

第37回先進医療会議(平成27年12月3日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	保険給付されない費用 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
081	自己心膜製スtentレス僧帽弁置換術	僧帽弁閉鎖不全症(手術適応があり従来の弁形成が不適当あるいは困難と考えられるもの)	・デュランフレキシブルリング 日本メドトロニック社	102万円 (研究費負担は57万円、残りは患者負担。)	276万4千円	118万9千円	適	
082	骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法	腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷による、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損(J109「広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる)	・骨補填剤オスフェリオン(β-リン酸三カルシウム) ・オリンバステルモバイオマテリアル(株) ・献血トロンピン経口・外用5000単位「ベネシス」(日局トロンピン) (株)ベネシス ・塩化カルシウム「ヤマゼン」(塩化カルシウム水和物) 山善製薬(株) ・骨髄由来間葉系細胞 ・多血小板血漿	＜間葉系細胞群の場合＞ 1)インプラント治療の場合:101万8千円 2)義歯治療の場合:101万8千円 (研究費で負担するため、被保険者の負担はない。) ＜対照群の場合＞ 1)インプラント治療の場合:12万4千円 2)義歯治療の場合:12万4千円 (研究費で負担するため、被保険者の負担はない。)	＜間葉系細胞群の場合＞ 1)インプラント治療の場合:81万円 2)義歯治療の場合:46万円 ＜対照群の場合＞ 1)インプラント治療の場合:80万6千円 2)義歯治療の場合:45万5千円	＜間葉系細胞群の場合＞ 1)インプラント治療の場合:35万2千円 2)義歯治療の場合:20万円 ＜対照群の場合＞ 1)インプラント治療の場合:35万円 2)義歯治療の場合:19万8千円	適	
083	初発時の初期治療後の再発または増悪 嚢芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法	初回治療後に再発または増悪した嚢芽腫	・テモダール®カプセル 20 mg ・テモダール®カプセル 100 mg MSD株式会社	1千469万円 (最大48コースとして計算) (1千458万5千円(薬剤費)は無償提供。残りは患者負担。)	52万7千円	22万6千円	適	別紙資料1
084	難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイバードライト乾燥羊膜を用いた外科的再建	難治性眼表面疾患患者(再発翼状片)	・ハイバードライト乾燥装置 ・手術顕微鏡E OPMI Lumera700 カールツァイス ・ハイバードライト乾燥羊膜(HD羊膜)(院内製剤) ・マイトマイシンC 協和発酵キリン	25万1千円	7万5千円	3万2千円	適	
085	多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療	褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍(美容を除く)	・遠心分離機 クボタ4200 株式会社久保田製作所 ・多血小板血漿(院内製剤) ・血液成分分離容器 株式会社ジェイ・エム・エス	4万1千円 (1クール分 合計4回として計算)	35万円	15万4千円	適	

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

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

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 坂本 徹

技術委員:

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術
社会的妥当性 (社会的倫理的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☒ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☐ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☒ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 研究計画書および同意説明文書に記載されている「耐久性は不明」が 本研究によりエビデンスが十分得られた時点で保険収載可能と判断され る。このためには手術後の遠隔期評価として研究期間1年より少なくと も5年以上遠隔期での確証が必須である。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: 適・ ☒ 条件付き適・否 コメント: 研究計画は十分詳細に検討されてきたが、今回の人工弁材料である自己心 膜自体の耐久性が不明な点に必然的な懸念がもたれる。しかし、この弁は構 造的に広範囲な接合部を持たせることで自己心膜伸展による逆流を防止する 特徴を有している。 したがって、臨床例で証明することが重要であり、研究期間を超越した遠 隔期での確証が必須である。

「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の審議経緯

○先進医療会議の事前指摘事項（平成 27 年 11 月 4 日～11 月 27 日）

・・・ 4～21 ページ

本技術に関連する研究会において新たに得られた追加の情報について指摘が行われた。

→安全性に関する記載の充実を図る回答が提出された。

○平成 27 年 12 月 3 日 先進医療会議において審議

先進医療会議においては、安全性を考慮した結果、短期（1 年）における評価に加え、長期（5 年）の観察も必要であり、「条件付き適」と結論。

○先進医療会議における議論を踏まえた指摘事項(平成 27 年 12 月 9 日～16 日)

・・・ 22～34 ページ

観察期間の変更について指摘が行われた。

→観察期間の変更等、プロトコルの見直しが行われた。

○先進医療会議終了後、会議における議論を踏まえた指摘事項への対応について、先進医療会議として了承され、「適」とするための条件を満たしたとして、先進医療会議としては本技術について最終的に「適」として了承された。

（なお、先進医療技術審査部会における資料（平成 27 年 9 月 18 日）は添付の通り（35～124 ページ）。）

以上

先進医療会議構成員（坂本構成員）からの指摘事項

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

日付：平成 27 年 11 月 4 日

所属：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長 加瀬川 均

素材「自己心膜」自体の耐久性と自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の臨床効果などを踏まえ、同意説明文書（p 6）において、これまでの手術成績（実施例数、再置換例数等）を明示し、情報提供を適切に行ってください。

（回答）

申請時点（2015 年 6 月）以降、7 月と 8 月に再置換術が行われましたので、その情報を明示いたしました（同意説明文書 p. 6）。

以上を踏まえ、以下のように同意説明文書を変更致します。

「同意説明文書 p. 6 28 行目」

＜変更後の文章＞

この自己心膜を用いた拡大僧帽弁形成術は、すでに各施設における倫理委員会（一般倫理委員会）承認のうえ、国内 3 施設で、僧帽弁形成が困難と考えられる 12 人に行われ、12 人ともこの手術によって強い僧帽弁逆流が消失あるいは軽度の残存のみ（退院時の心エコー検査）という結果が得られました。

この手術は出来上がりの弁の動きが、従来的人工弁のものとは違い、弁形成後の僧帽弁の動きと似ているので、僧帽弁形成後と同じように心エコー検査で評価されます。退院時の心エコー検査では 12 人中逆流が全くなしが 3 人、ごくわずかが 7 人、軽度が 2 人でした。このごくわずかな逆流というのは、健康人でも心エコー検査をすれば高い確率で認められるレベルのものであります。12 人中 10 人がごくわずかな逆流あるいは全くなしというこの結果は、通常の僧帽弁形成術の結果と同じレベルの良好な結果と評価されます。

なお、12 人のうち 2011 年 6 月に施行された 11 歳の小児例（1 例のみ）において、リングの縮小と自己心膜の硬化による僧帽弁狭窄の進行が術後 3 年半で認められ、2015 年 8 月（術後 4 年 2 か月）に人工弁置換術が行われました。このような自己心膜の早期変性は自己心膜を用いた成人僧帽弁形成術後にも見られず、成長期の小児に限定した事象と考えられます。また、成人 1 例に術後残存した MR（退院時軽度）の増強に対し術後 1 年 9 か月目に人工弁置換術が行われています。

従って 12 人中 2 人に再弁置換術が行われました。他の 10 例においては、このような不具合は生じていません（2015 年 8 月現在）。

尚、9 月 21 日に開催されたステントレス僧帽弁臨床研究会において 1 例目の小児例の人工弁置換（8 月 26 日）にいたる経過を説明した際に、7 月 1 日に行われた弁形成術について報告いたしました。その際にも「これは Normo 弁の手術とは方法が異なるので Normo 弁手術ではありません」と断りましたが、人工心肺開始前に弁を作成するのが Normo 弁手術（EMVP、SMVR）ですが、この手術は心停止してから心膜を用いて心臓の中で Normo 弁を形成する、という手術で実験室で練習して行いましたが非常に難しい手術でした。良質な自己心膜が十分採取できなかったことだけでなく、手技の難しさが術後早期の脚部断裂の原因になったと思われます。

そのような難しい手術をした理由は、6 月に先進医療申請をしてから承認されるまでは、Normo 弁の手術はできないからであります。2 番目の理由は、本人（小児）およびご家族が機械弁に対し拒否的で自己心膜を用いた Normo 手術を強く希望されたからです。この希望をかなえるには、このような方法しかないと判断し、研究会世話人会の承認を得て行いました。

この手術は、テンプレートを利用したこと以外 Normo 弁手術とは全く違う手術で、僧帽弁形成術として行われたので、研究会としても Normo 弁のデータに入れていません。

従って同意書にも記載しませんでした。

先進医療会議構成員（坂本構成員）からの指摘事項

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

日付：平成 27 年 11 月 20 日

所属：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長 加瀬川 均

平成 27 年 9 月 21 日に開催された第 4 回ステントレス僧帽弁臨床研究学術集会における発表内容等に鑑みて、以下の点について照会いたします。

1. 本技術はこれまでに国内 3 施設で 12 例行われたとの記載ですが、今回予定協力医療機関として届出書 p 3 に記載される施設での経験例でしょうか。
2. 同意説明文書 p 7・4 行目「成人 1 例に術後残存した MR の増強に対し術後 1 年 9 ヶ月目に人工弁置換術が行われています」とありますが、MR 増強理由を詳細に説明してください。自己心膜弁の構造的な限界なのか、あるいは予測可能な事象であったのかを記載すべきと考えます。
3. 第 4 回ステントレス僧帽弁臨床研究学術集会において「臨床実施施設からの報告」で抄録 p 13 にて報告された「先行研究 2 例を含めて人工心肺前に Normo 弁を作成しこれを植え込む手術を施行した計 14 例に関して・・・」との記載について、届出書 p 9 4 行目に記載される 12 例との関係について説明してください。
4. 3. の報告において、金沢大学で術後遠隔期に Normo 弁の乳頭筋固定部分が延長し 2015 年 7 月に再手術となり人工弁置換術を施行した症例について発表がありましたが、同意説明文書 p 7 に記載されている再置換例のうちの成人例は当該症例のことでしょうか。
5. 同意説明文書において、本文中に「耐久性は不明」と繰り返し記載されていますが、この点を正確かつ客観的に説明し、患者に十分な情報提供を行った上で承諾を得ていただく必要があると考えますので、記載を充実させてください。
6. 届出書 p 9 4 行目においては「当院および国内の医療機関で施行した 12 例の EMVP 手術は、・・・」とありますが、同 p 8（下から 7 行目）「患者 10 例 に対して EMVP 手術を実施しており（2011/6～2015/2）」との記載と、同 p 10（9 行目）「平成 27 年 4 月、成人例 2 例 に対して SMVR が施行された」との記載があり、下線部の合計をもって 12 例ということなのでしょう。SMVR は EMVP の手技を改善したものであり、別の術式であるとの理解ですが、これまでに実施した例数を SMVR と EMVP の術式別も含めて正確に説明してください。その際、以下の点に留意して説明してください。

（1）術式の変遷とそれぞれの症例数を正確に記載してください。

(2) 届出書における説明は協力予定医療機関における症例の術後成績による説明なのか、またはステントレス僧帽弁臨床研究会への参加施設における症例も含まれた上での術後成績なのかを説明し、術後成績について正確な情報提供となるようにしてください。

7. 今回の届出は、SMVR のみの術式に対するものなのか、これまでの EMVP も含めているのかの整理が一部で不十分ですので、再度見直してください。なお、今後も術式に改良を加える場合は制度上新たに届出が必要となることに留意してください。
8. 以上を踏まえ、同意説明文書に反映すべき内容を整備してください。
9. 同意説明文書の版管理について、資料が差し替えられた際に「第7版作成 2015年7月1日」との記載から「第7版作成 2015年8月26日作成」との記載に変更されており、版管理が適切に行われているか疑義があります。どれが正しいか明らかにしてください。また、貴院における版管理方法について説明してください。

【整備事項】

10. 「心のう膜」と「心膜」が混在しているところについて、整理し、整備して下さい。
11. 同意説明文書 p 6 (最下行)「11 歳の小児例 (1 例のみ)」とありますが、再手術 成人例もあることから、「1 例のみ」の「のみ」は誤解を招きやすいため削除すべきと考えます。

【回答1】

今回 2015 年 6 月に先進医療 B に申請させていただいた先進医療技術の名称は「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術 (SMVR)」であります。その基礎となった手術「拡大僧帽弁形成術 (EMVP)」は、国内の弁膜症のエキスパートによって設立されたステントレス僧帽弁臨床研究会 (前身はステントレス僧帽弁の将来展開を検討する会) において、従来の僧帽弁形成術の延長上の手術という理解のもとに、登録制度を設け、認定施設のみにおいて実施されることになりました (研究実施計画書 p. 26)。

SMVR 手術と EMVP 手術は、心臓停止前にステントレス僧帽弁 (Normo 弁) を作成し心停止下にこれを植え込むというところは同じですが、EMVP 手術は弁輪に人工腱索再建を行ったり、脚部の固定位置や固定方法も症例ごとに試行錯誤で行っており、SMVR とは手技の異なる手術であります。

12 例行われたのは EMVP 手術であり、3 施設の中には今回申請の SMVR 手術についての予定協力機関以外の施設 (研究会認定施設) が含まれています。

以上を踏まえ、今回申請の SMVR 手術と EMVP 手術が混同されないように同意説明文書、先進医療実施届出書の記載を修正、追記いたしました。（同意説明文書 p. 2、先進医療実施届出書 p. 9）（回答 8 に詳細を記載）

【回答 2】

この症例は、金沢大学附属病院（研究会認定施設）で施行された症例です。研究会の規定に従い、プロクターとして手術経験者の参加のもとに行われました。手術終了時の経食道エコー評価では MR 0 でありましたが、その後心臓外科の責任者の退職に伴い新体制となったため、逆流再発に至る詳細は不明であります。

原因は 2 つあると考えられます。1 つ目は Normo 弁の耐久性に深く関係すると思われる自己心膜の質、2 つ目はこれも急性期の心膜延長-逆流再発を回避するために重要と考えている血圧管理です。この重要な 2 点のいずれか、または両方に問題があったのではないかと考えております。

自己心膜の質については、初回手術時であれば平均的心臓外科医にとって良質の心膜を採取することは難しくありませんが、この症例は弁形成後の再手術例でした。再手術例の場合、まず癒着を丁寧に剥離してからの採取となるので、電気メスあるいは超音波メスで癒着を剥離する際に心膜に目に見えない損傷を与える可能性があります。心膜採取は再手術の場合、経験豊富な外科医によって行われるべきものですが、この症例では二番手の医師によって苦勞して行われていました。65 歳と高齢の症例でもあり、心膜採取時の損傷が心膜延長 - 断裂の原因となった可能性が考えられます。

次に血圧管理ですが、本手術は腱索の代わりとなる 4 本の心膜の脚にストレスがかかるため、自己の内皮細胞が心膜表面を覆うまでの急性期の降圧管理は必須と考えております。入院時も β ブロッカーを投与し 100 前後の血圧を維持するようにと手術終了時にプロクターから外科主治医に伝えられましたが、後で調査したところ、 β ブロッカーは入院中も退院後も投与されておらず、高血圧患者でしたが血圧管理状況も把握されておられませんでした。

術中 TEE 評価では MR 0 であったのに退院時に mild MR となった症例は他にはなく、また自己心膜の脚が断裂した症例もこの症例のみであり、構造上の問題ではなく予測可能、回避可能な手技、管理上の問題によるものと考えております。

考えられる MR 増強理由を同意書説明文書に詳しく記載いたしました。

（同意説明文書 p. 7）（回答 8 に詳細を記載）

【回答 3】

後述するように、SMVR 手術の基礎となった EMVP 手術も人工心肺前に Normo 弁を

作成しこれを植え込む手術であることは同じですので、研究会では Normo 弁の手術ということで、EMVP 手術 12 例+SMVR 手術の先行研究例 2 例=14 例について同一平面上で検討し議論しました。

【回答 4】

その通りです。

【回答 5】

同意説明文書に追記いたしました。(同意説明文書 p. 7) (回答 8 に詳細を記載)

【回答 6】

先進医療届出書 p. 9 4 行目では「当院および国内の医療機関で施行した 12 例の EMVP 手術は、と記載させていただいております。一方 同 p. 8 (下から 7 行目) には、申請医療機関においては、このような患者 10 例について、と記載させていただいております。

EMVP 手術は 12 例行われており、榊原記念病院 (申請医療機関) 10 例、京都府立医科大学附属病院 1 例、金沢大学附属病院 1 例であります。先進医療実施届出書 p. 10 9 行目に記載させていただいている「平成 27 年 4 月、成人例 2 例に対して SMVR が施行された」というのは、SMVR の先行研究として行われた 2 例のことです。

＜これまでに実施した例数＞

SMVR : 2 例 (先行研究…榊原記念病院)

EMVP : 12 例 (榊原記念病院 10 例、京都府医科大学付属病院 1 例、
金沢大学附属病院 1 例)

(1) EMVP12 例 (2011 年 6 月—2015 年 2 月) 施行期間中の術式の変遷

- 1) 自己僧帽弁組織の温存、弁輪乳頭筋間の人工腱索再建を行わず、自己組織を完全切除するようにした。
(弁のクリアランスを良好にすることによる耐久性の向上)
症例 4、以降の 9 例
- 2) 乳頭筋に Normo 弁の脚部を固定する位置を尖端でなく、体部にした。
(脚の長さをより長くすることによる機能向上)

症例 6、以降の 7 例

- 3) 乳頭筋に Normo 弁の脚部を固定する位置を左室後壁側でなく、左室流出路側とした。

(左室流入血液の方向をより生理的にすることによる機能向上)

症例 6、以降の 7 例

- 4) 前尖側僧帽弁輪と Normo 弁の前尖側との縫合を先に行い、次に脚部の固定を行っていたのを先に脚部を固定してから弁輪部の縫合を行うようにした。

(より正確に脚を固定できることによる再現性向上)

症例 6、以降の 7 例

- 5) 弁輪部の縫合に際しては、両繊維三角と後尖中央部に先にマークとなる針糸をかけるようにした。

(手技の再現性向上)

症例 10、以降の 3 例

- 6) 脚の理想的な長さを決定するために、術中乳頭筋体部にフェルト付き 4-0 プロリン糸をかけてこれを垂直に牽引し、メジャーを用いて弁輪 - 乳頭筋距離を測定し、正確に脚長を決定するようにした。

(機能・再現性向上)

症例 10、以降の 3 例

- 7) 術前エコー計測により、やや小さめのサイズを選択したリングのオブチュレータを弁切除後の弁輪に合わせ、弁輪のほうが大きければこれをジャストサイズまで縫縮するようにした。

(再現性・機能の向上)

症例 10、以降の 3 例

以上を先進医療実施届出書および同意説明文書に追記いたしました。(先進医療実施届出書 p. 9、同意説明文書 p. 2) (回答 8 に詳細を記載)

(2) 術後成績について

先進医療届出書に具体的に明記いたしました。(先進医療実施届出書 p. 9、同意説明文書 p. 2)

(回答 8 に詳細を記載)

【回答 7】

今回の届け出は、SMVR に対するものですが、その基礎となった EMVR についてもその臨床経験を説明させていただきました。この 2 つの手術法の記載について全体を見直し整備いたしました。（先進医療実施届出書 p. 8、同意説明文書 p. 2）（回答 8 に詳細を記載）

【回答 8】

指摘事項 1～11 を踏まえ、以下のように同意説明文書を整備致しました。
また、先進医療実施届出書も併せ整備致しました。

指摘事項 1、6、7 より 「同意説明文書 p. 2 10 行目」

＜変更後の文章＞

この新しい手術方法の基礎となる「拡大僧帽弁形成術」は、10 年にわたる基礎的研究を経て、従来の形成術および人工弁置換術の欠点を補うものとして 2011 年 6 月に榊原記念病院において倫理委員会の承認を得てはじめて施行されたものです。その後、全国 3 施設で 2015 年 2 月までの間に 12 例の拡大僧帽弁形成術が行われましたが、その経験からこの手術の有効性を高めるための手技の整理・変更・統一を行い、新たに「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」として、先進医療制度に基づいた臨床研究が実施されることになりました。

指摘事項 2、5、11 より 「同意説明文書 p. 6 29 行目」

＜変更後の文章＞

この自己心膜を用いた拡大僧帽弁形成術は、すでに各施設における倫理委員会（一般倫理委員会）承認のうえ、ステントレス僧帽弁臨床研究会の施設認定基準を満たした国内 3 施設で、僧帽弁形成が困難と考えられる 12 人に行われ、12 人ともこの手術によって術前の強い僧帽弁逆流が著明に改善する（退院時の心エコー検査）という結果が得られました。

この手術は出来上がりの弁の動きが、従来の人工弁のものとは違い、弁形成後の僧帽弁の動きと似ているので、僧帽弁形成後と同じように心エコー検査で評価されます。退院時の心エコー検査では 12 人中逆流が全くなしが 3 人、ごくわずかが 7 人、軽度が 2 人でした。このごくわずかな逆流というのは、健康人でも心エコー検査をすれば高い確率で認められるレベルのものであります。12 人中 10 人がごくわずかな逆流あるいは全くなしというこの結果は、通常の僧帽弁形成術の結果と同じレベルの良好な結果と評価されます。

なお、12 人のうち 2011 年 6 月に施行された 11 歳の小児例（1 例）において、リングの縮小と急速な成長に伴う自己心膜の硬化による僧帽弁狭窄の進行が

術後3年半で認められ、2015年8月（術後4年2ヶ月）に人工弁置換術が行われました。このような自己心膜の早期変性は自己心膜を用いた成人僧帽弁形成術後にも見られず、成長期の小児に限定した事象と考えられます。

また、成人1例に術後残存したMR（退院時軽度）の増強に対し術後1年9ヶ月目に人工弁置換術が行われています。

この成人例は2013年10月に施行された65歳の手術後に、弁の脚の部分の心膜が伸びてやがて断裂を起こしたため、1年9ヶ月後に再手術（人工弁置換術）が行われました。この患者さんは以前僧帽弁形成術を受けた後、弁の強い逆流がおり再度弁形成は困難と考えられたため、Normo弁を用いた拡大弁形成術が行われました。再手術の場合、心膜が心臓と癒着しているため、それを剥がしてから採取しなければならず、剥離に用いる電気メスによる熱損傷などによって心膜の強度が低下する可能性があります。さらに、この患者さんは高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であったという事実があります。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分が伸びて逆流が発生した理由としてはこの2つの原因が考えられ、これはNormo弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えています。

成人11例に行われた拡大僧帽弁形成術では、この1例が再手術となりましたが他の10例の経過は安定しています（2015年11月現在）。

ただし、拡大弁形成術が始められてからまだ4年4ヶ月しか経っていないので、従来の生体弁（ウシ、ブタ）よりも長持ちするのかどうかについては今のところ不明であります。僧帽弁逆流についても長期にわたって発生しないかどうかは不明ですが、現時点で2年以上経過した再手術例以外の8人についてみると、最新のエコー検査で逆流が全くなしが3人、ごくわずかが3人、軽度が2人、という結果で手術後退院時の検査結果と変わりなく、短期間ですが今のところ安定しています（2015年11月現在）。

耐久性について不明という意味は、これまでの経験が数、期間ともに少ないためはっきりしたことは言えないという意味であります。私たちが僧帽弁形成術に人工の糸を腱索の代わりに使用し始めたのは1980年代ですが、そのときも患者さんには耐久性は不明と説明しました。しかし、その前に動物の心膜を腱索の代わりに使用した経験があり、強度は信頼出来ると考えこれを使い始めましたが、今では多くの患者さんで20年以上もつことがわかっています。人工の糸（ゴアテクス）とヒトの心膜が同等の強度をもつことは工学的実験で確認されています。さらに心臓の中に移植された人工の糸と同じように心膜も移植後すぐに自分の内皮細胞で覆われることがわかっており、これによって強度が増すと考えられています。また通常の僧帽弁形成術で僧帽弁の広い面積を自己心膜で置き換えた経験があり、この患者さんの弁が10年以上良好に働いていることも我々がこのNormo弁の耐久性を信頼する根拠になっています。

この拡大僧帽弁形成術は、ステントレス僧帽弁の作成と植え込みという2つ

のプロセスから成り立っていますが、植え込みの方法が1例ごとに試行錯誤で行われたため、その経験から手技を改善・統一し、本術式（自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術）を完成させ 2015 年 4 月榊原記念病院において 2 人に先行研究として実施されました。退院時の心エコー検査では 2 人ともごくわずかな逆流であり、合併症なく退院されました。

指摘事項 6 より 「先進医療実施届出書 p. 8 17 行目」

＜変更後の文章＞

既存の弁形成が困難で EMVP の適応と考えられる患者に対しては、手術の選択肢の一つとしてこれを提示、耐久性について不明であることを含めて十分に説明した上で、同意が得られた場合、心臓弁膜症のエキスパートから構成される「ステントレス僧帽弁臨床研究会の適応委員会」において十分な審査（患者基本情報、診断、病歴、検査結果、特に心エコー動画を見て EMVP の適否を判断）を受け、適応と判定された患者に対し、あらためて十分な説明を行い、同意を得て手術を行った。

指摘事項 1、6 より 「先進医療実施届出書 p. 9 1 行目」

＜変更後の文章＞

申請医療機関においてはこのような患者 10 例に対して EMVP 手術を実施しており（2011/6～2015/2）、術後平均 25 ヶ月（3～48 ヶ月）現在、いずれにも MR は確認されていない。10 例中唯一の小児例（第 1 例目）は、11 歳の時の成長期に高度 MR（弁形成困難）に対して本手術が行われ MR は消失したが、恐らくリング（シリコン内臓）に対する強いアレルギー反応と、成人例では見られない自己心膜の硬化、そして著しい成長による MS の進行が認められ、2015 年 8 月再手術（人工弁置換術）が行われた。この症例以外の 9 例においては、イベントおよび有害事象の発生は無い。

指摘事項 1、6、7 より 「先進医療実施届出書 p. 9 1 行目」

＜変更後の文章＞

今回先進医療申請中の SMVR 手術の基礎となった EMVP 手術は、帽弁形成術の延長線上の手術として行われたが、その植え込み方法は 1 例毎に試行錯誤しながら行われたため、術中修正などにより時間を要した症例もあった。その経験を集約し、時間短縮（低侵襲化）、再現性と向上、機能向上、という観点からいくつかの手技の改善・統一を行った。そして結果の予測性を高めるため、手術中の術者の判断要素を最小限にし、自己弁を切除し単純に正確に Normo 弁を植え込む、という概念から、「自己心膜

製ステントレス僧帽弁置換術（SMVR）」という新たな手術として本研究を実施することにした。

EMVP12 例（2011 年 6 月－2015 年 2 月）施行期間中の術式の変遷 は以下の通りである。

これが EMVP から SMVR 手術への主な手技の改善点 （期待される効果）となっている。

- 1) 自己僧帽弁組織の温存、弁輪乳頭筋間の人工腱索再建を行わず、自己組織を完全切除するようにした。
（弁のクリアランスを良好にすることによる耐久性の向上）；症例4、以降の9例
- 2) 乳頭筋にNormo弁の脚部を固定する位置を先端でなく、体部にした。
（脚の長さをより長くすることによる機能向上）；症例6、以降の7例
- 3) 乳頭筋にNormo弁の脚部を固定する位置を左室後壁側でなく、左室流出路側とした。
（左室流入血液の方向をより生理的にすることによる機能向上）；症例6、以降の7例
- 4) 前尖側僧帽弁輪とNormo弁の前尖側との縫合を先に行い、次に脚部の固定を行っていたのを先に脚部を固定してから弁輪部の縫合を行うようにした。
（より正確に脚を固定できることによる再現性向上）；症例6、以降の7例
- 5) 弁輪部の縫合に際しては、両繊維三角と後尖中央部に先にマークとなる針糸をかけるようにした。
（手技の再現性向上）；症例10、以降の3例
- 6) 脚の理想的な長さを決定するために、術中乳頭筋体部にフェルト付き4-0プロリン糸をかけてこれを垂直に牽引し、メジャーを用いて弁輪 - 乳頭筋距離を測定し、正確に脚長を決定するようにした。
（機能・再現性向上）；症例10、以降の3例
- 7) 術前エコー計測により、やや小さめのサイズを選択したリングのオブチュレータを弁切除後の弁輪に合わせ、弁輪のほうが大きければこれをジャストサイズまで縫縮するようにした。
（再現性・機能の向上）；症例10、以降の3例

2012年4月にステントレス僧帽弁臨床研究会が設立され、それ以降は登録制度が設けられ認定施設のみにおいて実施可能となった（先進医療申請前）が、実際に約4年間の間に実施された12例は、今回のSMVRの申請機関である榊原記念病院と、その協力予定機関である京都府立医科大学附属病院、そして今回のSMVRの協力予定機関ではないが、研究会の認定施設である金沢大学附属病院の3施設において行われた（施設認定基準については、研究実施計画書 p. 26 7. 1. 1に詳述）。

EMVP 手術と SMVR 手術の症例数と実施施設；

EMVP：12 例 （榊原記念病院 10 例、京都府医科大学 1 例、金沢大学附属病院 1 例）

SMVR：2 例 （先行研究…榊原記念病院）

臨床成功例については、2012 年日本心臓病学会パネルディスカッション、2012 年日本外科学会特別ビデオセッション、2012 年 Mitral Conclave、2012 年欧州心臓胸部外科学会、2013 年アジア心臓血管外科学会、2014 年日本人工臓器学会シンポジウム、2015 年米国胸部外科学会、2015 年日本胸部外科学会シンポジウムで報告された。

【回答 9】

現在当院の倫理委員会で承認を得ている最新の同意説明文書は「2015 年 8 月 26 日作成 第 7 版」となっております。

版数の改訂については、研究毎に責任医師の判断のもと行われ、改訂した最新版を直近の倫理委員会に申請し、審査、承認を得て使用しております。

今回の日付が複数発生した経緯は、倫理委員会の承認を受けた同意説明文書「2015 年 5 月 19 日作成 第 6 版」を先進医療申請資料として提出したところ、先進医療技術審査部会からの指摘事項が複数回発生し、その際、倫理委員会へは「適」が出てから改訂の申請をするようにとアドバイスをいただいたため、履歴として日付のみを変え、「適」をいただいた「2015 年 8 月 26 日作成 第 7 版」を 2015 年 6 月 1 日の倫理委員会に申請し、承認を得ました。

【回答 10】

「心のう膜」を「心膜」に修正し、「心膜」に統一いたしました。

【回答 11】

ご指摘の通り削除いたしました。（同意説明文書 p. 6）（回答 8 に詳細を記載）

先進医療会議構成員（坂本構成員）からの指摘事項

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

日付：平成 27 年 11 月 24 日

所属：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長 加瀬川 均

指摘事項に対する回答書を踏まえ、以下について照会いたします。

1. 研究計画書 p15 1. 3. 6において「この症例を除く成人例においては、2015年5月現在イベントおよび有害事象の発生は無い」との記載がありますが、有害事象において定義される「研究対象者に発言しうるあらゆる好ましくない症状及び兆候（臨床検査値の異常を含む）」に鑑み、同意説明文書 p 7に記載される 65 歳の症例が有害事象例として記載しなくてよいか、再考してください。
2. 術後近接期においては、自己心膜ステントレス弁の耐久性についてまだ十分に解明されていない点がある（不明）ことから、研究計画書及び同意説明文書において、『術後近接期の血圧管理』の重要性」に関する注意義務の説明を加えて下さい。

【回答 1】

全くご指摘の通りです。申請後に発生した有害事象について同意書および届出書について修正加筆致しましたが、研究実施計画書は申請時のままでありました。お詫び申し上げます。

指摘事項 1 を踏まえ、以下のように研究実施計画書を変更致します。
同時に先進医療実施届出書も変更致します。

「研究実施計画書 p. 15 2 行目」

＜変更後の文章＞

本手術法は本邦で開発された手術法であり、海外での臨床応用例はまだ無い。今回申請中の「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術（SMVR）」の基礎となった「拡大僧帽弁形成術（EMVP）」は、国内では、榊原記念病院、京都府立医科大学附属病院、金沢大学附属病院で倫理委員会承認のもと、12 例の臨床

応用がなされた。その後、最長4年5ヶ月の経過観察において、小児の1例がMSによって、成人1例がMR再発によって再手術となった。唯一の小児例（第1例目）は、11歳の成長期に高度MR（弁形成困難）に対して本手術が行われMRは消失したが、恐らくリング（シリコン内蔵）に対するアレルギー反応と、成人例では見られない自己心膜の硬化、そして著しい成長、によるMSの進行が認められ、4年2ヶ月目に再手術（人工弁置換術）が行われた。また成人1例（金沢大学附属病院施行例）において、術後残存したMR（退院時軽度）の増強に対し術後1年9ヶ月目に人工弁置換術が行われた。この成人例は2013年10月に施行されたEMVP手術の後に、弁の脚の部分の心膜が伸びてやがて断裂を起こしたため、1年9ヶ月後に再手術（人工弁置換術）が行われた。この症例は以前僧帽弁形成術を受けた後、弁の強い逆流がおり再度弁形成は困難と考えられたため、Normo弁を用いた拡大弁形成術が行われた。再手術の場合、心膜が心臓と癒着しているため、それを剥がしてから採取しなければならず、剥離に用いる電気メスによる熱損傷などによって心膜の強度が低下する可能性がある。さらに、この症例は高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であったという事実がある。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分の心膜が伸びて逆流が発生した理由としてはこの2つの原因が考えられ、これはNormo弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えている。

成人11例に行われたEMVP手術では、この1例が再手術となったが他の10例の経過は安定している。

「先進医療実施届出書 p.10 6行目」

＜変更後の文章＞

EMVP手術12例のうち、成人1例（金沢大学施行例）に術後残存したMR（退院時軽度）の増強に対し術後1年9ヶ月目に人工弁置換術が行われた。この成人例は2013年10月に施行されたEMVP手術の後に、弁の脚の部分の心膜が伸びてやがて断裂を起こしたため、1年9ヶ月後に再手術（人工弁置換術）が行われた。この症例は以前僧帽弁形成術を受けた後、弁の強い逆流がおり再度弁形成は困難と考えられたため、Normo弁を用いた拡大弁形成術が行われた。再手術の場合、心膜が心臓と癒着しているため、それを剥がしてから採取しなければならず、剥離に用いる電気メスによる熱損傷などによって心膜の強度が低下する可能性がある。さらに、この症例は高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であったという事実がある。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分の心膜が伸びて逆流が発生した理由としてはこの2つの原因が考えられ、これはNormo弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えている。

成人 11 例に行われた EMVP 手術では、この 1 例が再手術となったが他の 10 例の経過は安定している。

【回答 2】

重要なご指摘ありがとうございました。

指摘事項 2 を踏まえ、以下のように研究実施計画書および、同意説明文書を追記致します。

「研究実施計画書 p. 40 31 行目」

＜変更後の文章＞

弁の一部が破綻することの最大の原因としては、従来の僧帽弁形成術同様術後近接期の高血圧が挙げられる。これを回避するため、血圧を出来るだけ低めにコントロールしているが、血圧管理の重要性については研究協力者にも十分ご理解いただき、協力をお願いする。

「同意説明文書 p. 10 24 行目」

＜変更後の文章＞

高血圧によって弁の一部が破綻することは、人工腱索などを用いるこれまでの僧帽弁形成術の術後にも時々おきることのある事象です。これを回避するため、特に手術後 2 ヶ月（縫合部分の治癒過程が完了するのに要する期間）は血圧を低めにコントロールしています。本手術に用いる自己心膜は工学的にその強度が十分であることが確認されていますが、臨床での経験数はまだ少ないため、手術後近接期は僧帽弁形成術以上に血圧管理を厳重に行っています。血圧管理の重要性については研究協力者ご自身も十分ご理解いただき、御注意をお願いいたします。

先進医療会議構成員（坂本構成員）からの指摘事項

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

日付：平成 27 年 11 月 27 日

所属：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長 加瀬川 均

指摘事項に対する回答書を踏まえ、以下について照会いたします。

1. 回答により追記された情報の中に、成人 1 例において 1 年 9 ヶ月経過後の人工弁置換が施行された例がありました。このような状況に鑑み、観察期間について少なくとも 3 年間を設定することを検討してください。

【回答】

今回申請中の新規医療技術は「自己心膜製僧帽弁置換術（SMVR）」であり、この手術はその基礎として試行錯誤で行われた「拡大僧帽弁形成術（EMVP）」の術式を整理、改善、統一する形で完成されたものでございます。

成人 1 例で 1 年 9 ヶ月経過後に人工弁置換となった症例は、SMVR 手術でなく EMVP 手術であり、また申請機関で行われた症例でなく、研究会認定施設で初めて行われたものであります。Normo 弁作成のための自己心膜採取は癒着を剥離してから行われますが、この症例は僧帽弁形成後の癒着の強い再手術症例で癒着剥離に難渋しました。癒着剥離によって自己心膜の局所的な強度低下がおきた可能性は否定できません。

研究実施計画書や同意書にも追記いたしましたが、他の EMVP 症例の中にはこのように術後早期（入院中）に脚部が延長し逆流が再発した症例はありません。この症例は高血圧症例であるにもかかわらず、この弁の耐久性にとって極めて重要な術後早期の血圧管理が十分でなかった可能性があります。

Speculation ですが、そのために、まだ治癒が完成していない乳頭筋縫合部分付近の心膜が延長した可能性もあると考えております。

申請機関では、EMVP 手術や SMVR 手術後は高度徐脈のない限り基本的にベータブロッカーを投与、また他の降圧剤も併用し血圧を 100 前後にコントロールするようにしていますが、この症例ではベータブロッカーの投与もなく血圧も 120 台で管理されていたようです（退院後の血圧状況は不明）。

僧帽弁形成術同様、術後早期の血圧管理は修復部破綻による逆流再発を回避するための必要条件であると考えています。この条件が満たされない場合は、このような有害事象が発生することは十分予測可能であります。

いずれにしても、このような極めて稀な事象は、丁寧な癒着剥離と心膜採取、

そして術後早期の厳重な血圧管理によって発生を回避できると考えております。

従いまして今回の先進医療B申請にあたりましては、観察期間は変更せず、術後1年のままで実施させていただきたいと存じます（評価時期設定根拠は研究実施計画書 p. 50 に記載）。

ご理解いただきますよう何卒宜しくお願い申し上げます。

本手術における自己心膜の長期耐久性についてはエビデンスを確立すべく5年10年にわたり詳細な経過観察を続ける所存でございます。

成人再手術症例の術後管理につきましては、やや断定的な表現が不適切と思われましたので、研究実施計画書、同意説明文書、先進医療実施届出書、同意説明文書を以下の様に変更いたします。

「研究実施計画書 p. 15 17 行目」

＜変更後の文章＞

さらに、この症例は高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であった可能性がある。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分が伸びて逆流が発生した主な理由としては、不十分な縫着手技の可能性以外にこの2つの原因が考えられ、これは Normo 弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えている。

「同意説明文書 p. 7 14 行目」

＜変更後の文章＞

さらに、この患者さんは高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であった可能性があります。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分が伸びて逆流が発生した主な理由としては、不十分な縫着手技の可能性以外にこの2つの原因が考えられ、これは Normo 弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えています。

「先進医療実施届出書 p. 10 12 行目」

＜変更後の文章＞

さらに、この症例は高血圧症があり、手術後の血圧管理が不十分であった可能性がある。手術中の心エコー検査では全く逆流が認められなかったにもかかわらず、入院中に弁の脚の部分が伸びて逆流が発生した主な理由としては、不十分な縫着手

