗塞再発後の Golden hour 内には十分な量であることが推測されます。



以上の情報から総合的に考案し、血小板刺激による心血管イベントを誘発しうる高容量の EPO 投与または 3 日間連続投与は採用せず、パイロット試験で実績のあった 12,000 IU × 1 回投与と、新たに設定した 6,000 IU × 1 回投与をプラセボ群と比較することで、至適投与量の探索を行うことといたしました。

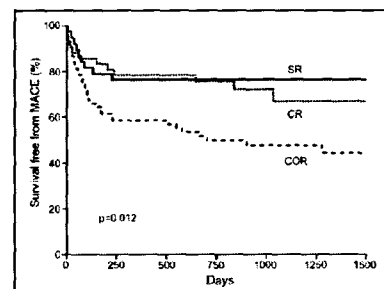
2. 対象患者の選定方法について

一枝病変/多枝病変、投与前 EF 値、投与前の心不全の程度など

本探索的臨床試験における対象の登録基準から、<LAD 一枝病変であること>を削除しました。また、下記の理由より、新たに除外基準として、<梗塞責任病変以外に血行再建を要する病変を有する患者>を追加しました。

急性心筋梗塞患者さんの 20~40%が多枝病変患者（梗塞責任病変以外に血行再建術を要する病変を有する患者）です。多枝病変心筋梗塞患者では、急性期には心筋梗塞に関与した病変（枝）のみを血行再建し、1~2 ヶ月後に、残りの冠動脈（枝）の狭窄部に対して、追加の血行再建術を実施することが一般的です。

右図に示しますように、心筋梗塞に関与した病変のみを血行再建した群(COR 群)では、急性期には心筋梗塞に関与した病変のみを血行再建し、1~2 ヶ月後に残存狭窄部に追加の血行再建術を実施した群 (CR 群) と比較して、主要心血管イベントを高率に生じています (Politi L et al. Heart 2010;96:662-667)。たとえば、6 ヶ月間、多枝病変患者の残存狭窄部位に対して血行再建術を実施しない場合、約 40%もの患者に MACE が生じることになります。そのため、梗塞責任病変以外に血行再建術を要すると判断した場合、早期に治療を実施する必要があります。そして、残存狭窄部位に対して血行再建を実施しますと心筋虚血の改善に伴い、左室駆出率（心機能）の改善が期待できます。本探索的臨床試験では、主要評価項目は 6 ヶ月後における左室駆出率の改善度であるため、主要評価項目に大きな



影響をおよぼす血行再建術を要する病変を有する患者は除外しております。なお、本探索的臨床試験に続いて実施予定である検証的臨床試験では、血行再建術を要する病変を有する患者も対象に加えて実施する予定です。

本研究で示したいエリスロポエチンの臨床的有用性は慢性期の心機能低下の防止であります。そのため、本来の対象集団は慢性期により深刻な心機能低下を来す集団とすべきと考えます。そこで、本探索的臨床研究では、低心機能を呈する急性心筋梗塞患者を対象とすることを明示しました。これまで、LAD 病変患者は急性心筋梗塞の中でも特に心不全、心臓死のハイリスク患者として広く認識されており、LAD 病変急性心筋梗塞患者のみを対象とした臨床試験が数多く実施されてきました (Traverse JH et al. *Am Heart J* 2009;158:356-63、DELTA MI Investigators *Circulation* 2008;117:886-896)。実際、私たちのパイロット試験においても、低心機能(左室駆出率 50%未満)患者は non-LAD 患者には認めず、LAD 患者ではほぼ全例 (20 例中 18 例) が左室駆出率 50%未満でした (青部分、LVEF 0M)。今回、患者登録基準から、<LAD 病変>の記述を削除し、<左室駆出率 50%未満>を追加することにより、本探索的臨床研究の目的を明確にしました。

Group	Artery		LVEF (%)
	L: LAD	N: non LAD	
C	LAD		
C	LAD		
C	LAD		
C	LAD		
C	LAD		
C	LAD		
C	LAD		
C	LAD		
C	LAD		
C			63
C			69
C			79
C			55
C			51
C			59
C			61
	LAD		54
	LAD		65
	LAD		
	LAD		
	LAD		
	LAD		
	LAD		
	LAD		
	LAD		
			73
			65
			85
			54
			84
			61
			69
			49
			67

3. 評価項目について

本試験は、前記の通り急性心筋梗塞の慢性期心機能改善効果に対する EPO の効果を検討する探索的研究として行います。すなわち EPO の心機能に対する効果を明確かつ直接的に示すことができる指標を用いることが望ましいため、これを最も良く反映する左室駆出率が適していると判断しました。左室駆出率はサロゲートマーカーではありますが、欧米で先行する検証的研究 (REVIVAL-III: Ott et al, *Circulation Cardiovascular Interventions* 2010;3:408-413、HEBE-III : Voors et al., *European Heart Journal* 2010;31:2593-2600) においても primary endpoint は左室駆出率や心筋梗塞サイズなどのサロゲートマーカーであり、本試験において左室駆出率を用いることは世界的に見

て異例なことではないと考えます。しかしながら、将来の検証的研究への進展を見据えた場合に、心不全症状の改善や生命予後などのハードエンドポイントについての効果を検討することも重要であることは論を待ちません。そのため本試験においても、副次的評価項目として生存率、心不全悪化による入院、心不全症状の出現率を含めております。心不全症状の基準については、先行研究（HEBE-III：Voors et al, *European Heart Journal* 2010;31:2593-2600）でも用いられている欧州心臓病学会の基準（安静時もしくは労作時の典型的な息切れ、肺うっ血や下腿浮腫などの体液貯留症状）（*Eur J Heart Fail* 2008;10:933-989）を採用することとしました。これにより、サロゲートエンドポイントである EF, BNP に加え、患者の自覚症状の変化を客観的に示すことができるものと考えます。

4. 本研究計画の妥当性・実現性について

本探索的臨床研究はエリスロポエチンの用量反応を検証する試験であり、言うならば第二相前期と後期を統合したデザインとなっています。先行する試験の症例数（心機能低下症例）は各群 9 例と極めて少数例であること、EPO 治療の有効性に関する結果は部分集団解析に基づいており、かつ Student-t 検定（両側）の p 値は 0.15 と効果の存在を示していないので、合計 600 症例の登録が必要である。そのため、198 症例、399 症例の登録時点で、中間解析をおこなう予定です。第一回の中間解析までが、第 2 相前期と同じような役割を担うこととなります。中間解析をおこなうことにより、倫理的観点からの試験の早期中止が可能になります。一方、エリスロポエチンが有効である場合においては信頼係数 75% の二重信頼限界法によるエフェクトサイズは保守的である可能性もあり、中間解析終了による有効中止もあり得ます。

症例登録数の増加に対しては、高度医療を実施可能な参加施設の増加、患者登録についても学会支援を要請、試験期間の延長などにより対応していきます。

以上、どうぞよろしく申し上げます。

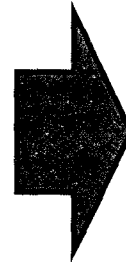
薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：エポエチンベータ（製品名：エポジン：中外製薬）

高度医療での適応疾患：低心機能を有する急性心筋梗塞（AMI）

臨床研究

- ・ 試験名：EPO-AMI-I（パイロット試験）
- ・ 試験デザイン：二群多施設共同無作為化並行群試験
- ・ 期間：2006年7月～2008年3月
- ・ 被験者数：36例
- ・ 結果の概要：一枝病変によるAMIの心機能改善に有効性が示された。



高度医療

- ・ 試験名：EPO-AMI-II
- ・ 試験デザイン：三群多施設共同 二重盲検 無作為化並行群試験（中間解析あり）
- ・ 期間：2011年4月1日～2013年3月31日
- ・ 被験者数：600例（組み入れ目標数）
- ・ 評価項目：慢性期左室駆出率の改善度等

欧米での現状

薬事承認：米国（有・~~無~~） 欧州（有・~~無~~） 進行中の臨床試験（有・~~無~~）
ガイドライン記載：（有・~~無~~） 概要：右記
→有りならば概要：

概要：

EPAMINODAS試験（100 or 200 IU/kg、静脈内投与、3日間連続投与、登録患者数102症例）

当該高度医療における

選択基準：EF50%未満の急性心筋梗塞患者で、再灌流に成功し可及的早期に投与可能な症例

除外基準：①梗塞責任病変以外に血行再建術を要する病変を有する患者②明かな再灌流不良例③入院時にKillipIII又はIV以上、心原性ショックを合併例④進行腎肝障害（Cre \geq 2又はT-Bil \geq 3）⑤再灌流後の血圧が140/90mmHg以上⑥ヘマトクリット値が54%以上⑦再灌流後に心房細動⑧悪性高血圧症⑨当該試験薬使用経験者⑩3ヶ月以内の輸血既往⑪過去5年以内に悪性腫瘍を罹患⑫肺炎・敗血症等の重篤な感染症⑬アスピリン及びチエノピリジン系薬剤の投与禁忌患者⑭妊娠中、授乳中又は、妊娠の可能性のある女性⑮その他、参加不相当と判断した患者

予想される有害事象：多血症、高血圧症、赤芽球癆、心・肺・脳梗塞などの血栓症、発熱・アレルギー反応等

改善効果が確認できれば

急性心筋梗塞患者全般を対象とした
高度医療・医師主導型治験の実施

心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果－試験概要

目的

心筋梗塞の急性期患者を対象として、エポエチンベータ (EPO)12,000単位、6,000単位、0単位(プラセボ)を試験治療とする多施設共同二重盲検無作為化並行群試験によってEPOが用量依存的に効果を示すことおよびその適切な臨床投与量を推定すること

対象: 初回発症のST上昇型急性心筋梗塞患者
(目標症例数: 600例)



評価

エポエチンベータ投与による

- 投与直後と6ヶ月目での心機能改善効果
 - 生存率、心事故発生率への影響
- を比較検討する

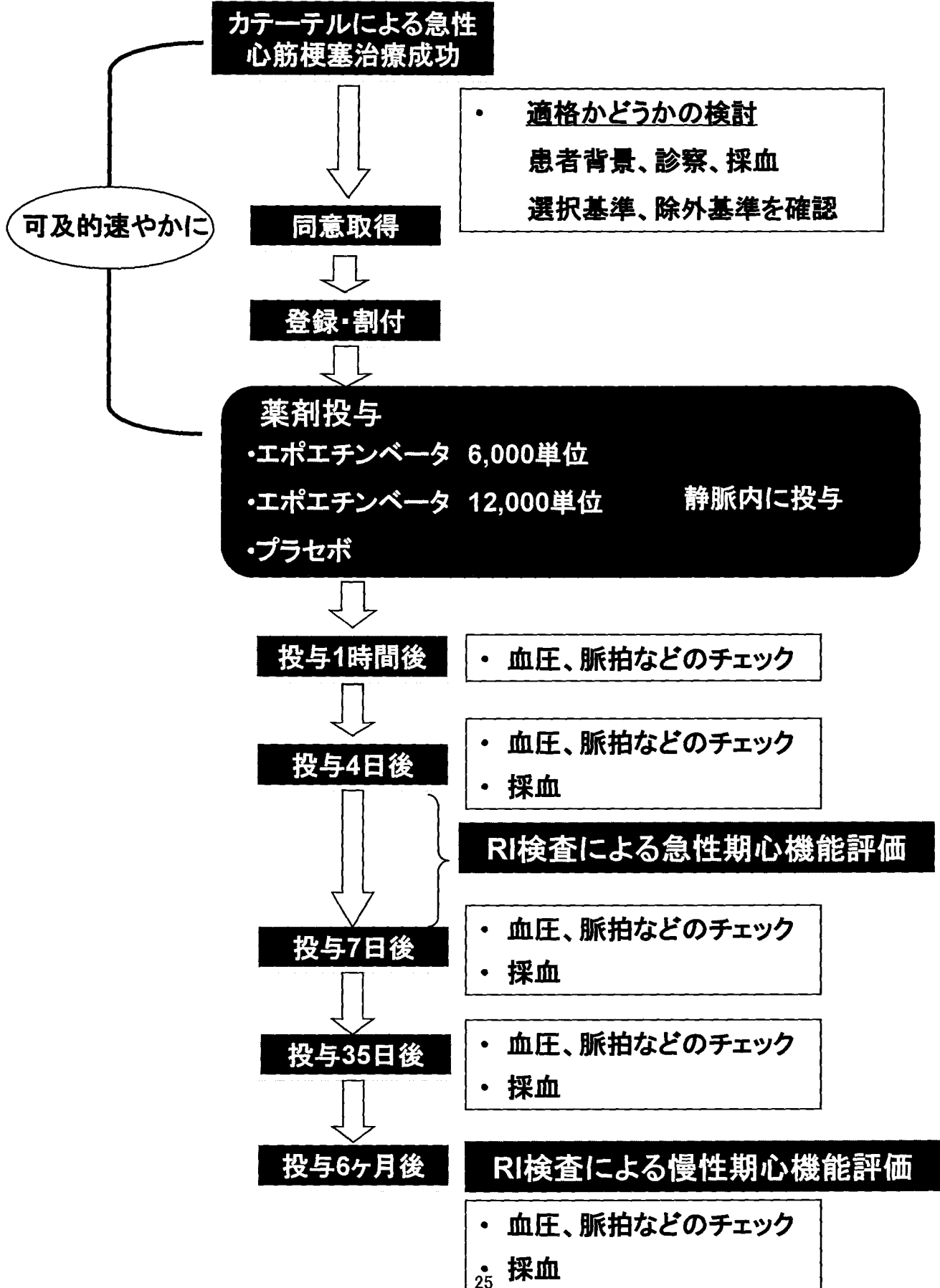
登録期間: 2011年4月1日から2012年9月30日まで

途中で中間解析を行う(無効・有効中止の決定)

期待できる成果

1. 高頻度使用経験のある薬剤を使用した低コスト治療法の開発
2. 心筋梗塞患者の慢性期心不全を改善
3. 患者のQOLの改善、慢性心不全の治療にかかる医療費の低減、および従来失われていた人的資源の回復
4. 日本発のエビデンスを海外に向け発信

心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果－試験スケジュール



新規申請技術の評価

整理 番号	高度医療名	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	
033	末梢血液細胞の遺伝子 発現プロファイル解析 による消化器系癌罹患 の判別診断	胃癌 大腸癌 膵臓癌 胆道癌	H23. 2. 16	未承認 体外診断薬	マイクロアレイ (製品名：DSC-RNAチェック 〈仮称〉)、 マイクロアレイスキャナ (製品名：DNAマイクロア レイスキャナシステム)	金沢大学附属病院	山中	藤原	佐藤	宮澤	不適

高度医療 評価表 (番号 033)

評価委員 主担当: 山中

副担当: 藤原 副担当: 佐藤 技術委員: 宮澤

高度医療の名称	末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイル解析による消化器系癌罹患の判別診断
申請医療機関の名称	金沢大学附属病院
医療技術の概要	末梢血液中の遺伝子の発現プロファイルをカスタムメイドマイクロアレイによって解析し、消化器系の癌を有する患者を診断する。

【実施体制の評価】 評価者: 藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄: 「消化器系癌」を正しく診断することが既存の診断法を凌駕する臨床的意義が乏しいと思われます。2008年に米国FDAが承認した、原発不明がんの組織由来を明らかにする遺伝子発現プロファイルをみる診断キットであれば、使用意義もあると思いますが、胃がん、大腸がん、すい臓がん、胆道がんと治療法も大きく異なる癌腫をひっくるめて「消化器系癌」と診断する意義を説明して頂きたいです。また、臨床的意義の乏しい診断法の開発段階で、患者個人から56000円弱の検査費用を徴収することの妥当性も疑問です。</p> <p>1700例もの患者サンプルを集めるのであれば、企業が体外診断薬の承認目的の治験を組む方が、よほど診療への導入が近くなると思います。</p>	
実施条件欄:	

【実施体制の評価】 評価者: 宮澤

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 checked="" type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄: 検査の方法についてはすでに確立された技術であり、実施責任医師等の体制、実施医療機関の体制についても問題はない。ただし、本技術の医療における有用性については問題が少なくない。もともと感度の極めて低い腫瘍マーカー検査を比較対照として本検査の優性(高感度)をあげているが、臓器特異性がないこともあって、これまでの腫瘍マーカーと同様、一般スクリーニング検査の域を超えるものではない。一方では、通常の腫瘍マーカーと異なり癌 stage との相関については言及されていない。有症状者で陽性に出た場合、結局は診断確定のために画像診断(生検も含む)を実施することになり、本検査の費用が55990円と高額であることから対費用効果も考えれば、臓器特異性がないことから、本検査を実施するよ</p>	

りは最初から症状に対応する上部内視鏡、下部内視鏡、腹部 CT・MRI あるいは超音波検査を実施したほうが妥当と考えられる。cut off 値を 13 と設定しているが、14 以上で偽陽性となる症例では長期に亘る follow-up 再検査、あるいは画像診断など無用な検査実施につながることになりかねず、とくに無症状者に対して本検査を実施することは健康診断の範疇に入ることから、将来に向けて保険収載を考えると「高度医療の意義」には、当然ながらなじまない。さらに、患者に無用な混乱を生じかねず、適応とされる 4 つの癌以外の腹腔内臓器・後腹膜臓器癌や非消化器系癌との関連についても検討（言及）されるべきと考える。