技の可能性以外にこの 2 つの原因が考えられ、これは Normo 弁の構造の欠陥ではなく、予測、回避できる事象と考えている。

先進医療会議からの指摘事項

平成 27 年 12 月 9 日
公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
先進医療研究室室長
加瀬川 均

平成 27 年 12 月 3 日に開催された第 37 回先進医療会議における議論を踏まえ、以下について照会いたします。

1. 先進医療会議において、当初の試験実施計画である短期（1 年）の評価を主要評価として設定した上で、さらに長期（5 年）の評価を副次的に設定することとされました。かかる扱いが可能となるよう、すなわち長期（5 年）の評価を実施し報告/公表するよう、研究計画を見直したうえで、関連する書類に所要の変更を行ってください。

（回答）

指摘事項を踏まえ、研究計画を見直し、研究実施計画書の評価項目を以下の様に変更致します。

＜変更後の評価項目＞

主要評価項目：手術 2 週間後における僧帽弁逆流（MR）の有無

手術 12 ヶ月後における僧帽弁逆流（MR）の有無

副次評価項目：術後 12 ヶ月以内のイベント及び有害事象の発生の有無

術後 60 ヶ月以内のイベント及び有害事象の発生の有無

この変更に伴い、関連する書類に所要の変更を行い提出いたします。

「研究実施計画書 p. 1 10 行目」

＜変更後の文章＞

主要評価項目：手術 2 週間後における僧帽弁逆流（MR）の有無

手術 12 ヶ月後における僧帽弁逆流（MR）の有無

副次評価項目：術後 12 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象発生の有無

術後 60 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象の発生の有無

「研究実施計画書 p. 2 6 行目」

＜変更後の文章＞

主要評価項目：手術 2 週間後における僧帽弁逆流（MR）の有無

手術 12 ヶ月後における僧帽弁逆流（MR）の有無

副次評価項目：術後 12 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象の発生の有無

術後 60 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象の発生の有無

「研究実施計画書 p. 3 20 行目」

＜変更後の文章＞

総研究期間：6 年

「研究実施計画書 p. 20 7 行目」

＜変更後の文章＞

主要評価項目：手術 2 週間後における僧帽弁逆流（MR）の有無

手術 12 ヶ月後における僧帽弁逆流（MR）の有無

副次評価項目：術後 12 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象発生の有無

術後 60 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象の発生の有無

「研究実施計画書 p. 22 4 行目」

＜変更後の文章＞

総研究期間：6 年

「研究実施計画書 p. 35 25 行目」

＜変更後の文章＞

退院後は術後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月、48 ヶ月、60 ヶ月に経過観察を実施する。収集されるデータには以下のものが含まれる。

* 手術後 90 日±14 日を術後 3 ヶ月、手術後 180 日±14 日を術後 6 ヶ月、手術後 365 日±14 日を術後 12 ヶ月、手術後 730 日±14 日を 24 ヶ月、手術後 1095 日±14 日を 36 ヶ月、手術後 1460 日±14 日を 48 ヶ月、手術後 1825 日±14 日を 60 ヶ月とみなす。

「研究実施計画書 p. 37 1 行目」

＜変更後の文章＞

【観察スケジュール】

検査時期 検査内容	入院～術 前 (1 ヶ月 以内)	手術時	手術2週 間後 (±3 日)	3 ヶ月後 (±14 日)	6 ヶ月後 (±14 日)	12 ヶ月 後 (±14 日) *2	24/36/48/60 ヶ月後 (±14 日)
同意取得	○						
患者背景	○						
NYHA	○		○	○	○	○	○
ECG	○		○	○	○	○	○
胸部 X 線	○		○	○	○	○	○
血液検査	○		○	○	○	○	○
経胸壁エコー	○*1		○	○	○	○	○
経食道エコー		○				○	
投薬内容	○		○	○	○	○	○
手術所見		○					
イベント		○	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○	○

*1 手術施行 3 ヶ月前までの検査結果を許容

*2 やむを得ない事情（他疾患で入院中など）の場合は、30 日までの延期を許容

「研究実施計画書 p. 38 12 行目」

＜変更後の文章＞

症例報告書は予め研究事務局から各医療機関に配布される。研究実施責任医師は研究対象者毎の症例報告書を手書きで完成させる。症例報告書は、12、24、36、48、60 ヶ月後の追跡調査実施後、速やかにデータセンターに提出する。

「研究実施計画書 p. 46 12 行目」

＜変更後の文章＞

なお各観察日（2 週間後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月、48 ヶ月後、60 ヶ月後）において、前観察日以降に（2 週間後の場合は術前からの期間、3 ヶ月後の場合は 2 週間後からの期間、6 ヶ月後の場合は 3 ヶ月後からの期間、12 ヶ月後の場合は 6 ヶ月後からの期間、24 ヶ月後の場合は 12 ヶ月後からの期間において）発生したすべてのイベントまたは有害事象を報告する。

「研究実施計画書 p. 49 11 行目」

＜変更後の文章＞

1. 研究実施施設よりエコーデータの送付

SMVR 実施施設において、手術が終了した研究対象者の手術後 2 週間および 12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後、48 ヶ月後、60 ヶ月後に施行されたエコーデータ、CD（術後エコー画像）を研究事務局に送付する。提出の際は、個人情報についてマスキングする。

送付時期

手術 2 週間後および 12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後、48 ヶ月後、60 ヶ月後のエコーデータ入手後、速やかに。

「研究実施計画書 p. 52 18 行目」

＜変更後の文章＞

術後 12 ヶ月以内におけるイベントおよび有害事象発生の有無

術後 60 ヶ月以内におけるイベントおよび有害事象発生の有無

「研究実施計画書 p. 54 34 行目」

＜変更後の文章＞

一方、ウシ心膜で作成した Normo 弁の循環シミュレータによる水力学的実験による連続 100 例以上の評価において MR の発生は現在までに 1 例もないこと、連続 12 例の EMVP 手術実施例において 2 週間以内の MR 発生（moderate 以上）は認められていないことから、「2 週間までの MR 発生率」は 1%未満と期待している。また、連続 12 例の EMVP 手術実施例のうち術後 12 ヶ月以上経過した 11 例において 12 ヶ月以内の MR 発生（moderate 以上）は認められていないことから、現時点で自己心膜を使用した SMVR 手術後の「12 か月以内の moderate 以上の MR 発生率」は 10%未満と期待している。

「研究実施計画書 p. 57 8 行目」

＜変更後の文章＞

副次エンドポイント：

全適格例を対象として、術後 12 ヶ月以内のイベントおよび有害事象の発生割合について、正確な 2 項区間を推定する。イベントの種類別についても同様の解析を行う。さらに、術後 60 ヶ月以内のイベントおよび有害事象の発生割合について、正確な 2 項区間を推定する。イベントの種類別についても同様の解析を行う。

「同意説明文書 p. 9 9 行目」

＜変更後の文章＞

手術中の記録および、手術前、手術 2 週間後、手術 3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後、48 ヶ月後、60 ヶ月後の身体所見や検査結果などをカルテから収集し、それらのデータを解析して、本手術の安全性や有効性を検討します。

「同意説明文書 p. 9 18 行目」

＜変更後の文章＞

【観察スケジュール】

検査時期 検査内容	検査時 入院～術 前 (1 ヶ月以 内)	手術時	手術 2 週 間後 (±3 日)	3 ヶ月後 (±14 日)	6 ヶ月後 (±14 日)	12 ヶ月後 (±14 日)	24/36/48/60 ヶ月後 (±14 日)
同意取得	○						
患者背景	○						
NYHA ^{*1}	○		○	○	○	○	○
心電図	○		○	○	○	○	○
胸部 X 線	○		○	○	○	○	○
血液検査	○		○	○	○	○	○
経胸壁エコー	○		○	○	○	○	○
経食道エコー		○				○	
投薬内容	○		○	○	○	○	○
手術所見		○					
イベント ^{*2}		○	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○	○

*¹ 心不全の自覚症状：ニューヨーク心臓病協会心機能分類

*² 手術後に起こるかもしれない心臓・血管系の好ましくない出来事

「症例報告書 p. 14、16、18、20」

＜変更後の文章（追記）＞

調査実施日	20 年 月 日						
イベントの有無	☐ なし ☐ あり → 詳細について「イベント報告書」提出のこと						
有害事象の有無 (イベントを除く)	☐ なし ☐ あり → 詳細について「有害事象報告書」提出のこと						
NYHA	I II III IV						
ECG	記録日: 20 年 月 日		心拍数: 回/min				
	リズムの種類: ☐ 洞調律 <input 3"="" type="checkbox/>()</td></tr> <tr> <td rowspan="/> Xp				撮影日: 20 年 月 日		
肺野異常陰影の有無: ☐ なし ☐ あり							
胸水の有無: ☐ なし ☐ あり							
血液検査	測定日: 20 年 月 日						
WBC *10 ³ /μl	RBC μl *10 ³ /	Hb g/dl	Ht %	Plt *10 ³ /μl			
TP g/dl	TBil mg/dl	AST U/l	ALT U/l	LDH U/l			
ALP U/l	γGTP U/l	CK U/l	BUN mg/dl	Cre mg/dl			
Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	hs-CRP mg/dl	BNP pg/ml			
Echo	測定日: 20 年 月 日						
左室駆出率 (LVEF)	%		左房容積(LAV)	mL			
左室拡張期末期容 積(LVEDV)	mL		左室収縮末期容 積(LVESV)	mL			
左室拡張末期径 (LVDd)	mm		左室収縮末期径 (LVDs)	mm			
左房径(LAD)	mm		三尖弁最大圧較 差(TRPG)	mmHg			
拡張早期波速度 (E)	cm/s		心房収縮波速度 (A)	cm/s			
E波減速時間 (DcT)	msec		僧帽弁輪速度(e')	cm/s			
弁輪前後径(mm)	mm		弁輪横径	mm			
MRA	cm ²		ERO	c			

			m ²
Regurgitant volume	mL	Regurgitant fraction	%
Vena contracta	mm	Mean PG	mHg
PHT	msec	PA systolic	mmHg
僧帽弁口面積 (MVA)	Planimetry cm ²	法 PHT cm ²	法
Moderate 以上の僧帽弁逆流 (MR)	☐ なし ☐ あり → ☐ Moderate ☐ Severe 【詳細】		

服薬状況

抗血小板薬	☐ アスピリン ☐ 塩酸チクロピジン ☐ その他 ()
抗凝固薬	☐ ワルファリンカリウム ☐ その他 ()
高血圧薬	☐ ACEI ☐ ARB ☐ CCB ☐ β-blocker ☐ α-blocker ☐ α・β-blocker ☐ その他 ()
その他	☐ ジギタリス ☐ スタチン

「先進医療実施届出書 p. 14 14 行目」

＜変更後の文章＞

7-1. 2. 副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

術後 12 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象発生の有無

術後 60 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象発生の有無

「先進医療実施届出書 p. 14 17 行目」

＜変更後の文章＞

7-1. 3. 安全性の評価項目

プロトコル治療期間（術前、手術時、術後 2 週間後）及び経過観察（術後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月、48 ヶ月、60 ヶ月）に発生した有害事象、副作用の発現例数、発現件数を集計する。

「先進医療実施届出書 p. 15 25 行目」

＜変更後の文章＞

（経過観察/ 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月、48 ヶ月、60 ヶ月）

「先進医療実施届出書 p. 18 28 行目」

＜変更後の文章＞

なお各観察日（2 週間後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後、48 ヶ月後、60 ヶ月後）において、前観察日以降に（2 週間後の場合は術前からの期間、3 ヶ月後の場合は 2 週間後からの期間、6 ヶ月後の場合は 3 ヶ月後からの期間、12 ヶ月後の場合は 6 ヶ月後からの期間において）発生したすべてのイベントまたは有害事象を報告する。

先進医療会議からの指摘事項

平成 27 年 12 月 15 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

再提出された研究計画書（案）に対して、以下のとおり照会いたします。

1. 60 ヶ月後までの追跡を行うこととなったため、研究実施計画書「14. イベントおよび有害事象発生時の対応」「14.2 イベント評価委員会」での 1 例目から 10 例目までの「詳細に評価」する事項の範囲を整理する必要があるのではないのでしょうか（現行の記載では特にこれが明示されていないことから、各例 60 ヶ月目までのデータを詳細に評価することになります）。
2. 60 ヶ月後までの追跡を行うことになったため、「17.1 研究の終了」の内容をより具体的に記す必要がないか、検討してください。

【回答 1】

重要なご指摘ありがとうございました。

指摘事項 1 を踏まえ、研究実施計画書および先進医療実施届出書を変更いたします。

「研究実施計画書 p. 46 2 行目」

＜変更後の文章＞

研究開始後 1 例目より 10 例目までは、イベント評価委員会が術後 12 ヶ月目までの間 1 例ごとにイベントおよび有害事象の有無を詳細に評価し、イベントまたは重篤な有害事象有と判定された場合は、研究事務局を通じて直ちにすべての研究実施医療機関において新たな患者への登録を一時中断し、独立データモニタリング委員会において、研究継続の可否を検討する。

イベントおよび有害事象が発現した場合、各研究医療機関の研究実施責任医師または研究分担医師は速やかに必要な対応（検査、治療）を行い、研究対象者の安全に努める。

1 例目より 10 例目までの術後 12 ヶ月目以降および 11 例目以降については、各研究実施医療機関の研究実施責任医師または研究分担医師がイベントまたは重

篤な有害事象の評価を行い、イベントまたは有害事象発生時は研究事務局へ報告する。そしてイベント評価委員会において十分な検討を加え独立データモニタリング委員会に報告する。

「研究実施計画書 p. 47 26 行目」

＜変更後の文章＞

イベント評価委員会は、3名の第三者委員によって構成される。本研究開始後1例目より10例目までについては、術後12ヶ月目までの間、1例ごとにイベントおよび有害事象の有無を詳細に評価する。イベントまたは重篤な有害事象の発生を認めた場合には、研究事務局を通じて直ちにすべての研究実施医療機関において新たな患者への登録を一時中断し、独立データモニタリング委員会において、研究継続の可否を検討する。

1例目より10例目までの術後12ヶ月目以降および11例目以降は、各研究実施医療機関よりイベントまたは重篤な有害事象発生の報告を受けた場合に、イベント評価委員会において十分な臨床的・科学的検討を加えて独立データモニタリング委員会に報告する。

「研究実施計画書 p. 49 6 行目」

＜変更後の文章＞

MR判定委員会は3名の第三者委員によって構成される。

SMVR手術後に研究事務局から送付されたエコーデータ（手術2週間後および12ヶ月後に施行されたもの）を詳細に検討・評価し、主要評価項目であるMRの有無について判定する。また、手術後24ヶ月後、36ヶ月後、48ヶ月後、60ヶ月後において、MRおよびイベント発生の有無について判定する。

「先進医療実施届出書 p. 18 18 行目」

＜変更後の文章＞

研究開始後1例目より10例目までは、イベント評価委員会が術後12ヶ月目までの間1例ごとにイベントおよび有害事象の有無を詳細に評価し、イベントまたは重篤な有害事象有と判定された場合は、研究事務局を通じて直ちにすべての研究実施医療機関において新たな患者への登録を一時中断し、独立データモニタリング委員会において、研究継続の可否を検討する。

イベントおよび有害事象が発現した場合、各研究医療機関の研究実施責任医師または研究分担医師は速やかに必要な対応（検査、治療）を行い、研究対象者の安全に努める。

1 例目より 10 例目までの術後 12 ヶ月目以降および 11 例目以降については、各研究実施医療機関の研究実施責任医師または研究分担医師がイベントまたは有害事象の評価を行い、イベントまたは重篤な有害事象発生時は研究事務局へ報告する。そしてイベント評価委員会において十分な検討を加え独立データモニタリング委員会に報告する。

【回答 2】

指摘事項 2 を踏まえ、研究実施計画書を変更いたします。

「研究実施計画書 p. 57 13 行目」

＜追記後の文章＞

16.5 解析時期

短期成績に関する統計解析（主たる解析）：

全適格例の SMVR 施行 12 ヶ月目までのデータが MR 判定委員会、イベント評価委員会の評価を受け、研究事務局を経てデータセンターに送付された後、速やかに行う。

短期成績・長期成績を共に含む全てのデータに対する統計解析（最終解析）：

全適格例の SMVR 手術施行 60 ヶ月目までのデータが MR 判定委員会、イベント評価委員会の評価を受け、研究事務局を経てデータセンターに送付された後、速やかに行う。

「研究実施計画書 p. 58 3 行目」

＜追記後の文章＞

研究終了後に総括報告書を作成すると共に結果を学会発表・論文等で公表する。本研究では、まず主たる解析が終了した時点で「短期成績に関する総括報告書」を作成し学会発表・論文等での公表を行うこととし、最終解析が終了した時点で短期成績・長期成績を共に含む「総括報告書」を作成し学会・論文等での公表を行う。本研究は先進医療として実施する研究であるため、研究終了後に総括報告書を厚生労働省医政局長は経由して厚生労働大臣に提出しなければならない。

先進医療会議からの指摘事項

平成 27 年 12 月 16 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

再提出された研究計画書（案）に対して、安全性の観点から以下のとおり照会いたします。

1. 術後経過観察に使用される心臓超音波検査の内容が術前検査と全く同様の内容となっていますが、自己心膜で作成された弁の経過観察であるという点に鑑みて、弁逆流評価と同時に、素材である自己心膜の、①肥厚度合い ②石灰化 ③短縮 などの観察項目も加えるよう、CRF を整備してください。
2. 術後経過観察中に逆流などの弁形態の変化が原因と考えられる場合には、経食道超音波検査を行うとの記載をし、その義務行為をあらかじめ文書中に記載するよう、整備してください。

【回答 1】

重要なご指摘ありがとうございました。

指摘事項 1 を踏まえ、研究実施計画書、症例報告書および先進医療実施届出書を変更いたします。

「研究実施計画書 p. 36 34 行目」

＜変更後の文章(追記)＞

自己心膜の変性所見

- ・輝度上昇（有、無）
有の場合（範囲、程度）
- ・肥厚（有、無）
有の場合（範囲、程度）
- ・短縮（有、無）
有の場合（範囲、程度）

「症例報告書 p. 9 1 行目、p. 11 1 行目、p. 13 4 行目、p. 15 1 行目、
p. 17 1 行目、p. 19 1 行目、p. 21 1 行目、」

<変更後の文章(追記)>

自己心膜の変性所見	輝度上昇の有無:	☐ なし	☐ あり
	ありの場合 →	範囲:	☐ 広範囲 ☐ 一部
		程度:	☐ 高度 ☐ 中等度 ☐ 軽度
	肥厚の有無:	☐ なし	☐ あり
	ありの場合 →	範囲:	☐ 広範囲 ☐ 一部
		程度:	☐ 高度 ☐ 中等度 ☐ 軽度
	短縮の有無:	☐ なし	☐ あり
	ありの場合 →	範囲:	☐ 広範囲 ☐ 一部
		程度:	☐ 高度 ☐ 中等度 ☐ 軽度

【回答 2】

重要なご指摘ありがとうございました。

指摘事項 2 を踏まえ、研究実施計画書および先進医療実施届出書を変更いたします。

「研究実施計画書 p. 37 25 行目」

<変更後の文章(追記)>

- * 3 術後経過観察中に弁形態の変化が原因と考えられる moderate 以上の MR が発生した場合には、経食道心エコー検査を行う

「先進医療実施届出書 p. 15 35 行目」

<変更後の文章(追記)>

- * 2 術後経過観察中に弁形態の変化が原因と考えられる moderate 以上の MR が発生した場合には、経食道心エコー検査を行う

「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術（整理番号B047）」の有効性・安全性にかか る評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術
適応症等：僧帽弁閉鎖不全症（手術適応があり従来の弁形成が不適當あるいは困難と考えられるもの）
内容： （先進性） 手術を必要とする僧帽弁疾患患者にとって、かつて主要な選択肢であった僧帽弁人工弁置換術は、左心室の構造と調和のとれた心臓と弁の運動を大きく変えてしまう問題があった。本法は自然な左心室の構造と挙動を保ちながら弁機能を回復させるもので、これまでの人工弁置換とは、根本的に発想の異なる技術である。一方、現在急速に普及している僧帽弁形成術は、人工弁を回避できることの意義は大きいですが、心臓の中の限られたスペースで繊細な修復手術を必要とするため、逆流の再発、再手術の頻度が少なくなることが近年明らかになってきた。 本法は、心臓手術において人工心肺装着前に、体外で良好な視野のもとで弁を成形し、次いで人工心肺作動下に開心術を施行し単純な手技で形成した弁を植え込むことができる。術前に十分にシミュレーションをしてできた弁を用いることで、術後の仕上がりについて予測性が高く、また構造上逆流が発生しにくいいため、従来手術にくらべて、逆流が生じにくいのみならず、生理的機能が保持されることから長期的な左心室機能の回復、保持にも寄与することが期待されている。このように弁のデザイン及び手術方法は、これまで世界に例のない革新的なものであり、弁の材質については、将来的に再生医療との連携による発展も期待されうる。 （概要） 外科的手術が必要な僧帽弁閉鎖不全症症例を対象に自己心膜を用いたステントレス僧帽弁置換術の有用性を検討するために主要評価項目を手術2週間後、12ヶ月後における経胸壁心エコー法評価による僧帽弁逆流（MR）の有無、副次評価項目を術後12ヶ月以内におけるイベント及び有害事象の発生の有無、とした多施設共同非盲検単群試験。予定組み込み症例は25例。本手術の概要：胸骨正中切開後、自己心膜を採取。手術室内クリーン

ベンチにて自己心膜弁（Normo弁）を作成。心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。まず前後2対の脚部をマットレス縫合で乳頭筋に縫着。次に連続縫合で前尖側弁リング部分を弁輪に縫着。最後に残りのリング部（後尖側）を連続縫合。大動脈遮断解除。心拍再開。十分な血圧を確認後、人工心肺離脱、経食道エコーで弁の閉鎖状態を確認する。

（効果）

手術侵襲が小さく（開心下の手術手技が短時間で終わる、人工心肺作動時間が短い）、術後合併症が少なく、ワルファリン不使用のため生活制限が無く、逆流再発がおこりにくい、という特徴は患者にとって身体的・精神的に福音になるものである。本術式に必要とされる経費は、高価な人工弁（約850,000円）と比較し、僧帽弁形成術仕様の人工リング（約270,000円）のみの使用のため、患者の経済的負担の軽減をもたらし、医療費の節減にもつながる。

（先進医療にかかる費用）

本技術に要する総費用は4,973,679円、うち先進医療にかかる費用は1,020,097円、施設からの負担は0円、研究費からの負担は570,000円であり、患者負担は450,097円である。

申請医療機関	日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年7月17日（金） 16:00～17:40

（第31回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第31回先進医療技術審査部会 資料1－2、1－3 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B047に対する第31回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B047)

評価委員 主担当：一色

副担当：大門 副担当：田代 技術委員（有識者）：坂本

先進医療の名称	自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術
申請医療機関の名称	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
医療技術の概要	外科的手術が必要な僧帽弁閉鎖不全症症例を対象に、自己心膜を用いたステントレス僧帽弁置換術の有用性を検討することを目的とした非盲検単群試験である。 手術を必要とする僧帽弁疾患患者にとって、かつて主要な選択肢であった僧帽弁人工弁置換術は、左心室の構造と調和のとれた心臓と弁の運動を大きく変えてしまう問題があった。また現在急速に普及している僧帽弁形成術は、人工弁を回避できる意義は大きいですが、心臓の中の限られたスペースで繊細な修復手術を必要とするため、逆流再発・再手術の頻度が少なくないことが近年明らかになってきた。 本法は自然な左心室の構造と挙動を保ちながら弁機能を回復させるもので、これまでの人工弁置換とは、根本的に発想の異なる技術である。本法は、心臓手術において人工心肺装着前に、体外で良好な視野のもとで弁を成形し、次いで人工心肺作動下に開心術を施行し単純な手技で形成した弁を植え込むことができる。術前に十分にシミュレーションをしてできた弁を用いるため術後の仕上がりについて予測性が高く、また構造上逆流が発生しにくいいため、従来手術にくらべて生理的機能が保持されることから長期的な左心室機能の回復、保持にも寄与することが期待される。 本手術の概要としては、胸骨正中切開後、自己心膜を採取。手術室内クリーンベンチにて自己心膜弁（Normo 弁）を作成。心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。まず前後 2 対の脚部をマットレス（4-0 ポリプロピレン糸）縫合で乳頭筋に縫着。次に 4-0 ポリプロピレン糸連続縫合で前尖側弁リング部分を弁輪に縫着。最後に残りのリング部（後尖側）を連続縫合。大動脈遮断解除。心拍再開。十分な血圧を確認後、人工心肺離脱、経食道エコーで弁の閉鎖状態を確認する。 主要評価項目は術後 2 週間における経胸壁心エコー法評価による僧帽弁逆流の程度、副次評価項目は手術 6 ヶ月後におけるイベント発生の有無。予定試験期間は 1 年 6 ヶ月、予定症例数は 25 例である。

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 1. 実施責任医師は原則として実施施設の常勤医師が務めるべきものである。 2. 実施医療機関の体制については、事前評価の指摘事項に対応して実施医の条件が適切に付記されたと考える。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 実施責任医師は適切な医師への変更が必要である。	

【実施体制の評価】 評価者：坂本

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 1. 実施責任医師の体制 本研究に於ける研究代表者は当該研究施設の常勤ではなく任意の勤務態勢での責任者である。先進医療体制としては社会的通念として認めがたい。同時に医学的判断に関する問い合わせ先として計画書4頁に記載が金・心臓血管外科・副部長と記載されていることも体制不十分と判断した。 2. 医療技術の有用性 Normo 弁の形状が余りにも解剖学的正常と異なっており、心臓外科医の成書の記載とも異なります。理論的にも前尖・後尖の固定部位である交連部の位置が弁輪全体の中心線上に存在し、このために前尖の可動範囲が制限されています。弁輪周径の1/3が前尖付着部ですがNormo 弁では1/2になっています。結果的には柔軟な経度僧帽弁狭窄症に類似した術後血行動態と予測します。 研究計画書・頁14に「弁の特徴、②正常に近い交連部構造をもつ」と記載されていますが意見書にて成書から引用したように「正常」とはほど遠い交連部縫着がなされています。同時にデュランリングに示された線維三角部にも不一致な作成図には大きな疑問を持たざるを得ません。 これら Normo 弁の構造が解剖学的正常とは異なることを考え、適応症例の生死には直接関係しませんが『不適』と評価しました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） Normo 弁の形状を解剖学的正常形態にすべく作成方法を検討すべきです。Normo 弁の命名の理念は「正常の僧帽弁を目標とするコンセプトから」と計画書13頁に	

あるように原点回帰の後，新たな計画書で挑戦すべきと考えます。

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適 ・ 不適
5. 補償内容	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 指摘事項に対して適切な対応がなされたため、適と判断致します。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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。） 以前に審議案件としてあがった折の事前評価及び今回の事前評価で指摘・確認した事項について、改善がなされました。また、以前の申請時と比べてデータセンターや手順書も整備され、実施体制もさらに強化されています。それ故、上記のとおり評価いたしました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 本評価技術は、自己心膜製ステントレス「僧帽弁置換術」と位置付けられて実施されますが、そこで用いられるデュランフレキシブルリングの使用目的は、その添付文書によりますと「三尖弁又は僧帽弁の修復を目的として、房室弁輪形成術に使用する」と記載されています。それ故、当該リングは本試験において適応外使用されると見做し得ます。先進医療としての本評価技術の開発戦略と共にこの論点についても薬事的観点から PMDA と協議した方がよいと考えます。	

【１～１６の総評】（主担当構成員が記載）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	25 例		予定試験期間	1.5 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。） 1. 実施責任医師は実施施設における常勤医に変更すること。 2. 本技術の安全性を試験期間中に確実に評価できる体制を構築すること。 ア）複数の第３者で構成されるイベント評価委員会を設けること。実施施設はイベントの発生毎に評価委員に報告する。評価委員会は一定数の症例組み込み後あるいは評価委員の求めに応じて開催し、試験継続の可否を判断する。 イ）イベントの評価とくにイベントと NORMO 弁の関連性を正確に行うための指標を設けることが望ましい。一定レベル以上のイベント発生時における経食道心エコー図検査の施行などを検討すること。				
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。） 本評価技術に対しては厳しい指摘が出されているところであるが、現存する治療法における問題点の解決に向けた新規の医療技術の開発の試みという観点からすれば、本評価技術に道を与えることが、先進医療制度の目的から外れるものではないと考えられること、また、この技術が理想的ではないにしても、かなり慎重に実験から臨床にまで練り上げられてきていること、などを総合的に勘案して、総合評価に至ったものである。新規の技術や製品の常として、のちに改良が加えられていくことによりその価値が固められていくものと理解している。なお、本試験はパイロット試験と位置づけられるため、試験終了後に改めて薬事適応の取得に向けた試験を必要とする可能性を踏まえ、PMDA と協議することも検討されるべきと考える。				

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015 年 7 月 6 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 評価技術「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」(SMVR)における「僧帽弁置換術」という語に注目しますと、以下の点が気になります。ご検討ください。
- a) 実施計画書 p. 15 で説明されているように、SMVR は、もともと「拡大僧帽弁形成術」(EMVP)として開発され、12 例に適用されています。その後、そこでの経験を集約して改善が行われ、SMVR と名称が変更されて、2 例の実績が積まれています。そこでの改善点はいずれも望ましいものではありませんが、その内容や実施計画書全般を見渡すと、SMVR は、依然として僧帽弁形成術に位置付けられるようにも見えます（逆に、当初の EMVP はそもそも僧帽弁置換術に位置付けられるようにも見えます）。実施計画書の内容を確認しますと、名称の変更だけのように見え、僧帽弁形成術にも僧帽弁置換術にも見做し得るように思えました。この評価技術がその名称に示されるとおり、僧帽弁置換術に位置付けられることの根拠が、薬事の観点からみても重要な事項だと思いますので、実施計画書内に説明を加えた方がよいです。
- b) 僧帽弁置換術の主要評価項目に関する成績にも言及し、それが SMVR の比較対照としての意義があるのか否かも関係する章で付言した方がよいです。
- c) 施設認定の要件として、僧帽弁形成術 20 例/年を設定していますが、僧帽弁置換術に対応するものでなくてよいでしょうか。

【回答】

- a) 重要なご指摘ありがとうございました。本手術を弁形成と考えるか弁置換と考えるかは、弁膜症治療の国内の第一人者によって構成された研究会によって繰り返し議論されました。その植え込み手技は「自己弁の切除」と「新たな弁の植え込み」から成るという点において、本質的に弁置換であると考えられますが、一方正常僧帽弁に似たステントレス僧帽弁 (Normo) を植え込んだ後の左心室および僧帽弁の形態および挙動は僧帽弁形成後のそれと酷似しており、僧帽弁の腱索や前尖あるいは後尖の大きな部分を自己心膜に置き換える「部分的僧帽弁置換」とも言える手術は昔から「僧帽弁形成術」と

して行われており、また我が国で開発された大動脈弁尖をすべて切除し自己心膜に置き換える手術は、既存の大動脈弁置換術と全く異なる新しいタイプの大動脈弁置換術と思われますが、当該臨床研究に先行し大動脈弁形成術として行われていた、などを理由として自己心膜を用いて行われている僧帽弁形成術の延長上にある手術、と解釈されました。

しかしながら、この新しい Normo 弁というステントレス生体弁が国際学会で少しずつ認知され、世界中への普及が期待される中で、僧帽弁形成の様に術中判断により試行錯誤で行っていた手技を 12 例の EMVP 手術の経験から整理統一し、新しい「Normo 弁という独特の生体弁を単純に再現性の高い同一方法で植え込む、「置換術」として普及させてゆくべき、という考えに研究会として収束しました。

SMVR 手術は、手術中自己心膜を採取しステントレス僧帽弁 (Normo) を作成するプロセスとこれを植え込む 2 つのプロセスから構成されますが、この手術が従来の MVR 手術にかわって広く世界中に普及し多くの患者に役立つためには、第一のプロセスを軽減して製品化された人工弁として使用されるようになることが必要でありすでにその準備を進めております。このことも「置換術」として新たに先行研究を行い、先進医療申請をさせていただいたく大きな理由の一つであります。

上記内容を研究実施計画書 (p.16) に追記させていただきます。

- b) 本研究の対象は 16 歳以上 80 歳未満ですが、ワルファリンを回避できる当該手術が最も有効であるのは若年者であり、12 例の EMVP 手術も若年者が中心 (10 歳代—60 歳代) でありました。この年齢の MVR を必要とする患者に対しては通常機械弁が第一選択とされますが、機械弁による MVR には終生におよぶワルファリン使用という大きな欠点だけでなく、左室破裂、人工弁感染その他様々な合併症があり、MVP と比較すると手術死亡率 (3.8%/0.8%)、10 年生存率 (70%前後/90%前後) と安全性、予後に大きな開きがあり、手術方法は似ていても手術後の形態が全く異なる (当該手術の術後の形態は MVP と酷似) ので比較とする意義はありません。ちなみに MVR 後は 2 週目において moderate 以上の MR が発生することは極めてまれであります。

上記内容を研究実施計画書 (p.47) 追記させていただきます。

- c) 当該手術は、前述のように自己弁を切除し新しい弁を移植する、という意味においては概念的には MVR ですが、植え込む弁が既存の人工弁とは全く

異なり自然の正常僧帽弁と形態および挙動が似ているため、手術中の出来上りの判断は MVP と同じように行われます。この判断は MVP の経験によって培われるものであるため、MVR でなく MVP の十分な経験を必要とします。

2. 実施計画書の以下の点について記載を整備して下さい。先進医療実施届出書の該当箇所についても、同様に記載を整備して下さい。

- 1) p. 1, 「0.1 シェーマ」: 「術後・退院後検」→「術後・退院後検査」。
- 2) p. 21, 「5.1 選択基準」: 「僧帽弁閉鎖不全症 (MR) 重症度基準」の表に「venacontracta width」などの項目は必要ないということによいでしょうか。
- 3) p. 35, 「観察スケジュール」: 「イベント」及び「有害事象」の行の「手術時」の列に○は必要ないでしょうか (報告時期を表すようであれば, 「イベント」→「イベント報告」, 「有害事象」→「有害事象報告」。
- 4) p. 42, 「13. 4 SMVR 手術術語に予測されるイベント・有害事象」: この「予測発生率」は, 何かのデータから算出されたものでしょうか。参照元を明らかにしてください。
- 5) p. 50, 「16. 2. 2 全適格例」: プロトコル治療終了後の経食道心エコーで弁の機能の不具合が発覚し従来手術に変更された場合も不適格例として扱われるのでしょうか。
- 6) p. 51, 「副次エンドポイント」: 「全適格例を対象として...」?
- 7) p. 58, 「研究協力機関...」: 「郎大阪大学...」→「大阪大学...」
- 8) p. 59, 「統計解析」: 「横浜立大学」→「横浜市立大学」

【回答】

- 1) ご指摘の通り研究実施計画書 (p. 1) を修正いたしました。
- 2) 必要ないと考えます。
- 3) ○が必要でした。研究実施計画書 (p. 36) に追記いたしました。
それに伴い、症例報告書 (p. 4) にイベント欄を作成しました。

- 4) 予測発生率は、僧帽弁形成術の臨床経験、12 例の EMVP 手術の経験および当院の僧帽弁手術の成績を参考に記載しましたが、Normo 弁イコール弁形成でも弁置換でもないので、先行研究2例の経験から算出することは不可能であり、記載しないことにします。研究実施計画書（p. 43）および届出書（p. 9）に記載してある予測発生率を削除いたしました。
- 5) ご指摘の通りです。研究実施計画書（p. 52）に追記いたしました。
- 6) ご指摘の通り、研究実施計画書（p. 53）に追記いたしました。
- 7) 失礼いたしました。研究実施計画書（p. 60）を訂正いたしました。
- 8) 失礼いたしました。研究実施計画書（p. 61）を訂正いたしました。

先進医療審査の指摘事項（坂本先進医療会議構成員）に対する回答2

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015 年 7 月 6 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 実施責任医師の加瀬川均医師は現在開業しておられ、診察日の案内によると水曜日のみ「休診日」になっています。同時に、公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院のホームページでは、実施責任医師の所属となる「先進医療研究室」の存在が明示されていません。果たして所属研究室は実在し機能しているのか不明ですので、病院の組織体制図等を用いてその実情をご説明下さい。

【回答】

ご質問にお答えします。研究代表加瀬川均は、1991 年より勤務している榊原記念病院心臓血管外科で手術を続けながら 2003 年より開業しております。開業といっても心臓手術の窓口とアフターケアを濃厚に行うためのオフィスとして始めたもので、海外では珍しくありません。2003 年から現在までクリニックの休診日は水曜日のみですが、月曜火曜は他の医師にクリニックの診療をお願いし、多いときは開業医でありながら年間 150 例前後の心臓手術を行っていました。現在は症例数は減っておりますが、2013 年に心臓血管外科専門医の資格（5 年間に術者または指導的助手として 100 例以上、うち 50 例は難易度 B 以上を必要条件とする）を更新しておりますので、榊原記念病院でも現役の心臓血管外科医としてのアクティビティを保っているといえると思います。

また基本的に水曜日を手術日としておりますが、必要に応じて月曜、土曜などに手術をすることもあります。また、午後の診察は 17 時ころに終わるので、それから病院に出勤し 18 時からの会議やカンファレンスに参加したり、早朝の会議に参加したり、病棟回診をしたりしております。本年 2 月には、院内の定例榊原カンファレンスで特別講演を行いました。

先進医療研究室は実在します。別紙①組織体制”をご参照いただきますようお願い致します。

2. 書類中に全く、デュランリング使用自己心膜による僧帽弁 Normo 弁の作成説明図がありません。『様式第1-1号・別紙1』の11頁に「Normo 弁の作成」と題して文面記載がありますが、『弁テンプレート』『10mm 間隔のマーク』『ピオクタニンで心膜側にもマーキング』など作成方法の写真など画像説明なくして新規医療材料を含む先進医療技術の審査が可能とは思いませんので、これらを補完しうる画像説明図をお付けください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。画像説明を作成しました。

“別紙②Normo 弁の作成画像”をご参照ください。

3. 自己心膜使用による僧帽弁形成術にて、適応年齢80歳が上限と記載がありますが、果たして80歳という高齢者の自己心膜利用で、その安全性は如何でしょうか。また一方で『様式第1-1号・別紙1』の20頁に「16. 社会的妥当性」と題して「最も大きな臨床的意義をもつと思われる若年者に用いられた場合」と若年者への臨床応用を推奨していますが、この両者の矛盾点はどのように理解すべきでしょうか。

【回答】

対象年齢は80歳未満上限79歳ですが、ご指摘の通り70歳以上の高齢者では心膜の強度が劣る可能性はあると思います。実際に70歳以上の患者が当該手術の対象となるのは特殊なケース（ワルファリン禁忌かつ狭小弁輪など）と思われますが、対象年齢の80歳未満を70歳未満に変更いたします（上限69歳）。この年齢上限の根拠は、文献に見出すことはできませんが、申請機関において過去に69歳女性に対して行われた僧帽弁形成術で、感染によって破壊された前尖を大きく自己心膜で置換した弁が、術後10年経過した現在硬化などの変化を起こさず良好に機能している、という事実があります。

年齢別に自己心膜強度を調べる研究を計画し現在倫理委員会申請準備中があります。将来的には脱細胞化心膜の使用が考えられます。

対象年齢の変更につきましては、研究実施計画書（p. 2）、届出書（p. 22）、登録適格性確認票の該当部分を修正致しました。

4. 申請医療機関における手術の結果報告内容に大きな矛盾があります。
- ①『様式第1－1号・別紙1』の8頁中央に「申請医療機関においてはこのような患者10例に対してEMVP手術を実施しており（2011/6～2015/2）、術後平均25ヶ月（1～45ヶ月）現在、いずれにもMRは確認されていない。」と極めて優れた術後成績を示している。
- ②『文献情報』：A New Type of Mitral Valve Operation Using a Novel Stentless Mitral Valve made from Autologous Pericardium for Unrepairable Valve
では；
対象症例： June 2011 ～ October 2013
手術例数： 7例
で、UCG検査による逆流判定では、『Table II』に「Trivial」1例、「Mild」2例と報告されています。
手術時期が前者で本年2月までと長いため10例に増加したと考えられますが、何故にMR評価が異なるのでしょうか。

【回答】

研究実施計画書48ページMRの定義に記載されていますように、本研究では術後のMRは臨床的に問題となる moderate 以上を有と定義しています。従って本研究の申請書類（①）では、trivial,mildは「無し」と評価され「いずれもMRは確認されていない」という表現になります。一方学術論文では、エコーの評価をそのまま記載するのが通例であり、②ではtrivial1例、mild2例という記載になっています。

5. 弁膜症手術への自己心膜応用はすでに1966年から直視下手術で始まりましたが遠隔期の石灰化、肥厚などの変化により異種保存心膜の臨床応用に変化してきました。心膜保存方法の進歩により約10～15年ほどの移植後機能維持が得られています。今回の Normo 弁はシミュレーター実験ではウシ心膜弁が使用されて仮想長期機能維持が可能と評価されています。自己心膜の耐久性、可動性は異種心膜弁による実験成績と同じとする根拠は何でしょうか。

【回答】

心膜の強度については、倫理委員会の承認を得て患者から採取したヒト自己心膜と異種心膜を比較する医工学的強度試験を行い（早稲田大学研究室）、成人自己心膜の強度はゴアテクス系（人工腱索に使用されている）と同等で

ウマ心膜より強いという結果を得ています。また、無処理自己心膜は僧帽弁形成術における弁組織の補填に多用されていますが、榊原記念病院において感染性心内膜炎の1症例に用いられた自己心膜は前尖の約80%を置換する形になりましたが術後10年を超えた現在もエコーで良好な動きが確認されています。このような多くの心膜使用経験が根拠になっています。文献的根拠は研究実施計画書1. 3. 5に述べられています。

6. Normo 弁作成におけるデュランリングへの自己心膜縫合に 6-0 プロピレン糸、また、左室乳頭筋と Normo 弁前後脚との縫合には 4-0 プロピレン糸を使用しています。過去に遠隔期再手術におけるプロピレン糸の断裂報告がありますが、今回の弁逢着部位における長期遠隔時の耐久性は如何でしょうか。

【回答】

人工腱索に用いているゴアテクス糸の断裂経験はありますが、きわめてまれであり、原因は手術中のトラウマ（物理的損傷）と考えています。僧帽弁形成や大動脈弁形成で弁の中央部分にバッチを充てるときも6-0ないし5-0プロピレン糸を多用していますが、断裂経験はありません。術後約2ヶ月の間に組織の癒合がおこり内皮細胞が縫合部表面をカバーしてくれるために強度が増すと考えています。

7. 上記照会事項5. 及び6. を考慮すると、
①予定試験期間 1年6ヶ月
②登録期間 1年
③術後6か月以内にイベント及び有害事象発生の有無
は、調査期間として不十分ではないでしょうか。

【回答】

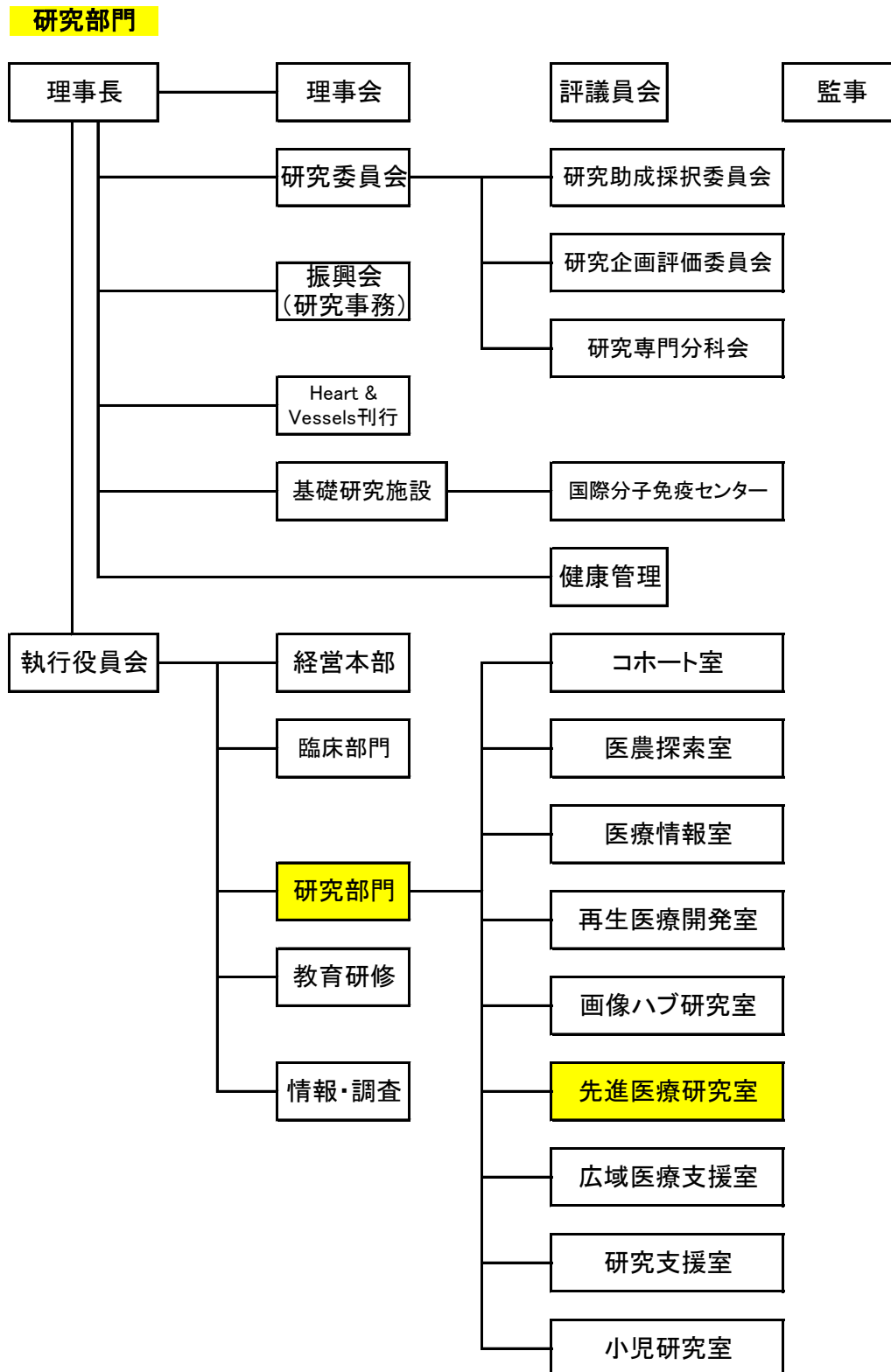
僧帽弁形成術後の組織断裂、縫合部離開などのイベントの多くは手術後急性期におこる（文献10参照）ので術後6ヶ月という調査期間は十分であると思います。

8. 外科領域ではピオクタニンの発がん性が問題になって以来、手術中の使用は最小限度にしています。極少量の使用なので問題ないと考えますが、この点、インフォームドコンセント説明時および手術時の配慮はどの様になっていますか。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。心臓外科領域では以前から多用されていましたが、本手術においては使用が極めて少量（線でなく点をつけるのみ）なので問題ないと考え、EMVP 手術および先行研究例では特に説明しませんでした。

今後は、インフォームドコンセント説明時に必ずこの点を説明し、手術時においては使用を最小限とするように配慮いたします。



平成25年度に研究部門の一つとして先進医療研究室を立ち上げ、室長として加瀬川均を任命。
NORMOの研究事務局業務を行っている。

平成25年10月、平成27年1月に僧帽弁手術の海外での実情調査のために海外出張を実施。

平成27年度日本医療研究開発機構研究開発機構研究事業に

「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果」に採択され、本事業を推進しているところである。

Normo弁作成用テンプレート

図 1

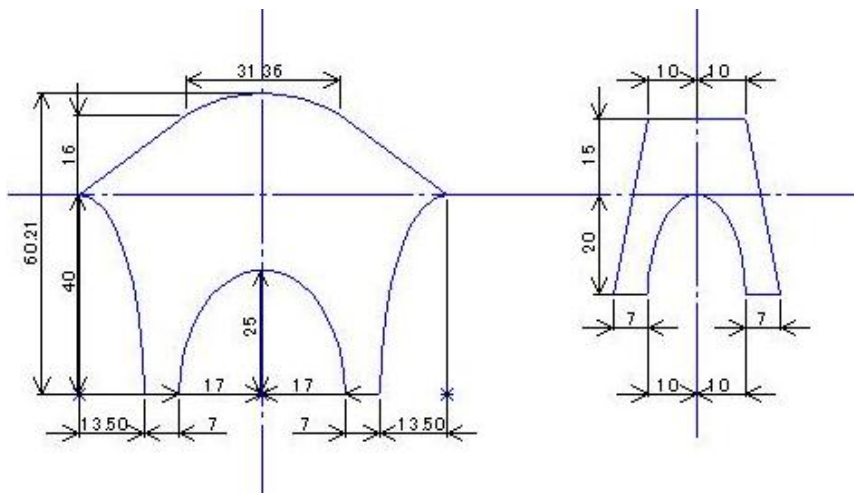


図 2



Normor弁の作成

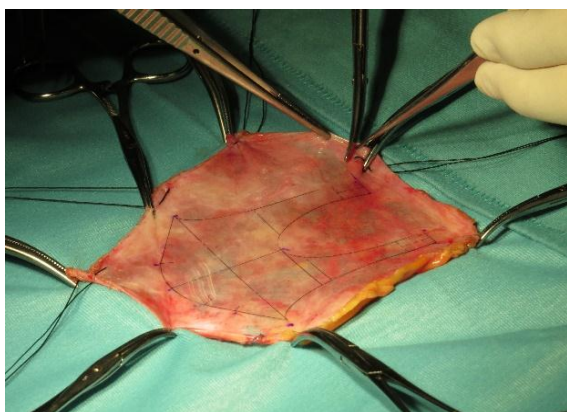
- 1) 胸骨正中切開後、心膜を採取。成人では、術前のエコー計測から大体の弁輪サイズを予想し、そのサイズのテンプレートから必要な弁葉面積の心膜を採取(27-31mm であれば 7×6 センチ大のもの 1 枚、5×6 センチ大のもの 1 枚)。(図 3)

図 3



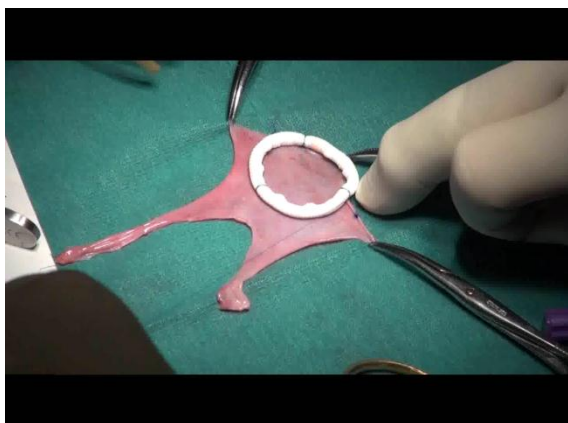
- 2) 手術室内クリーンベンチにて僧帽弁の作成。まずリングサイズの弁テンプレート(前尖用 1 枚、後尖用 1 枚)を心膜にあて、心膜をテンプレートの形にくりぬく。(図 4)

図 4



- 3) 前尖側リング中央部に弁前尖中央部を一針縫着。心膜前尖弁葉がリングにバランスよく縫着されるためのガイドとしてテンプレート上にある約 10mm 間隔のマークにあわせて、ピオクタニンで心膜側にもマーキングする。これにあわせるように、フレキシブルリングに弁前尖心膜を 6-0 プロリン連続縫合にて縫着する。同様に後尖心膜をリング後尖側中央に縫着する。(図 5)

図 5



- 4) 弁輪の小さい例などで、リングの前尖部分を切除してバンド状(既存の僧帽弁形成術においてもこの方法が行われ、バンド状の人工弁輪が市販され広く用いられている)にする場合は、心膜前尖を両繊維三角部分で固定し、その間は縫合せず、あとでこの部分のリングを切除する。(図 6)

図 6

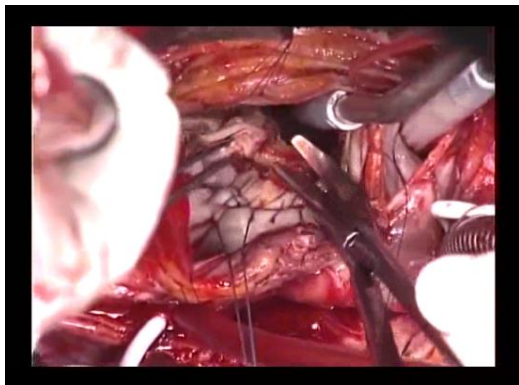


- 5) 前尖の脚と後尖の脚には、理想的接合ポイントがある。これは、シミュレータ実験の心エコー検査の解析から求めたもので、テンプレート上に線として示してある。同部を 6-0 ポリプロピレン糸で仮止めしておく。

【Normo 弁の植え込み】

- 1) 心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。後尖中央部の弁輪に付着する腱索 (basal chorda) のみを温存。(図 7)

図 7



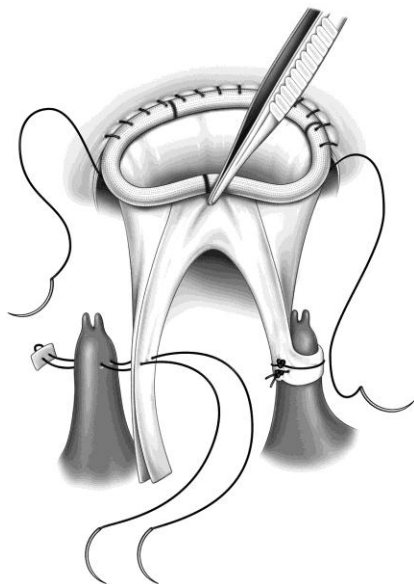
- 2) はじめに、前後一対の乳頭筋の体部に心膜パッチ付 4-0 ポリプロピレン糸のマットレス縫合をかけてこれを上方に牽引し、メジャーを用いて弁輪平面からの垂直距離を測定する。この術中実測値と術前エコー測定値から（一致しない時は実測を繰り返した後実測値を採用）Normo 弁の脚長を決定、メジャーを用いて脚に縫合固定位置をマークする。シミュレータ実験で確認された理想的な脚長は、通常の僧帽弁疾患の場合成人では 3 センチ前後である。小児の場合、年齢や術前の左室形態から理想的脚長を予測し決定する。(図8)

図 8



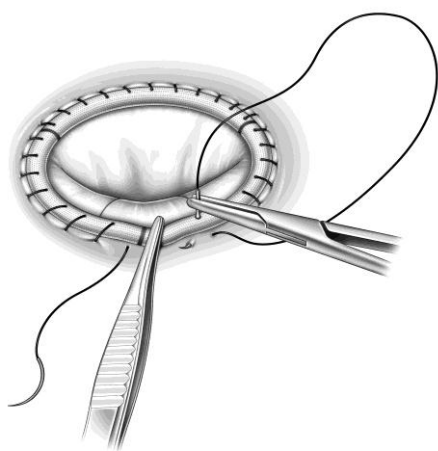
3) Normo 弁の前後 2 対の脚部を前後の乳頭筋の体部に、一対ずつマットレス (4-0 ポリプロピレン糸) 縫合で縫着する。この際メジャーを用いて脚部にマークした位置を正確に固定する。また、脚部の縫着位置は乳頭筋の左室後壁側でなく中隔側とする。この後仮止めをはずす。(図 9)

図 9



4) 次に 4-0 ポリプロピレン糸を、左右の繊維三角と後尖側弁輪中央の 3 点に支持糸をかけてから、弁輪の連続縫合を前尖側-後尖側の順に行い、自己心膜弁 (Normo 弁) 植え込みを終了する。(図 10)

図 10



先進医療審査の指摘事項（一色構成員）に対する回答 3

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

平成 27 年 7 月 6 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 文中に頻回に記載されているワーファリンは商品名であるため、ワルファリンと記載されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。研究実施計画書および先進医療実施届出書において訂正いたしました。

2. 様式 3 号の 4. 予測される安全性情報の記載について、本手術後における予測されるイベント・有害事象の%が記載されているが、本手術の経験が 2 例である段階においてこれらの数字を提示する根拠について説明されたい。

【回答】

ご指摘の通りと存じます。僧帽弁形成術および置換術の経験より推測値を記載しましたが、2 例の経験から予測不可能が正しいと思います。研究実施計画書（p. 43）および先進医療実施計画書（p. 9）に記載してある予測発生率を削除いたしました。

3. 様式 3 号の実施計画の 6. 治療計画 【Normo 弁の植え込み】の 2) の項の記載について、「メジャーを用いて弁輪平面からの垂直距離を計測する」とあるが、この部分の記載からは最終的には恣意的に最終判断がなされるような印象がある。従来の MVP においても腱索の長さの調節は行われていると思われるが、そこでも計測はされていたかどうか、もしされていなかったとすれば、計測を加えた意義について、また、心停止下に測定された計測値が拍動下での適正長となりうるかについて、併せて説明されたい。

【回答】

重要なお指摘ありがとうございました。

人工腱索再建は通常すべての腱索を置換せず、延長していない腱索を参照するので、長さを計測する必要はありませんが、本法のように4本の脚(2対)ですべての腱索を置き換える場合、この長さは重要で術前心エコーの計測値を参考にし、実際の術中計測値を重視して決定します。これは、心拍動下でも大きく変わることはありません。

この計測の重要性について様式3号の実施計画の6. 治療計画 【Normo 弁の植え込み】の2) に以下を追記いたしました。

シミュレータ実験ではこの距離をパラメータにして実験データを取得している。僧帽弁形成術と違って参照すべき正常腱索がないので（弁を切除するため）この計測は重要である。

4. 本術式は従来であれば MVR の適応となる患者群であると考えられるが、従来の MVR の適応患者のうち、SMVR が施行可能となる患者はどの程度と予想されるか説明されたい。

【回答】

現段階では自己心膜の長期耐久性が不明なため、メリットデメリットを十分理解したうえでこの手術を希望される患者となると、50%くらいと考えられますが、長期(10年以上)耐久性が良好であることがわかれば、恐らく90%以上の患者が希望されると考えられます(安全性、長期予後、生活の質の差により)。近い将来に予想される脱細胞化心膜の普及も本手術法の普及を加速すると考えられます。

5. 自己心膜切除の面積がかなり大きいことになるが、これに伴う不利益の可能性について、短期的長期的観点から説明されたい。またこれについては説明文書にも記載されることが望ましいと考える。

【回答】

自己心膜切除後、代用心膜(ゴアテックスシート)で補てんするためほとんど不利益はありませんが、不利益の可能性については、説明文書に追記いたします。

6. 心膜が予定通りに採取できないことが、術前にある程度は予想可能と思われるが、その判断について、また術中に採取できないことが判明するリスクの程度について記載されたい。

【回答】

初回手術では、採取できないことはありません。再手術で 1 度大きく採取し 2 回目の採取をおこなうことも可能（最悪横隔膜面から採取可能）ですが、質が不良な可能性があります。経験上その頻度は少ないと考えますが、その場合の選択肢として機械弁または生体弁置換をするか、術前に十分に相談しております。

7. 主要評価項目を「手術 2 週間後における僧帽弁逆流の有無」とされているが、生理的にも“なし”と判断される症例は少ないことを考慮すると、「有無と重症度」とすべきではないか。また、経胸壁心エコー図での評価とされているが、胸骨切開後であることを含め、症例によって描出が困難な場合があることを踏まえると、主要評価項目としては経食道心エコー図の評価のほうが正確と考えられるが、この点について検討されたい。

【回答】

評価指標および評価時期設定根拠につきましては、試験実施計画書 15-2 に詳述されています。有無というのは、0 か有ではなく、moderate 以上かどうかを有無としているので、術後であっても評価は困難ではなく、経胸壁心エコーのほうが安定した結果が得られると考えます。経食道心エコーはルーチンに行っている施設とそうでない施設があり、施行条件・技術の差が影響する可能性があります。

8. 様式第 9 号について、実施責任医師の項目に経験症例数が不要とされており、その他の要件に僧帽弁形成術 20 症例以上実施と記載されている。これらには実施医に関する要件がないため、心臓外科医師数の多い施設においては、全く僧帽弁形成術の経験がなくても SMVR が施行できる可能性がある。従って、その他の要件中に、「実施医は僧帽弁形成術〇〇件以上の経験を有すること」との項目を追加されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。先進医療実施届出書様式第 8-2 号、9 号の

施設条件に「実施医は僧帽弁形成手術通算 50 症例以上の経験を有すること」を追加いたします。

9. 術中経過食道エコー評価を行うための要件に循環器内科医が 2 名以上とあるが、本治療計画を遂行するために要件の観点からは 1 名でも可能と思われるが、いかがか。

【回答】

当該臨床研究を遂行するためには、循環器内科医は 2 名以上必要と考えます。術前術中術後の診断、定量評価などには複数の循環器内科医の確認が必要と考えております。

先進医療審査の指摘事項（田代構成員）に対する回答 4

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015 年 7 月 6 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

説明文書の内容や項目、その他に倫理面及び指針適合性の点からいくつか、確認・修正をお願いしたい点がありますので、以下に指摘いたします。

1. 本技術が研究段階の未確立の技術であることについての正確な説明（本技術の利益と不利益に関する説明を含む）について：

「1 研究目的」の 1 段落目の最後の文章に見られるように、全体的に本技術による治療上の利益が確定的なものであるかのような記載が目立ちます。これまでの実績から概ね有望な医療技術であることには賛同いたしますが、あくまでも現在は研究段階の技術であり、今回は「評価のための研究」として実施されることが正確に患者に伝わるように全般的に記載を再度ご確認ください。具体的には以下の箇所の修正をご検討ください。

- ① 2 頁 上から 9 行目：「この特長によって、……出来ます」→「出来ると期待されています」等に修正ください
- ② 2 頁 上から 13 行目：「全員元気に生活されています」→このように単純化して書くことは患者に誤解を与えるのではないのでしょうか。大きな有害事象が起こっていないこと、短期的には良い効果があった程度の記載にとどめるべきではないかと思います。6 頁にあるように、小児での再手術例を含めて慎重に説明すべきことだと思います。
- ③ 2 頁 上から 18 行目：「新しい手術法として公に認知され」→本技術は今後研究として実施され、安全性・有効性が評価される段階であり、このような書き方は患者に誤解を与えるものだと思います。
- ④ 7 頁：下から 4 行目：「良い効果をもたらします」→利益について確定的な書き方をするのは慎むべきだと思います。「もたらすことが期待されます」「もたらす可能性があります」といった「見込み」を含む表現に変更ください。
- ⑤ 8 頁：「弁の劣化」に関する説明→本技術の長期的な評価がまだ行われておらず、耐久性について未知の要素があることが明確に書かれていないように思われます。この点については、併せてご提出いただいた過去の文献（『人工臓器』41 巻 3 号）で研究代表者自身が「耐久性の実績がないことが欠点」であ

り、「このことを十分理解したうえで、この弁による手術を希望する患者のみが対象となる」と述べられている点からしても、果たして十分な説明と言えるのか疑問に感じました。本技術が未確立の医療技術であることを踏まえ、再度十分に説明しておくべき研究対象者のリスクや負担が無いかご確認ください。

- ⑥ なお上記の④と⑤に関連して、全体的に利益・不利益のセクションでは本技術と既存の置換術（人工弁、生体弁）のメリット・デメリットの記載が複雑で、容易に理解することが困難だと思われます。もし可能であれば、これらを一覧表にまとめ、それぞれのメリット・デメリットが直観的に分かるような説明方法をご検討ください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘に従い下記のように修正いたしました。

1. 同意説明文書 2 頁 上から 9 行目：「この特長によって、……出来ます」
→「この特徴によって、・・・出来ると期待されています」
2. 同意説明文書 2 頁 上から 12 行目
「国内でこれまで僧帽弁形成が困難と考えられる 12 人に行われましたが、逆流の発生が非常に少なくワーファリン服用も不要であり、全員元気に生活されています。」
→「国内でこれまで僧帽弁形成が困難と考えられる 12 人に行われましたが、12 人ともこの手術によって強い逆流が消失ないし軽度の残存のみという良い結果が得られました。逆流の発生が非常に少なくワーファリン服用も不要であり、まだ 4 年という短い期間ですがこれまでのところ概ね良好な経過であります。」
3. 同意説明文書 2 頁 上から 18 行目
「新しい手術法として公に認知され」 → 削除いたしました。
4. 同意説明文書 7 頁 上から 18 行目
良い効果をもたらします。→良い効果をもたらすことが期待されます。
5. 同意説明文書 8 頁：「弁の劣化」に関する説明を耐久性についての未知の要素を強調する形で下記のように書き換えました。
→「この方法の最大の欠点は、新しい手術法であるため耐久性がわからないことです。拡大僧帽弁形成術として臨床研究が始まってからま

だ4年しかたっていない。従って自己心膜で作成した弁の劣化がいつごろからおきるか、については自己心膜を使用した僧帽弁形成術の経験から推測するしかありません。

これまでの僧帽弁形成術の経験では、多くの場合弁を補てんする形で用いられた自己の心臓の心臓膜は、手術後10年くらいの間大きな変化はおきません。基本的には人間にとって異物である動物の組織を用いるよりも、自己組織を用いる方が変性が少なく長持ちすることが期待されていますが、動物の組織（ブタやウシ）を用いた従来の生体弁でも、個人差が大きく、自己心膜を用いたこの手術も、10年前後あるいはもっと早く取り換えが必要なレベルまで劣化（おもに石灰化）が進む可能性があります。ただし、弁の劣化は緩やかに進行するので、従来の生体弁同様、手術後定期的に診察、エコー検査を受けることにより、多くの場合取り換えの手術は予定手術として安全に行われます。また、現在も石灰化を起こしにくい心臓膜の研究は進んでおり、次の手術時にはさらに劣化のおこりにくい心臓膜を使用できる可能性があります。

万が一、以上の様な患者さんにとって不利益となる事象が発生した場合においても、医学的に適切な手段で可能な限りの手を尽くします。

6. p.7に新たに「6）手術方法の比較」として表を挿入いたしました。

2. 本技術の位置づけに関する説明文書と研究計画書の不一致について：

おそらくは研究計画書の変更が反映されていないことが原因かと推察いたしますが、本技術の位置づけについて、説明文書と研究計画書で不一致があるように思われます。

具体的に述べますと、説明文書では「1.3）僧帽弁の病気に対する手術」（4頁）として、弁形成術と人工弁置換術の2種類が並列的に標準治療として説明されており、この両者に対する新規治療として本技術が位置付けられているように読めます（続くセクションでは「弁形成術ができない場合に人工弁」とも書かれてはいるのですが、少なくとも「僧帽弁の病気に対する手術」の箇所の説明は並列になっています）。実際、これに対応するように、「6. その他の治療法」（8頁）の箇所では本技術を選択しない場合には「人工弁あるいは生体弁の置換術、または僧帽弁形成術で治療します」と書かれており、これは並列を前提にしているように思えます。同様に、「不利益」の「手術方法の変更」の箇所にも、修復不能と判断されると「人工弁置換術、または弁形

成術」と書かれています。

しかしその一方で、研究計画書では、そもそも対象が「僧帽弁形成術（MVP）困難あるいは不適當の僧帽弁閉鎖不全症を対象」（9 頁）と明記されており、ここでは弁形成術と人工弁置換術は並列の治療ではなく、前者の形成術が優先され、あくまでも今回の新規治療は後者の置換術に代わる新規治療法という位置づけとされています。しかしもしそうだとすれば、説明文書にあるように本技術を選択しない患者に「弁形成術を行う」という選択肢を示すことの意味が良く理解できません（そもそも、それができない患者が対象のはずではないでしょうか）。

以上の点を踏まえ、研究計画書の記載が正しい場合には、説明文書の「1. 3）僧帽弁の病気に対する手術」及び「6. その他の治療法」等の関係する箇所については、本技術の位置づけ（あくまでも弁形成ができない患者を対象に既存の置換術に代わって実施されるもの）正確に伝わるよう全面的な修正をお願いしたいと思います。

【回答】

本研究の対象はご指摘の通り弁形成困難あるいは不適當な僧帽弁閉鎖不全患者ですが、困難の意味は、形成することはできても有意な逆流が残存し早期に増大することが予想される、ということであります。従って、例えば術後 5 年くらいで moderateMR になり、10 年前後で severeMR になることが予想される場合には、患者さんに MVR をお勧めするのが一般的と思いますが、若年女性で挙児希望の方など、困難でもとりあえず今回の手術は弁形成を希望される、というケースの発生が予想されます（実際 EMVP 手術 12 例目の方は、自己心膜が十分とれない場合は既存の人工弁でなく、弁形成術を希望されました）。このような場合を想定して、6. その他の治療法には選択肢として弁形成術を残しました。

ご指摘の内容を反映すべく説明文書を下記の如く修正いたしました。

1. 同意説明文書 4 頁 弁形成術、僧帽弁置換術という 2 つの選択肢をどのように選択するか理解しやすくするため説明文（下記）を追加しました。

弁形成が可能で十分な効果が期待される場合は弁形成術が優先され、弁形成が困難あるいは十分な効果が期待できない場合は、機械弁または生体弁を用いた人工弁置換術を用いる、というのが一般的であります。

2. 同意説明文書 3－4 頁には対象外である僧帽弁狭窄に関する記載と図が残っていたので（申し訳ありません）これを削除しました。

3. 患者の適格基準に関する記載の欠落について：

2. の指摘事項とも関係しますが、本説明文書には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で求められている「⑤研究対象者として選定された理由」の記載が見当たらないように思われます。

特に本試験に関して言えば「既存の弁形成を行っても十分な効果が得られないと考えられる患者」（具体的には2グループ）が対象である点をわかりやすい表現で説明文書に盛り込むことは必須だと思います。この点、現在では「3 研究方法・研究協力事項・参加予定人数」の箇所に「僧帽弁手術を行うことが治療に不可欠な患者」とのみ記載されており、このままでは不十分だと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明文書の該当部分をわかりやすく修正いたしました。

同意説明文書 7 頁

僧帽弁閉鎖不全症、感染性心膜炎、先天性僧帽弁閉鎖不全症、心内膜欠損症などの診断に対して僧帽弁手術を行うことが治療に不可欠である患者さんが対象となります。研究にご同意いただいた場合、自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術を受けていただきます。

→ 僧帽弁閉鎖不全症の診断に対して僧帽弁手術を行うことが治療に不可欠である患者さんの中で、僧帽弁形成術を行ってもすぐに逆流が再発するなど十分な効果が得られないと考えられる患者さん（具体的には 1. 僧帽弁形成後6ヶ月以上経過した再手術適応のかた 2. 感染性心内膜炎による弁破壊が僧帽弁前尖および後尖におよぶかた）が対象となります。研究にご同意いただいた場合、自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術を受けていただきます。

4. 問い合わせ先について：

研究者以外に患者が相談できる窓口はないのでしょうか。もしありましたら追記して頂いたほうが良いかと思えます。

【回答】

榊原記念病院の臨床試験支援室とし、同意説明文書（p. 11）に追記いたしました。

5. 以下では、説明文書以外に確認・修正をお願いしたい点について述べます。

1) 研究実施期間についての確認（研究計画書 20 頁）：

1. の⑤で指摘した点とも関わりますが、本技術の長期耐久性についてフォローアップ調査はしないという理解でよろしいでしょうか。

2) 代諾の規定の追記の必要性（研究計画書 24 頁）：

本試験において、16 歳以上の未成年を対象とすることは技術の特長から考えると妥当性があるように思いましたが、その場合「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第 13 の 1(1)アの規定に従い、「代諾者の選定方針」を明記ください。

3) 研究資金の明確化：

本試験の実施に際しては、治療費の一部や外部のデータセンターへの委託などに際して、少なからぬ費用が発生していると考えられますが、その資金源が必ずしも明確に記載されていないように思います。例えば、研究計画書の 55 頁には「委託研究開発費」と書かれており、57 頁には「公的研究費の支援」と書かれていますが、これらは具体的には何を指しているのでしょうか。研究の透明性の確保という観点のみならず、研究の実施可能性という観点からもやや不安を覚えますので、具体的にどの程度の費用がかかることになっており、どのようにそれが賄われることになるのかをご説明いただければと思います。

【回答】

1) 本研究の総研究期間は 1 年半ですが、通常の外科治療の予後調査同様、本技術の科学的学術的調査は施設としても研究会としても長期的に継続いたします。

2) ご指摘ありがとうございます。研究実施計画書 25 ページに代諾者の選定方針として下記一文を追記いたしました。

→代諾者とは、被験者とともに、又は被験者に代わって同意をすることが

正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、後見人その他これらに準じる者とする。

3) 重要なご指摘ありがとうございます。

研究費は「国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託研究費」でございます。平成 27 年度の委託研究費は 31,700,000 円です。平成 28 年度、29 年度の額は未定です。

先進医療届出書様式 5 号に記載されていますように、先進医療費は、本手術特有の手術手技料(弁作成に要する材料費、人件費を含む)で 1,020,097 円です。このうち研究費からの負担は 570,000 円で平成 27 年度中に 10 例実施すると、5,700,000 円が必要になり、平成 28 年度には 15 例実施すると 8,550,000 円が必要になります。外注データセンターとの契約は終了しておりませんが、年間 9,000,000 円前後であります。その他の主な予算の内訳(年間予算)は、人件費・謝金(約 8,200,000 円)、旅費(約 1,100,000 円)、物品費(500,000 円)です。

上記研究費によって十分賄えると考えております。

ご指摘に従い、研究実施計画書 57 および 59 頁に追記(下線部分)いたしました。

①研究実施計画書 57 頁

自己負担(約 450,000 円)と委託研究開発費(国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託研究費)でまかなう。

②研究実施計画書 59 頁

、、、その他、研究結果の記録・解析・管理には研究資金を必要とするが、その資金は「国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託研究費」によってまかなう予定であり、

先進医療審査の指摘事項（坂本先進医療会議構成員）に対する回答5

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015年7月6日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 僧帽弁閉鎖不全症に対する外科治療、特に僧帽弁置換術の歴史として、既に1960～70年代から機械弁として形状的にはボール型弁からディスク型弁に、素材としてはシリコンからパイロライトカーボンへと開発・臨床応用が進められている。一方、同時期に生体組織として自己心膜、あるいはウシ心膜などを用いた生体弁が開発された。しかし、1984年にButterworths社（英国）から出版された『Recent Progress in Mitral Valve Surgery』（Duran C. ら著）の第17章「Current status of the pericardial xenograft valve」の中には、ウシ心膜弁を開発した当事者、Ionescu MI氏が患者自身の自己心膜弁では個々に厚さ・柔軟性にムラが生じ安定性に欠けたため異種心膜による生体弁使用に進んだと記載されている。

今回の先進医療届出書の「概要図」に提示された『3. 自己心膜を弁輪形成用リングに縫着』写真をみても、心膜の肥厚は著明と思われ、上記専門書内の論文と同様に患者間の個人差による生体弁機能にばらつきが出る頻度が高いと推測される。

さらに多施設における共同実施医療のため、手術中に製作する心膜弁に製造者の違いによる誤差がさらに上乘せられ、遠隔期心膜弁機能に影響すると予測することは容易である。

この懸念を解決、あるいは回避する為の試験計画上の取り組みについて詳説されたい。

【回答】

重要なご指摘ありがとうございました。自己心膜の強度については、すでに医工学的検討を実施し、成人自己心膜は人工腱索として使用されているePTFE系と同等で異種心膜（ウマ）より強い、という結果を得ておりますが、さらに症例を増やし年齢別の比較をする研究計画を立て現在倫理委員会に申請準備中であり、術者の違いによる弁の機能差につきましては、僧帽弁形成術において回避できないことではありますが、本技術につきましては2013年に開催された研究会トレーニングセミナーにおいて、作成経験のない参加

者（心臓血管外科専門医）により作られた弁を回収し、早稲田大学研究施設にて循環シミュレータを用いて分析したところ、300以上の作成経験をもつ研究代表者のデータと有意差がないという結果が得られました。本研究は、臨床研究協力医療機関で行われる際も、プロクターの指導下に行われますので、心配は少ないと存じます。

自己心膜製の弁の厚みについてですが、実験で用いている異種心膜より厚いものの、実際の僧帽弁の厚みと似ており、そのことが逆流が少ない理由と推察しております。将来脱細胞化心膜などが使用可能になれば、ムラの心配は解消されると期待しております（製品化計画中）。

先進医療審査の指摘事項（坂本先進医療会議構成員）に対する回答6

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015年7月9日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

外科医にあっては、新術式を企画する時は特に詳細な手術スケッチや手術写真で理解し易く提案すべきです。今回の申請書における『Normo 弁作成図』および『植え込み』説明分には不十分な点が多いと同時に両者の間に矛盾点が存在します。

1. 提出された『Normo 弁の作成画』について

頁1：上段「図1」

前尖・後尖などの解剖学的名称記載がありません。

また、左右の『テンプレート』と言われる図の間に水平に直線が記入されていますが、この水準線が新たな「僧帽弁」の接合面を示すのでしょうか？

4頁では成人での『脚長は3センチ前後』と記載されていますが、指摘した水準線下の長さはこの2種類のテンプレートでは両者の長さが右：40mm・左：20mmと異なります。

Normo 弁を理解する上で当作成画は極めて重要ですので、一般手術書のように詳細な作成画を手順に沿って製作して下さい（例えば立体的な位置関係を明らかにする完成図などを含む）。

無論、記載されている数字に関しても『単位』を付記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。説明図および説明文が不十分であったのでこれを全面的に作成し直し理解しやすいものにいたしました。

設計図「Normo 弁の作成 1. 研究」図1の水平線の☆印の高さのものは、仮固定点のレベルを表します。植え込み前にこのレベルで前後尖の脚部を仮固定（脚固定後に切る）しておくことにより適正な接合の再現性が高くなります。