実施条件欄：

【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：			
<p>① 末梢血液は単に「血液」でよいのではないか。また、「RNA」は、タイトルである「遺伝子発現」との関係が分かるように説明が必要ではないか。 →事務局を通じて確認を行ったところ適切に対応された。</p> <p>② 本人同意が必要なのか、代諾も許されるのか、明らかではないように見受けられるが、原則として本人同意が必要、つまり判断能力のある患者のみを対象とすべきではないか。 →事務局を通じて確認を行ったところ適切に対応された。</p> <p>③ 本人への利益はあるのか。つまり、CT や MRI など診断をするのであるから、RNA 発現検査が利益になることは多くはないように思われる。もしあるとすると、他の検査ではがんが見つからなかったが、実はがんはある、あるいはその後見つかる、という場合であるが、その可能性がどのくらいあるかが分からず、もしかすると混乱をさせることになってしまうのではないか。また、17. でカウンセリング体制について触れられているが、遺伝の観点からのカウンセリング体制も採られることを希望する。 →事務局を通じて確認を行ったところ遺伝カウンセリングについて適切に対応された。</p> <p>* ③は、単に説明同意文書の問題ではなく、本研究計画そのものについてのことがらかもしれない。被験者の利益ではなく、方法の検証が主目的なようであり、これに患者負担および一部保険カバーを認めてよいのか。また、将来、健康診断に導入することも検討されているようであるが、高度医療評価制度の性質になじむか、検討が必要と考える。</p>			
実施条件欄：			
<p>①②は文言の適切な修正で足りるが、③は研究計画全体についての検討が必要と考える。 →①②については事務局を通じて確認を行ったところ適切に対応された。</p>			

【プロトコールの評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	適 ・ <input type="checkbox"/> 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	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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 ・ 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：	
<p>●不適と判断する理由については【総評】の箇所に述べます。</p> <p>●以下は、【プロトコールの評価】の各項目に関する個別のコメントです（本申請のための修正条件ではなく、今後の研究計画の際にご考慮頂きたい事項です）。</p> <p>6. 期待される適応症、効能及び効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 効果・効能の臨床的意義の評価については、3名の評価委員の審査意見の通りと考えます。 <p>8. 被験者の適格基準及び選定方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ “消化器系癌”が対象ですが、胃・大腸・膵臓・胆道以外はデータがないという理由から他の消化器癌は含まれていません。25個の遺伝子群は、胃癌・大腸癌・膵臓癌に対する解析に基づいて選択されていますが、その後、（当初対象とはしていなかった）胆道癌でも診断能が観測されたため、胆道癌も追加されたようです。腫瘍マーカーに比べて精度の高い、しかも臓器横断的な（原発巣によらない）診断法の開発を目指しているのだと思いますが、その研究目的からすれば、胆道癌だけでなく、その他の消化器癌についても検討を行うべきではないでしょうか。たとえば、“消化器系”で、胃は対象とするが、胃食道接合部は扱わないというのは検討を要します。 ・ なお、今後、新たな研究を実施する上で、被験者をどこからどのように抽出するかは、デザイン上、非常に重要な事項ですので慎重にご検討ください。たとえば、ケース76例とコントロール30例を「性別と年齢でマッチングして」選択したとありますが（Honda et al, BBRC, 2010）、患者背景にある性別や年齢の分布には乖離がありますので、マッチングの方法をご確認ください。 <p>9. 治療計画の内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 候補被験者に対し、IC、試験への登録、CT/MRI/ERCPなどの専門検査、検体採取などがどのような順序で実施し、どのようにデータ取得までのプロセスの標準化を計画しているのかを明示してください。また、アレイ診断を行う外部機関への検体搬送に関する手順について記載がありませんのでお示しください。 	

- ・ 消化器症状を訴える全例が候補被験者なのでしょうか。そうでないとすれば、登録被験者をどのように選別するのでしょうか。

10. 有効性及び安全性の評価方法

- ・ 専門的検査で陰性かつアレイ診断で陽性となった場合に、フォローアップをしてアレイ診断を継続することになっていますが、どのように解析をし、どのような結果が得られた場合にどのように解釈するか、については副次エンドポイントですので、十分ご検討ください。先行研究 (Honda et al, BBRC, 2010) を含めて、この副次エンドポイントに関する意義は確認されていませんが、今後この医療技術の有用性を語る上で研究者が重要視している点のようです。
- ・ 登録 → 検体採取・評価 → データ報告という手順ですから、登録票と症例報告書 (CRF) は一枚にまとめるのではなく、別々の用紙として作成されるべきです。なお、CRF については、主要エンドポイントに関すること以外は、画像を貼る構成になっていますが、(非デジタルな) データなので、今のままでは利用しづらいように思います。
- ・ CRF にどの癌種であるかが明確に記入されるようになっておらず、癌種とアレイ診断能の関係に関する解析が実施できないので、適切にご修正ください。
- ・ 消化器系の症状を有すると言っても大変広いので、「・・など」でなく、どのような症状をもつ場合が対象になるかについて定義が必要と思います。また、どのような消化器症状を有することが確認されて適格となったのか、登録時に確認が必要です (現在は、主訴を手書き報告する形式なので、確認しづらいだけでなく、データとして利用できません)。
- ・ 臨床的には、病期とスコアの関係は、当然、検討対象になると思いますので、病期などの情報はとられた方がよいかと思います。
- ・ 50例や75例のときに効果安全性評価委員会において中間解析を実施して評価し、結果に応じて、試験中止・継続の判断、症例数の再見積もり etc. を (効安が) 行う、とありますが、どのような結果が得られたとき、どのように評価して、どのような結論を下すかは研究者・データセンターが試験前に計画すべき事項です。効果安全性委員会は、そのプランに沿った中間解析の結果の評価、および試験の質・進捗の監視などを行う第三者機関です。

11. モニタリング体制及び実施方法

- ・ 2つの企業がデータ収集・モニタリングに携わるとされていますが、うち1社の役割が不明瞭です。さらに残りの1社がアレイ診断技術を提供および試験データの管理を行うことになっていますが、具体的に社内のどの部門で、どのような体制・手順で行われるのかについて記載がありません。
- ・ モニタリング手順書が提出されていますが、その内容は“1700全例を対象にGCP遵守状況に関してSDVをするオンサイトモニタリング”に関する手順書というものです。本当にこのモニタリングを実施されるのでしょうか？ 中央モニタリングについて特に記載がありませんが、こちらの適切な整備と実施を望みます。

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

- ・ 医療技術の提供元 (大学発ベンチャー企業)、研究代表者、症例登録をする施設が、すべて同じ大学の医学部に由来しています。大学、企業、研究代表者の間の

関わりについて、利害の衝突がないことを適切にご記載ください（プロトコール、説明文書）。また、効果安全性評価委員 4 名中 3 名が同大学医学部教員です。本試験上、望ましい構成と思えないので、再考をお願いします。

実施条件欄：

【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	1700 例	予定試験期間	高度医療承認後～平成 28 年 3 月 31 日
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
コメント欄：（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）			
以下の理由から、本医療技術は高度医療下で実施する段階に達してないと判断しました。			
① <臨床的意義> 高度医療下で実施する臨床的な意義が乏しいこと			
② <医療技術自体のラショナル> 本医療技術の評価は先行研究（Honda et al, BBRC）に全面的に依拠しているが、この研究のデザイン上、有用性は未だ不明であると考えられること			
①について			
・ 副担当および技術委員より指摘されている通りです。			
②について			
・ 先行研究では、消化器系癌の確定診断がついた後の症例をケース、地域検診などで正常と判断された健常人をコントロールに設定しています。この 2 群の間に系統的に大きな差があっても何ら不思議はありません。BBRC 論文で同定された 25 個の遺伝子の発現状況が癌・非癌の間で大きく異なる可能性については否定しませんが、先行研究における検討では、感度・特異度といった診断能が optimistic に見積もられていた可能性は高いと思います。			
・ BBRC 論文のケース群とコントロール群は、今回の試験で対象とするよりも極端な“癌症例”、極端な“健常人”であった可能性があります（たとえば、コントロール群では CEA や CA19-9 でさえ、それぞれ単独で特異度 100%を達成しています。基礎疾患のない、喫煙者も含まれない、健常人の中でもかなりセレクトされた集団だった可能性があります etc.）。そのような集団ゆえに、25 個の遺伝子で高い感度・特異度を達成できた可能性があります。			
・ 今回の研究は「癌関連の消化器症状を有している人」を対象に、癌症例と非癌症例を区別できるかどうかを目的です。依拠している唯一の先行研究が対象とした集団ほど、癌・非癌の差の区別は容易でないことが予想されますし、今回の対象（すなわち、真の対象）において、本医療技術の感度・特異度がどの程度の値に			