適性な脚長についての記載は、「Normo 弁の作成と植え込み 2. 臨床」図10右図の弁閉鎖位をご覧くださいますとわかるように、弁輪平面から乳頭筋固定部までの距離になります。仮固定点は弁輪平面よりも低い位置になります

(Normo 弁の作成 1. 研究 図 7)

2. シミュレーター用の Normo 弁・後尖について

頁 1：下段「図 2」

デュランリングにウシ心膜を縫着してシミュレーター実験に使用した Normo 弁と思われますが、実際に臨床例で使用する弁の作成画および説明文中には存在しない縫合糸が後尖部分を 3 等分した部位に見られるのでしょうか。あるいは実験中の弁逆流に対する『追加縫合』なののでしょうか？

【回答】

図 2 は 差し替えた新たな説明図からは削除されていますが、この写真はテンプレート（前尖用）を心膜にあて、テンプレート外縁に沿ってはさみで心膜を切離しているところです。追加縫合ではありません。

3. テンプレートへの固定張力について

頁 2：下段「図 4」

鉗子で多方向に牽引・固定していますが、この時、切り出した心膜に対して何らかの張力を掛けているのでしょうか？ 移植後、左室収縮期圧で閉鎖する安定した弁機能維持のためにも必要と思われますが如何でしょうか。

【回答】

図 4 は 差し替えた新たな説明図からは削除されていますが、これは張力をかけているのではなく、完成した形態を観察しているところです。長年にわたるシミュレータ実験により、良い形態が得られれば良い機能が得られることが明らかになっております。

4. デュランリングへの心膜縫着について

頁 3：上段「図 5」

説明文では『同時に後尖心膜をリング後尖側中央に縫着する（図 5）』とありますが、先に縫着した『心膜前尖』はどこに有るのでしょうか？

新たな弁として申請されるなら、作成画と同様に実際の Normo 弁作成写真も手順に添って詳細に描写して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「Normo 弁の作成と植え込み 2. 臨床」を新たに作成し実際の写真をいれました。

5. 乳頭筋への縫着について

頁 5：上段「図 9」

ここでは左室乳頭筋への縫着方法が記載されています。

①乳頭筋への縫合中ですが、デュランリングの一部が既に僧帽弁輪に連続縫合されていますが、申請書にある『実験計画書』28 頁「8. 3. 2. Normo 弁の植え込み」の内容と大きく異なっています。

手術術式は共同研究施設と共有する重要な書類ですので、手順に沿って作画すべきです。

②乳頭筋への縫合図を見ると、既に質問（1）で指摘した前尖の脚長と後尖の脚長の違いが『図 9』の左側乳頭筋に縫合されんとしている 2 枚の心膜で形成される『脚』では揃った長さになっています。何故でしょうか？

③乳頭筋への縫着と補強について、図 9 および頁 5：下段の左図を見ると、乳頭筋への縫着後には 4-0 プロピレン糸の下に乳頭筋全周に渡って繊維組織が見られます。これは Normo 弁の一部を利用して乳頭筋に巻き付けているのでしょうか？ すると先の②の指摘にあるようにテンプレートにて作成した Normo 弁の前尖・後尖間の脚長差異が問題になってきます。

【回答】

- ① ご指摘の通り、図が間違っておりました。これは拡大弁形成術の初期に行っていた弁輪縫合（前）を先に行う方法の図で、この方法では脚部の固定がやりにくいため、その後先に脚の固定をするよう変更しました。研究実施計画書 28 頁 8. 3. 2. の記載が正しい記載です。失礼いたしました。新たに作成した「Normo 弁の作成と植え込み 2. 臨床」の図 7 をご覧ください。
- ② ③ 実際に乳頭筋に固定される箇所は仮固定点から 1 センチ前後下であることが多く、脚部はかなり余ります（特に後尖）。この部分を乳頭筋に巻き付けて補強しております。

先進医療審査の指摘事項（坂本先進医療会議構成員）に対する回答 7

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

2015 年 7 月 9 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 『Normo 弁の作成画』から見た Normo 弁の前尖・後尖形状について

提出された作成図のシミュレーター用完成写真を「照会 7 別添図③」上段に示した。この図では Carpentie の僧帽弁形成手術書「別紙：Carpentier の僧帽弁形成術書（2010 年刊）（赤ワク記入後）」の『本文 30 頁』の赤ワク内に記載されている解剖学的特徴

① 弁輪円周における比率は前尖 $1/3$ 、後尖 $2/3$

② 弁輪面における面積 前尖 $\div$ 後尖

しかし、今回の Normo 弁ではこれらの解剖学的特徴とは不一致です。

【回答】

ご指摘の通りです。正常僧帽弁の解剖に沿った弁形成を行っても十分な効果が得られないと考えられる患者を対象とした本手術は、逆流の制御を最優先するために、正常の解剖を犠牲にして最も逆流のおきやすい両交連部を深い折りたたみ構造にしています。そのため、前尖が非常に大きく後尖が小さくなっています。

2. Normo 弁の可動領域について

「照会 7 別添図③」下段にモノクロ図に下行した上で Normo 弁交連部間に破線を挿入しました。基本的に Normo 弁の開閉はこれらの交連部を中心に開閉します。するとやや楕円形の弁輪において『交連部間の直線』がほぼ弁口面積を 2 分しており、この影響で前尖はその中央部分が弁帆部 $1/2$ の線上でしか左室側に開閉しないことが容易に推定されます。

この現象はタオルの水を払い落とす時を考えると容易に理解できます。タオルの中央を把持しながら水を払うと、把持部分からタオル先端までの水は落とせますが残りの部分の水は付着したままです。一方、タオルの先端を把持してタオルを大きく払うとタオル全体は大きく動き水は散り落ちます。

これらの動きから考えられることは、Normo 弁においては手術直後から移植された Normo 弁の弁口面積が弁輪径から予定された面積が確保されてい

いことが推測されます。

【回答】

「Normo 弁の作成 1. 研究」図 8 をご覧ください。右上図で Normo 弁の前尖は 1/2 ではなく、前方に十分開いていることがわかります。また図 9、図 10 はシミュレータ実験でフローパターンが機械弁と類似しており、開放能は機械弁より良好であることが示されています。

3. 正常な僧帽弁の形状と前尖機能について

上記の Carpentier の僧帽弁形成手術書（2010 年刊）を遡ること 34 年前に Carpentier 氏は成書『The Mitral Valve (D Kalmanson 編, 1976 年刊)』の中で「第 7 章：Pathology of the Mitral Valve」を分担執筆し、既に手術書と同じ考えを僧帽弁について記載しています。Normo 弁の形状、特に交連部の縫着位置による前尖機能の制限が発生することを再検討する必要があると考えます。

【回答】

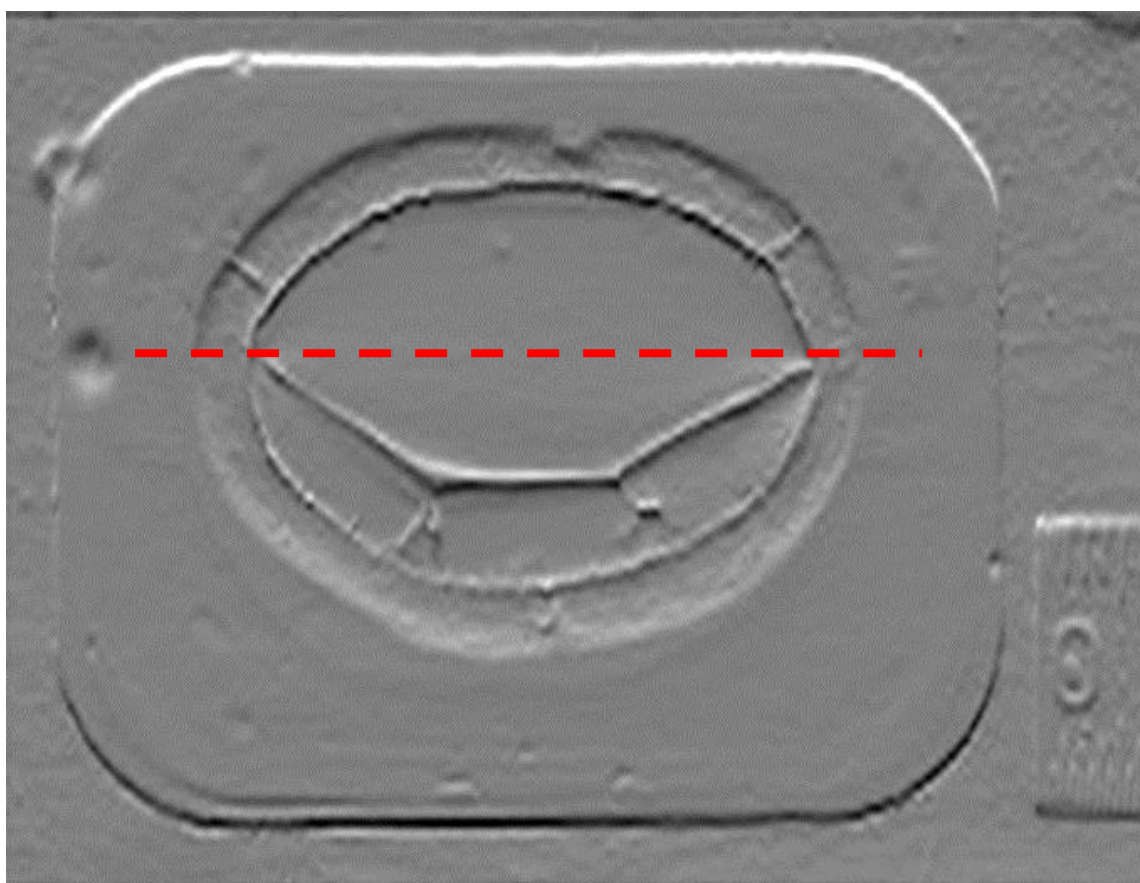
重要なお指摘ありがとうございます。この弁の交連部は正常の位置の交連部でおりたたみ構造になっておりますので縫着はされません。おそらく前尖と後尖の間(正常の P2 の両端)のことを交連といわれているものと思いますが、ご指摘の通り縫着位置を中央よりに（P2 を小さく）していくと、開放能が低下することが実験でも確認されていますので、縫着位置を正確にすることをトレーニングセミナーでも強調しております。

また逆に縫着位置を左右に離して（P2 の幅を大きく）していくと MR が発生しやすくなります。過去 10 年以上にわたってデザインについては検討を繰り返し、MR の制御を最優先しつつ（臨床上の必要性により）、開放能を温存するこの 2 つのバランスが最適と考えられたものがこの形態であります。しかし、現在も開放能をさらに良くできないかという探究は継続しております。

1. シミュレーター用の Normo 弁



2. 上写真のモノクロ画と前尖の屈曲可動境界線



Normo弁の作成

1. 研究

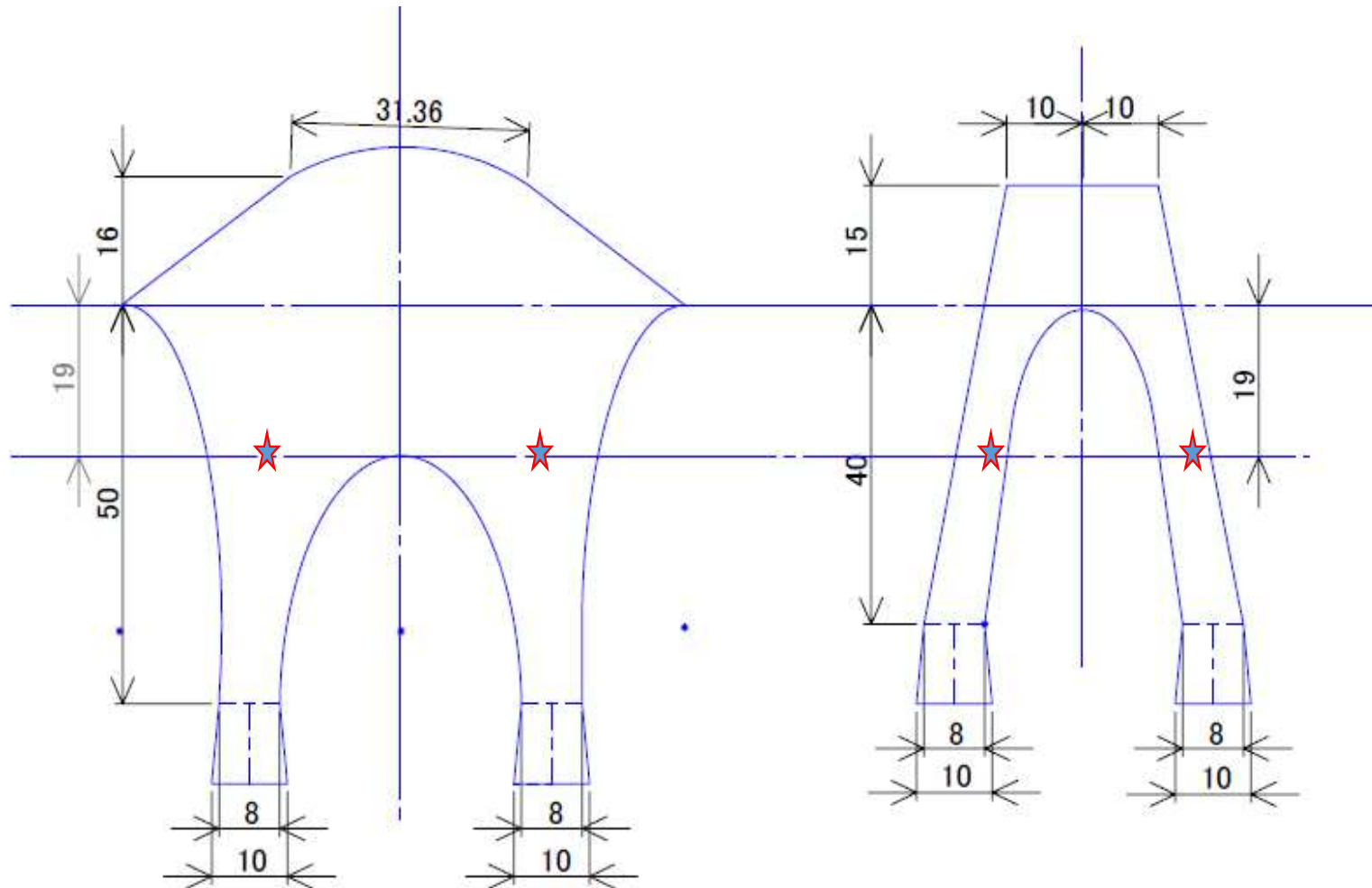
研究室における作成とシミュレータを用いた評価

前尖用

後尖用

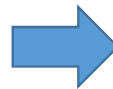
Normoの作成1 研究 図1

単位mm

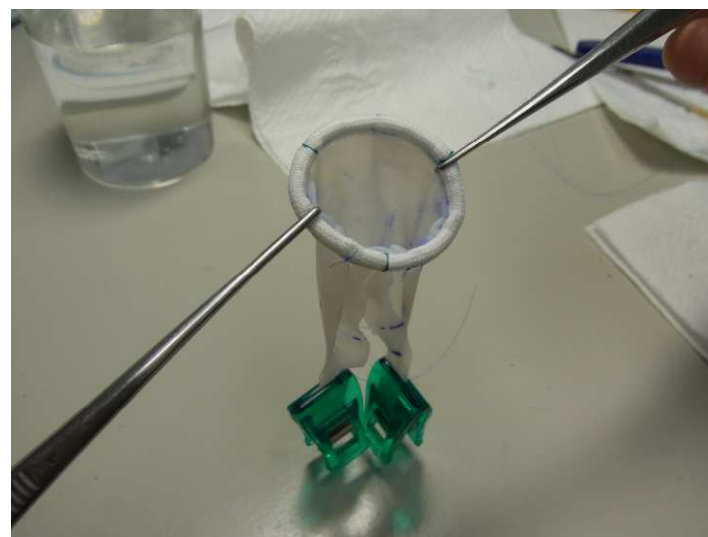
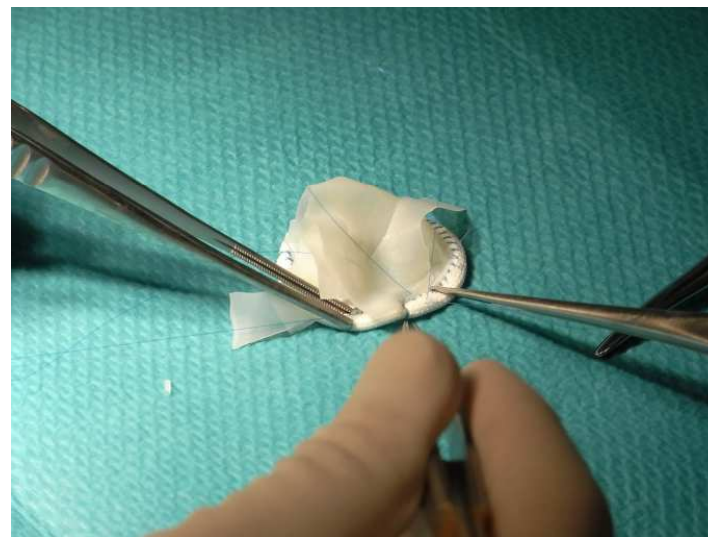
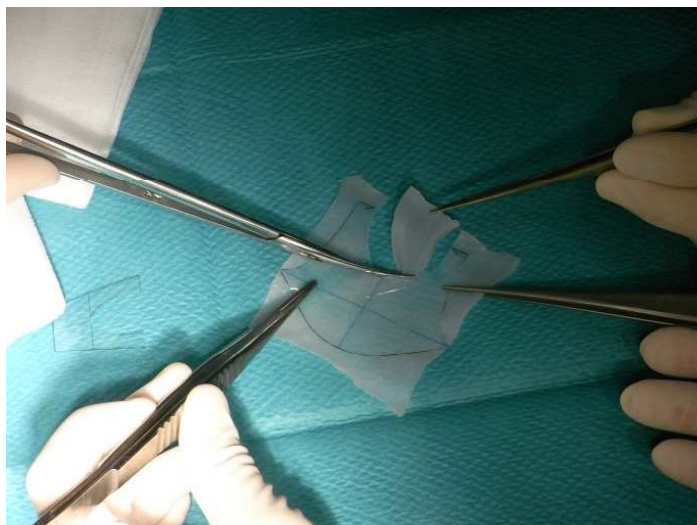


★ 仮固定点

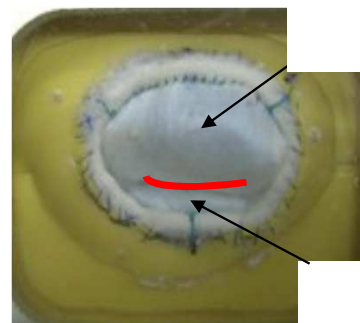
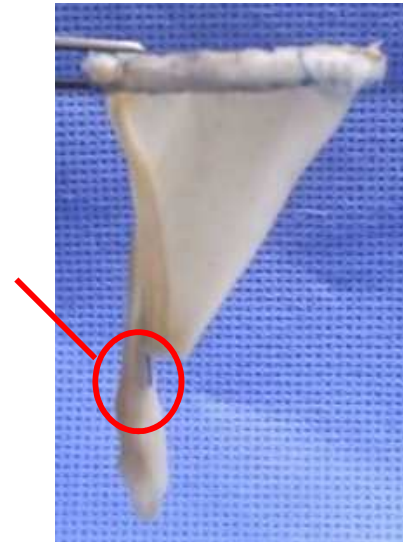
異種心膜による Normo弁の作成 (研究室)



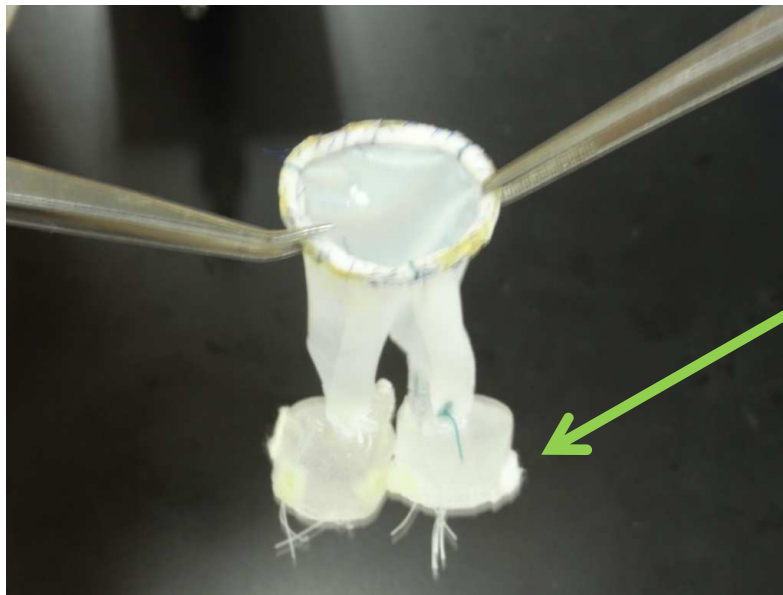
Normoの作成1 研究 図3



Temporary fixation for ideal coapation line

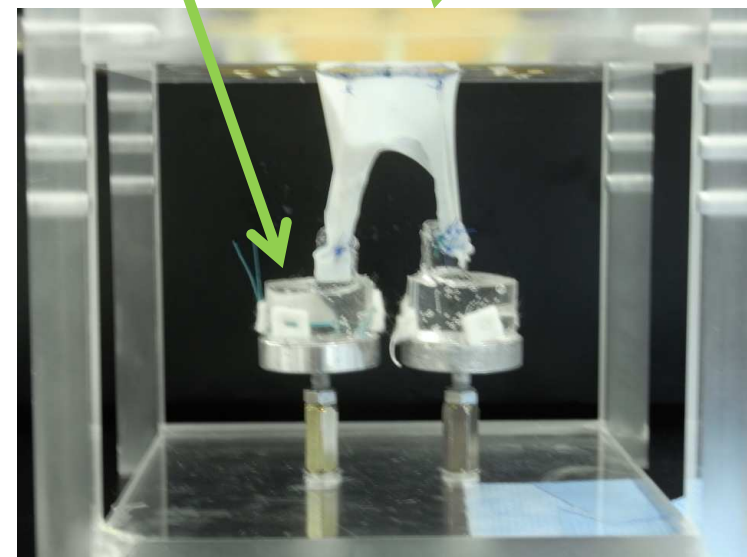


ステントレス僧帽弁 Normo



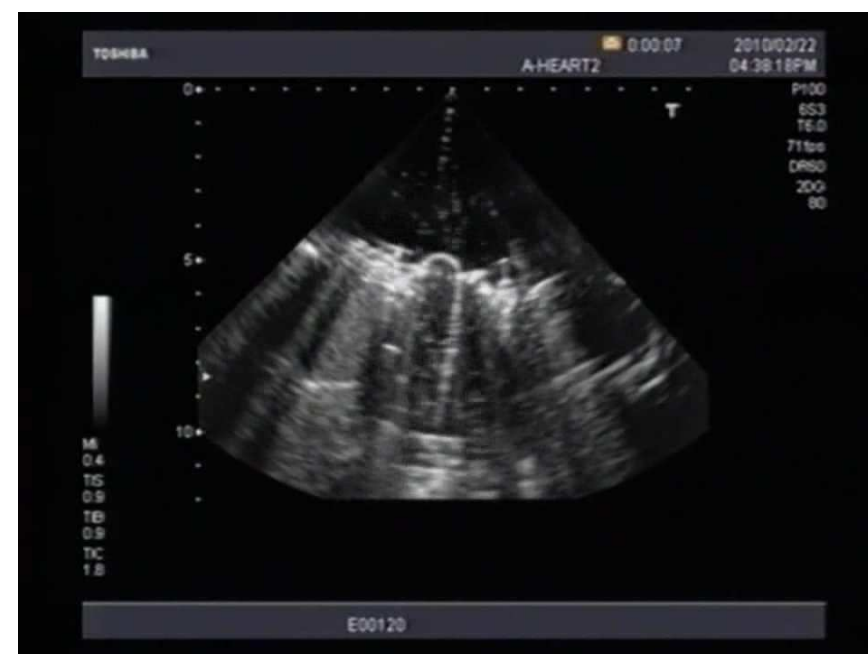
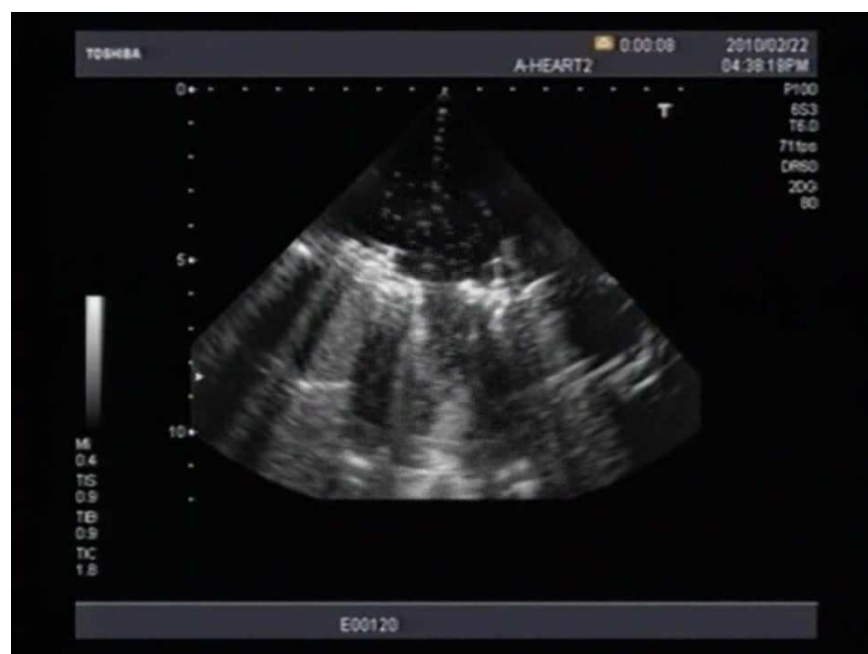
人工乳頭筋

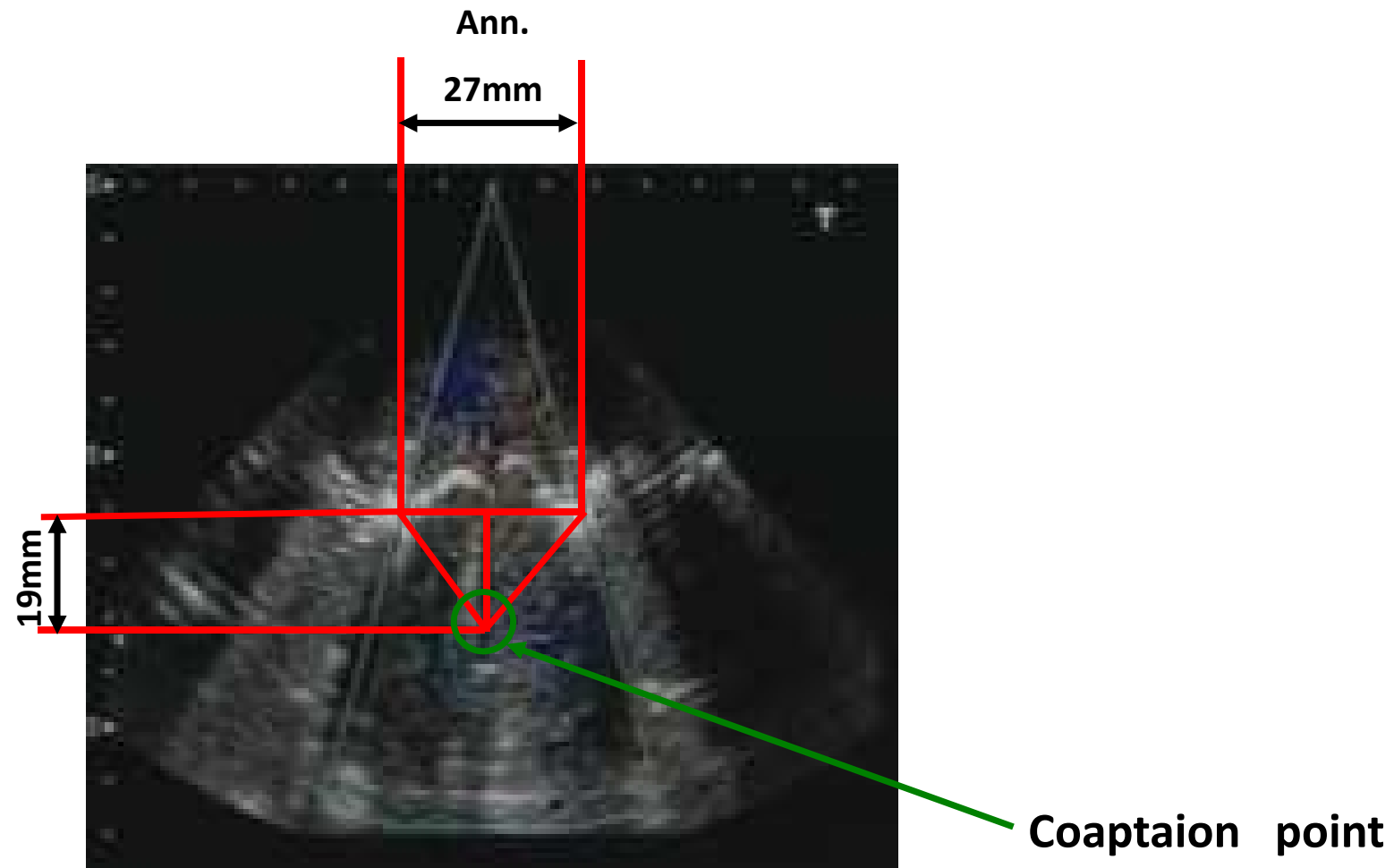
人工弁輪



弁輪—左室の連続性

Normoの作成1 研究 図6



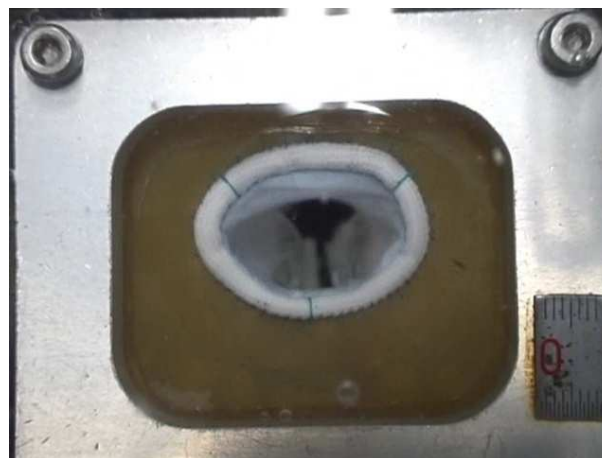


シミュレータで確認されたNormo弁の良好な挙動 Normoの作成1 研究 図8

収縮期 - 弁閉鎖

拡張期 - 弁開放

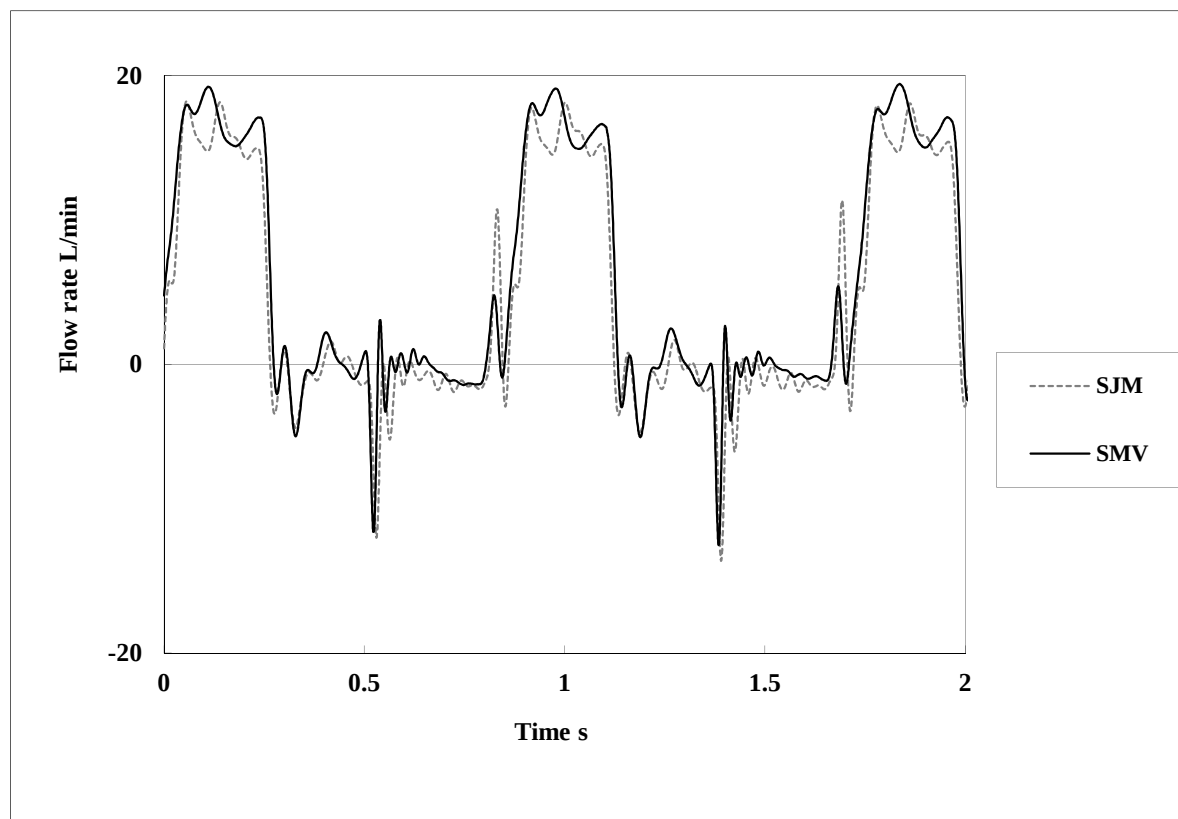
Normo弁



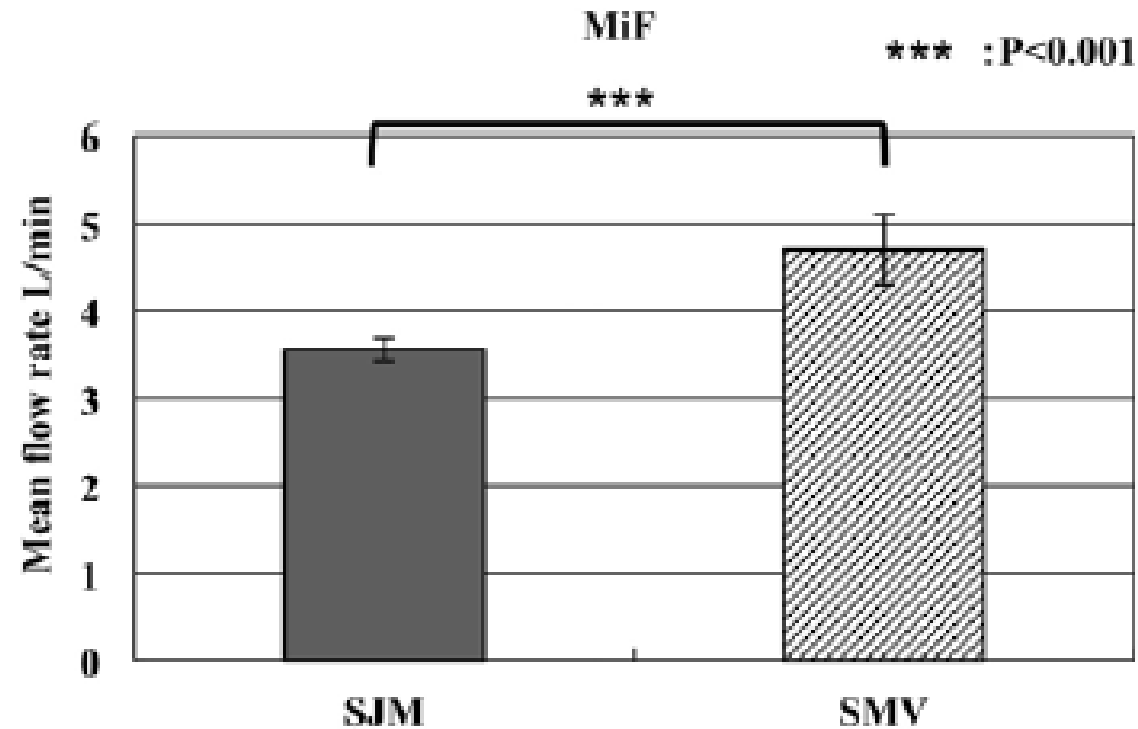
ブタ正常弁



The Flow Wave Form



Mean Transvalvular Flow



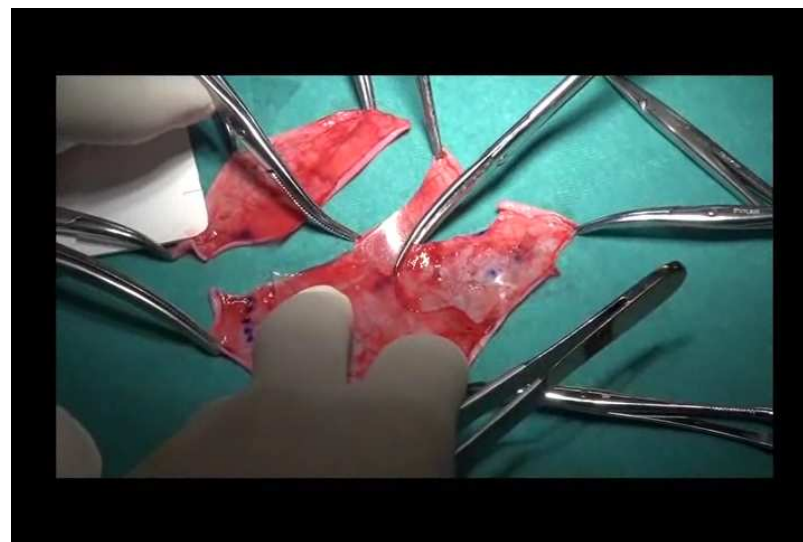
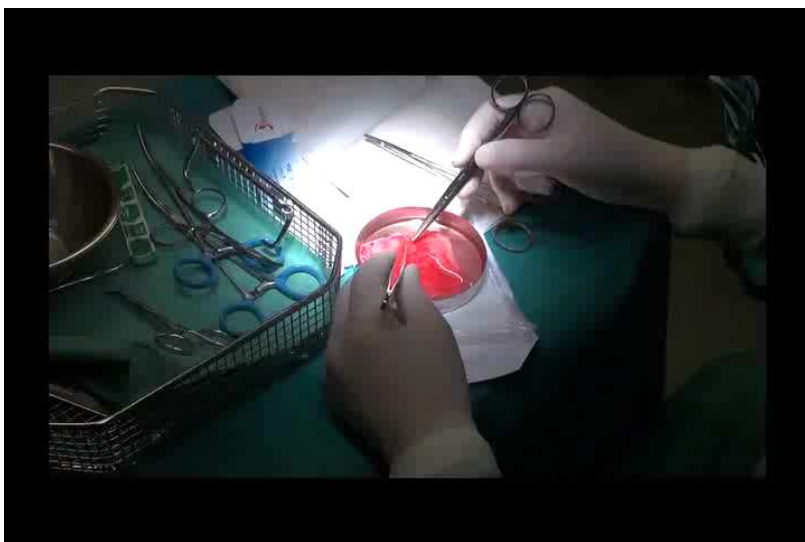
Kasegawa H, et al: Assessment of a novel stentless mitral valve using a pulsatile mitral simulator. J Heart Valve Dis 21:71-75 2012