なるかは現時点で不明と言わざるを得ません。

- ・ まず、本試験の対象集団に相当するデータを多施設で取得して、診断能の一般化可能性について確認するステップが必要です（ただし、そのような評価を実施してよい結果が得られたとしても、①の臨床的意義についてはまた別の問題です）。
- ・ 多くの消化器系癌を含み、さらに病期も問わないというヘテロな集団（たとえば、ESD が施行される程度の早期胃癌も、転移性進行膵癌も“同じ対象”です）をひとくりに、25 個の遺伝子によって診断しようとしています。また、マイクロアレイ自体、診断能や予測能を報告した研究は活発ですが、結果の再現性が得られにくいことも周知の事実と思います。独立したデータを用いたバリデーション作業（現在のような split sample でなく）が必要です。
- ・ 研究段階にある医療技術を扱うのが高度医療とは言え、このプロセスを経てからでないと、被験者から約 56,000 円の個人負担を徴収可能とする科学的ラショナルレが得られないように思います。

将来的にキット化などを行って体外診断用医薬品として承認を得るまでのロードマップが現行ではあまり煮詰められていないように見受けられます。高度医療として実施すべき医療技術かも含め、ご検討ください。

※試験期間及び症例数の設定根拠

本多らの先行研究における validation サンプルでの結果、消化器系癌検出用カスタムメイドマイクロアレイの感度は 100% (37/37)、特異度は 86.7% (13/15) であった。それらの正確な 95%信頼区間の下限値を、Clopper and Pearson の方法により算出すると、それぞれ 90.5% (感度)、81.5% (特異度) である。感度の 95%信頼区間の下限値を約 5%上昇させ、96%とするために必要な癌患者数を Clopper and Pearson の方法から逆算し算出すると 98 名となる。平成 20 年度消化器癌検診全国集計委員会報告によると、50 歳以上の胃癌あるいは大腸癌要再検査受診者における癌発見率は、それぞれ約 2% (胃癌)、約 5% (大腸癌) であった。また、山本らによる国立がんセンター統計では、大腸癌便潜血症例における大腸癌発見率は 6.33% であった。本研究における消化器系癌 (胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌) の発見率を約 6% と仮定すると、100 名の消化器系癌患者を検出するために必要な対象者数は約 1667 名となる。なお、この対象者数のもとでは、マイクロアレイの特異度を 86.7% とすれば、208 名の偽陽性が予想され、特異度の正確な 95%信頼区間の下限値は 86.2% (約 5% の上昇) になることが期待される。以上の検討から、目標癌患者数を 100 名、癌患者を含む全体での目標症例数を 1700 名とする。ただし、消化器系癌発見率に関してはばらつきが大きいことが予想されるので、癌患者数が 50 名、及び 75 名に達した時点で、感度、特異度、発見率等の中間評価を行い、目標症例数の再検討を行う。尚、効果安全性評価委員会にて、消化器系癌症例と評価された症例数が 50 例、75 例に達した時点で症例数の再見積を行う。またそれぞれの時点で臨床試験の継続、中止、変更などの方向性を評価し決定する。

高度医療審査の照会事項(宮澤技術委員)に対する回答

高度医療技術名：

末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイル解析による消化器系癌罹患の判別診断

照会事項：

1. 胃がん、大腸がん、すい臓がん、胆道がんと治療法も大きく異なる癌腫をひっくるめて「消化器系癌」と診断する意義を説明して頂きたい。

照会事項への回答：

ご指摘のように、今回の技術によって「消化器系癌」と診断されても癌腫によって治療法は大きく異なります。このため、「消化器系癌」の結果をもとにして治療を開始することはありません。今回の技術によって「消化器系癌」の診断がなされた場合は、胃がん、大腸がん、すい臓がん、胆道がんの存在を疑い、内視鏡や画像検査などの精密検査を実施することになります。それらの精密検査によって、癌腫を特定し、癌腫に適した治療法を行います。

今回の技術の意義を以下に述べます。今回の試験の被験者のように、消化器症状を主訴とした患者、もしくは消化器系がんが疑われる患者であっても、患者は内視鏡検査や CT などの画像診断を望まないことがよくあります。また、医師も経過を観察することにして、患者に内視鏡検査や CT などの検査を勧めないことがあります。残念ながら、これによって診断や治療が遅れることをしばしば経験します。今回の技術は、血液を測定するだけで高い精度で「消化器系癌」を診断します。今回の技術による検査は、比較的、患者も医師も受け入れやすいものです。

このことから、今回の技術は、多くの「消化器系癌」患者の早期発見、早期治療につながります。また、こうした医療における意義に加えて、早期治療を可能とすることから社会経済的な意義も大きいと考えます。

平成 23 年 2 月 23 日

金沢大学附属病院 消化器内科
科長 金子周一

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

高度医療審査の照会事項(佐藤構成員)に対する回答

高度医療技術名：

末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイル解析による消化器系癌罹患の判別診断

照会事項：

2. 末梢血液は単に「血液」でよいのではないか。また、「RNA」は、タイトルである「遺伝子発現」との関係が分かるように説明が必要ではないか。

照会事項 2 への回答：

ご指摘のとおり、患者への説明文章では、患者にとってわかりやすい文章であるべきかと思えます。「末梢血液」を「血液」と修正いたします。また、また「RNA」に^(*)を付け、「遺伝子発現」との関係が分かるような説明文を挿入いたしました。変更した文章は次のとおりです。

2.あなたの病気（病状）について

あなたは、今回、消化器系（お腹）に不調を訴えられたか、もしくは他医療機関等から精査を目的に来院されました。消化器系の不調には、多くの疾患が考えられます。正確な診断をするために様々な検査を行いますが、金沢大学附属病院 消化器内科 I では血液から消化器系の癌（胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌）を検出する技術を開発いたしました。あなたの血液から RNA* という物質を抽出し、その状態を検討することにより、癌に罹患している人に特有なパターンが出ていないかどうか判別するものです。また、現行の診断技術として腹部 CT もしくは MRI、主訴とする部位によって胃・大腸内視鏡検査をおこないます。また、主治医の判断で実施された ERCP 等の専門的検査を行います。

RNA*：RNA（リボ核酸）とは細胞の中で合成される物質です。いろいろな刺激が細胞に加わると、細胞の中で遺伝子の活性が変動し、遺伝子に対応した RNA もその動きに合わせて量が変動します。病気の際に量が増える RNA もあれば、反対に下がる RNA もあります。この量の上がり下がりや遺伝子発現が上がったり下がったりすると言います。癌に罹患している人にだけ特別に変動する遺伝子が見つかっており、健康な人と比較して上がっているのか、下がっているのかを RNA 量を測定する事で体の中に癌が存在しているかどうかを判別する事ができます。

（修正箇所）

説明文章：P3 5 行目、7 行目、下から 5 行目（2 箇所）、P9, 10 同意文章中 8 行目にある「末梢血液」を「血液」と修正いたしました。

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

照会事項：

3. 本人同意が必要なのか、代諾も許されるのか、明らかではないように見受けられるが、原則として本人同意が必要、つまり判断能力のある患者のみを対象とすべきではないか。

照会事項 3 への回答：

ご指摘のとおり、原則として本人同意が得られ、本試験の説明に対し受け入れ可否等の判断能力を有する患者のみを対象となるよう修正いたしました。修正点および修正箇所は下記のとおりです。

(修正箇所)

説明文章：P4、選定基準に⑤として「原則として本人の同意が文章で示され、本試験の説明に対し受け入れ可否等の判断能力を有する患者」と追記いたしました。

P9、P10 同意文章 下段 代諾者氏名（自署）欄を削除いたしました。

臨床試験実施要綱：P3 4-1-1) 選定基準に⑤として「原則として本人の同意が文章で取得され、本試験の説明に対し受け入れ可否等の判断能力を有する患者」と追記いたしました。

高度医療申請書：P12 5. 被験者の適格基準及び選定方法の選定基準に⑤として「原則として本人の同意が文章で取得され、本試験の説明に対し受け入れ可否等の判断能力を有する患者」と追記いたしました。

照会事項：

4. 本人への利益はあるのか。つまり、CT や MRI など診断をするのであるから、RNA 発現検査が利益になることは多くはないように思われる。もしあるとすると、他の検査ではがんが見つからなかったが、実はがんはある、あるいはその後に見つかる、という場合であるが、その可能性がどのくらいあるかが分からず、もしかすると混乱をさせることになってしまうのではないか。また、17. でカウンセリング体制について触れられているが、遺伝の観点からのカウンセリング体制も採られることを希望する。