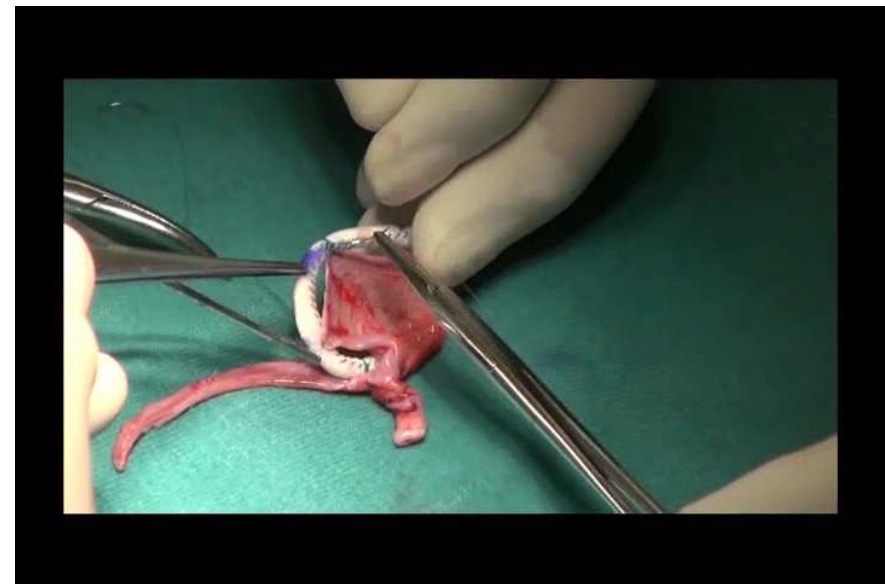
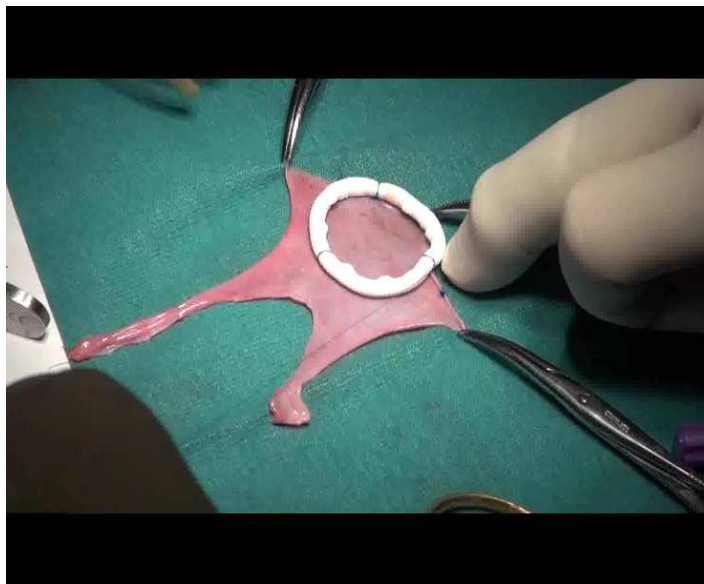
Normo弁の作成と植え込み

2. 臨床

手術室における作成と経食道心エコーを用いた評価

Normoの作成2 臨床 図1

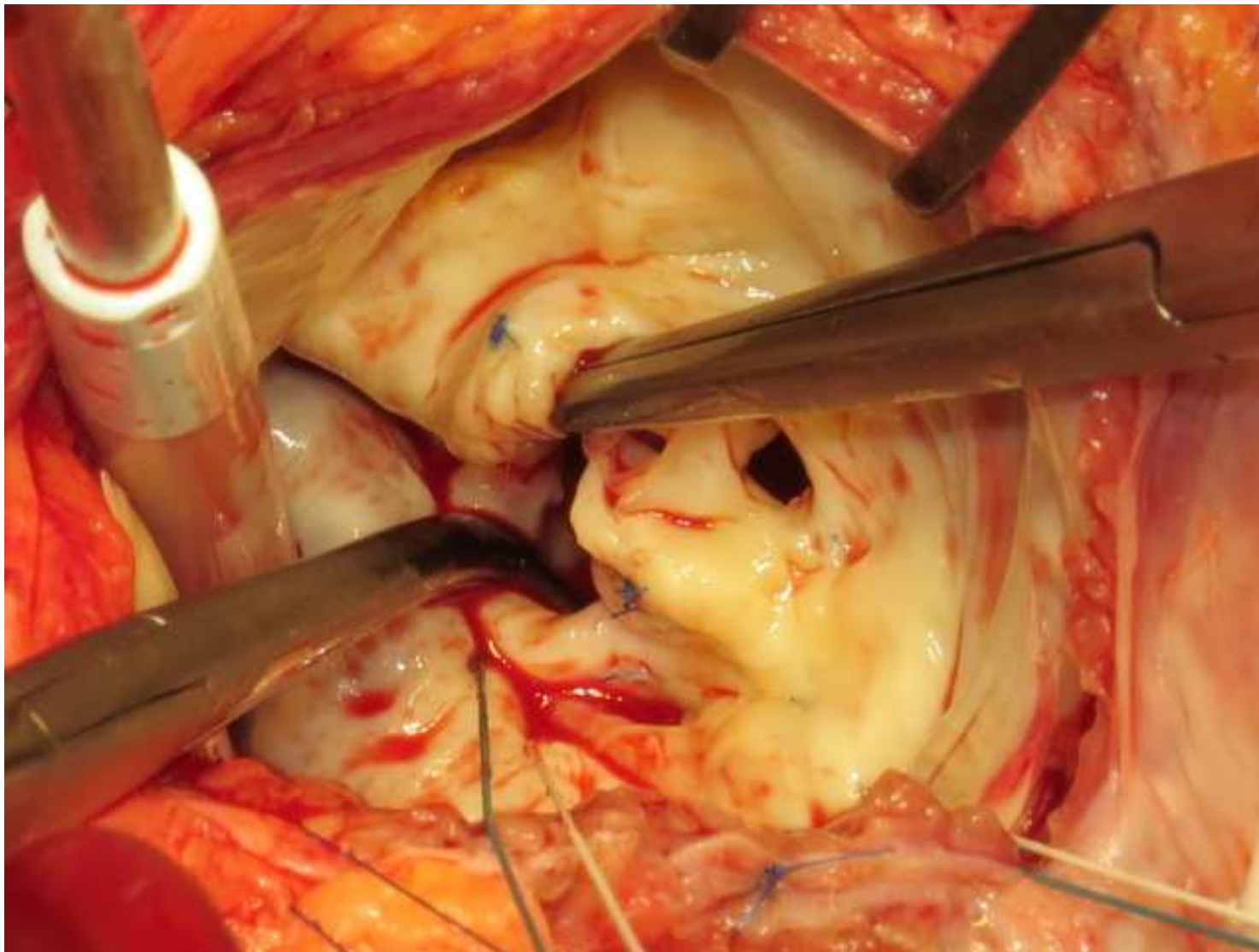




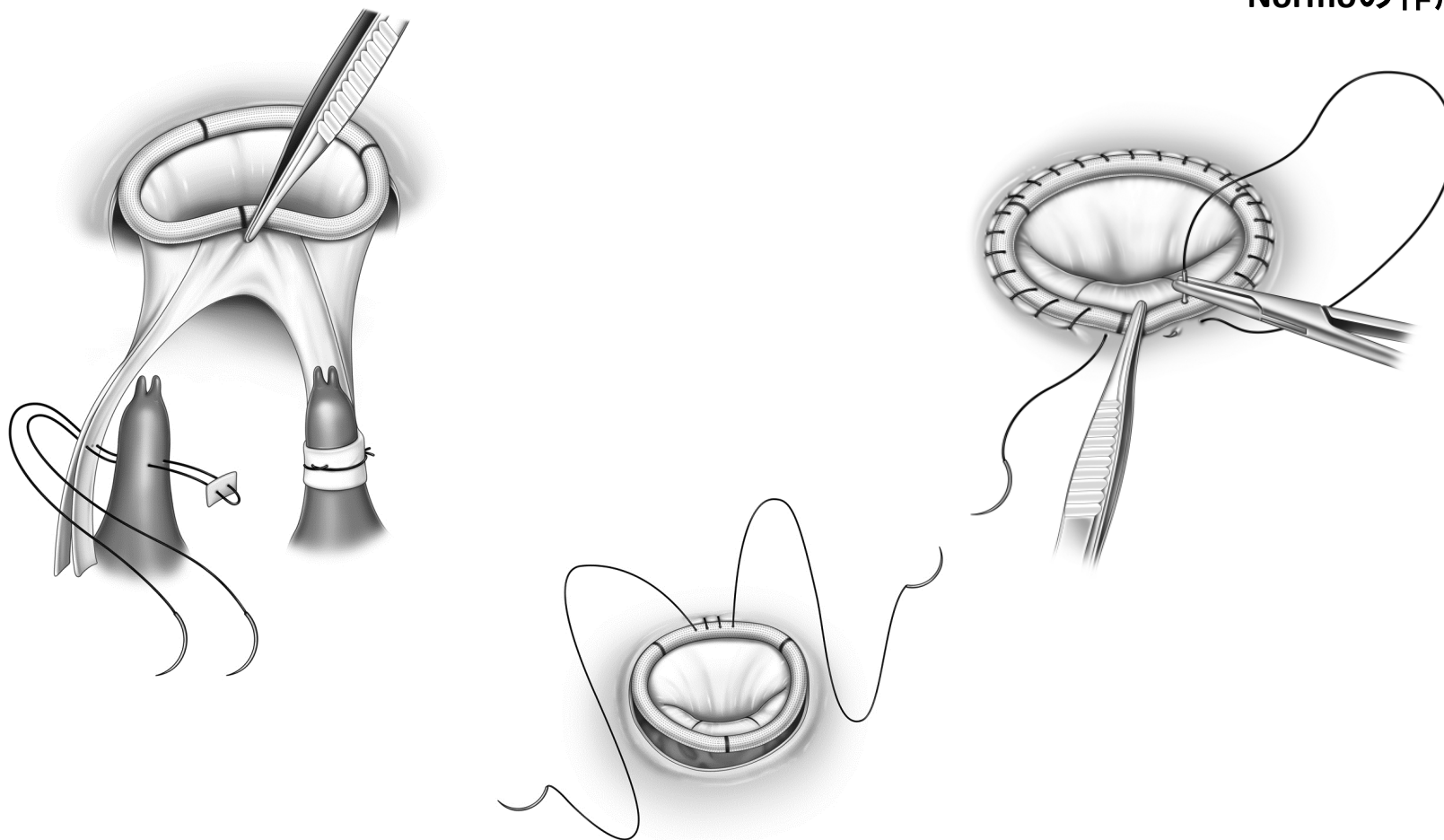


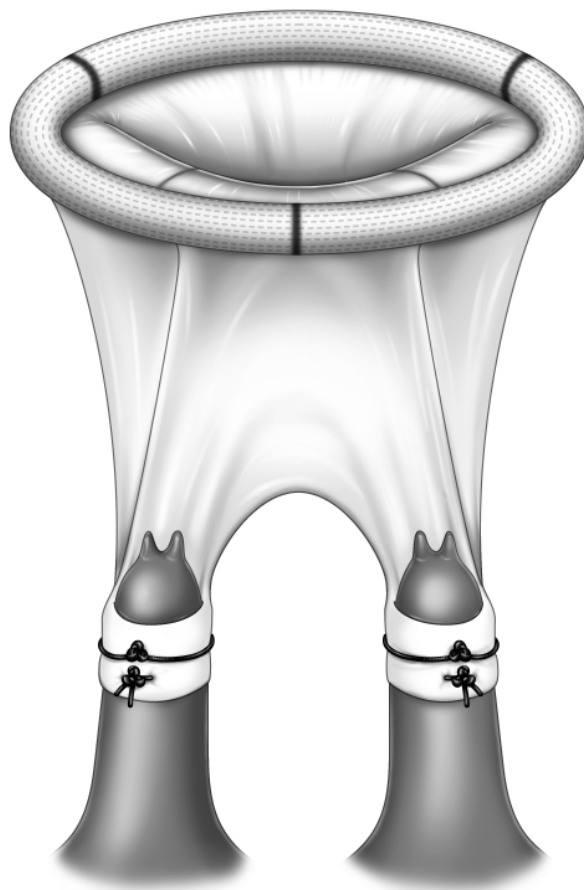
Normoの作成2 臨床 図4

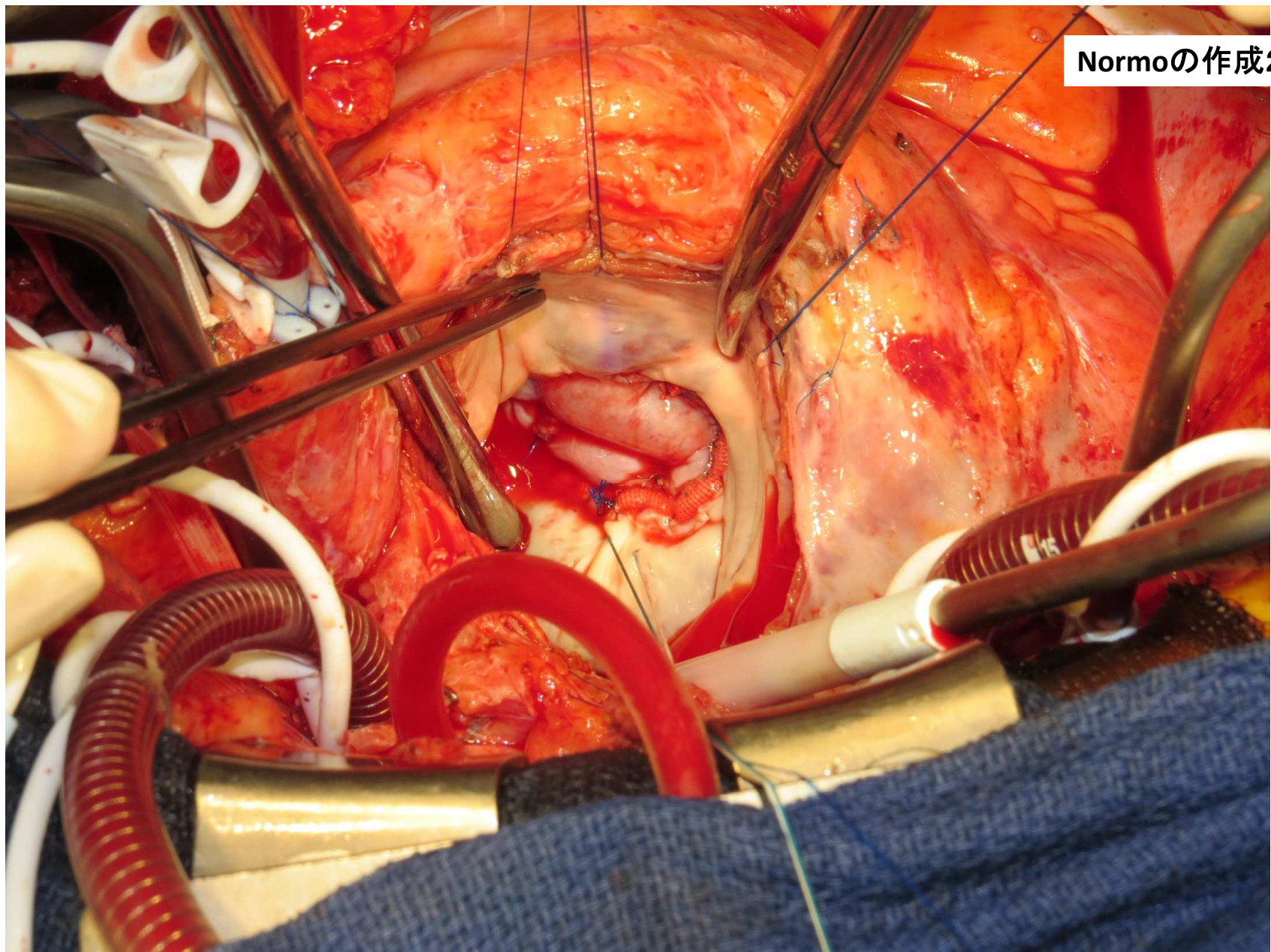






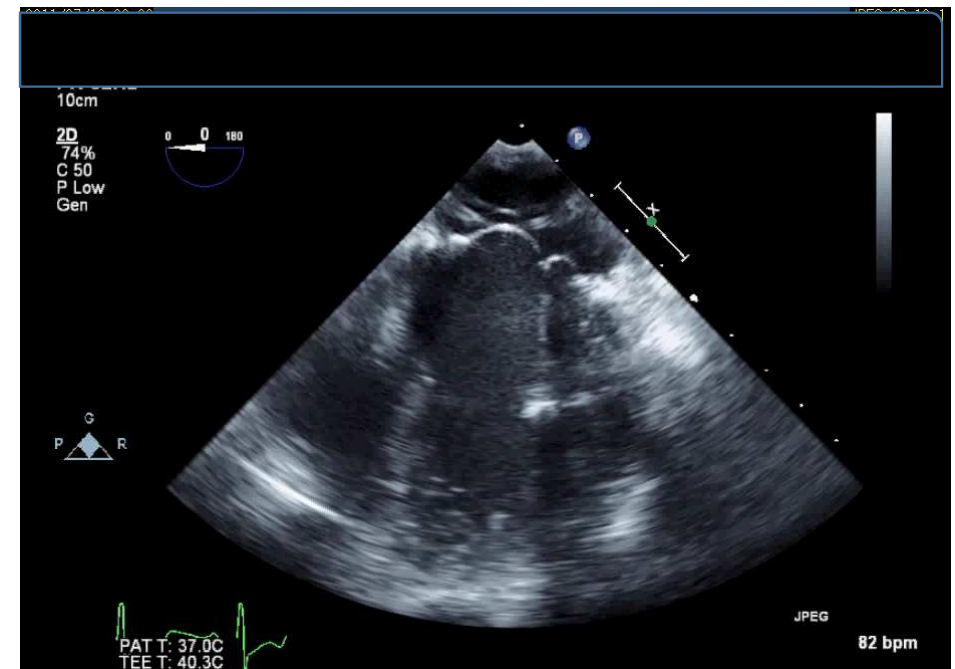
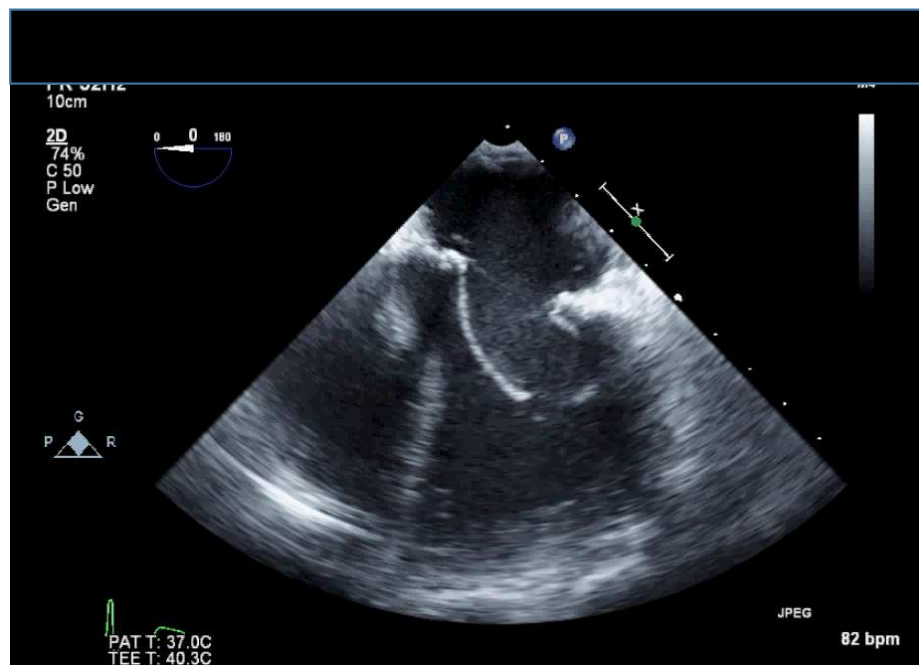






Normoの作成2 臨床 図9

Normoの作成2 臨床 図10



(別紙2)

第31回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

平成27年8月12日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 実施責任医師を適切な常勤医師へ変更願います。

【回答】

ご指摘の通り、常勤である心臓血管外科主任部長の高梨秀一郎に変更致しました。(先進医療実施届出書 p. 1、p. 2、p. 31)

2. デュランフレキシブルリングの薬事承認状況に付き、「適応内」との記載ですが、医薬食品局の見解に基づき「適応外」に変更願います。それに伴い、先進医療実施届出書の関連部分、及び「保険収載（薬事承認）までのロードマップ」を適切に改変願います。

【回答】

先進医療実施届出書 様式3号 先進医療の実施計画内、薬事法上の適応外使用の該当欄を「適応内」から「適応外」に変更し、関連部分を追記致しました。(先進医療実施届出書 p. 5、p. 6)。

併せてロードマップも改変致しました。

3. 「適応外」への変更に伴い、今後の薬事開発計画及び試験計画の妥当性についてPMDAと薬事戦略を協議される事を推奨します。

【回答】

了解いたしました。

日本メドトロニック（株）に協力を打診しつつPMDAに伺い協議いたします。

4. 長期成績が判然とせず確立されていない恐れがある事に鑑み、試験施行時の安全性評価に係る複数の第三者（該当専門領域者で本試験と関わりの無い者）によるイベント評価委員会を構成し、最初の数例については1例ごとに安全性を充分評価しながら登録を進める作業を試験計画に含めてください。また、重篤な有害事象が発生した場合には直ちに新たな患者の本試験への登

録を一度中断した上で試験継続の可否を検討するルールを明記願います。

【回答】

了解いたしました。

本研究計画にはイベント・有害事象発生時の研究中止の可否を判定する独立データモニタリング委員会、主要評価項目である術後 MR を判定する MR 判定委員会が設置されていますが、あらたに第三者によるイベント評価委員会を構成しました。

委員長：心臓血管研究所病院循環器内科心不全担当部長 上嶋徳久

委員：東京女子医科大学循環器内科助教 芦原京美

日本医科大学心臓血管外科准教授 石井庸介

最初の 10 例については、1 例ごとにイベント評価委員によってイベント・有害事象発生の有無を詳細に評価いただくという手順について研究実施計画書（p. 45）に追記いたしました。イベント・有害事象発生というイベント評価委員会の報告があった場合、研究継続の可否を独立モニタリング委員会において検討・判定いただくというルールを研究実施計画書（p. 45）に追記いたしました。11 例目以降は、イベント・有害事象発生という研究実施責任医師の報告を受けてからイベント評価委員会で評価し、イベント・有害事象の判定がなされた場合に研究継続の可否を独立データモニタリング委員会において検討・判定いただくことになります。

5. 安全性の評価項目は術後 6 ヶ月での、更に有効性の主要評価項目は術後 2 週間での評価と大変に短い。少なくとも両者を揃えるか、更に年単位の評価を採用すべきです。また弁逆流その他弁機能には詳細な観察が必要で有り、観察終了時の最終評価にも（術中評価と同じく）経食道エコーを用いるべきです。

【回答】

評価期間が短すぎるとのご指摘に従い、安全性の評価（副次評価項目）時期を術後 6 ヶ月から 12 ヶ月に変更し、主要評価項目を手術 2 週間後および 12 ヶ月後の時点の MR の有無と変更いたしました。手術 2 週間後の時点における評価が重要であることに変わりはなく、長期予後を確認するため、手術 12 ヶ月後の評価をこれに追加することは妥当と判断いたしました。これによって症例数変更の必要がないことは、統計家によって確認され、その内容は研究実施計画書（p. 51～53）に新たに記載しました。

これに伴い、研究実施計画書、症例報告書、先進医療実施届出書その他の

該当部分を訂正いたしました。

経食道エコーは苦痛が多く希望されない患者さんが少なくありません。また経食道エコーをルーチンに行っている施設とそうでない施設があり、施行条件・技術の差が影響する可能性があるため、経胸壁エコーが妥当と考えます。本案件はステントレス僧帽弁臨床研究会世話人会でも議論の上結論されました。ご理解の程お願い申し上げます。

本試験終了後も年単位で経胸壁エコーにより経過観察を継続いたします。

6. 心膜を用いた本弁置換術と他の治療法との関係が込み入っており、現状の記載では患者が被験者となることを判断するのは容易ではないと考えられる。患者が利益・不利益を明確に理解したうえで試験に参加できるよう、以下の点を含め、再度同意説明文書の記載を見直して頂きたい。

- ① なぜ本技術を用いることで、生体弁置換に比べて手術時死亡率が下がる可能性があるのか、もう少し丁寧に説明してほしい。
- ② 心膜採取のリスクにつき、もう少し丁寧に説明してほしい。
- ③ 申請時に提示された論文の弁逆流評価と本先進医療に係る臨床試験計画の弁逆流評価の指標（閾値）が異なるため、軽度の逆流（Trivial、mild）は残るものの同意文書において逆流の発生を過少に説明してしまう恐れがある。絶対的評価を用いて両者の関係性、及びその臨床的意義まで明確にしたわかりやすい記載に改めるべきである。
- ④ 現時点で判明している長期成績に付いての記載が無い、あるいはわかりにくいため、どこまで分かっているか分かっていないのかも含め、明確に示すべきである。

【回答】

①同意説明文書（p. 5～6）を全面的にわかりやすく改変し、本手術法によってなぜ人工弁置換に比べて手術時死亡率が下がる可能性があるかについて追記いたしました。

②同意説明文書（p. 10～11）「4」心膜切除に伴う不利益の可能性」に追記詳述いたしました。

③指摘事項の回答1-1に記載しましたように、本手術は本質的に弁置換であると考えられますが、一方正常僧帽弁に似たステントレス僧帽弁（Normo）を植え込んだ後の左心室および僧帽弁の形態および挙動は僧帽弁形成後のそれと酷似しており、これまで施行した拡大弁形成術12例もSMVR手術先行2例も、手術中および手術後の弁逆流のエコーによる評価は僧帽弁形成

術後と同じように行われております。また、指摘事項の回答2-4にも記載しましたが、本研究では術後のMRは臨床的に問題となる moderate 以上を有と定義しています。これは僧帽弁形成術に関する最近の多くの文献においても一致するところで、trivial は勿論 mild の逆流は僧帽弁形成術の術後遠隔期の評価においては成功とみなされます。これは、人工弁（機械弁、生体弁）の手術後に mild の逆流が残存することとは本質的に異なります。これまでの Normo 弁を用いた手術の逆流指標による評価とその臨床的意義をより明確にするために、同意説明文書（p. 2）に追記詳述いたしました。

- ④術後最長4年弱経過した時点での判明している長期成績について、同意説明文書（p. 2）に追記いたしました。

7. 同意説明文書に記載の患者相談窓口について、代表番号が記載されているのみで不十分なため、患者相談窓口への専用の（あるいは直通の）回線番号を記載願います。

【回答】

ご指摘の通り、内線番号を記載致しました。（同意説明文書 p. 13 ）

第 31 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術

平成 27 年 8 月 27 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

先進医療研究室室長

加瀬川 均

1. 説明文書については、先の指摘事項につき適切に盛り込まれていると考えるが、これまでの手術成績に関する詳細な情報を説明文書の冒頭に追記されたため、頭が重く、かなり読みにくい構成になっています。
そのため、追記された内容を組み込む場所を変えることを推奨する。具体的には、2 頁目の 12 行目から 31 行目までの内容を、6 頁からの「6) 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の最後の部分（7 頁目の 7 行目以降）に組み込んでください。

【回答】

研究の目的の冒頭への手術成績の詳細な記載は不適切でした。

ご指摘の通り該当記載を移動させました。（同意説明文書 p. 2、6）

2. 指摘事項に対する回答の p. 3：上から 8 行目『経食道エコーは苦痛が多く希望されない患者さんは少なくありません』との記載がありますが、先進医療としての研究企画であり基本的には協力してもらうべきであり、係る理由をもって最初から放棄することは先進医療の本意からずれて不適切なのではないかと考えます。遠隔期、置換術後の弁尖動態をより正確に評価してこそ多くの患者に喜ばれる治療法として普及するものではないでしょうか。

【回答】

患者さんの苦痛もさることながら、正確な評価に注力すべきとの大変重要なご指摘、誠に有り難うございます。経食道エコーの施行にあつては施設による施行技術のばらつきによりデータが大きく不均一になる可能性を最も懸念いたしましたが、経食道エコーは僧帽弁や左心房の有力な評価ツールとして保険収載もされ、全国の医療機関に普及してきており、また少なくとも現協力医療機関 6 施設においては経食道エコーの技術水準がいずれも高いレベルにあると判断しましたので、新たに術後 12 ヶ月の時点での検査を経胸壁エコーと経食道エコーの両方を実施することに変更いたしました。（研究実施計

3. 研究実施計画書の「新旧対照表」p. 41:13. 1「経過観察イベントの定義」の部分、『moderate 以上の弁周囲逆流を生じた場合』から「記載整備」として『severe の弁周囲逆流を生じた場合』へと変更されていますが、なぜ何の断りもなく、最重症なみの弁周囲逆流を生じた場合のみがイベントであると定義変換されたのでしょうか。こちらは部会会議で検討されていない内容だと考えます。

【回答】

当初、主要評価項目の評価時期は、術後 2 週間でありました。この評価時期を 12 ヶ月に変更したことに伴い、イベントの定義を moderate から severe への変更するのが妥当と考えましたが、ご指摘の通り部会会議で検討されていない内容ですので、元通り moderate 以上に致しました。(研究実施計画書 p. 41)

4. 以下、本文を適宜修正下さい。

1) 研究実施計画書の「新旧対照表」p. 48:15. 1「MR 判定の評価手順」につき、変更後の原稿が「2 週間および 12 ヶ月目に施行された」とありますが、この部分以外の文面では「12 ヶ月後」です。表記を合わせるよう適宜本文を修正下さい。

2) 同意説明文書の「新旧対照表」p. 5:「研究目的」につき、最後の『2 種類の人工弁の内、生体弁(ウシ, ブタ)は.....、弁が早期に変性しやすいという欠点があります。10—15 年後に再手術により取り換えが必要になることも少なくありません。』の部分は、現状の生体弁の欠点を強調し、今回の先進医療技術への誘導と取られる可能性があるため、この文中の「早期に」を削除し、本文を「2 種類の人工弁の内、生体弁(ウシ, ブタ)は.....、弁が変性し 10—15 年後に再手術により取り換えが必要になることも少なくありません。」と修正下さい。

3) 同意説明文書の「新旧対照表」p. 10:4. 「研究協力者にもたらされる利益および不利益」につき、『横隔膜神経麻痺とは、安静時の呼吸運動に関係する...』とありますが、『安静時』のみならず運動時にも関係しており、「日常の」と表現すべきではないでしょうか。本文を修正下さい。

4) 研究実施計画書 p. 10:1. 3. 1. 従来の僧帽弁置換術(MVR)の

問題点』につき、14行目『1994年米国のFraterは、……[3]』と引用文献番号が付記されていますが、『24. 参考文献』では「3. Walter T, Lehmann S, Falk V et al……2003」と論文著者も年代も一致していないため、再調査願います。

5) 研究実施計画書 p. 15: 本文上から3行目、『京都府立医科大学病院』は正しくは「京都府立医科大学附属病院」と附属が入りますので修正下さい。固有名詞、特に共同研究施設の名称を使用する時には注意を払うべきです。

6) 症例報告書 p. 1: 『患者基本情報』につき、『BSA_{cm²}』とありますが「m²」とメートル単位で表示すべきです。医学関係者の常識なはずです。

7) 症例報告書 p. 1: 『患者基本情報Ⅰ』につき、ECGに関しては『測定日』ではなく「記録日」であり、『胸部X P』は「撮影日」に修正下さい。

8) 症例報告書 p. 3および4: 『患者基本情報Ⅱ』につき、『僧帽弁逆流(MR)』の程度判定の『0』は「None」に修正下さい。

9) 症例報告書 p. 4: 『患者基本情報Ⅱ』につき、『NORMO弁』と大文字での名称が記載されている部分は全て「Normo弁」に用語の統一化を図って下さい。

【回答】

重要なお指摘ありがとうございました。

1) 2) 3) 5) 6) 7) 8) 9) につきましてはいずれもご指摘の通りに修正させていただきました。

4) 開発したのは米国のFraterですが、Fraterによる臨床報告はなく、早期から中期の報告をしたのはドイツ、ライプチヒのMohrらのグループです。

文献3は間違っておりません。ご了承ください。但し混乱を防ぐため、文章を下記のように修正いたします。

:「1994年米国のFraterは、弁輪と乳頭筋の連続性を保つ形状の僧帽弁位ステントレス生体弁(SJM、Quattro valve)を開発した。この弁はグルタルアルデヒド処理されたウシ心膜で作られており、ドイツやサウジアラビアなどの限られた医療機関で使用されている。その後、早期から中期の良好な成績はドイツ、ライプチヒのMohrらのグループにより2003年に報告されている[3]が、広く普及するには至っていない。わが国でも使用不可能である。」(研究実施計画書 p. 10)

以 上

複雑な病変に対する従来の僧帽弁形成術



弁の強い変性



複雑な修復後

人工心肺開始→心停止→心臓の中の弁を観察

- 複雑な僧帽弁形成→弁の良好な接合確認
- 弁を切除→僧帽弁人工弁置換

遠隔期逆流再発せず
遠隔期逆流再発→再手術（僧帽弁人工弁置換）

自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術（SMVR）

臨床現場から新しいステントレス僧帽弁が提案され、その基礎的検討が発案者加瀬川均医師と早稲田大学梅津光生教授によって10年の歳月をかけて行われた。

自己心膜の採取→自己心膜弁（Normoの作成）→弁の良好な接合確認→人工心肺開始→心停止→弁切除→ SMVR
逆流再発しにくい



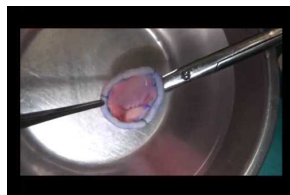
1. 採取された自己心膜



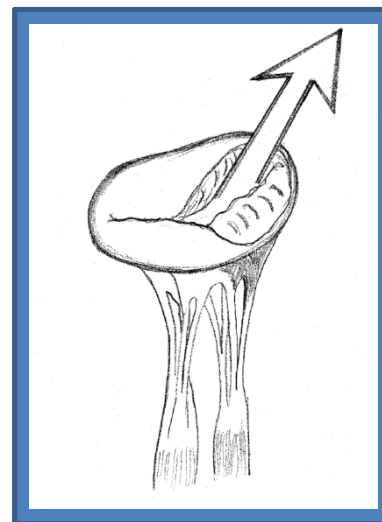
3. 自己心膜を弁輪形成用リングに縫着



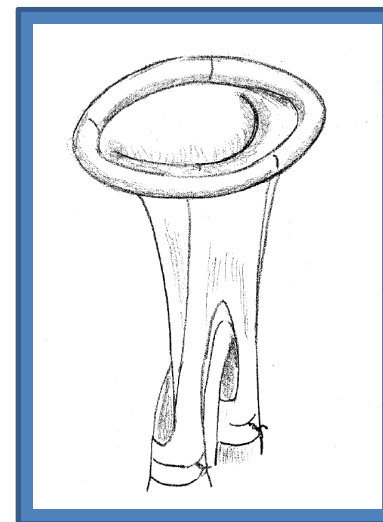
2. 特別なテンプレートに合わせ自己心膜を切離



4. 作成したNormo弁の接合状態確認



弁の変性による高度の逆流



SMVRにより逆流消失

自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究

保険収載までのロードマップ

先進医療での適応疾患：手術適応のある僧帽弁閉鎖不全、既存の弁形成不適・困難

先行臨床研究

治療手技：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術
研究組織：榊原記念病院
期間：2015.4～2015.4

- ・ 被験者数：2
- ・ 結果の概要：術後2週間の心エコーでMR無

先進医療B

- ・ 試験名：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究
- ・ 被験者数およびデザイン：25例
- ・ 主要評価項目：手術2週間後における僧帽弁逆流（MR）の有無
手術12ヶ月後における僧帽弁逆流（MR）の有無
- ・ 副次評価項目：手術12ヶ月後のイベントの有無

薬事承認

薬事承認が認められない場合

治験、または新たなデザインによる先進医療Bでの評価を検討

リングの薬事承認一部変更申請についてメドトロニック社と相談し薬事承認を目指す。

当該先進医療における選択基準：僧帽弁閉鎖不全で手術適応がある、弁形成不適・困難、70歳未満

除外基準：悪性腫瘍、最近の心筋梗塞・脳梗塞、透析、重症心不全、他の臨床試験参加 人工弁適応

予想される有害事象：MR再発、血栓塞栓症など

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧（無）

ガイドライン記載：（無）

特許：米国、日本（梅津、加瀬川）

【別添 1】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院
- ・慶應義塾大学病院
- ・東京慈恵会医科大学医学部附属病院
- ・東北大学病院
- ・京都府立医科大学附属病院

【別添 2】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症:手術適応があり、僧帽弁形成術(MVP)困難あるいは不適當な僧帽弁閉鎖不全症症例
効能・効果:

1. 僧帽弁逆流の抑制
2. 従来の人工弁の合併症や欠点を回避
3. ワルファリン治療の回避
4. 良好な左室機能（弁輪－左室乳頭筋の連続性保持）
5. 良好な弁機能（循環シミュレータを用いて行った同サイズの機械弁（St.Jude.Medical 弁）との機能比較では、閉鎖特性はほぼ同等、開放特性は機械弁よりも優れていることが確認された

Kasegawa H. et, al ; Assesment of a Nolvel Stentless Mitrel Vaive using a Pulsatile Mitral Valve Simulator. The Journal of Heart Valve Disease 2012: 21: 71-75

本研究の対象となる僧帽弁閉鎖不全症の病因は、変性、リウマチ性、虚血性、感染性心内膜炎、先天性などであるが、わが国を含め先進諸国では変性が中心である。その治療には、僧帽弁置換手術(MVR)及び僧帽弁形成術(MVP)があり、MVRにおいては現在、機械弁とステント付き異種生体弁の主に2種類の人工弁が臨床使用されている。1999年には全体の60%を占めていた機械弁は2007年には30%に減少する一方、生体弁は9%から18%に増加、僧帽弁形成術は31%から52%に増加を示している。

僧帽弁は左心室の壁の一部分とも考えられる構造であり、左心室の収縮拡張運動に深くかかわっている。人工弁置換に際して、それを切除することで左心室機能の低下をもたらすことが僧帽弁置換術の最大の問題点である。もうひとつの問題点は人工弁の形状である。円形の金属の枠に固定されており、これが弁置換術の際に円形でない腎臓に似た形状の弁輪に固定されることによって、左心室の形状が不自然な形状になるだけでなく、生理的な僧帽弁輪の収縮拡張運動が消失する。機械弁に対し、ステント付き異種(ウシまたはブタ)生体弁は、抗凝固療法を必要としないという大きな長所をもつが、一方では経年的な劣化変性、石灰化の進行する欠点があり、特に若年者でその進行が速い。また占有する体積が大きいため僧帽弁の弁輪径が小さい女性や小児には挿入が困難という大きな問題もある。若年者で人工弁置換の適応となる患者のなかには、生涯にわたるワルファリン治療を避けたいという思いから、再手術による取り換えが不可避であることを受け入れた上で、生体弁を希望する患者が少なくない。

MVPはMVRと比べ自然な治療法であり、手術死亡率は低く(日本胸部外科学会の1997年の報告ではMVRの手術死亡率は4%、MVPの手術死亡率は0.3%、2010年の同報告でもそれぞれ3.6%、0.8%であった。)、MVRが左心室の構造の一部である僧帽弁装置を取り除き、そこに硬い異物を挿入するという心臓にとって侵襲の大きな手術であり、ときに左室破裂、人工弁機能不全、血栓塞栓症、抗凝固療法関連出血、感染などの重篤な合併症を伴うのに対し、MVPは負担が少ないため術後のイベントの発生も少ない。さらに、長期耐久性にも優れている。しかし、MVPはMVRと比べ外科手術としての難易度が高く、僧帽弁閉鎖不全(MR)の再発が少なくない

い。

従来の僧帽弁置換術の本質的な欠点、および従来の僧帽弁形成術の限界による現在の、そして将来に予想される問題を改善するべくこのステントレス生体弁が発案された。そして早稲田大学先端生命医科学センターの梅津光生教授の研究室において、約 10 年間にわたり循環シミュレータを用いて実験を繰り返し、良好な機能を有することが確認された。この弁は正常僧帽弁の形態および機能を目指するというコンセプトから、Normo 弁と名付けられた。ウシ心膜を材料としたこの SMV が優れた水力学的特性を有することについては、2009 年第 39 回日本心臓血管外科学会総会および 2012 年日本人工臓器学会総会で報告された。

手術中に採取した自己心膜を、フレキシブルリングに縫着して作成して使用される手術は、従来の僧帽弁形成術の延長上の手術と考えられ、「自己心膜を用いた拡大僧帽弁形成術 (EMVP)」と名付けられた。

EMVP 手術は以下のような利点を有する。

- ①僧帽弁位での逆流が発生しにくく、平均的外科医にとっても植え込みが容易である。
- ②小さなサイズのリングを選択することで狭小僧帽弁輪にも対応できる。
- ③フレキシブル+リングを切断してバンド状にすることで、特に弁輪が小さく成長を考慮に入れるべき新生児、小児にも対応できる。
- ④正常の解剖(弁輪—弁—乳頭筋)を保持することで、左心室の生理的な収縮拡張運動を維持出来る。この利点は低左室機能の患者にとって大きな意義をもつ。
- ⑤すでにステントつき生体弁あるいは機械弁が僧帽弁位に移植されている患者の再手術に使用されれば、左室機能を回復させることも期待される。

EMVP の適応と考えられる患者に対しては、手術の選択肢の一つとしてこれを提示、耐久性について不明であることを含めて十分に説明した上で、同意が得られた場合、心臓弁膜症のエキスパートから構成される「ステントレス僧帽弁臨床研究会の適応委員会」において十分な審査(患者基本情報、診断、病歴、検査結果、特に心エコー動画を見て EMVP の適否を判断)を受け、適応と判定された患者に対し、あらためて十分な説明を行い、同意を得て手術を行った。

*ステントレス僧帽弁臨床研究会の適応委員会は次の 12 名によって構成され、過半数の賛成をもって適応と判定された。

澤 芳樹 (大阪大学心臓血管外科 教授)
岡田 行功 (みどり病院心臓弁膜症センター心臓弁膜症センター長)
尾辻 豊 (産業医科大学循環器内科教授)
加瀬川 均 (榊原記念病院先進医療研究室室長)
齋木 佳克 (東北大学医学部心臓血管外科教授)
高梨 秀一郎 (榊原記念病院主任部長)
中谷 敏 (大阪大学保健学科教授)
橋本 和弘 (東京慈恵会医科大学心臓外科教授)
夜久 均 (京都府立医科大学心臓血管外科教授)
山岸 正明 (京都府立医科大学心臓血管外科病院教授)
吉田 清 (心臓病センター榊原病院循環器内科画像解析部長)
岡本 一真 (慶應義塾大学心臓血管外科講師)

申請医療機関においてはこのような患者 10 例に対して EMVP 手術を実施しており(2011/6～2015/2)、術後平均 25 ヶ月(3～48 ヶ月)現在、いずれにも MR は確認されていない。10 例中唯

一の小児例(第1例目)は、11歳の時の成長期に高度 MR(弁形成困難)に対して本手術が行われMRは消失したが、恐らくリング(シリコン内臓)に対する強いアレルギー反応と、成人例では見られない自己心膜の硬化、そして著しい成長によるMSの進行が認められ、症状はないものの再手術が予定されている。この症例以外の 9 例においては、イベントおよび有害事象の発生は無い。

臨床成功例については、2012 年日本心臓病学会パネルディスカッション、2012 年日本外科学会特別ビデオセッション、2012 年 Mitral Conclave、2012 年欧州心臓胸部外科学会、2013 年アジア心臓血管外科学会、2014 年日本人工臓器学会シンポジウム、2015 年米国胸部外科学会で報告された。

当院および国内の医療機関で施行した12例のEMVP手術は、僧帽弁形成術の延長線上の手術として行われたが、その植え込み方法は1例毎に試行錯誤しながら行われたため、術中修正などにより時間を要した症例もあった。

その経験を集約し、時間短縮(低侵襲化)、再現性向上、機能向上、という観点からいくつかの手技の改善・統一を行った。そして結果の予測性を高めるため、手術中の術者の判断要素を最小限にし、単純に正確にNormo弁を植え込む、という概念から、「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術(SMVR)」という新たな手術として本研究を実施することにした。

EMVPからSMVR手術への主な手技の改善点(期待される効果)は、以下の通りである。

- 1) 乳頭筋にNormo弁の脚部を固定する位置を、尖端でなく体部にした
(脚の長さをより長くすることによる機能向上)
- 2) 乳頭筋にNormo弁の脚部を固定する位置を左室後壁側でなく、左室流出路側とした
(左室流入血液の方向をより生理的にすることによる機能向上)
- 3) 先に脚部を固定してから弁輪部の縫合を行うようにした
(より正確に脚を固定できることによる再現性向上)
- 4) 弁輪部の縫合に際しては、両繊維三角と、後尖中央部に先にマークとなる針糸をかける
(手技の再現性向上)
- 5) 脚の理想的な長さを決定するために、術中メジャーを用いて弁輪-乳頭筋距離を測定し、正確に脚長を決定するようにした
(機能・再現性向上)
- 6) 術前エコー計測により、やや小さめのサイズを選択したリングのオブチュレータを弁切除後の弁輪に合わせ、弁輪のほうが大きければこれをジャストサイズまで縫縮する。
(再現性・機能の向上)

【別添 3】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

選択基準

以下の条件を全て満たす患者を本研究の対象とし、登録を行う。

1. 僧帽弁閉鎖不全症と診断された患者
2. 僧帽弁閉鎖不全症に対し手術適応がある患者（下記のいずれかを満たす）
 - 1) 急性の高度 MR⁺で症状のある患者
 - 2) 慢性の高度 MR⁺で NYHA 心機能分類クラス II～IV の症状があり、LVEF が 30%以上の患者
 - 3) 慢性の高度 MR⁺で、軽～中等度の左室機能低下 (LVEF30～60%および/または収縮末期径 40mm 以上)がある無症候性の患者
3. 既存の弁形成を行っても十分な効果が得られないと考えられる患者（下記のいずれかを満たす）
 - 1) 僧帽弁形成後慢性期（術後 6 ヶ月以上経過）の再手術適応患者
 - 2) 感染性心内膜炎による弁破壊が僧帽弁両尖に及ぶ患者
4. 研究参加について本人または親権者から文書で同意が得られている患者
5. 同意取得時の年齢が 16 歳以上 70 歳未満の患者

除外基準:

適格基準を満たしていても、以下の条件のいずれかに該当する患者は除外し登録を行わない。

1. 悪性腫瘍に罹患している。ただし in situ は除く
2. 透析治療を施行中
3. 他の臨床試験に参加中、または参加予定がある
4. 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症
5. 6 ヶ月以内に脳梗塞を発症
6. 冠動脈内ステント留置後 1 ヶ月以内
7. 僧帽弁以外の心臓血管手術の必要がある（ただし三尖弁輪形成術、慢性心房細動に対する Maze 手術、発作性心房細動に対する肺静脈隔離術は本技術と同時に施術できるものとする）
8. 重篤な左心機能不全がある（左室駆出率が 30%未満）
9. 既存の人工弁置換の有効性および予後の観点から、従来法によって最善の治療効果が期待される
10. 研究実施責任医師（実施施設毎の実施責任医師）が研究対象者として不適当と判断

選定方法:

各実施施設の研究実施責任医師または分担医師は、僧帽弁閉鎖不全症に対する手術適応がある患者から、選択基準の全てを満たし、除外基準の全てにあてはまらないことが確認できる患者を研究対象者として選択する。各実施施設の研究実施責任医師または分担医師は、当該患者より文書による説明を行い、同意を取得した患者を研究対象者として登録する。

【別添 4】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

7-1. 1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

- ・手術 2 週間後における僧帽弁逆流 (MR) の有無
- ・手術 12 ヶ月後における僧帽弁逆流 (MR) の有無

7-1. 2. 副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

術後 12 ヶ月以内におけるイベント及び有害事象発生の有無

7-1. 3. 安全性の評価項目

プロトコル治療期間（術前、手術時、術後 2 週間後）及び経過観察（術後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月）に発生した有害事象、副作用の発現例数、発現件数を集計する。

収集する情報：

（術前）

- ・患者基本情報 I（年齢、性別、身長、体重、BSA、NYHA、Brinkman Index、対象疾患名、併存疾患名、入院日、入院種別、同意日）
- ・患者基本情報 II（心疾患治療歴、僧帽弁手術の既往、登録時の既往歴、登録時の服薬状況）
- ・検査所見 *1 ヶ月以内のデータを許容する
（ECG、XP、血液検査：WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、TP、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、hsCRP、BNP）
- ・経胸壁エコー検査（測定日、僧帽弁病因）

（手術時）

- ・手術日
- ・Normo 弁作成時間
- ・手術時間
- ・人工心肺時間
- ・大動脈遮断時間
- ・アプローチ
- ・Ring サイズ
- ・Normo 弁脚長
- ・同時手技
- ・Normo 弁を植え込んだ状態で手術を終了したかの有無
- ・手術中経食道心エコー（MR、MRA、PHT、meanPG）
- ・所見
- ・術中合併症（急性心不全、急性腎不全、急性呼吸不全など）

(手術 2 週間後)

＊手術後 14 日±3 日のデータは 2 週間後のデータとみなす。

- ・退院日
- ・ICU 滞在日数
- ・急性期合併症の有無

以下の項目について、2 週間以内または同一入院期間中のいずれか長い期間で調査する
(最長 30 日まで)

死亡、ペースメーカー植込み、溶血性貧血、出血再開胸、腎機能障害、術後脳梗塞、術後心筋梗塞、術後縦隔炎、新たな心房細動

- ・イベントの有無
- ・その他の有害事象/重篤な有害事象
- ・血液検査:WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、TP、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、hsCRP、BNP
- ・退院時の服薬状況
- ・経胸壁エコー

(経過観察/ 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月)

- ・NYHA
- ・ECG
- ・XP
- ・血液検査:WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、TP、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、hsCRP、BNP
- ・服薬状況
- ・イベント
- ・プロトコール治療と因果関係のある重篤な有害事象の有無
- ・経胸壁エコー
- ・経食道エコー ＊術後 12 ヶ月のみ

本研究の主要評価項目である、MR 評価の時期が術後 2 週間および 12 ヶ月である理由は次の通りである。

Kasegawaらは、MVPの最も良い適応とされている後尖単独逸脱例 239 例について、遠隔期のエコー評価で高度 MR となったのは 1 例のみで、14 年の高度 MR 回避率は 98.4%であったと報告している[7]。この 239 例は、全例手術中 TEE で MR が 0 または trivial であることを確認の上手術を終了し、退院時の MR が mild 以下であったものである。

弁形成術後遠隔期に MR 再発により再手術になる症例の多くは手術後早期の逆流残存あるいは再発例であり、不確実な手技や手術中の評価に対する誤った判断が原因となる。TEE が広く普及した現在、手術中 MVP 後の TEE 評価で MR の残存が認められた場合、それを再度心停止して出来るだけ消失させる手技を加えるようになっている。このように、現在の MVP は以前よりも質が格段に向上

しており、手術中の評価で成功と判断されれば、10 年ないし 20 年の耐久性が保証されることが考えられるようになってきている。MVP 後の修復部の破綻はまれであるが、多くの場合これは組織の治癒過程が完成する前の急性期におきる。

Kasegawa らの前述の論文はその後多くの論文に引用されているが、「手術中 TEE 評価で MVP 成功と判定されれば長期耐久性が保証される」ことのエビデンスとなるものであり、成功と判定された症例に極めてまれにおきる「修復部破綻」の殆どが術後 1 週間以内におこることと合わせ、「手術 2 週間後という時点で MR 評価を行う」ことの妥当性を支持するものであると考えられる。また Bonis らは、変性による高度 MR 174 例に対する MVP の良好な遠隔成績報告の中で、術後 14 年の高度 MR 回避率は $83.8\% \pm 3.39\%$ であり、高度 MR 再発の唯一の予測因子は、退院時エコーで Mild 以上の MR があること (hazard ratio 5.7、95%信頼区間 1.6-20.6、 $P=0.007$) であったと述べている[17]。術後 2 週間における MR 評価の妥当性を強く支持するものである。この2つの論文は、MR 評価は術後早期の評価で十分であることを主張している。前述のように、ここ数年、僧帽弁形成術は、手術中の TEE 評価が急速に進歩し、逆流を完全になくす弁形成が広く行われるようになってきている。本手術においても手術中に MR がないことを確認出来れば、その後遠隔期に MR が発生する可能性は低いと考えられる。

しかしながら MR に対する MVP のエコーによる遠隔期評価が報告されるようになってからまだ 10 年たっており、MR 再発についての詳細な論文報告は少ない。

従って前述の2つの論文と、極めてまれにおきる「修復部破綻」の殆どが術後 1 週間以内におこることを根拠に MR 評価時期を術後 2 週目と設定したが、臨床上頻度は少ないものの特に前尖逸脱などにおいて2週目以降12か月までの間に MR が中等度 (moderate) 以上となる症例もあるので、長期予後をより正確に評価するためには、術後 2 週間だけでなく術後 12 か月も評価時期に加えることが妥当と判断した。術後 12 か月でなくそれ以降、例えば術後 2 年、5 年とすべき根拠は文献上見出せない。

イベントおよび有害事象の定義

イベントの定義

本研究では、術後に起こりうる心血管系の好ましくない事象をイベントとする。イベントの具体的な項目は以下のとおり。

1. 構造的な不具合

下のいずれかの所見を臨床検査や再手術、剖検で認め、それが高度の僧帽弁閉鎖不全症または狭窄症の原因となっている場合。ただし、僧帽弁の感染または血栓によるものは除外する。

- ① 自己心膜弁尖とリングの離開
- ② 自己心膜弁尖と乳頭筋の離開
- ③ 自己心膜弁尖の穿孔や裂開
- ④ 自己心膜弁尖の硬化、石灰化
- ⑤ 自己心膜弁尖の延長や断裂

2. ステントレス僧帽弁弁周囲逆流

弁の構造的な不具合ではないが、弁輪に縫着した糸や組織の断裂により、中等度(moderate)以上の弁周囲逆流を生じた場合。

3. 血栓弁

僧帽弁に血栓があり、弁の血流や開閉を妨げている(感染が原因の場合は除外)ことを手術、剖検または臨床検査で認めた場合。

4. 血栓塞栓性イベント (脳梗塞、一過性脳虚血発作、群発する一過性脳虚血発作 (cluster)、末梢動脈塞栓のいずれであるかを明記)

下のいずれかを臨床検査や再手術、剖検で認めた場合。

①新たな脳梗塞、一過性脳虚血発作、または一過性脳虚血発作が短時間に繰り返し起こるもの(cluster)。ただし、感染によるものは除く。

②末梢動脈塞栓: 頭部と心臓を除く末梢動脈が血栓により完全または部分的に閉塞し、何らかの症状を引き起こしている。ただし、塞栓子が明らかに血栓ではないと判明している場合は除外する。

5. 出血性イベント

体のいずれかより出血があり、それが死亡、入院、永久的機能障害(失明など)、輸血の原因となった場合。

6. 感染性心内膜炎

次のいずれかの場合。

①細菌学的検査で感染があり、僧帽弁周囲膿瘍や弁周囲逆流、弁の破壊、疣贅の所見で再手術となったもの

②剖検で僧帽弁周囲膿瘍や疣贅が認められたもの

③再手術や剖検がなく Duke Criteria の感染性心内膜炎基準を満たすもの

注) 感染が原因による血栓弁、血栓塞栓イベント、出血イベント、弁周囲逆流はこのカテゴリーに数え、他のカテゴリーには数えない。

7. 僧帽弁再手術・インターベンション

Normo 弁植え込み手術終了後に僧帽弁の再形成術または置換術、カテーテルによる治療(理由は問わない)を行った場合。

8. 心不全による再入院

心不全が主な治療目的として再入院した場合。

有害事象の定義

有害事象とは、研究対象者に発現しうるあらゆる好ましくない症状および兆候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、本研究治療との因果関係の有無を問わない。

重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常をきたすもの
- 6) 上記に準じ、重篤と判断するもの

イベント・有害事象発生時の対応

研究開始後 1 例目より 10 例目までは、イベント評価委員会が 1 例ごとにイベントおよび有害事象の有無を詳細に評価し、イベントまたは重篤な有害事象有と判定された場合は、研究事務局を通じて直ちにすべての研究実施医療機関において新たな患者への登録を一時中断し、独立データモニタリング委員会において、研究継続の可否を検討する。

イベントおよび有害事象が発現した場合、各研究医療機関の研究実施責任医師または研究分担医師は速やかに必要な対応（検査、治療）を行い、研究対象者の安全に努める。11 例目以降は、各研究実施医療機関の研究実施責任医師または研究分担医師は、イベントまたは有害事象の評価を行い、イベントまたは重篤な有害事象発生時は研究事務局へ報告する。そしてイベント評価委員会において十分な検討を加え独立データモニタリング委員会に報告する。

なお各観察日（2 週間後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後）において、前観察日以降に（2 週間後の場合は術前からの期間、3 ヶ月後の場合は 2 週間後からの期間、6 ヶ月後の場合は 3 ヶ月後からの期間、12 ヶ月後の場合は 6 ヶ月後からの期間において）発生したすべてのイベントまたは有害事象を報告する。

重篤な有害事象発生時の報告

研究実施責任医師および研究分担医師の責務

研究実施責任医師または研究分担医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに医療機関の長に報告するとともに、研究代表者、研究事務局に電話連絡する。「重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載し、すみやかに研究事務局に FAX 送信する。

1 次報告

施設研究実施責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内「有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

2 次報告

さらに施設研究実施責任医師は「有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。

【別添 5】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2年 登録期間：1年

予定症例数：25例

既に実績のある症例数：

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	僧帽弁閉鎖不全症 (変性)	(自)2015年 4月13日 (至)2015年 5月10日	生	2015年4月15日手術施行。 慢性心房細動のコントロール 良好。 逆流ごくわずか。経過良好。 2015年5月10日退院。
年齢 63 歳 性別 男・女				
整理番号2	僧帽弁閉鎖不全症 (変性)	(自)2015年 4月20日 (至)2015年 5月9日	生	2015年4月22日手術施行。 逆流ごくわずか。経過良好 2015年5月9日退院。
年齢 47 歳 性別 男・女				

他 0 例 (病名ごとに記載すること)

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

MVP が不適と判断される症例に対して、SMVR を行った場合の MR 発生率の閾値 (threshold) について、以下のように検討した。1991～2010 年に、榊原記念病院において、MVP を実施した僧帽弁閉鎖不全 1,163 例を検討したところ、再手術が必要となった患者は 70 例であった【※】。この 70 例は MVP 適応の是非が十分明確ではなかったと考えられる症例群である。70 例については、初回の MVP 後に再 MVP 適応可否が検討され、最終的に 14 例 (20%) に MVP を実施し、うち全例が術後 2 週間以内の MR 発生を認めなかった。一方、残りの 56 例 (80%) は、仮に MVP を実施すれば、高頻度で MR が発生したことはほぼ確実と考えられる集団である。かなり低めに見積もったとしても、30-40%程度の MR 発生率は予想されるところである。本研究の対象は、

70 例の「初回 MVP 実施後の状態」よりも、潜在的に MR 発生リスクの高い集団であり、MR 発生率は経験ある心臓外科医でも 30-40%を確実に上回ることが予測される。以上の考察から、SMVR は、もし MR 発生率が 30-40%を下回れば臨床的な意義があり、自己心膜の長期耐久性がやや不明確な点があることを考慮したとしても「2 週間までの MR 発生率」が 20%を下回れば、現時点で臨床的な意義を有することは確実であると考えられる。以上から今回の研究の閾値を 20%と設定することにした。

また、本研究の対象は既存の弁形成(MVP)を行っても十分な効果が得られないと考えられる患者で、

- 1) 僧帽弁形成後慢性期（術後 6 ヶ月以上経過）の再手術適応患者 または
- 2) 感染性心内膜炎による弁破壊が僧帽弁両尖に及ぶ患者

である。実際には 2) の患者の発生頻度は少なく、このような患者に MVP が試みられること自体非常に稀であるが、行われたとしても手術直後に moderateMR となる可能性は高く、1 年以内に moderateMR となる率は 70%以上と考えられる。1) については、米国で弁膜症手術が最も多いクリーブランドクリニックからの報告でも、（形成の成功率が比較的高い術後早期の再手術を含めた報告であるにもかかわらず）弁形成が行われたのは 36%のみで 64%には人工弁置換が行われている。従って、このような対象群に MVP を行えば、「術直後ないし 12 ヶ月以内の moderate 以上の MR 発生率」は少なく見積もっても 60%はあると考えられる。

今回の対象集団は、心房細動や三尖弁逆流をもつ症例を含む。僧帽弁形成術は次第に早期に行われるようになっており洞調律の時期に行われる傾向があるが、多くの報告では心房細動の合併は 30%前後である。Kasegawa らは弁形成が比較的難しいとされている前尖逸脱例に対する弁形成の報告の中で、多変量解析によって術前心房細動の有無は術後 MR 再発に影響しなかったと述べている(Kasegawa H, et al. Ann Thorac Surg 81: 1625-1631, 2006)。心房細動症例に僧帽弁形成と同時に不整脈手術を行う頻度は 40-50%と思われる。三尖弁輪形成は、洞調律の症例で行われることは少なく、心房細動例では 30%前後に行われる。このような割合、つまり術前心房細動の割合や、MAZE 手術や三尖弁輪形成を同時に行う頻度は、ヒストリカルコントロールにおいても今回の対象集団においてもほぼ同等であり、閾値 MR 発症率の設定には問題ないと考えられる。また仮に「不整脈手術や三尖弁輪形成を同時に行っていないヒストリカルコントロールから閾値 MR 発症率を見積もっていた」と仮定しても、本研究では本来の MR 発症率よりも厳しめに（Normo 弁が有効だと証明しにくく）閾値 MR 発症率を設定しているので、SMVR 手術の有意性の検証については現状の設定で問題ない考える。

一方、ウシ心膜で作成した Normo 弁の循環シミュレータによる水力学の実験による連続 100 例以上の評価において MR の発生は現在までに 1 例もないこと、連続 12 例の EMVP 手術実施例において MR 発生（moderate 以上）は認められていないことから、「2 週間までの MR 発生率」は 1%未満と期待している。一方、連続 12 例の EMVP 手術実施例のうち術後 12 ヶ月以上経過した 9 例において MR 発生（moderate 以上）は認められていないことから、現時点で自己心膜を使用した SMVR 手術後の「12 ヶ月以内の moderate 以上の MR 発生率」は 10%未満と期待している。

有意水準片側 5%未満の正確な 2 項検定（exact binomial test）により、帰無仮説「2 週間までの MR 発生割合は 20%以上である」と帰無仮説「12 ヶ月以内の moderate 以上の MR 発生率は 60%以上である」を 90%以上の確率で 2 つともに棄却する（主要評価項目に関する検定が 2 つともに有意である）ためには、全適格例 22 例が必要である。よって、本研究では 25

例を予定登録数とする。

[※] 加瀬川均, 僧帽弁再形成術. 胸部外科 66: 637-643, 2013

[※] Kasegawa H, Shimokawa T, Horai T, et al. Long-term echocardiography results of mitral valve repair for mitral valve prolapse. J Heart Valve Dis. 17:162-167, 2008

[※] Kasegawa H, Shimokawa T, Shibasaki I, et al. Mitral valve repair for anterior leaflet prolapsed with expanded polytetrafluoroethylene sutures. Ann Thorac Surg 81: 1625-1631, 2006

【別添 6】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1. プロトコル治療

各実施施設の研究実施責任医師または分担医師は、同意が得られた患者に研究対象者識別番号を付し、データセンターに FAX にて研究対象者登録を行い、「症例登録確認票」を得る。

SMVR 手術の適応症は、手術適応のある MVP 困難な MR 症例である。

SMVR 手術は、自己心膜を用いた Normo 弁の作成と、Normo 弁の植え込みから構成される。

【Normo 弁の作成】

- 1) 胸骨正中切開後、心膜を採取。成人では、術前のエコー計測から大体の弁輪サイズを予想し、そのサイズのテンプレートから必要な弁葉面積の心膜を採取(27－31mm であれば 7×6 センチ大のもの 1 枚、5×6 センチ大のもの 1 枚)。
- 2) 手術室内クリーンベンチにて僧帽弁の作成。まずリングサイズの弁テンプレート(前尖用 1 枚、後尖用 1 枚)を心膜にあて、心膜をテンプレートの形にくりぬく。
- 3) 前尖側リング中央部に弁前尖中央部を一針縫着。心膜前尖弁葉がリングにバランスよく縫着されるためのガイドとしてテンプレート上にある約 10mm 間隔のマークにあわせて、ピオクタニンで心膜側にもマーキングする。これにあわせるように、フレキシブルリングに弁前尖心膜を 6－0 プロリン連続縫合にて縫着する。同様に後尖心膜をリング後尖側中央に縫着する。
- 4) 弁輪の小さい例などで、リングの前尖部分を切除してバンド状(既存の僧帽弁形成術においてもこの方法が行われ、バンド状の人工弁輪が市販され広く用いられている)にする場合は、心膜前尖を両繊維三角部分で固定し、その間は縫合せず、あとでこの部分のリングを切除する。
- 5) 前尖の脚と後尖の脚には、理想的接合ポイントがある。これは、シミュレータ実験の心エコー検査の解析から求めたもので、テンプレート上に線として示してある。同部を 6－0 ポリプロピレン糸で仮止めしておく。

【Normo 弁の植え込み】

- 1) 心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。後尖中央部の弁輪に付着する腱索(basal chorda)のみを温存。
- 2) はじめに、前後一对の乳頭筋の体部に心膜パッチ付 4－0 ポリプロピレン糸のマットレス縫合をかけてこれを上方に牽引し、メジャーを用いて弁輪平面からの垂直距離を測定する。シミュレータ実験ではこの距離をパラメータにして実験データを取得している。僧帽弁形成術と違って参照すべき正常腱索がないので(弁を切除するため)この計測は重要である。この術中実測値と術前エコー測定値から(一致しない時は実測を繰り返した後実測値を採用)Normo 弁の脚長を決定、メジャーを用いて脚に縫合固定位置をマークする。シミュレータ実験で確認された理想的な脚長

は、通常の僧帽弁疾患の場合成人では3センチ前後である。

- 3) Normo 弁の前後2対の脚部を前後の乳頭筋の体部に、一対ずつマットレス(4-0 ポリプロピレン糸)縫合で縫着する。この際メジャーを用いて脚部にマークした位置を正確に固定する。また、脚部の縫着位置は乳頭筋の左室後壁側でなく中隔側とする。この後仮止めをはずす。
- 4) 次に 4-0 ポリプロピレン糸を、左右の繊維三角と後尖側弁輪中央の3点に支持糸をかけてから、弁輪の連続縫合を前尖側-後尖側の順に行い、自己心膜弁(Normo 弁)植え込みを終了する。
- 5) 大動脈遮断解除、心拍再開、十分な血圧を確認後、人工心肺離脱、経食道心エコーで弁の閉鎖状態を確認する。もし弁の機能に不具合がある場合は、再度大動脈遮断し、不具合の修正を行うか、通常手術で使用されている人工弁あるいは生体弁に替える等適切な措置をとる。

手術2週間後に、経胸壁心エコー、心電図、レントゲン、血液検査、イベント・有害事象の有無等で評価を行い退院。以後外来で、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月までのデータを収集する。

【術後抗凝固療法】

SMVR 手術の術後は、僧帽弁形成術後と同様基本的にはワルファリン服用を必要としないが、僧帽弁形成用リングを用いているため、急性期(術後約2ヶ月)はリング表面の血栓形成予防のため僧帽弁形成術後同様ワルファリンによる抗凝固療法を継続する。抗凝固療法中止の必要条件は、心房細動および血栓塞栓症の発生がないこと、である。

2. プロトコル治療の中止基準

以下の事項に該当する場合、研究治療を中止する。

1. 有害事象の発現により研究実施責任医師または研究分担医師が研究の継続が不适当であると判断した場合
2. SMVR 手術に必要な面積と質を備えた自己心膜が採取できない場合
3. 手術中 SMVR 施行後の経食道エコー評価で MR が多く、従来手術(MVR)に変更された場合
4. 研究対象者または代諾者から研究への参加の辞退の申し出があった場合
5. 来院できないことが確認された場合および、連絡が取れず研究継続が困難となった場合
6. その他、研究実施責任医師または研究分担医師が継続を困難と判断した場合

【別添 7】「自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術」の先進医療を実施可能とする
保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術 僧帽弁閉鎖不全症（手術適応があり従来の弁形成が不適当あるいは困難と考えられるもの）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （心臓血管外科または心臓外科）・不要
資格	☒ （心臓血管外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者[術者]として（ ）例以上・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （ 心臓血管外科または心臓外科 ）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：僧帽弁形成術の経験年数 5 年以上の心臓血管外科医師が 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：僧帽弁形成術の術中経食道エコー評価の経験 2 年以上の循環器内科医師 2 名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （心臓血管外科手術に対応できる臨床工学技師）・不要
病床数	☒ （ 100 床以上）・不要
看護配置	☒ （ 7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ （循環器内科 2 名、心臓血管外科 2 名、 （心臓血管外科手術に対応できる臨床工学技士 2 名））・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	☒ ・不要 連携の具体的内容： 実施施設で対応不可能な診療科の受診が必要な場合は 各施設連携病院に対応を依頼する。
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：4 回/年以上 臨時・緊急開催 可
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上 ）・ ☒ 不要

その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	下記の条件を満たしていること 1) 僧帽弁形成手術年間 20 症例以上実施 2) 心臓血管外科修練認定施設 3) 日本成人心臓血管外科手術データベース(JACVSD)参加施設 4) 実施医は僧帽弁形成手術通算 50 症例以上の経験を有すること

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

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。

例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福田 敬 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☒ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 患者の QOL 等を含め、効率性について検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 効果として、咀嚼・嚥下・審美障害の改善により QOL の向上に寄与 するとあるが、これらを評価する指標を含めなくても良いか。

「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法（整理番号B050）」の有効性・安全性にか
かる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法
適応症等：腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等による、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損（「J109 広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる）
内容： （先進性） 歯牙欠損患者に対して歯科インプラントを用い、咬合回復をはかる治療法を行っている中には顎骨の高度な吸収・欠損等によりインプラントを植立するために十分な骨量がない症例も含まれ、このような場合、自家骨移植が行われるが、手術により腸骨等の自家骨が採取されるため侵襲性が高く、入院が必要となり、また、移植した骨が吸収され、移植骨の一部が消失してしまうことがある。その他、BMP-2等に代表される成長因子等により骨形成を促したり、あるいはβ-リン酸三カルシウム（β-TCP）等の骨代替材料を埋入する治療が行われ、近年報告が増えている。しかし、これらの方法は骨形成量に限度があり、人工骨代替材料の場合は骨化に時間を要すること、感染に弱いこと等があげられ、より効果的な骨再生医療の開発が望まれている。 顎顔面外傷、顎骨腫瘍摘出術、嚢胞摘出術による顎骨欠損を有する患者は、顎骨欠損のために、いずれも咀嚼・嚥下・審美障害等に問題が生じ、患者の生活の質（Quality of Life：QOL）が著しく低下する。また、これらの患者の顎骨欠損に対し、従来行われてきた腸骨等の「自家骨移植」は自家骨採取のための手術が必要であるため、患者に与える身体的・精神的負担が大きい。骨髄由来間葉系幹細胞（MSCs）は骨髄穿刺により比較的容易に採取することができることから、患者の身体的・精神的負担の減少やQOLの向上に大きく寄与すると考えられる。 （概要） 顎顔面外傷、顎骨腫瘍摘出術、嚢胞摘出術等による顎骨欠損を有する患者を対象とし、MSCsを培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞による骨造成を行い、その有効性及び安全性を検討する。以下の手順で臨床試験を実施する。

1. 骨髓由来間葉系細胞の調製（間葉系細胞群のみ）
2. 多血小板血漿（PRP）の調製
3. 試験製剤（対照群：PRP+ヒトロンビン+塩化カルシウム+ β -TCP、間葉系細胞群：骨髓由来間葉系細胞+PRP+ヒトロンビン+塩化カルシウム+ β -TCP）の作製
4. 試験製剤を骨欠損又は骨移植部位に移植
5. 移植後以下の評価項目を評価する。
 - 1) 主要評価項目：十分な骨再生が得られた部位の割合
 - 2) 副次評価項目：
 - ① パノラマX線画像及びCT画像による再生骨の高さ
 - ② パノラマX線画像及びCT画像による再生骨量率
 - ③ CT画像によるCT値の評価
 - ④ インプラントが埋入出来た割合
 - ⑤ 移植からインプラントの埋入が実施されるまでの期間
 - ⑥ インプラント生存率及び生存期間
 - ⑦ 動揺度
 - ⑧ 咬合力
 - ⑨ 組織学的評価
 - 3) 安全性評価項目
 - ① 有害事象
 - ② 口腔内感染
 - ③ 臨床検査値
 - ④ パノラマX線画像及びCT画像による評価（骨形成の異常（腫瘍化等））

（効果）

これまで名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科で実施してきた臨床試験成績から、骨欠損部における骨再生が期待でき、インプラントの埋入、義歯やブリッジ等の装着が可能となる。咀嚼・嚥下・審美障害の改善により、QOLの向上に寄与すると考えられる。

（先進医療にかかる費用）

顎骨欠損患者に対する試験製剤の移植、骨造成後の補綴（インプラントや義歯による治療等）、その他検査等にかかる総費用は、以下の通りである。

<間葉系細胞群>

- 1) インプラント治療の場合：2,179,471円
- 2) 義歯治療の場合：1,677,261円

<対照群>

- 1) インプラント治療の場合：1,279,116円
- 2) 義歯治療の場合：776,906円

そのうち、先進医療にかかる費用は、以下の通りである。 <間葉系細胞群> 1) インプラント治療の場合：1,017,561円 2) 義歯治療の場合：1,017,561円 <対照群> 1) インプラント治療の場合：123,606円 2) 義歯治療の場合：123,606円 なお、先進医療にかかる費用は、研究費で負担するため、患者が負担する費用は、以下の通りである。 <間葉系細胞群> 1) インプラント治療の場合：351,567円 2) 義歯治療の場合：200,163円 <対照群> 1) インプラント治療の場合：349,647円 2) 義歯治療の場合：198,243円	
申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年9月17日（木） 16:00～17:00
（第33回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

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

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙）第33回先進医療技術審査部会資料1－2、1－3 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B050)

評価委員 主担当：松山
副担当：山中 副担当：田代 技術委員：田上

先進医療の名称	骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等により、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損（「J109 広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる）を有する患者を対象として、従来行われてきた腸骨等の「自家骨移植」や BMP-2 等の成長因子あるいは骨代替材料の局所投与に代わり、骨髄穿刺により比較的容易に採取することができる骨髄由来間葉系幹細胞を培養・分化誘導して局所に投与することにより、骨造成を促進して咀嚼・嚥下・審美障害等の機能予後改善を図る。 試験は以下の要領で実施する。 1. 骨髄由来間葉系細胞の調製（間葉系細胞群のみ） 2. 多血小板血漿（PRP）の調製 3. 試験製剤の作製 4. 試験製剤を骨欠損又は骨移植部位に移植 5. 移植後以下の評価項目を評価。 主要評価項目は「十分な骨再生が得られた部位の割合（%）」（十分な骨再生が得られたと判断する基準は、パノラマ X 線画像や CT 画像から母骨と再生骨を合わせた骨の高さが 10mm を超えた場合、かつ CT 値が 400 以上となった場合とする）、副次評価項目は、パノラマ X 線画像及び CT 画像による再生骨の高さ及び再生骨量率、CT 画像による CT 値の評価、インプラントが埋入出来た割合（インプラントが埋入された被験者）、移植からインプラントの埋入が実施されるまでの期間（インプラントが埋入された被験者）、インプラント生存率及び生存期間（インプラントが埋入された被験者）、動揺度（インプラントが埋入された被験者）、咬合力、組織学的評価（骨生検実施に同意が得られた被験者）、安全性評価項目は、有害事象、口腔内感染、臨床検査値、パノラマ X 線画像及び CT 画像による評価（骨形成の異常（腫瘍化等））である。 なお、間葉系細胞群への移植が 3 例実施され、3 例目の移植 1 ヶ月後のデータがまとまった段階で、上記「3. 安全性評価項目」のデータを確認し、効果・安全性評価委員会において安全性（忍容性）を評価し、臨床試験の継続の可

	否を判断する。その結果を先進医療技術審査部会や先進医療会議に報告する。 予定症例数は最大 83 部位（対照群 28 部位及び間葉系細胞群 55 部位）、予定試験期間は 6.5 年間である。
--	---

【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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） これまで蓄積された症例データからは、十分に有用性が推定できると考える。 なお、貧血がある場合等には牛胎児血清を用いて培養することもあるとされる。 牛胎児血清を用いる場合、薬事関連の厚生労働省告示である生物由来原料基準に適合したものを使用されることをのぞむ。		
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。） 指摘事項に対し、適切に修正がなされている。		