照会事項 4 への回答：

本人への利益について記載します。ご指摘のように内視鏡検査、CT、MRI など診断を行い消化器癌が診断された患者の利益は多くありません。しかし、内視鏡検査、CT や MRI など診断を行い消化器癌が診断されなかった患者で、この新しい技術であるマイクロアレイによる診断によって“消化器系癌が強く疑われる”と判定された患者が少なからず発生することを予想します。

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

その患者の利益は相当に大きいと考えます。

実は、本試験の対象となる患者が精密検査をうけても多くの患者で消化器癌が見逃されることがよく知られています。多数の報告があります。例えば、東京都多摩がん検診センター消化器科水谷らが第 73 回日本消化器内視鏡学会総会で発表したデータによると上部消化管検査を受け胃癌が発見された患者 276 人（305 病変）を対象に研究を行った結果では、158 病変が胃癌と診断された時点から過去 2 年以内に内視鏡検査を受けていました。この結果は、場合によっては 52% もの患者が癌の存在を見逃されていたことを示しています。このように、消化器癌があつて精密検査を受けても、実は、以外に多くの患者が見逃されていることが知られています。

今回の試験では、内視鏡検査、CT や MRI など診断を行い消化器癌が診断されなかった患者であっても、新しい技術であるマイクロアレイによる診断によって“消化器系癌が強く疑われる”と判定された患者は、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月後に無償でマイクロアレイによる診断を受けることができ、かつ、精密検査による観察が継続されます。これによって、消化器系癌の見逃しは相当に少なくなると考えられますので、試験に参加する本人の利益は大きいと考えます。

また、ご指摘のように、マイクロアレイによる診断によって“消化器系癌が強く疑われる”にもかかわらず、“実はがんはある、あるいはその後に見つかる”患者の可能性がどの程度あるかは先行研究によっても明らかにされていません。今回の検査は消化器系癌の診断を専門とする医師が検査を行いますので、見逃しの可能性はさらに低いかもしれません。しかし、先述のように精密検査を受けても、かなりの患者が見逃されている事実が良く知られています。ご指摘いただいておりますことは大変に重要なことであるため、今回の研究ではこの点について副次的評価項目に入れて解析します。

“他の検査ではがんが見つからなかったが、実はがんはある、あるいはその後に見つかる、という場合であるが、その可能性がどのくらいあるかが分からず、もしかすると混乱をさせることになってしまうのではないか”は重要なお指摘です。

そこで、上述の定期観察に加えて下記の対応をとりました。

- 1) 他のがんの可能性を想定して他診療科の受診を勧める、他の血液検査を無償で行う体制
- 2) それでも不安が解消されない患者に対して、同一の医療機関の精神科へ紹介を行う体制、医療相談室、CRC による定期的なカウンセリング体制

次に、遺伝の観点からのカウンセリングとして、説明文章中 17 「また、同病院内の CRC による定期的なカウンセリングを外来来院時に実施します。被験者の家族歴で悪性腫瘍を罹患した人がいないかどうか、ご家族の癌罹患歴、患者の喫煙歴、飲酒歴など発癌に係るリスク要因や基礎疾患の有無なども確認し、また、遺伝の可能性についてもカウンセリングを行っていきます。」

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

と修正いたしました。

平成 23 年 2 月 25 日

金沢大学附属病院 消化器内科
科長 金子周一

高度医療審査の照会事項(山中構成員)に対する回答

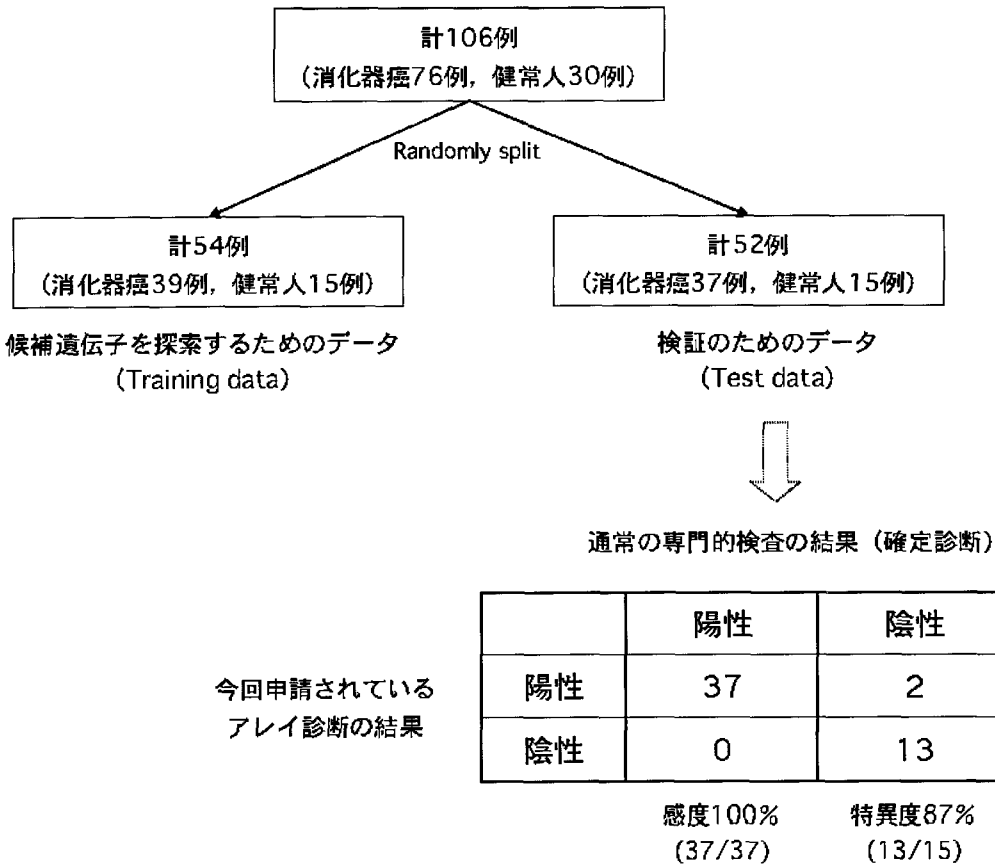
高度医療技術名：

末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイル解析による消化器系癌罹患の判別診断

照会事項

5. 現時点における本医療技術の評価は、Honda M et. al. Differential Gene Expression Profiling in Blood from Patients with Digestive System Cancers, *Biochem Biophys Res Commun* 400, 7-15, 2010 (以下、BBRC 論文) にすべて依拠しています。

5, BBRC 論文における結果の記載から、研究対象を復元すると以下のように思われますが、正しいでしょうか。



照会事項 5 への回答：

お示しいただきました図の通りでございます。

全部で106例の検体を乱数によって54例の候補遺伝子を探索するための群と52例の検証のための群とに分けました。候補遺伝子探索群(図中 Training data)の消化器系癌症例39例と健常

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

人 15 例との比較解析で有意差のある遺伝子群を選出し、ROC カーブを利用した統計解析によって、予測アルゴリズムを作製しました。検証群（図中 Test data）をこれら選出した遺伝子群を用いた予測アルゴリズムによって判定した結果、消化器系癌症例 37 例中 37 例が陽性判定のため感度は 100%、健常人 15 例中 13 例が陰性判定のため特異度は 87%となりました。

照会事項：

6. ケースデータとなった消化器癌症例（76 例）は、いずれも金沢大学附属病院において、確定診断後、アレイ診断が施行された、と記載されています（BBRC 論文）。一方、プロトコル内で“健常人”と表現されている 30 例のコントロールデータは、BBRC 論文では“screening examination”から選択された、と述べられています。具体的には、地域検診等のデータなどと考えてよろしいですか。

照会事項 6 への回答：

ご指摘のとおり、コントロール群は地域の検診と先行試験に参加したクリニックにて、一人ひとり試験の説明と同意を得た人で同意書に署名した人からのみ本検査用の追加採血を実施いたしました。また、検診を実施した自治体および先行試験の登録事務局が検診者全員をナンバーリングし匿名化いたしました。健常人の判定は各症例の臨床検査値および検診を実施した医師の診断により行われました。尚、ケースデータとなった消化器癌 76 例は金沢大学附属病院とその関連病院で消化器癌の確定診断後、アレイ診断が行われた症例です。

照会事項：

7. 申請された本研究は、消化器系症状を主訴として（ないし他院より消化器系癌の疑いで）受診した場合を対象に、専門的検査による確定診断および新たに開発されたアレイ診断を共に実施して、アレイ診断の感度・特異度を評価するという研究デザインです。
プロトコル内に「確定診断で陰性かつアレイ診断で陽性となった場合、フォローアップを実施し、アレイ診断をする」という旨の記載があります。プロトコル 4-2 節におけるシェーマの中で、このフォローアップ中は“アレイ診断（無償）”とのみ表記されていますが、フォローアップ中のアレイ診断は、自己負担分を研究費による支払いなどに置き換えて高度医療の下で実施する、という意味でしょうか？

照会事項 7 への回答：

ご指摘のとおり、フォローアップ中のアレイ診断の患者負担は無償として高度医療の下で実施します。

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

照会事項：

8-1. BBRC 論文によれば、過去の研究では胃癌・結腸癌・膵臓癌を対象としてアレイ診断の開発が行われています。一方、本申請はこれらの癌種に胆道癌や直腸癌を含めた上で“消化器系癌”をひとくくりにされています。BBRC 論文で対象としなかった部位まで含めるラショナルレ（アレイ診断が機能すると考える理由）をお示してください。

8-2. 逆に“消化器系”には、当然ながら、胃食道接合部、食道、肝細胞癌なども含まれます。プロトコール適格規準によれば、広く“消化器系”癌疑いで受診した場合・消化器系症状を有する場合は本試験の対象ですが、これらの癌を有していた場合にどう考えるのかお示してください。

照会事項 8-1 への回答：

本多らの先行研究（BBRC 論文）では、“Colon Cancer”として 22 例の解析を行っております。この 22 症例の内訳は、探索群では直腸 4 例、下行結腸 2 例、横行結腸 1 例、上行結腸 4 例、S 状結腸 1 例、検証群では直腸 4 例、下行結腸 1 例、上行結腸 2 例、S 状結腸 3 例であります。従って今回の申請におきまして、結腸癌と直腸癌とを包括して大腸癌といたしました。

また、胆道癌は BBRC 論文発表後に胆道癌症例（n=16）と健常人（n=28）との比較解析を追試しました。その結果は感度 100%、特異度 95%となりました。この内容は国際特許にお願いいたしました。その結果は論文にしておりません。そこで、今回の申請におきまして胆道癌も検出可能と判断し、消化器系癌に含めました。

照会事項 8-2 への回答：

先行研究では、胃食道接合部、食道、肝細胞癌などの対象が含まれておりませんでした。このため、これらの消化器系癌は”マイクロアレイによる判別結果と胃・大腸内視鏡検査、腹部 CT もしくは MRI 検査などの診断結果からマイクロアレイの正診率を検討する”評価には加えません。また、分類が困難な消化器系癌は効果安全評価委員会に諮ります。

照会事項：

9. 高度医療申請書には「マイクロアレイスキャナなどの機器が未承認」とされていますが、スキャナそのものに対して本医療技術承認の可否が判断されるわけではありません。薬事承認を取得するまでのロードマップについて少し具体的にご教示ください。

照会事項 9 への回答：

ご指摘のとおり、今回の高度医療で実施する臨床試験での検証されるデータはマイクロアレイスキャナの届出と連動しておりません。また、高度医療承認後カスタムメイドマイクロアレイの薬事承認までのロードマップはロードマップ別紙として記載させていただきますが、概要は下記

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

のとおりです。

1. 高度医療承認後、PMDAに体外診断用医薬品事前相談を実施する。
2. 第三項先進医療承認後、消化器系癌と診断された症例数が 50 例に達した時点で効果安全性評価委員会において中間解析（感度、特異度、発見率等）を実施する。中間解析では本臨床試験の継続、中止、変更などの方向性を評価し決定する。
3. 50 例で十分な臨床成績が得られた場合、本試験を終了しPMDAに臨床評価相談を申請する。
4. PMDA臨床評価相談により、追加性能試験等が必要な場合は追加性能試験を実施。必要でない場合は、申請前相談など薬事承認申請に向けてPMDAと交渉を継続する。
5. 50 例の中間解析で試験継続と判断された場合は、消化器系癌 75 例に達した時点で同様の解析を行い、50 例の場合と同様に各対応をおこなう。
6. 100 例に達した時点で、本試験を終了し最終解析を行いPMDAに臨床評価相談を実施する。
7. PMDA臨床評価相談により、追加性能試験等が必要な場合は追加性能試験を実施、必要でない場合は、申請前相談など薬事承認申請に向けPMDAと交渉を継続する。

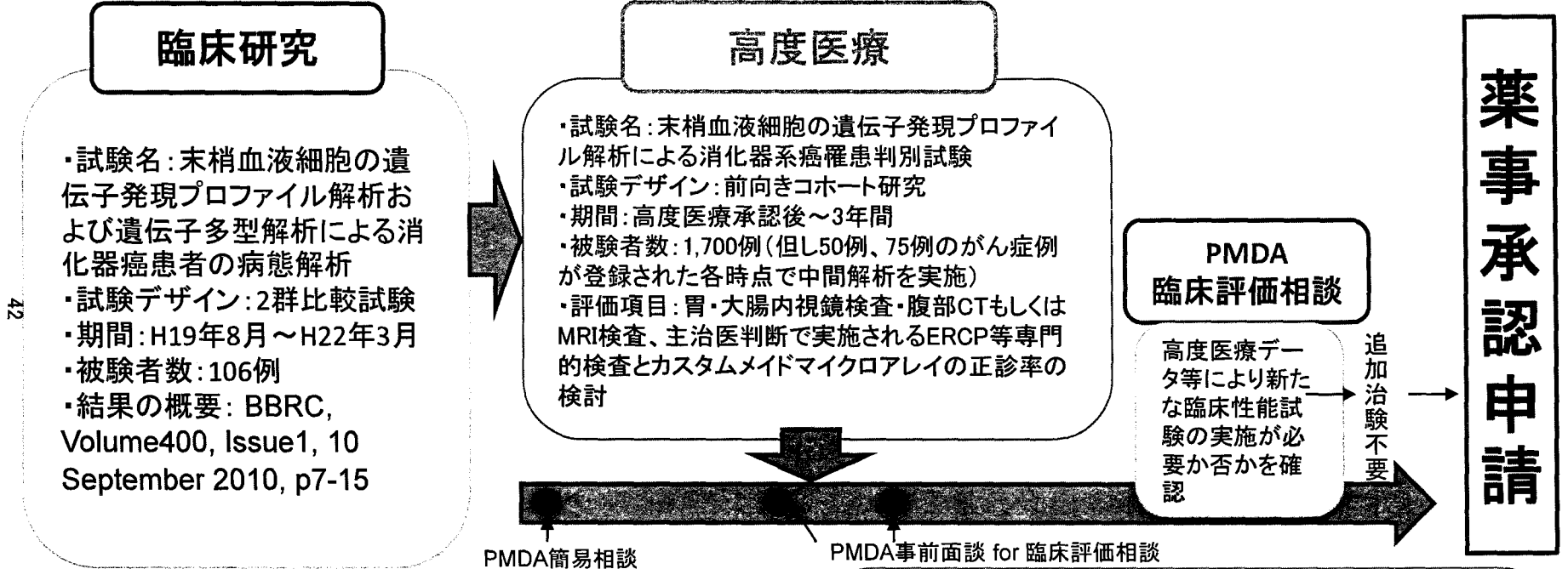
平成 23 年 2 月 25 日

金沢大学附属病院 消化器内科
科長 金子周一

薬事承認申請までのロードマップ(治験)

試験薬または試験機器：カスタムメイドマイクロアレイ
(製品名：DSC-RNAチェック(仮称))

高度医療での適応疾患：胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌



臨床研究

- ・試験名:末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイル解析および遺伝子多型解析による消化器癌患者の病態解析
- ・試験デザイン:2群比較試験
- ・期間:H19年8月~H22年3月
- ・被験者数:106例
- ・結果の概要: BBRC, Volume400, Issue1, 10 September 2010, p7-15

高度医療

- ・試験名:末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイル解析による消化器系癌罹患判別試験
- ・試験デザイン:前向きコホート研究
- ・期間:高度医療承認後~3年間
- ・被験者数:1,700例(但し50例、75例のがん症例が登録された各時点で中間解析を実施)
- ・評価項目:胃・大腸内視鏡検査・腹部CTもしくはMRI検査、主治医判断で実施されるERCP等専門的検査とカスタムメイドマイクロアレイの正診率の検討

PMDA 臨床評価相談

高度医療データ等により新たな臨床性能試験の実施が必要か否かを確認
追加治験不要

薬事承認申請

PMDA簡易相談

PMDA事前面談 for 臨床評価相談

当該高度医療における
 選択基準:①消化器症状を主訴とした患者、もしくは他医療機関等から消化器癌疑いの精査目的で受診した患者 ②本試験に同意した患者 ③胃・大腸内視鏡検査、腹部CTもしくはMRI検査、主治医判断で実施されるERCP等専門的検査に同意した患者 ④年齢、性別、その他必要な評価項目に関する情報が存在する患者
 除外基準:①上記選定基準に該当しない患者 ②過去5年以内に悪性腫瘍(部位は問わない)と診断された患者 ③造影剤が使用できない患者 ④試験責任医師、分担医師が試験参加に不適切と判断した患者
 予想される有害事象:採血行為による疼痛等