【実施体制の評価】 評価者：田上

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

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 概ね説明同意文書に記載すべき事項は網羅され、わかりやすく説明されていると思います。患者相談等の対応についても十分整備されていると判断しました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 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。） 探索的試験という位置づけにおいて、許容しうる試験計画となり、「適」と判断します。なお、以下の点には特に留意ください。 ・ 主要評価項目は客観的な尺度となっていますが、同時に 10mm をカットオフとして評価するために評価のブレが予想されることから、現在のような第三者委員会等を通じた客観的な評価の体制を整備すること ・ 主要評価項目は探索に設定されていることから、その妥当性について本試験のデータから検討を行うこと		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	☒ 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	対照群 28 部位及び間葉系細胞群 55 部位：最大 83 部位	予定試験期間	総試験期間：6.5 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。）				
骨髄由来間葉系幹細胞に関し、他適応ではあるものの製造販売承認を受けた再生医療等製品もあり、再生医療安全性確保法および薬事法改正も相俟って、細胞治療				

を社会実装する環境が整ってきている。本申請では研究期間が6.5年と長く、そののちに治験にすすむか、あるいは技術としての保険収載を目指すことが、本当の意味で患者さんの利益になるのか十分に考慮していただき、すみやかな社会実装をめざされたい。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答

先進医療技術名：骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法

2015年9月9日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・片桐渉

1. 対照群の位置付けについての説明の追加（同意説明文書）

本試験の目的・意義や利益・不利益についての記載は、①試験治療（間葉系細胞群）と従来の②自家骨移植および③人工骨移植とを対比させる形で書かれているのですが（②より身体的負担が少なく、③より有効）、これに対して今回対照群となる治療が、事実上③の人工骨に該当することが明確には記載されていないように思いました。本試験では、被験者が対照群に割り当てられると、既存治療となり、かつ負担が増大すること（自己負担での研究用の検査の回数が増加など）を十分に理解したうえで研究参加の意思決定を行う必要があるかと思しますので、この点をわかりやすく追記して頂きたいと思います。

例えば、「3. この試験で用いる製剤（試験製剤）について」の箇所で、対照群の治療を説明される箇所に追記として、ここでいう「試験製剤」が、現在すでに実施されている人工骨移植と基本的に同じものであることを明記して頂く、また、「6. 予測される心身の健康に対する利益と不利益について」の「1）予想される利益について」についても、対照群に割り当てられた場合には、現在実施されている人工骨移植と同程度の治療効果が期待される旨を明記して頂く等の対応が考えられます。

【回答】

本試験における対照群は「人工骨+多血小板血漿（PRP）+塩化カルシウム+トロンビン」です。既知のようにPRPには様々な成長因子（血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング増殖因子（TGF）、血管内皮増殖因子（VEGF）、上皮増殖因子（EGF）等）が含有され、骨再生においてもPRPを添加することによる効果が報告されています（Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85: 638-646, 1998）。PRPの活性化には、血液凝固のカスケードが開始条件であるため、トロンビンとカルシウムが必要となるため、添加しています。

本研究では間葉系細胞群、対照群ともにPRP、塩化カルシウム及びトロンビンを含みますが、PRP、塩化カルシウム及びトロンビンを用いる理由はこのPRPによる成長因子群を利用することとフィブリン網形成によるこれら成長因子の保

持を期待しており、また、人工骨の形態付与性の向上を期待したもので、骨再生にいずれも重要な役割を果たすものと考えます。

以上から、間葉系細胞群と対照群の差は間葉系細胞の有無のみであり、対照群が「③の人工骨に該当」するとは考えておりません。ただし、今回の対照群の治療内容が、人工骨のみの場合とは異なることを示すため、説明文書の「3. この試験で用いる製剤（試験製剤）について 2）この試験で用いる製剤（試験製剤）について」に、以下の記載を追加することとします。

これまでの研究では、多血小板血漿には様々な骨成長因子が含まれていることがわかっており、トロンビンおよびカルシウムは多血小板血漿の働きを助けることがわかっています。そのため、 β -TCP などの人工骨に多血小板血漿、トロンビンおよびカルシウムを加えたものを移植すると、人工骨を単独で移植した場合に比べてより早く骨が再生することがわかっています。

2. 予想される不利益の説明の整理（同意説明文書）

不利益の記載が有害事象の羅列的な説明になっており、この試験においてもっとも説明すべき試験治療（間葉系細胞群）のリスクや負担が十分に伝わりにくい構成になっていると考えます。まずは、ごく簡単に従来の自家骨移植や人工骨移植においても生じるリスクを説明して頂き、その後研究参加によって追加されるリスクや負担を中心に、対照群と間葉系細胞群についてそれぞれ説明するといった形での記載の再整理をお願いします。

なお、その際特に見直して頂きたいのが、現行の説明が、例えば、検査の負担について、一般的な自家骨移植や人工骨移植の場合に比べて、研究に参加した場合どの程度負担が増大するのか、という説明が曖昧になっているように感じられる点です。具体的に言えば、不利益の（8）の項目ではCT 検査と X 線検査の頻度が「通常よりも多い」とは書かれているものの、その具体的な説明はありません（過去のヒト幹委員会での議論では、通常 2 回のものが本試験では 7 回になっているとの指摘もあり、現状の記載からはそこまでの回数の増加は想像しにくいと思います）。

特に本試験においては、研究用に追加される検査についても患者に費用負担を求めるとなっており、金銭的な負担の面からもより具体的な記載が必要ではないかと思えます（本来は研究のために追加される検査については研究者側で負担することが望ましいとは思いますが）。

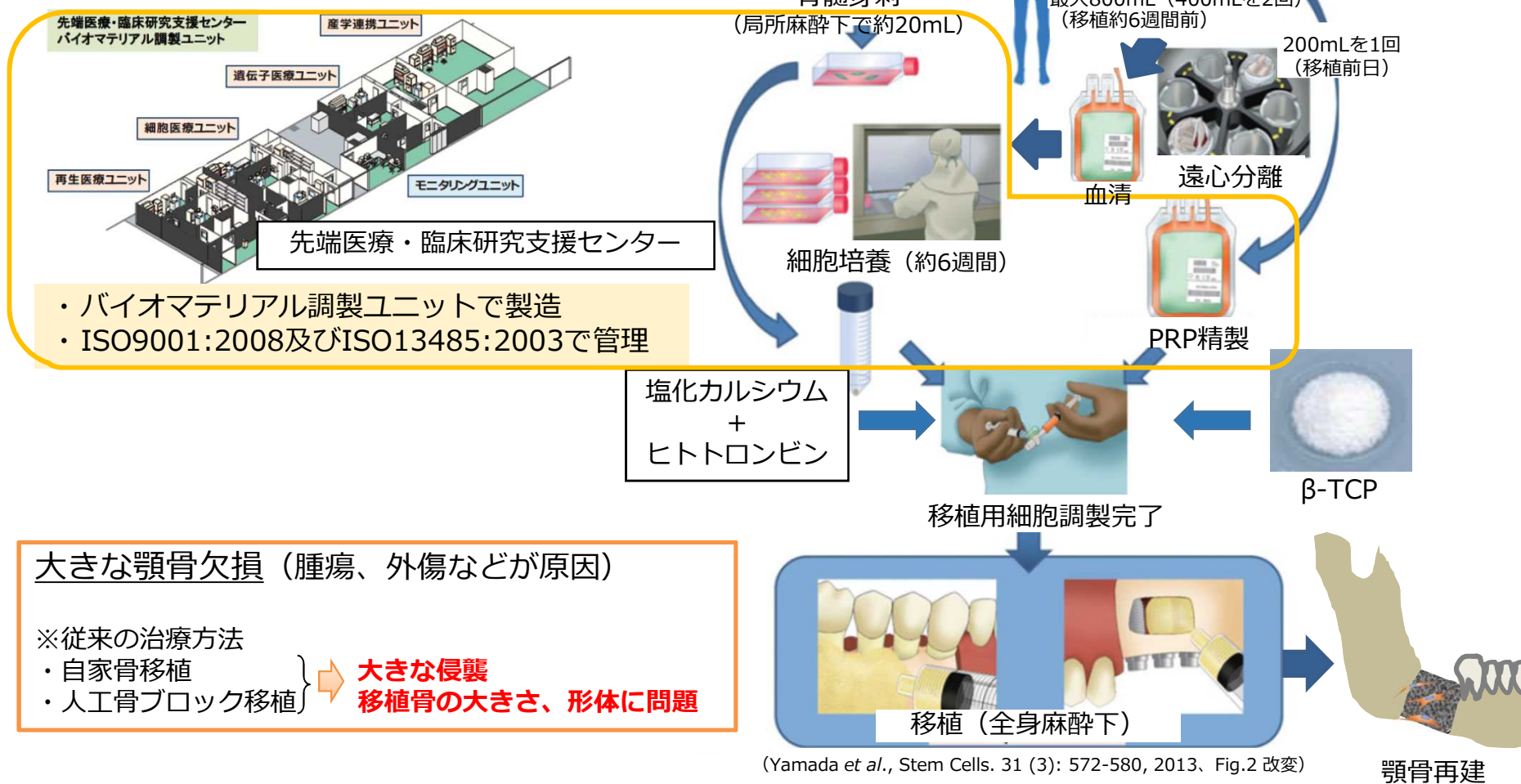
【回答】

ご指摘いただきましたように試験治療のリスク、患者負担について記載を改めました。具体的には「説明文書・同意文書」内「6. 予測される心身の健康に対する利益と不利益について 2) 予測される不利益について」の項において間葉系細胞群・対照群双方に起こり得るもの、対照群のみに起こり得るもの、間葉系細胞群のみに起こり得るもの、に分類し、記載整備しました。また、原則的に実際のスケジュールに応じた順番に編集しました。

本研究に参加することにより CT 検査や X 線検査の回数が通常よりも増えることについては、「6. 予測される心身の健康に対する利益と不利益について 2) 予測される不利益について (1) 本試験における検査について (間葉系細胞群・対照群双方)」の項で、を具体的に記載し、理解しやすいようにいたしました。また、費用に関しては、「11. 費用について」の項で、移植 1 ヶ月後からの診察及び検査（処方された薬剤料や追加された検査料は除く）の健康保険の自己負担費用として、1 回あたり約 9,000 円を負担頂くことを被験者に理解頂くため、明記しました。

以上

医療技術の概要



顎骨欠損部に足場材（β-TCP）とともに移植

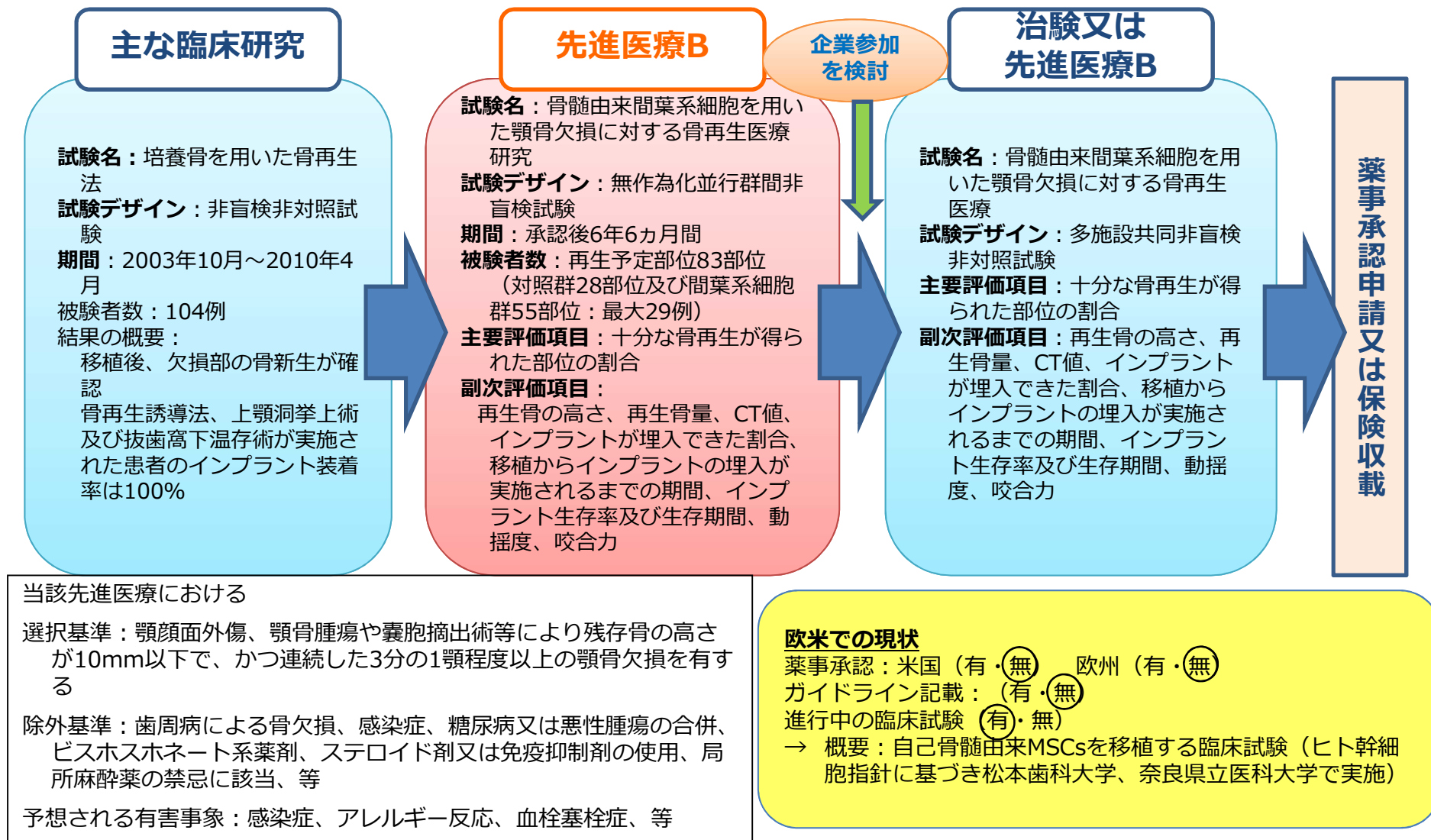
→咀嚼、嚥下、発音、審美など
患者QOLに直結する低侵襲治療を可能にする再生医療製品の開発

- ・ 移植後7～10日を目安に退院
- ・ 移植24ヵ月まで有効性及び安全性を確認

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：骨髓由来間葉系細胞

先進医療での適応疾患：顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術等による顎骨欠損



【別添 1】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・名古屋大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

・なし

3. 予定協力医療機関

・なし

【別添 2】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等による、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損（J109「広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる）

効能・効果：

名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科では、ヒト幹細胞指針が施行される前に研究が開始されている以下に示した総ての臨床試験において、歯科インプラント関連の骨造成（上顎洞底挙上術、骨再生誘導法）、顎裂部骨移植、骨延長術、歯周病の患者に対し、MSCs を培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞による骨造成を行ったところ、長期経過症例を含め以下のような良好な臨床成績が得られたことを報告している。インプラント埋入時の骨造成において骨髄由来間葉系細胞、PRP、ヒトトロニン及び塩化カルシウムの混合物を用いた 6 例で、埋入した合計 20 本のインプラントは骨結合が得られており、 $7.3\pm 4.6\text{mm}$ の骨再生が得られ（Ueda M *et al.*, Int J Periodontics Restorative Dent 25 (2): 129-137, 2005）、上顎洞底挙上術に骨髄由来間葉系細胞、PRP、ヒトトロニン及び塩化カルシウムの混合物を用い、2～6 年という長期経過観察を行った患者 12 例において、16 部位、41 本のインプラントについて、 $8.8\pm 1.6\text{mm}$ の骨再生が得られたと報告されている（Yamada Y *et al.*, Tissue Eng Part A 14 (10): 1699-1707, 2008）。また、顎裂部や骨延長部に対する骨髄由来間葉系細胞、PRP、ヒトトロニン及び塩化カルシウムの混合物の有用性が認められたことや歯周病に対してプロービングデプスの減少が得られたことが報告されている（Hibi H *et al.*, Int J Oral Maxillofac Surg 35 (6): 551-555, 2006; Hibi H *et al.*, Int J Oral Maxillofac Implants 21 (1): 141-147, 2006 ; Yamada Y *et al.*, Int J Periodontics Restorative Dent. 26 (4): 363-369, 2006)。さらに、骨造成が必要な健康な被験者（歯槽堤萎縮により咀嚼機能に障害がある場合は許容）104 例（骨再生誘導法：36 例、上顎洞挙上術：39 例、抜歯窩下温存術：12 例又は歯周病に対するフラップ手術：17 例）に対し、骨髄由来間葉系細胞、PRP、ヒトトロニン及び塩化カルシウムの混合物を移植した際に、十分な骨新生が確認された成績も報告されている（Yamada Y *et al.*, Stem Cells. 31 (3): 572-580, 2013）。

【別添 3】「骨髓由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

選択基準

- 1) 20 歳以上で顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術等により残存骨の高さが 10mm 以下で、かつ連続した 3 分の 1 顎程度以上の顎骨欠損を有する患者（顎骨腫瘍摘出術を受けた患者においては、1 次治療（摘出術）後 5 年間の経過観察において再発・転移がない患者）で、骨造成を必要とする患者（性別は問わない）
- 2) 歯科医師又は歯科衛生士による口腔衛生指導（歯ブラシ、歯石除去）を受けており、良好なプラークコントロールが維持されている患者
- 3) 本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準

- 1) 歯周病による骨欠損が認められる患者
- 2) 一般的な外科処置が禁忌（重症心臓病、先天性血液凝固因子欠乏症、白血病、腎透析、末期の悪性腫瘍等）の患者
- 3) 感染症を有する、又は既往のある患者（B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人 T 細胞白血病、梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等）
- 4) 十分にコントロールされていない糖尿病患者（HbA1c 7%以上）
- 5) ビスホスホネート系薬剤を同意取得時の 3 ヶ月以上前から、あるいはデノスマブ製剤を同意取得時の 6 ヶ月以上前から投与を受けている患者で試験期間中に休薬不可能な患者
- 6) 悪性腫瘍を合併している、又は既往のある患者（ただし、1 次治療（摘出術）後 5 年間の経過観察において再発・転移がない患者については、組入れを可能とする）
- 7) ステロイド剤又は免疫抑制剤を投与中の患者（局所投与は除く）で試験製剤注入 4 週後まで休薬不可能な患者
- 8) 重篤な膠原病、骨標的ホルモン代謝異常、免疫不全症、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患及び肝疾患を有する患者
- 9) 敗血症及びその疑いのある患者
- 10) 伝達性海綿状脳症及びその疑い、並びにその他認知症の患者
- 11) 骨髓液採取が困難な患者
- 12) 鉄剤等の治療によっても、術前検査までに貧血の改善（ヘモグロビン（Hb）値 11.0g/dL 以上）が見込まれない患者
- 13) リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤（キシロカイン注射液「2%」エピレナミン（1:80,000）含有）の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し、過敏症の既往症のある患者
- 14) 十分にコントロールされていない高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進のある患者及び血管攣縮の既往のある患者

- 15) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬、イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者
- 16) 心室頻拍等の重症不整脈のある患者
- 17) 交感神経系作動薬に対し過敏な反応を示す患者
- 18) 重度の精神神経症の患者
- 19) コカイン中毒の患者
- 20) ペニシリン系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、バシトラシン、アムホテリシン B に対し、過敏症の既往のある患者
- 21) 妊娠中、妊娠している可能性がある、避妊することに協力できない、あるいは授乳中の女性患者
- 22) その他、試験責任者又は試験分担者が不適格と判断した患者

登録の手順

1) 登録

試験責任者又は試験分担者は、本臨床試験の対象として適格となる可能性があると判断した被験者から文書による同意を取得し、スクリーニングを実施した後、登録基準を満たしていた場合は、電子的臨床検査情報収集（EDC）システムの登録・適格確認欄に必要な事項を総て入力する。EDCシステムにおいて、試験責任者又は試験分担者の入力情報を基に適格性が判定される。入力内容に疑問がある場合、登録センターは直ちに試験責任者又は試験分担者に確認する。登録基準を満たさなかった場合は、その理由をカルテに記載する。

試験責任者又は試験分担者は、EDC システムで登録が完了するまで本臨床試験を開始してはならない。

【別添 4】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)

7-1. 有効性及び安全性の評価

- ・ 十分な骨再生が得られた部位の割合

試験期間中に、インプラントが可能となる程度まで十分な骨再生が得られた部位の割合(%)を以下のように算出する。

十分な骨再生が得られた部位の割合 (%)

$$= \frac{\text{残存骨の高さが 10mm 以下であった顎骨欠損部位のうち、以下の基準を満たした部位の数}}{\text{残存骨の高さが 10mm 以下であった顎骨欠損部位の数}} \times 100$$

< 十分な骨再生が得られたと判断する基準 (以下のいずれも満たす場合) >

- ・ パノラマ X 線画像や CT 画像から母骨と再生骨を合わせた骨の高さが 10mm を超えた場合
- ・ CT 値が 400 以上となった場合

2. 副次評価項目

- 1) パノラマ X 線画像及び CT 画像による再生骨の高さ
- 2) パノラマ X 線画像及び CT 画像による再生骨量率
- 3) CT 画像による CT 値の評価
- 4) インプラントが埋入出来た割合: インプラントが埋入された被験者
- 5) 移植からインプラントの埋入が実施されるまでの期間: インプラントが埋入された被験者
- 6) インプラント生存率及び生存期間: インプラントが埋入された被験者
- 7) 動揺度: インプラントが埋入された被験者
- 8) 咬合力
- 9) 組織学的評価: 骨生検実施に同意が得られた被験者

3. 安全性評価項目

- 1) 有害事象
- 2) 口腔内感染
- 3) 臨床検査値
- 4) パノラマ X 線画像及び CT 画像による評価 (骨形成の異常 (腫瘍化等))

なお、間葉系細胞群への移植が 3 例実施され、3 例目の移植 1 ヶ月後のデータがまとまった段階で、上記「3. 安全性評価項目」のデータを確認し、効果・安全性評価委員会において安全性 (忍容性) を評価し、臨床試験の継続の可否を判断する。その結果を先進医療技術審査部会や先進医療会議に報告する。

【別添5】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定総試験期間：実施承認日より6年6ヵ月

予定登録期間：実施承認日より4年間

被験者の観察期間：試験製剤の移植より2年間

予定症例数：骨再生予定部位83部位（対照群28部位及び間葉系細胞群55部位：最大29例）

既の実績のある症例数：0例

（参考）

これまで、顎骨の骨造成が必要な被験者に対し、骨髄由来間葉系細胞、塩化カルシウム、ヒトトロンビン及びPRPの混合物（今回の申請では、 β -TCPをさらに追加）の移植が行われ、有効性が確認されている（「3. 期待される適応症、効能及び効果」の項参照）。以下にその代表事例を参考に提示する。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	歯槽骨萎縮症	(自) 21年11月16日 (至) 21年11月26日	治癒	平成21年11月18日上顎洞底挙上術、インプラント埋入手術を実施。術後経過問題なく、術後6ヶ月のCTにおいても良好な骨再生を認めた。
年齢57歳 性別 男・ ♀				
整理番号2	歯槽骨萎縮症	(自) 19年9月5日 (至) 19年9月21日	治癒	平成19年9月7日上顎洞底挙上術、インプラント埋入手術を実施。術後経過問題なく、術後6ヶ月のCTにおいても良好な骨再生を認めた。
年齢54歳 性別 男・ ♀				
整理番号3	歯槽骨萎縮症	(自) 21年2月16日 (至) 21年2月24日	治癒	平成21年2月18日上顎洞底挙上術、インプラント埋入手術を実施。術後経過問題なく、術後6ヶ月のCTにおいても良好な骨再生を認めた。
年齢44歳 性別 男・ ♀				

他 ・ 歯槽骨萎縮症 87例、歯周病 17例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

特になし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠

名古屋大学医学部附属病院 歯科口腔外科における年間の当該症例の手術件数が約5～7例であることから、4年間で25例程度集積可能で、目標とする骨再生を予定する部位の数に到達可能と考える。また、骨髄由来間葉系細胞の調製期間（4～8週間）と各被験者の移植後からの観察期間（2

年間)も踏まえ、合計6年6ヵ月間あれば、観察期間は十分であると考え。組入れ状況に応じ、生命倫理委員会及び病院長の承認を得、並びに必要な手続きを行った上で、適宜試験期間の延長を行うこととする。

予定症例数の設定根拠

本臨床試験の主目的は、顎顔面外傷、顎骨腫瘍摘出術、嚢胞摘出術等による顎骨欠損を有する患者に対する自己骨髄由来間葉系幹細胞 (MSCs) から分化誘導された骨髄由来間葉系細胞を用いた骨再生医療の有効性と安全性を検討することである。上顎洞底挙上術に骨髄由来間葉系細胞を用いて骨造成を行った患者における臨床研究において、インプラントが埋入できた割合は100%であったため、総ての部位においてインプラントが埋入出来る程度まで十分な骨再生が認められていた。そのため、やや保守的に見積り、間葉系細胞群の期待値 (十分な骨再生が得られる部位の割合) を95%とした。また、対照群についても十分な骨再生が得られる部位の割合は同様と考えられるため、対照群の期待値も95%とした。非劣性限界値の下限を-15%、有意水準 (片側) 2.5%、検出力を80%とし、対照群と間葉系細胞群を1:2で割り付けると、必要な骨再生を予定する部位の数は合計75部位 (対照群25部位及び間葉系細胞群50部位) となる。保守的に10%程度の脱落や中止を見越し、必要な骨再生を予定する部位の総数を合計83部位 (対照群28部位及び間葉系細胞群55部位) とする。

上顎洞底挙上術に骨髄由来間葉系細胞を用いて骨造成を行った患者における臨床研究の報告では、12例で41本 (最小1本、最大6本) のインプラントを埋入したことから、平均して1例当たり3.4部位の骨再生が必要であると推定し、約25例集積することで、83部位の骨再生評価が可能と考える。ただし、骨再生を予定する部位の総数に到達するまで組入れを継続するため、1例あたり最低3本の欠損が認められると想定し、登録する症例が最大29例 (対照群10例及び間葉系細胞群19例) 必要と考えられる。

【別添 6】「骨髓由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の治療計画(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

実施計画書 「7.2. 試験のアウトライン」の項参照

1. 骨髓由来間葉系細胞の調製 (対照群の場合は不要)

1) 自己血清の準備

- ① 骨髓液採取より前に採血する (1 回採血量は 400mL 以下とし、回復期間を空けて、複数回に分け、最大 800mL 採血する (調製済みの血清量を勘案し、採血量を減じる))。各採血前にバイタルサイン及び問診で問題がないこと、並びに末梢血血液検査で Hb 値 12.0g/dL 以上であることを確認する。Hb 値 12.0g/dL 未満の場合等は被験者の状況に応じ、適宜採血を延期する (鉄剤投与等の配慮を行い、次回採血に備える)。体重 40kg 未満の場合等、年齢や被験者の状態に応じ、採血が困難と考えられる場合は、採血をせずに、被験者の同意を得た上で、FBS を用いることを被験者に説明する。また、採血開始後、回復期間を空けても Hb 値 12.0g/dL 以上に回復しない等、必要量の採血が困難と判断した場合には、追加の採血をせずに、被験者の同意を得た上で、FBS を用いることを被験者に説明する。
- ② 採血後、室温に静置する。
- ③ その後、遠心分離し、無菌的に上清の血清を分取する。
- ④ 保管は-30℃にて行う。

2) 骨髓液採取

手術予定日より約 6 週間前に骨髓液を後上腸骨稜から採取する。細胞の感染 (コンタミネーション)、増殖不良等により再度骨髓液を採取する必要が生じた場合、被験者の意思を再度確認する。この旨をあらかじめ被験者に説明しておく。

- ① 骨髓液採取部に局所麻酔 (リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤) を行う。
- ② 片側の後上腸骨稜に穿刺針を刺入し、骨髓液を 10mL のシリンジを用いて、計 20mL 程度を目標に採取する。片側で吸引量が不十分であった場合は刺入部位の反対側の後上腸骨稜から採取する。
- ③ 採取した骨髓液を等量の専用培地の入った遠沈管に分注して、均一に混和する。

3) MSCs の培養

- ① 得られた骨髓液を専用培地にて、培養・増殖させる。細胞数が必要数に満たない場合は、再度、被験者に同意を得た上で、骨髓液の採取を行うか、本臨床試験を中止する。
- ② 分化誘導培地で培養し、骨芽細胞へと分化誘導する。
- ③ 分化の確認試験を行い、分化していることを確認して、培養骨髓由来間葉系細胞を得る。
- ④ 注入用細胞の回収基準を確認する。
- ⑤ 条件が満たされた細胞群を調製し、注入用細胞群とする。
- ⑥ 製造後 2~8℃で保管し、6 時間以内に使用する。

2. 多血小板血漿（PRP）の調製

1) 採血

術前検査で Hb 値 11.0g/dL 以上であることを確認し、手術予定日の前日に 200mL 採血する。

2) 遠心分離

採血された自己血（全血）を遠心分離し、血漿分画を抽出する。次にさらに遠心分離を行い、単一ペレットの血漿とする。PRP はおよそ 20mL 採取する。

3) 保存

22℃で振盪器にて、骨髓由来間葉系細胞と混合するまで振盪させる。

3. 混合

1) 滅菌覆布上に薬杯、シャーレ、三方活栓、各シリンジ、注射針等を用意する。

2) 10%塩化カルシウム（塩化カルシウム「ヤマゼン」）5mL に 5000 単位ヒトロンビン（献血ロンビン経口・外用 5000 単位「ベネシス」）粉末を加え攪拌する。

3) 間葉系細胞群の場合は、骨髓由来間葉系細胞の上清を除去後、シリンジを用いて、骨髓由来間葉系細胞を 2.の項目で得られた PRP 2.0mL（欠損体積 3mL あたり）で懸濁する。対照群の場合は、PRP 2.0mL（欠損体積 3mL あたり）を用意する。

4) 2) で作成したヒトロンビン及び 10%塩化カルシウム混合液 0.5mL（欠損体積 3mL あたり）を、3) とは別のシリンジに吸引する。

5) 上記 3) 及び 4) の二つのシリンジを三方活栓に接続し、混合し、ゲル化させる。

6) 上記 5) と β -TCP 0.5g（欠損体積 3mL あたり）と混和する。

4. 移植

1) 手術室で全身麻酔、あるいは移植予定部位に局所麻酔（リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤）を行い、粘膜骨膜弁を剥離、翻転し移植部を明示する。

2) 上記3.の項目に基づき混合された製剤（試験製剤）をシリンジ又は移植用器具を介して、骨欠損部に移植する。

3) 移植後は粘膜骨膜弁を復位させ（場合により減張切開を併用する）、縫合し手術を終了する。

4) なお、混合前の骨髓由来間葉系細胞は一部凍結保存され、骨髓由来間葉系細胞を移植された被験者に将来問題が生じた際に、本骨髓由来間葉系細胞に起因するかどうかを明らかにするために使用される。

【別添 7】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の先進医療を実施可能とする
 保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法 腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等による、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損（J109「広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ 要（歯科口腔外科）・不要
資格	☒ 要（日本口腔外科学会認定専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上 ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上 ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上 ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	2 例以上の間葉系細胞移植の経験を有する
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ 要（歯科口腔外科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ 要・不要 具体的内容：経験年数 5 年以上の歯科医師が 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	要 ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （臨床検査技士）	☒ 要（臨床検査技師）・不要
病床数	☒ 要（200 床以上）・不要
看護配置	☒ 要（7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ 要（歯科医師 1 名）・不要
緊急手術の実施体制	☒ 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要 ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：毎月に 1 回開催
医療安全管理委員会の設置	☒ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上 ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	細胞調製を行うことが可能な施設を有する 2 例以上の間葉系細胞移植の経験を有する
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告 ☒ 不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕

として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

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

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 本先進医療によって、有効性が示された場合には、 副作用やコストを勘案した上で保険収載の妥当性を検討すべきと考える ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法
(整理番号B052)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

杏林大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法
適応症等：初回治療後に再発または増悪した膠芽腫
内容： (先進性) 再発膠芽腫に対して、従来の薬剤や近年承認されたベバシズマブによる薬物療法などが国内外で実施されてきたが、決定的に治療効果を示す治療法は未だ存在しないため、新たな治療開発が必要である。新たな治療法の開発を行う上で、(1) 再発膠芽腫に有効性があり、かつ、(2) テモゾロミドに対する耐性の主因であるMGMTの枯渇化効果と、(3) 膠芽腫に特徴的な異常な腫瘍血管新生の阻害効果を有し、さらに (4) 毒性の少ない抗がん剤を用いることが重要なポイントである。 初発膠芽腫に対する標準治療薬であるテモゾロミドを再発時に用量を強化して使用する用量強化テモゾロミド療法は、MGMTの枯渇化作用のみならず、腫瘍血管新生阻害作用を有し、骨髄抑制の頻度増加が少ない特徴をもつ。実際、再発膠芽腫に対して6か月無増悪生存割合が10-44%、生存期間中央値が5.4-10.6か月とベバシズマブに匹敵する治療効果であったことが欧米から報告されている。一方、初回再発時に、ベバシズマブ療法を行う前に、用量強化テモゾロミド療法を行うことで初回再発後の生存期間の延長が期待できるとする報告もある（生存期間中央値13-15か月）。従って、再発膠芽腫の予後を改善するためには、ベバシズマブ療法の後ではなく、ベバシズマブ療法の前に用量強化テモゾロミド療法を行い、その後の増悪時にベバシズマブ療法を行う逐次併用の治療法が新規の有望な治療戦略と考えられ、以上のことから本技術は上記の (1) ～ (4) のすべてを満たす最も理想に近い治療レジメンであると考えられる。 (概要) 初回再発および増悪膠芽腫に対して、用量強化テモゾロミド療法とその再発後のベバシズマブ療法の優越性を標準治療であるベバシズマブ療法とのランダム化比較試験にて検

証する。

■ A群（ベバシズマブ療法群）

14日（－1日～＋3日以内）を1コースとしてベバシズマブ10 mg/kgをday 1に静脈内点滴注射、中止規準に該当するまで継続する。

■ B群（用量強化テモゾロミド、再発後ベバシズマブ療法群）

1) 一次治療

Day1～7テモゾロミド120 mg/m²/day、1日1回内服投与

14日（－1日～＋3日以内）を1コースとして最大48コース繰り返す。

*3コース目に増量規準を満たした場合150 mg/m²/dayに増量する。

2) 二次治療

・一次治療完了後、または原病の増悪以外による一次治療中止後で、増悪を認めない場合は増悪を認めるまで無治療経過観察とする。

・一次治療完了後、または原病の増悪以外による一次治療中止後、MRI画像上で再発・増悪が認められた場合、二次治療としてベバシズマブ療法を行う。

・ベバシズマブの投与方法は、A群での治療法と同じ投与方法とする。

・ただし、再発・増悪後の治療のため、コース開始規準はA群とは異なる。

14日（－1日～＋3日以内）を1コースとしてベバシズマブ 10 mg/kgをday 1に静注する。

（効果）

初回再発および増悪膠芽腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは麻痺、失語、失行などの脳局所症状の緩和と生存期間の延長が期待される。

（先進医療にかかる費用）

本先進医療での総額は15,442,847円/人である。（最大48コース実施とした場合）

そのうち先進医療にかかる費用が14,690,019円/人である。

先進医療にかかる費用（14,690,019円）のうち、薬剤費14,584,899円は、MSD株式会社よりテモゾロミド（テモダール®カプセル）の無償提供を受けて実施するため同社の負担となる。よって患者負担額は、105,120円である。

申請医療機関	杏林大学医学部付属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年10月16日（木） 16:00～17:15

（第34回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

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

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙) 第 34 回先進医療技術審査部会資料 1－6、1－7 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B052)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：田島 副担当：手良向 技術委員：寺本

先進医療の名称	初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法
申請医療機関の名称	杏林大学医学部付属病院
医療技術の概要	初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫の症例を対象に、登録とランダム割付を行った後、標準治療群：（以下 BEV 群）ではベバシズマブ 10 mg/kg を day 1 に静注、2 週間毎に繰り返す。この 2 週間を 1 コースとし、中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する。プロトコル治療中止後の後治療は規定しないが、標準治療群では、再発後用量強化テモゾロミド療法へのクロスオーバーは許容しない。一方試験治療群：（以下 ddTMZ-BEV 群）では一次治療として、テモゾロミド（120 mg/m²）を 1 日 1 回 7 日間連日服用後 7 日間休薬し、2 週間毎に繰り返す。この 2 週間を 1 コースとし、48 コースまで行う。3 コース目に増量規準を満たした場合 150 mg/m²/day に増量する。48 コース終了後は再発・増悪を認めるまで無治療で経過観察する。 再発・増悪時は二次治療として、ベバシズマブ 10 mg/kg を day 1 に静注、2 週間毎に繰り返す。この 2 週間で 1 コースとし、中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する。 主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は無増悪生存期間、6 か月無増悪生存割合、完全奏効割合、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、ベバシズマブ開始後の無増悪生存期間、ベバシズマブ開始後の 6 か月無増悪生存割合、ベバシズマブ開始後の全生存期間である。 予定症例数は標準治療群（A 群：ベバシズマブ療法）105 例＋試験治療群（B 群：用量強化テモゾロミド療法、再発後ベバシズマブ療法）105 例の全 210 例、予定試験期間は 6 年（登録期間：4 年，追跡期間：2 年）である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

再発の場合を対象とした承認用量よりも総投与量として多くなる用量強化テモゾロミド療法の安全性は第Ⅰ相試験の Maximal tolerated dose (1000 mg/m²/5 日間) 以下で Dose-limiting toxicity (DLT) である骨髄抑制が蓄積性を示さず、本試験と同様の 7 日間投与 7 日間休薬法の文献もあること、実施医療機関が当該疾患の治療経験があることから安全性の懸念は少ないと判断した。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：寺本

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
極めて難治性で、目下治療手段の無い、再発性あるいは増悪性の膠芽腫に対して、生命予後の改善が期待できる治療レジメンに関する臨床研究であり、その成果が期待される。		
実施体制に関しては、悪性脳腫瘍の治療に永年携わってきた永根責任医師をはじめ全国の主たる治療施設が参加している。実施計画も適切であると判断する。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
説明文書の問題点を指摘したところ、適切に対応されて問題が解消したので適とした。		
補償は無いが、本臨床試験が初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫を対象とするものであるため、止むを得ないと考えた。		
患者相談の対応は整備されている。		
（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

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。） すべて適と判断します。ただし、検出力が 70%であること、中間解析における情報量が約 30%（55/185 イベント）であることから、中間解析時点で一定の差があったとしても予測確率および条件付き検出力の値は低くなる可能性が高いため、無効中止を判断する際にはその点に留意が必要と思います。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	210 例（標準治療群 105 例＋試験治療群 105 例）		予定試験期間	総試験期間：6 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。） 説明文書の問題点は適切に対応されたので適と判断した。				