適応外:承認あり(乳癌)
 消化器系癌:承認なし
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)
 →有りならば概要:
 進行中の臨床試験(有・無)
 →有りならば概要:

ロードマップ別紙(高度医療承認後)

試験薬または試験機器：カスタムメイドマイクロアレイ
(製品名：DSC-RNAチェック(仮称))

高度医療での適応疾患：胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌

43

高度医療

- ・試験名：末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイル解析による消化器系癌罹患判別試験
- ・試験デザイン：前向きコホート研究
- ・期間：高度医療承認後～3年間
- ・被験者数：1,700例(但し50例、75例のがん症例が登録された各時点で中間解析を実施)
- ・評価項目：胃・大腸内視鏡検査・腹部CTもしくはMRI検査、主治医判断で実施されるERCP等専門的検査とカスタムメイドマイクロアレイの正診率の検討

がん症例
50例
効果安全性
評価委員会

がん症例
75例
効果安全性
評価委員会

がん症例
100例
効果安全性
評価委員会

PMDA
体外診断用医薬品
臨床評価相談

高度医療データ等
により新たな臨床
性能試験の実施が
必要か否かを確認

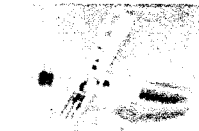
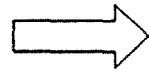
薬事承認申請

PMDA
体外診断用医薬品
事前面談

消化器癌検出検査方法



採血



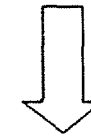
PAX-Gene
採血管



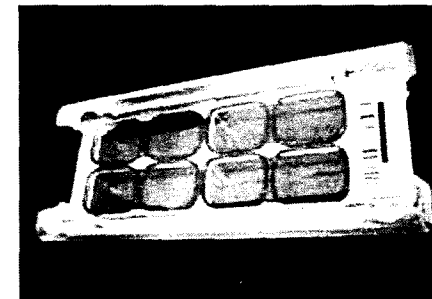
血液からRNA
を抽出する



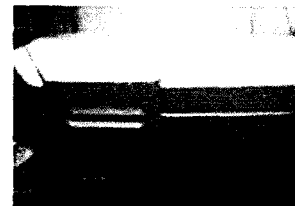
- ・300ng total RNA
- ・コントロールRNA
- ・Quick Amp Labeling Kit



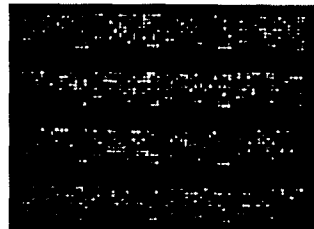
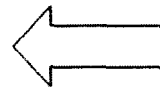
ハイブリダイゼーション



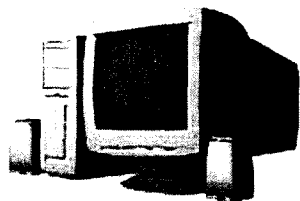
カスタムメイドマイクロアレイ
と反応させる



反応結果のスキャン



読取映像



遺伝子発現解析



スコアリングによる判定

追加協力医療機関について

番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
17	経胎盤的抗不整脈薬投与療法	胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）	適応外医薬品	H23. 2. 28	国立循環器病研究センター	東邦大学医療センター大森病院 神奈川県立こども医療センター
21	パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法	上皮性卵巣がん 卵管がん 原発性腹膜がん	適応外医薬品	H23. 2. 28	埼玉医科大学国際医療センター	筑波大学附属病院 新潟大学医歯学総合病院 市立貝塚病院 神戸市立医療センター中央市民病院 沖縄県立中部病院

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

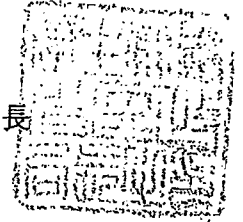
7 実施後の評価等

実施状況の報告や試験計画の終了時等に確認・評価

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る場合には、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等の重篤な症例（例 集中治療を要する症例等）

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の副作用・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

高度医療に係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)

10 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。

11 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。

12 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。

FAX : 03-3503-0595

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

医療機関名	
担当者の所属及び氏名	
連絡先	TEL : FAX : e-mail :
医療技術名	
使用する医薬品又は医療機器 (一般名、製品名、企業名、使用方法、未承認、適応外の内容がわかるように記載)	
相談希望日時 (原則、毎週火、木曜日の午後)	第1希望 月 日 時 ~ 時 第2希望 月 日 時 ~ 時 第3希望 月 日 時 ~ 時
訪問予定者の氏名 (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行くください。)	

※ 事前相談の申し込みに当たっては、下記の書類を当方分として2部ご準備ください。

- (1) 高度医療実施申請書(案)及び添付書類一式
- (2) 技術の内容を解説した資料(図表など用いた解説書)

高度医療に係る届出書等の記載要領

高度医療に係る届出書等の様式及び実績報告については、以下の留意点に従い記載すること。

1. 開設者氏名

国立高度専門医療センター等が届出する場合であって、その内部で権限の委任が行われているときは、「開設者氏名」欄に病院の管理者氏名を記載しても差し支えないこと。

2. 高度医療実施申請書（高度医療申請様式第1号）

- ① 事務担当者のE-mailアドレスについては、担当者が変更になった場合でも、連絡可能なアドレスを記載することが望ましい。
- ② 被験者等への同意については、説明方法、説明時期などインフォームドコンセントの方法を記載すること。また、「注」にある必須事項についてすべて記載した同意文書の雛形を添付すること。
- ③ 補償の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための補償金、医療費、医療手当の支給の有無について明示すること。
- ④ 保険への加入の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として、保険に加入している場合には、「有」とすること。
- ⑤ その他の措置については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として講じている保険への加入以外の措置の内容（例：健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供）を記載すること。

3. 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）

（1）「申請医療機関」、「調整医療機関」及び「協力医療機関」

- ① 申請医療機関が、調整医療機関及び協力医療機関についても併せて記載し、提出すること。
- ② 当直体制については、当直医師が所属する診療科名、当直医師の人数を記載すること。
- ③ 医療安全対策については、医療安全責任者氏名、医療安全委員会の開催の頻度、開催日等を記載すること。
- ④ 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、申請医療機関と他の協力医療機関の調整を行う医療機関を選定する場合、「調整医療機関」欄に当該医療機関の情報を記載すること。
- ⑤ 協力医療機関が多数の場合には、必要項目の一覧表を作成し、添付すること。

（2）倫理審査委員会の構成員及び承認年月日

- ① 「申請医療機関」、「調整医療機関」、「協力医療機関」すべてについて、「倫理審査

委員会の構成員及び承認年月日」を記載すること。

- ② 倫理審査委員会の構成員について、「医学・医療の専門家等自然科学の有識者」、「法律学の専門家等人文・社会科学の有識者」、「一般の立場を代表する者」のいずれに該当するかを明記するとともに、「外部委員」である場合には、その旨を記載すること。また、男女の別についても記載すること。
- ③ 臨床研究の倫理指針において、倫理審査委員会の運営に関して定められた細則を遵守していることを明記すること。

4. 高度医療の実施計画（高度医療申請様式第3号）

(1) 使用する医薬品又は医療機器

- ① 医薬品又は医療機器の一般名、製品名、製造販売業者名及びその連絡先を記載すること。
- ② 複数の未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いる場合は、製品毎に記載すること。
- ③ 使用する医薬品又は医療機器の使用法等の情報についても記載すること。

(2-2) 承認に関する情報

- ① 複数の未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いる場合には、医薬品・医療機器ごとに記載すること。
- ② 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同法第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を使用する場合には、「未承認」と記載すること。また、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、効果等を目的として使用する場合には、「適応外」と記載すること。
- ③ 「適応外使用」の場合には、「薬事承認されている適応等」について、使用する医療機器又は医薬品の薬事法承認番号、薬事法上の使用目的、効能及び効果を記載すること。
- ④ 使用する医薬品又は医療機器が薬事法において適応外使用に該当する場合は、当該医薬品又は医療機器について適応拡大に伴う薬事法一部変更申請の状況等について、製造販売業者等に確認の上で記載すること。
- ⑤ FDA承認、EMEA承認、CEマークの取得以外に、海外における承認等がある場合には記載すること。また、欧米における保険適用の有無についても調査し、記載することが望ましい。

(3) 適応症及び期待される効能・効果

- ① 従来から同一の目的で実施されている治療法等がある場合には、当該治療法等の内容を記載の上、従来の方法と比較して、当該技術の有効性に関して記載すること。
- ② 申請医療機関等における実績について具体的なデータを簡潔に記載すること（例 ○例中●例においては、△▲の結果であった）。

- ③ 文献等において示された有効性を簡潔に記載すること。
- ④ 当該技術が検査の場合には、診断の結果がいかなる治療の選択につながるのかについて具体的に記載すること。

(4) 予想される安全性情報

- ① 申請医療機関等において、当該技術を実施した実績がある場合には、その際の有害事象の発生状況について簡潔に記載すること。また、文献等において当該技術に係る有害事象の報告がなされている場合には、その概要を記載すること。
- ② 適応外使用の医薬品又は医療機器については、適応症として使用された際の有害事象の発生状況について記載すること。
- ③ その他、使用する医薬品又は医療機器の特性から予想される安全性情報についても記載すること。

(5) 被験者の適格基準及び選定方法

- ① 選定基準及び除外基準を明確に記載すること。なお、被験者の基準が学会のガイドライン等により定められている場合には、記載すること。
- ② 候補から選定までの方法を記載すること。

(6) 治療計画

- ① 当該医療技術の実施方法を具体的に記載すること。なお、本欄の記載のみでは内容の把握が困難であると予想されるような技術については、その方法を詳記し別途添付すること。

(例) 検査 … 検体内容、検体採取方法、検査方法、主な使用機器の使用法 等
手術 … 術式、主な使用機器の使用法 等

(7) 有効性及び安全性の評価

- ① 収集する情報、有効性及び安全性の評価方法等を具体的に記載すること。また、既存の治療方法との比較や、術前と術後の比較により、当該技術が有効であったと判断する場合の判定方法を詳細に記載すること。
- ② 安全性を評価するために収集する有害事象を明確に記載すること。

(7-2) 予定の試験期間及び症例数

- ① 予定の試験期間及び症例数を設定した根拠についても記載すること。
- ② 生物統計学的設定根拠をできる限り記載すること。

(8) モニタリング体制及び実施方法

- ① 高度医療実施医療機関において、実施責任医師、高度医療を実施する医師等の高度医療に携わる者において、治療結果、有害事象の発生状況等に関する情報の共有等を行うための方法について記載すること。

- ② 多施設共同研究の場合には、高度医療実施医療機関間において、治療結果、有害事象の発生状況等に関する情報の共有等を行うための方法についても記載すること。
- ③ 高度医療実施医療機関において、試験計画の進捗状況を管理する体制及び実施方法について記載すること。
- ④ 多施設共同研究の場合には、高度医療実施医療機関間において、試験計画の進捗状況を管理する体制及び実施方法についても記載すること。

(9) 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

- ① 補償の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための補償金、医療費、医療手当の支給の有無について明示すること。
- ② 保険への加入の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として、保険に加入している場合には、「有」とすること。「有」とした場合については、その内容についても記載すること。
- ③ その他の措置については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として講じている保険への加入以外の措置の内容（例：健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供）を記載すること。

(10) 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

- ① 診療情報の管理方法だけでなく、有効性、安全性の評価等を行うための記録について、保管場所、記録の入力・閲覧を行う者の範囲等を明確に記載すること。
- ② 記録を保管するコンピュータが、インターネットに接続されていない場合や、情報にアクセスする際にID及びパスワードの入力を必要とする場合には、その旨を記載すること。
- ③ 協力医療機関において、内容がことなる場合には、協力医療機関における取扱い及び管理・保管方法についても記載すること。
- ④ 調整医療機関等が、一元的に試験に係る記録を管理・保管する場合には、具体的な連携方法を記載すること。
- ⑤ 治験センター等の外部機関を活用する場合には、その旨を記載すること。

(11) 患者負担について

- ① 高度医療に係る患者負担額を具体的に記載すること。

(12) 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

- ① 企業等に対して、人材派遣・会議手配・プロトコルの作成補助・データ形成等を依頼する予定がある場合には記載すること。
- ② 開発中のものを含め、市場において競合することが想定される製品を「競合品目」とし、競合品目を開発中又は製造販売中の企業を「競合企業」とする。競合品目が存在する場合には理由も添えて記載すること。

(13) 個人情報保護の方法

- ① 匿名化を行う時期、方法について、具体的に記載すること。

(14) 試験計画の公表方法

- ① 登録済の項目があればID番号まで記載すること。

(15) 文献情報

- ① 添付文献及びその他の参考となる文献の出典情報等を記載すること。

5. 高度医療の内容（概要）（高度医療申請様式第5号）

- ① 「内容」欄には、当該技術の内容を簡潔に記載し、先進性、概要、効果、高度医療に係る費用等について記載すること。

6. 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）

- ① 高度医療に関する費用については、典型的な症例について試算したものであり、あくまで参考額であることに留意されたい。
- ② 典型的な症例について、原則として健康保険被保険者本人の場合として記載すること。ただし、やむを得ず他の場合として計算した場合にはその旨を記載すること。
- ③ 添付する「保険外併用療養費分」の内訳は、診療報酬明細書の記載に準ずること。

7. 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）

「機器使用料の内訳」欄の積算方法については以下のとおりである。

ア 機器使用料は使用機器の1回償却費の積算により算出すること。

イ 残存価格購入価格の10分の1

ウ 償却費 = 購入価格 - 残存価格

エ 年間償却費 = 償却費 ÷ 耐用年数

オ 1回償却費 = 年間償却費 ÷ 年間使用回数

カ 届出の時点で耐用年数を過ぎた使用機器については、償却費は発生しないものとして積算すること。

8. 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号及び第8-2号）

- ① 当該技術の経験症例数については、当該技術が手術等である場合は、助手としての経験症例数及び術者としての経験症例数を記載すること。また、検査等については、実施者としての経験症例数を、「術者（実施者）としての経験症例数」欄に記載すること。
- ② 経験症例数とは、有効かつ安全に実施した症例数であること。
- ③ 診療科別の常勤医師数については、各診療科の常勤医師数を記載すること。また、病理部門、輸血部門等の診療科に準ずる部門において常勤医師が配置されている場合は、当該部門についても記載すること。

- ④ その他については、学会認定施設、当該技術を自施設内で全て実施すること等の要件を記載すること。

9. 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）

- ① 届出を行う保険医療機関において、当該技術を適切に実施するに当たり必要と考えられる保険医療機関の要件について記載下さい。
- ② 「当該技術の経験症例数」については、当該技術が手術等である場合は、助手としての経験症例数及び術者としての経験症例数を記載すること。また、検査等については、実施者としての経験症例数を、「術者（実施者）としての経験症例数」欄に記載すること。
- ③ 「診療科」については、病理部門、臨床検査部、輸血部等の診療科に準ずる部門についても必要に応じて記載すること。

10. 既評価技術に係る施設届出

高度医療施設届出書（既評価技術）の届出においては、高度医療申請様式第1号、第2号、第4号及び第6号から第9-2号並びに高度医療別添様式第2号を使用することとなるが、記載内容については上記2、3及び6から9と同様であること。

11. 高度医療に伴う副作用・合併症について（高度医療別添様式第5号）

当該技術の実施に伴い副作用、合併症の発生があった症例について、それぞれ記載すること。

12. 高度医療に係る健康危険情報について（高度医療別添様式第6号）

- ① 当該技術に係る健康危険情報を把握した場合に記載すること。
- ② 「情報に関する評価・コメント」については、以下のグレード分類において該当するものを記入の上、当該情報についてのコメントを記載すること。なお、国外の関係機関とは、世界保健機関、米国食品医薬品庁、米国防疫センター等を指すものである。

ア グレードA情報：重要情報

- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠が明確である場合
- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠は明確ではないが重大な健康問題になると予測される場合
- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、国外の関係機関が重大な健康問題として警告している場合

イ グレードB情報：情報提供・経過注視

- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があるが、緊急性が高くない場合
- ・本邦において健康への影響がある可能性は低いが、国外の関係機関が重大な健康問題として警告している場合

- ・本邦において健康への影響がある可能性は低い、科学的根拠が明確である場合
- ウ グレードC情報：参考情報
- ・本邦において健康への影響がある可能性は低く、科学的根拠も明確ではない場合
 - ・既知の情報である場合
 - ・国内対策が既に行われている場合

1 3. 高度医療実施申請書に係る添付文献の提出方法

- (1) 添付文献については、各論文の1枚目に当該医療技術に関する文献情報に対応した番号等をつけた見出しをつけること。
- (2) 書類は申請書と添付書類をまとめて1つに綴じ、添付文献は別綴とすること。

1 4. その他

- (1) 高度医療実施申請書、添付書類等の用紙は、日本工業規格A列4番とすること。
- (2) 事前相談後、6ヶ月を経過した場合は申請前に再度、事前相談を申し込むこと。
- (3) 同意文書において、患者相談等の対応について、当該診療科だけでなく、医療相談室やCRCなども載せることが望ましい。
- (4) 症例報告書（CRF：Case Report Form）を提出すること。
- (5) 薬事承認までのロードマップを提出すること。

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を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(GCP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。