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015 年 10 月 1 日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. 説明文書 18 頁 13. の末尾に、「この臨床研究の研究費は、下記の研究班によってまかなわれています。」と書かれているのですが、下記の項目が班名を表しているとは読み取りにくく、むしろ国立がん研究センターの研究開発費を用いているように読めます。同意説明文書にあつては、班によってまかなっているという事実より、むしろどのような資金が用いられているかを説明すべきところだと思います。よって、例えば『下記の研究班によってまかなわれ』の部分を『下記の研究班による公的研究費によってまかなわれ』と修文するなど、上記の趣旨を適切に反映した修正を加えてください。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

13. この臨床試験の研究組織と研究費について

(前略)

この臨床試験は JCOG 中の「脳腫瘍グループ」が主体となっており、本試験には脳腫瘍グループの 35 施設が参加しています（まず杏林大学病院と国立がん研究センター中央病院の 2 施設で本試験を開始し、順次参加施設を増やしていきます。最終的には 35 施設が参加予定です）。また、この臨床試験の研究費は、下記の研究班による公的研究費によってまかなわれています。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015 年 10 月 2 日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

- | |
|--|
| 1. 同意説明文書の中に、実施計画書 29・30 頁に記載の適格基準と除外基準についても（細かい点は除き）適切に言及して説明項目に加えられたい。 |
|--|

【回答】

ご指示に従い主な適格基準についての説明を加えました。基本的に患者選択基準をすべて満たす患者さんを対象に説明を行っていますので、言及いただいているように細かな除外基準については説明を行わず、主な適格基準についての説明を以下のように加えております。

この試験はテモゾロミドを用いた化学放射線療法後に再発した膠芽腫の患者さんが対象です。再発に対する手術の有無によらず、画像検査で再発膠芽腫と診断された 20 歳から 75 歳までの、ある程度お元気な患者さんを対象としています。その他にも試験へ参加する細かな条件がありますが、それらの条件を満たすことを担当医が確認した上でこの試験の説明を行っています。一方、・・・

以上

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015 年 10 月 2 日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. テモゾロミドの再発の場合の承認用量は「150 mg/m² を 1 日 1 回 5 日間、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200mg/m² に増量することができる」となっている。本試験では 120-150mg/m² を 7 日間 7 日間休薬の 14 日/コースを最大 48 コースまで繰り返すプロトコールになっている。殺細胞性医薬品の開発課程においては MTD(maximal tolerated dose)が決められ、安全性と有効性の判断に基づき投与法が決定されたと思慮する。本試験と同様の 7 日間投与 7 日間休薬法や、提出された文献では、低用量持続投与法などが複数報告されており、既存の投与法に比して毒性は許容内といった記載がみられるが、既承認用量よりも投与量が多い本試験が安全に実施可能であるとする論拠が他にあれば示されたい。
2. 06-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) メチル化陽性例がテモゾロミドの有効性が高いことが示唆されているが、本試験はテモゾロミドを増量することにより MGMT を失活させて効果を発揮することを期待して実施することは理解するが、探索的に MGMT promotor methylation analysis を実施する予定はないのか。

【回答】

1. テモゾロミド単独療法における投与量は、1992 年の Newlands らによる第 I 相試験の結果を受けて推奨されております (Newlands, Br J Cancer 1992)。5 日間連日投与で総投与量が 1000 mg/m² という設定で、計 45 コースでの grade 3/4 の白血球減少は 2%、血小板減少が 9%という結果でした。次の 1200 mg/m²/5 日間の投与レベルでは、1 コースのみ投与され各 grade 4 の毒性が認められたため、それ以上の dose escalation はされませんでした。

一方で、テモゾロミドの特性は経口投与で dose-limiting toxicity (DLT) である骨髄抑制が蓄積性を示さず、反復投与が容易な点が挙げられます。本試験での 120-150 mg/m²/日 x 7 日間投与では、この間の投与量が 840-1050 mg/m² であり、通常量の投与中の投与量とほぼ同等となっております。投与後の 7 日間

の休薬期間中に標的となる MGMT の活性は速やかに回復することが示されており (Tolcher, Br J Cancer 2003)、テモゾロミドに特徴的な骨髄抑制であるリンパ球減少も 7 日法は他の用量強化法 (21 日間連日投与法など) より減少期間が短いことが報告されている (Wick, J Clin Oncol 2007) ため休薬期間が短いことで安全性に与えるリスクは少ないと考えております。

実際に、提出した文献に示しましたように、本試験と同じ対象に 7 日間投与 7 日間休薬法を行った、最新の米国 (Han, Neuro-Oncol 2014)、ドイツ (Weller, Clin Cancer Res 2015) での試験では、Grade 3-4 の好中球減少は 0-2%、血小板減少は 4-5%と、十分安全に実施できたというデータもあります。

また、投与期間につきましては、テモゾロミドは骨髄抑制の蓄積性が乏しいことから、長期投与が可能と考えられております。通常量投与例では 5 年以上テモゾロミドを安全に投与した症例報告が複数あり (Khasraw, J Clin Neurosci 2009; Poelen, Acta Neurol Belg 2009)、いずれも安全性に関する大きな問題は報告されておられません。また日常診療においても、初発ならびに再発膠芽腫に対する 2 年以上の投与が行われることがあります、安全性に大きな問題は生じておりません。

以上より、本試験の治療レジメンは既承認用量よりも投与量が多くなりますが、十分安全に施行可能であることが理論的にもデータとしても示されていると考えております。

2. ご指摘の通り、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化 (以下 MGMT メチル化) の有無と本先進医療技術 (本治療法) の有効性の関連を検討することは、テモゾロミドの薬理作用と耐性の機序ならびに耐性克服の可否に関する知見を深めるために重要な事項であると考えられます。

従いまして本試験では、研究計画書 v1.0 「15.4.1. 予後因子・治療効果予測因子検討のための遺伝子解析」(p86) に記載してありますように、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化について、国立がん研究センター研究所と共同で解析することを予定致しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015 年 10 月 7 日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. 同意説明文書「11. 費用について」の中に、「B群「テモゾロミド療法」は厚生労働省の先進医療（先進医療B）制度※の枠組みの中で実施されますので、テモゾロミドの薬剤費の負担はありません。」との表現があるが、正確には企業から薬剤の無償提供を受けるために薬剤費の負担がないのであるから、係る事実在即したよりわかりやすい説明記載とすべく修文されたい。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

B群「テモゾロミド療法」は厚生労働省の先進医療（先進医療B）制度※の枠組みの中で実施されます。B群「テモゾロミド療法」はMSD株式会社よりテモダール®カプセルの無償提供を受けて実施しますので、テモゾロミドの薬剤費の負担はありません。

2. 同じく同意説明文書「11. 費用について」の中に、「B群：テモゾロミド療法 一次治療（テモゾロミド療法）：テモゾロミドの薬剤費以外の、検査費用などで1か月あたり約1万円（3割負担）のご負担があります。」との表現があるが、先進医療にかかる費用として実施届出書内に明示されている105,120円と「1か月あたり約1万円（3割負担）」の計算の関係性が不明瞭で、どのように導かれた値なのかわかりにくい。さらに同列のA群における記載では検査費について、（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）との記載であるため、A・B両群における検査費の扱い、及びその概算額が正確に同額ではないにせよ同じ根拠で計算されているのか否かも不明瞭でわかりにくい。この2つの事項につき、事実在即したよりわかりやすい説明記載とすべく修文されたい。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を事実在即し具体的に記載いたしました。

● A 群：ベバシズマブ療法

一次治療（ベバシズマブ療法）：

1 か月あたり約 60 万円です。

自己負担額はベバシズマブの薬剤費を含め 3 割負担で約 18 万円になります。

（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

● B 群：テモゾロミド療法

一次治療（テモゾロミド療法）：

自己負担額は、テモゾロミドの薬剤費以外で 1 か月あたり約 5 千円～1 万 5 千円※（3 割負担）、また先進医療の実施にかかる人件費として 1 か月あたり 4,380 円、計約 1 万円～2 万円のご負担があります。

※（この金額は先進医療制度下で実施される場合に想定される典型的な費用をもとに試算していますので、行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

二次治療（ベバシズマブ療法）：

1 か月あたり約 60 万円です。

自己負担額はベバシズマブの薬剤費を含め 3 割負担で約 18 万円になります。

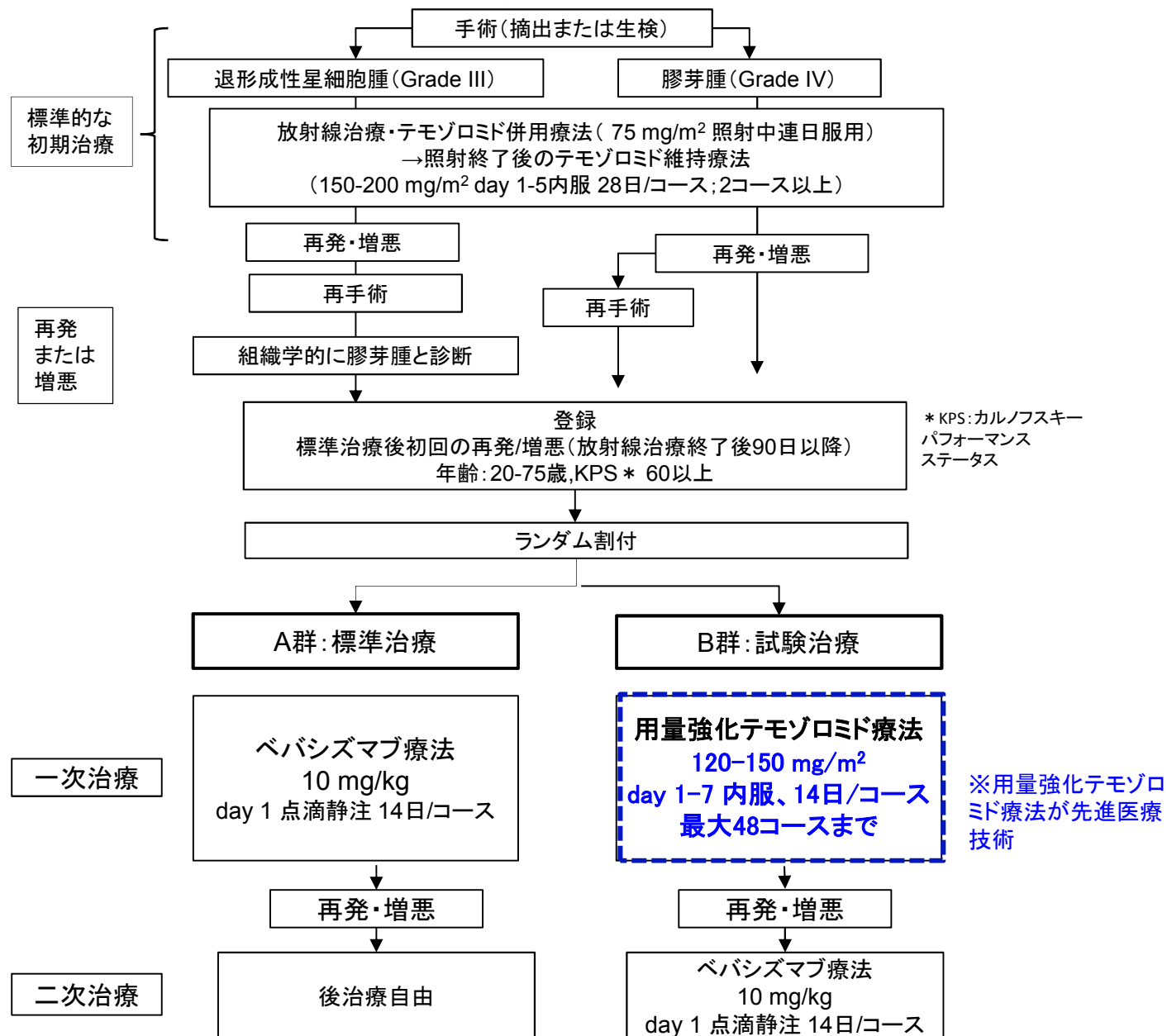
（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

表 3 費用の目安 （追記部分抜粋）

		A 群 ベバシズマブ療法	B 群 テモゾロミド療法 ↓ ベバシズマブ療法
1 次治療（1 か月あたり）	自己負担額 （3 割負担の場合）	約 18 万円	<u>約 5 千円～1 万 5 千円</u>
	<u>（人件費負担）</u>	-	<u>4,380 円</u>

以上

医療技術の概要図



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: テモゾロミドカプセル
(製品名: テモダール®カプセル20 mg/100 mg)
- 適応疾患: 再発膠芽腫

申請医療機関における実施例

- 対象: 再発膠芽腫
- 治療レジメン: 用量強化テモゾロミド療法
→(再発後)ベバシズマブ療法
- 患者数: 3名(2名: 用量強化テモゾロミド療法中止後、ベバシズマブ療法を施行したが原病の増悪により死亡
1名: 用量強化テモゾロミド療法中)
- 有効性: 画像効果判定上、PR 1例、SD 1例 (RECIST ver1.1)
- 主な有害事象: Grade 4リンパ球減少、その他Grade 3以上の有害事象は認めず

先行研究(海外)

治療レジメン: 用量強化テモゾロミド療法

	患者数	試験/レジメン/ステータス	有効性 ①6か月無増悪生存 ②再発後の全生存期間中央値 ③1年生存期間	安全性
Wick他 J. Clin. Oncol. 25: 3357-3361, 2007	再発膠芽腫64名(全90名中)	探索的/テモゾロミド 150mg/m ² /day 7日投与・7日休薬 終了	①44% ②38週 ③23%	G4リンパ球減少(12%)を認めたが遷延するリンパ球減少、日和見感染は認めない
Han他 Neuro-Oncology 16:1255-1262, 2014	再発膠芽腫40名	探索的/テモゾロミド 150mg/m ² /day 7日投与・7日休薬 終了	①10%(*約30%) ②22週(*62週) ③--- (*本先進医療技術と同じ対象であるベバシズマブ未治療例での成績)	G4リンパ球減少(43%)を認めたが遷延するリンパ球減少、日和見感染は認めない
Weller他 Clin Cancer Res 21:2059-2064, 2015 (DIRECT OR試験)	テモゾロミド後の初回再発膠芽腫105名 A群: 52名 B群: 53名	探索的ランダム化テモゾロミド 150mg/m ² /day A群: 7日投与・7日休薬 B群: 21日連続投与・7日休薬 中途終了	①--- ②A群39.2週 B群42.4週 (有意差なし) ③---	G3/4リンパ球減少(A群19%、B群29%)、感染症(10%) 倦怠感0%

先進医療B

- 試験名: 再発膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド+ベバシズマブ逐次併用療法をベバシズマブ療法と比較する多施設共同ランダム化検証的試験(JCOG1308)
- 試験デザイン: ランダム化比較検証的試験
 - 期間: 2015~2021年(登録期間4年、登録終了2年で主たる解析を実施)
 - 患者数: 210例(各群105例ずつ) primary endpoint: 全生存期間
 - 標準治療: ベバシズマブ療法
ベバシズマブ10mg/kg day1点滴静注 14日/コース、再発・増悪まで実施
 - 試験治療: 用量強化テモゾロミド療法+ベバシズマブ逐次併用療法
テモゾロミド120-150 mg/m²/dayを7日間連続投与、7日間休薬を1コースとして最大48コース、再発増悪後はベバシズマブ療法
 - 選択規準: テモゾロミド既治療後の初回再発膠芽腫
除外規準: 活動性の重複がん、全身的治療を要する感染症、血清HBs抗原陽性など
 - 予想される有害事象: 血液毒性(リンパ球減少)、胃腸障害、感染症など

欧米での現状

- 薬事承認: 米国 無、欧州 無*
- * 成人初発膠芽腫・再発退形成性神経膠腫(米国)、成人初発膠芽腫・小児を含む再発悪性神経膠腫(欧州)に対する標準用量(150-200 mg/m²/dayを5日間投与、23日間休薬)は承認あり
- ガイドラインの記載
NCCNガイドラインには再発(膠芽腫)/救済治療のひとつとして「テモゾロミド療法」の記載があり、テモゾロミド療法の参考文献として用量強化テモゾロミド療法の有効性を示唆する論文がある。
本先進医療技術とは異なる方法で、再発膠芽腫に対する標準治療としては確立していない。
- 進行中の臨床試験: 無

国内での現状

- 薬事承認: 本試験の用法・用量では無*
- * 再発膠芽腫に対する標準用量(150-200 mg/m²/dayを5日間連続投与、23日間休薬を1コースとして繰り返す)は承認あり
- ガイドラインの記載: 膠芽腫に対するガイドラインは未公表。
2015年中に公表が計画されている。
- 進行中の臨床試験: 無

日本脳神経外科学会
など、学会からの要望

ガイドライン掲載

医療上の必要性の高い
未承認薬・適応外薬検討会議

公知に至らなければ、その理由に応じ、不十分な点を補うための追加の試験・臨床試験実施を検討

公知申請

薬機法承認申請

【別添 1】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・杏林大学医学部付属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 今後追加予定の協力医療機関

- ・北海道大学病院
- ・中村記念病院
- ・弘前大学医学部附属病院
- ・岩手医科大学附属病院
- ・東北大学病院
- ・山形大学医学部附属病院
- ・筑波大学附属病院
- ・埼玉医科大学国際医療センター
- ・千葉大学医学部附属病院
- ・国立がん研究センター中央病院
- ・日本大学医学部附属板橋病院
- ・慶應義塾大学病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・横浜市立大学附属病院
- ・北里大学病院
- ・新潟大学医歯学総合病院
- ・静岡県立静岡がんセンター
- ・名古屋大学医学部附属病院
- ・藤田保健衛生大学病院
- ・京都大学医学部附属病院
- ・大阪大学医学部附属病院
- ・大阪府立病院機構大阪府立成人病センター
- ・関西医科大学附属枚方病院
- ・神戸大学医学部附属病院
- ・広島大学病院
- ・愛媛大学医学部附属病院
- ・久留米大学病院
- ・九州大学病院

- ・長崎大学病院
- ・熊本大学医学部附属病院
- ・大分大学医学部附属病院
- ・宮崎大学医学部附属病院
- ・鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

【別添2】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症： 初回治療後に再発または増悪した膠芽腫

効能・効果： 初回再発および増悪膠芽腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは麻痺、失語、失行などの脳局所症状の緩和と生存期間の延長。

① 従来の標準治療と当該技術の有効性

再発膠芽腫に対して、従来のニトロソウレアなどのアルキル化剤を中心とした化学療法による治療法では、6か月間無増悪生存割合が8-28%、生存期間中央値が5-8か月（本邦で未承認薬であるロムスチンは7-10か月）、奏効割合が6-10%に過ぎず、また現在本邦でも承認され、標準治療薬と考えられているベバシズマブでは、6か月無増悪生存割合16-50%、生存期間中央値6-10か月に留まっており、治療成績が不十分である。特に、ベバシズマブ療法を行った後の再発では腫瘍の浸潤性が増強し、種々の治療に抵抗性となり、その後の予後が極めて不良とされている。したがってベバシズマブ投与後の再発に対しては効果が期待できる療法が現在存在しない問題点が指摘されている。一方、ベバシズマブの治療効果を増強することを目的に、大腸癌などで使用されるイリノテカンをはじめ様々な抗腫瘍薬や分子標的治療薬との併用療法が欧米での第II相試験で試みられている。しかし、これまでのところ米国でのBRAIN試験でベバシズマブ＋イリノテカン併用療法はベバシズマブ単独療法と差がみられなかったなど、ベバシズマブ療法を凌駕するものはオランダで行われたBELOB試験（第II相ランダム化試験）におけるロムスチン（CCNU）以外にはない。同様に用量強化テモゾロミド療法とのベバシズマブの同時併用も6か月無増悪生存割合7-39%で、上乗せ効果は認められなかった。BELOB試験の報告では、対照群のベバシズマブ単独療法群及びCCNU単独療法群の無増悪生存期間や全生存期間は従来の他の報告より不良であり、一方併用群もBELOB試験では効果があると示唆されているが、従来の報告にあるベバシズマブ単独療法の結果と同様であったことから、CCNUの併用効果は未検証と考えられる。またCCNUは本邦では未承認かつ非販売であり、現時点ではベバシズマブ＋CCNU療法を本邦において使用・検証することは不可能である。

新たな治療法の開発を行う上で、（1）再発膠芽腫に有効性があり、かつ、（2）テモゾロミドに対する耐性の主因であるMGMTの枯渇化効果と、（3）膠芽腫に特徴的な異常な腫瘍血管新生の阻害効果を有し、さらに（4）毒性の少ない抗がん剤を用いることが重要なポイントである。

初発膠芽腫に対する標準治療薬であるテモゾロミドを再発時に用量を強化して使用する用量強化テモゾロミド療法では、再発膠芽腫に対して6か月無増悪生存割合が10-44%、生存期間中央値が5.4-10.6か月とベバシズマブに匹敵する治療効果であったことが欧米から報告されている。

また、テモゾロミドは用量を増加し、投与期間を長期化することでMGMTを枯渇化するのみならず、腫瘍血管新生阻害作用を有することが報告されている。さらに、テモゾ

ロミドは他のアルキル化剤やプラチナ製剤に比し、有害事象が少ないという特長を持つ薬剤であり、用量強化テモゾロミド療法においても、標準用量のテモゾロミド療法と比べ、テモゾロミドに特有なリンパ球減少や倦怠感がやや高頻度で認められた以外、骨髄抑制の頻度の増加は認められていない。

初回再発時に、ベバシズマブ療法を行う前に、用量強化テモゾロミド療法を行うことで初回再発後の生存期間の延長が期待できるとする報告もある（生存期間中央値 13-15 か月）^{3,5)}。従って、再発膠芽腫の予後を改善するためには、ベバシズマブ療法の後ではなく、ベバシズマブ療法の前に用量強化テモゾロミド療法を行い、その後の増悪時にベバシズマブ療法を行う逐次併用の治療法が新規の有望な治療戦略と考えられる。

したがって、用量強化テモゾロミド療法＋再発時ベバシズマブ療法は、上記の（1）～（4）のすべてを満たす **most promising** な治療レジメンであると考えた。

試験治療の実施により再発膠芽腫患者の生存期間、ひいては膠芽腫患者の初発からの生存期間の延長が期待される。

② 申請医療機関等における実績

本試験の試験治療と全く同一の治療レジメンは 3 例の使用実績がある。うち 2 例は用量強化テモゾロミド療法後に再発をきたした後、ベバシズマブ療法を実施した。他の 1 例では用量強化テモゾロミド療法を開始後、現在まで増悪が認められないため、逐次併用のベバシズマブ療法はまだ開始していない。いずれの症例でも用量強化テモゾロミド療法は安全に投与ができ、かつ有効性も認められた（特に 1 例は無増悪生存期間が 21 か月以上、他の 1 例は 9 か月と長期間得られている）。

③ 文献等において示された有効性

再発膠芽腫に対して用量強化テモゾロミド療法を実施した第 II 相試験が欧米から複数報告されている。本療法以外のニトロソウレアなどのアルキル化剤を中心とした臨床試験の結果は、6 か月無増悪生存割合が 8-28%、生存期間中央値が 5-8 か月（本邦で未承認薬であるロムスチンは 7-10 か月）であったのに対し、用量強化テモゾロミド療法では、6 か月無増悪生存割合が 10-44%、生存期間中央値が 5.4-10.6 か月であった^{2-6, 8-14)}。この成績は現在本邦でも再発膠芽腫を含めた悪性神経膠腫に承認されているベバシズマブの再発膠芽腫に対する臨床試験報告での 6 か月無増悪生存割合 16～50%、生存期間中央値 6～10 か月とほぼ同等である。さらに、本試験の対象であるベバシズマブ未治療の再発膠芽腫では、用量強化テモゾロミド療法を先に行い、その後の再発時にベバシズマブを投与する逐次併用療法により生存期間中央値 13-15 か月と良好な結果が報告されている^{3,5)}。本試験の試験治療でも用量強化テモゾロミドの有効性が期待される。

【別添 3】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋（一部修正））

5. 被験者の適格基準及び選定方法

登録の手順

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。

患者登録 JCOG Web Entry System

URL : <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

登録に際しての注意事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1.の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管する。
- ⑥ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号、割付群）を採用する。

ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②年齢（50 歳未満 vs. 50 歳以上）、③KPS（60-80 vs. 90-100）④登録前の維持テモゾロミド療法終了後からの期間（12 週未満 vs. 12 週以上）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

■ 適格基準

- 1) 手術摘出検体または生検検体の永久標本にて、組織学的に膠芽腫（巨細胞膠芽腫、膠肉腫を含む）と診断されている（初発時、再発・増悪時を問わない）。
- 2) 再発・増悪後の手術が行われていない場合：登録前の造影 MRI で以下の①～④のすべてを満たす。
 - ① 造影 MRI がステロイド投与開始日の 5 日以降（投与量が変更されている場合は、変更した日を起算日とする）に行われている。
 - ② 膠芽腫の再発・増悪が確認されている。
 - ③ 急性期/亜急性期の脳出血が認められない（T1/T2 強調画像）。ただし、ヘモジデリンの存在を認める、かつ/または、腫瘍内の点状出血を認めるが無症状の場合は適格とする。

- ④ 測定可能病変（造影病巣の直行する 2 方向の最大径がともに 10 mm 以上の病変）を有する。
- 3) 再発・増悪後の手術が行われている場合：以下の①～④のすべてを満たす。
- ① 再発・増悪時の手術前の造影 MRI にて膠芽腫の再発・増悪が確認されている。
 - ② 手術後 3 日以内（手術日を day 0 として day 1 から day 3 まで）に造影および非造影（T1 強調画像）MRI が行われ、再発腫瘍の術後残存腫瘍量が確認されている。
 - ③ 再手術時の摘出検体の永久標本にて、組織学的に退形成性星細胞腫または膠芽腫の腫瘍が確認されている。
 - ④ 術後 4 日以降、登録前の造影 MRI で以下の i) ～iii) のすべてを満たす。
 - i) ステロイド投与開始日の 5 日以降（投与量が変更されている場合は、変更した日を起算日とする）に行われている。
 - ii) 測定可能病変の有無は問わない。
 - iii) 登録前 MRI で、術後 3 日以内に行われた MRI に比べ脳出血が悪化していない（T1/T2 強調画像でメトヘモグロビンの増加やヘモジデリン量の増加がない）。
- 4) 初発時かつ再発・増悪時に、小脳・脳幹、下垂体、視神経、嗅神経のいずれにも腫瘍を認めない。
- 5) 髄腔内播種、大脳膠腫症のいずれも認めない。
- 6) 初発時（Grade III も含む）の初期治療として、術後（開頭あるいは定位脳手術による生検を含む）テモゾロミドの同時併用化学放射線療法（69 歳以下は 54 Gy 以上、70 歳以上は 30 Gy 以上）が行われた後、維持テモゾロミド療法（標準量）が 2 コース以上行われている。
- 7) 膠芽腫（初発時退形成性星細胞腫を含む）に対する前治療として、テモゾロミド療法（標準量）と手術時のギリアデルの摘出腔留置以外の薬物療法の既往、定位放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフ等）、陽子線治療、中性子捕捉療法のいずれの治療歴もない。
- 8) 登録時、放射線最終照射日から 90 日以上経過している。再手術例では、再手術後 21 日以降、28 日以内である。
- 9) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 10) 登録前 14 日以内の最新の KPS が 60 以上。
- 11) 他のがん種に対して、化学療法、分子標的薬、頭頸部領域の放射線治療いずれの既往もない。
- 12) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。
- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ AST (GOT) $\leq 120 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT (GPT) $\leq 120 \text{ IU/L}$
 - ⑥ PT-INR < 1.5 （ただし、ワルファリン内服中は $1.5 \leq \text{PT-INR} \leq 2.5$ ）
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

⑧ 尿蛋白定性 (－) ～ (＋)

- 13) 試験参加につき患者本人から文書で同意が得られている。ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状により患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

■ 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない。
- 2) 全身的治疗を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤を除く免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 7) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併。
- 8) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）の合併、6 か月以内の心筋梗塞の既往、New York Heart Association (NYHA) クラス II 以上のうっ血性心不全の 1 つ以上を有する。
- 9) コントロール不能（収縮期圧 150 mmHg 以下および拡張期 100 mmHg 以下にコントロールできない）な高血圧を有する、または高血圧クリーゼや高血圧性脳症の合併もしくは既往を有する。
- 10) 症状を有する脳血管障害（くも膜下出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作等）もしくは処置を要する血管障害（静脈/動脈血栓・塞栓症、大動脈瘤等）の合併または登録前 6 か月以内の既往を有する。
- 11) Grade 2 以上の喀血の合併、または登録前 28 日以内の既往を有する。
- 12) 先天性出血素因、血小板・凝固因子不足による凝固異常（予防的抗凝固療法による凝固異常は除く）の合併または登録前 28 日以内の Grade 3 以上の出血（部位は特定しない）の既往を有する。
- 13) 消化管穿孔、瘻孔、腹部膿瘍、コントロール不良な消化性潰瘍の合併、または登録前 6 か月以内の既往を有する。
- 14) 胸部 X 線で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれかまたは複数を合併。
- 15) 登録時に治癒が認められていない高度の創傷または外傷性の骨折を有する。
- 16) CHO (Chinese Hamster Ovary) 由来の薬剤または他の遺伝子組み換えヒト化抗体に対して過敏症の既往を有する。
- 17) 薬物アレルギーによりガドリニウムが使用できない。
- 18) HIV 抗体陽性である。
- 19) HBs 抗原陽性である。

【別添 4】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【主要評価項目（プライマリエンドポイント）】

全生存期間

【副次評価項目（セカンダリエンドポイント）】

無増悪生存期間、6 か月無増悪生存割合、完全奏効割合、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、ベバシズマブ開始後の無増悪生存期間、ベバシズマブ開始後の 6 か月無増悪生存割合、ベバシズマブ開始後の全生存期間

* 標準治療群（A 群：BEV 群）

* 試験治療群（B 群：ddTMZ-BEV 群）

■ 安全性評価項目

A 群・B 群二次治療共通

A 群の治療中および B 群の二次治療（BEV 療法）中は下記 1) ～8) のすべてを各コース day 1（治療開始日）治療薬投与前に評価する。第 2 コース以降は、-3 日以内を許容範囲とする。

- 1) 全身状態：KPS、体重、血圧、脈拍数、体温、ステロイド使用の有無
- 2) 神経所見：JCS、MMT
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液凝固・線溶系：PT-INR
- 5) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 6) 蛋白尿
- 7) 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - ① 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - ② 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - ③ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労
 - ④ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - ⑤ 生殖系および乳房障害：腔瘻
 - ⑥ 代謝および栄養障害：食欲不振
 - ⑦ 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、末梢神経感染※
※末梢神経感染：帯状疱疹など
 - ⑧ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、気管支肺出血
 - ⑨ 心臓障害：心不全
 - ⑩ 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
 - ⑪ 血管障害：血栓塞栓症、高血圧

- ⑫ 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血
- ⑬ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

8) 脳壊死（中枢神経系壊死）

B 群（一次治療：ddTMZ 療法）のみ

B 群の一次治療（ddTMZ 療法）中は下記 1）～6）のすべてを各コース day 1 治療薬投与前に評価する。第 2 コース以降は、許容範囲－3 日以内とする。

B 群の一次治療（ddTMZ 療法）完了後は、下記 1）～6）のすべてを 8 週毎（許容範囲±7 日以内）に評価する。再発・増悪まで継続する。

- 1) 全身状態：KPS、体重、血圧、脈拍数、体温、ステロイド使用の有無
- 2) 神経所見：JCS、MMT
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - ① 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - ② 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - ③ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労
 - ④ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - ⑤ 生殖系および乳房障害：腔瘻
 - ⑥ 代謝および栄養障害：食欲不振
 - ⑦ 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、創傷感染、末梢神経感染※

※末梢神経感染：帯状疱疹など
 - ⑧ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
 - ⑨ 心臓障害：心不全
 - ⑩ 神経系障害：脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
 - ⑪ 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
 - ⑫ 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血
 - ⑬ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- 6) 脳壊死（中枢神経系壊死）

必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難がみられた場合
 - ・ 動脈血液ガス：PaO₂
 - ・ 胸部 X・P（正面）
- 2) 不整脈がみられた場合
 - ・ 安静時 12 誘導心電図

プロトコール治療中止後の安全性評価

1) プロトコール治療中止後 30 日以内の安全性評価

プロトコール治療中止後 30 日以内に①～⑥のすべての検査または評価を少なくとも 1 回行う。

プロトコール治療中止後 30 日以内は有害事象（プロトコール治療との因果関係を問わない）を全て報告すること。

- ① 全身状態：KPS、体重、血圧、体温
- ② 神経所見：JCS、MMT
- ③ 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球 + 分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - ・ 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労
 - ・ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - ・ 生殖系および乳房障害：腔瘻
 - ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
 - ・ 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、末梢神経感染※
※末梢神経感染：帯状疱疹など
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、気管支肺出血
 - ・ 心臓障害：心不全
 - ・ 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
 - ・ 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
 - ・ 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血
- ⑥ 脳壊死

■ 有効性評価項目

A 群・B 群一次治療・B 群二次治療共通

治療開始日を起算日として 8 週毎（許容範囲±7 日）に下記 1) ～4) のすべての評価を行う。
また、測定可能病変を有する場合、下記 1) ～3) の結果を用いて治療開始後 8 週毎に腫瘍縮小効果の判定を行う。

B 群の一次治療（ddTMZ 療法）完了後は、8 週毎（許容範囲±7 日以内）に評価する。再発・増悪まで継続する。

1) 頭部 MRI

頭部 MRI（T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial 像、造影 T1 強調像 axial、

coronal 像：スライス厚 5 mm 以下）を行う。治療前評価と同じ方法、同じ条件で行うこととするが、試験経過中にガドリニウムアレルギーが出現した場合は、造影 T1 強調像の代わりに造影 CT を施行する。腎機能低下によりガドリニウムおよびヨード造影剤が使用できない場合は、単純 MRI 画像（T1 強調像、FLAIR 像または T2 強調像）で評価する。

2) ステロイドの投与量

開始前のベースラインと比較したステロイド投与量について「なし、減量、不変、増量」のいずれかを評価する。

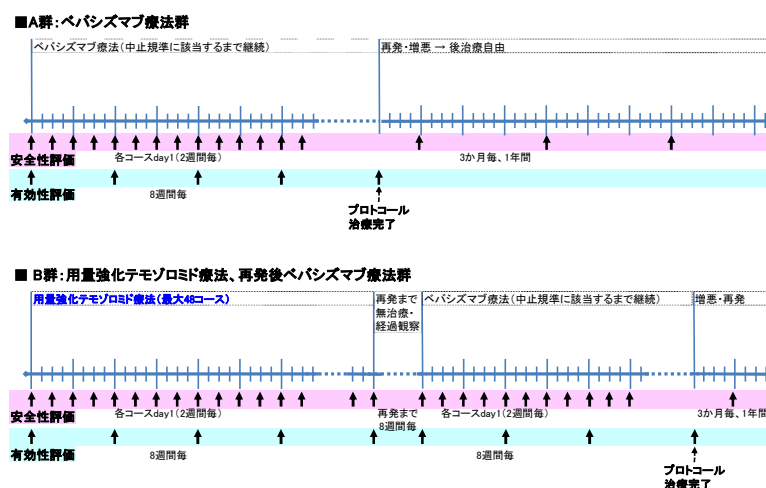
3) 全身状態：KPS

4) 認知機能検査：MMSE

プロトコール治療中止後の有効性評価

A 群はプロトコール治療中に、B 群は二次治療中に増悪/再発となった場合、それ以降の画像検査は規定しない。

* 安全性評価、有効性評価を実施するタイミング



【中間解析の目的と時期】

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 1 回の中間解析を行う。中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で行う。試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う。

原則として中間解析中も登録は停止しない。

なお、試験進捗が予定どおり進んだ場合、12.2 に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、中間解析が登録開始後 2 年時点で行われるとした場合、55 となることが予想される。

【エンドポイントの定義】

エンドポイント	イベント（いずれか早いもの）		打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	あらゆる死亡	-	最終生存確認日
無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	臨床的に増悪がないことが確認された最終日

1) 全生存期間（OS）

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

2) 無増悪生存期間（PFS）

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

3) 6 か月 PFS (6m-PFS)

全登録例を分母とし、登録日を起算日として 6 か月時点での無増悪生存中の患者を分子とした割合を算出する。

4) 完全奏効割合（完全奏効率）

測定可能病変を有する登録例のうち、一次治療の「最良総合効果」が CR である患者の割合を完全奏効割合（CR 割合）とする。B 群の二次治療については、二次治療開始時に測定可能病変を有する全二次治療例のうち、二次治療の「最良総合効果」が CR である患者の割合を求める。

5) 奏効割合（奏効率）

測定可能病変を有する全登録例のうち、一次治療の「最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

B 群の二次治療については、二次治療開始時に測定可能病変を有する全二次治療例のうち、二次治療の「最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を求める。

6) 有害事象（有害反応）発生割合

(1) 一次治療有害事象発生割合

一次治療の一部以上が行われた患者数（全一次治療例）を分母とし、一次治療中の下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を（群別に）求める。

① 末梢血算：白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少

② 血液凝固・線溶系：INR 増加、

③ 血液生化学：血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低アルブミン血症

④ 蛋白尿

⑤ 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）

- ・ 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
- ・ 傷害、中毒および処置合併症：創し開
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱
- ・ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻

- ・ 生殖系および乳房障害：膣瘻
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
- ・ 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、創傷感染、末梢神経感染※
- ※末梢神経感染：带状疱疹など
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、気管支肺出血
- ・ 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
- ・ 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
- ・ 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

⑥ 脳壊死（中枢神経系壊死）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(2) 二次治療有害事象発生割合（B 群のみ）

B 群の二次治療の一部以上が行われた患者数（全 B 群二次治療例）を分母とし、二次治療中の下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を（群別に）求める。

- ① 末梢血算：白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少
- ② 血液凝固・線溶系：INR 増加、
- ③ 血液生化学：血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低アルブミン血症
- ④ 蛋白尿
- ⑤ 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - ・ 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労
 - ・ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - ・ 生殖系および乳房障害：膣瘻
 - ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
 - ・ 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、末梢神経感染※
 - ※末梢神経感染：带状疱疹など
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、気管支肺出血

- ・ 心臓障害：心不全
- ・ 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
- ・ 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
- ・ 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

⑥ 脳壊死（中枢神経系壊死）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

(3) 全治療有害事象発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を（群別に）求める。

- ① 末梢血算：白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少
- ② 血液凝固・線溶系：INR 増加
- ③ 血液生化学：血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低アルブミン血症
- ④ 蛋白尿
- ⑤ 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - ・ 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱
 - ・ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - ・ 生殖系および乳房障害：陰瘻
 - ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
 - ・ 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、末梢神経感染※

※末梢神経感染：帯状疱疹など

⑥ 脳壊死（中枢神経系壊死）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

(4) 遅発性有害事象発生割合

全治療例を分母とし、プロトコル治療完了/中止後 31 日以降に観察された以下の有害事象について、それぞれ CTCAE v4.0-JCOG による最悪の Grade の頻度を（群別に）求める。

- 感染症および寄生虫症：肺感染（ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎のみ）
- 脳壊死

7) 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

(1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

A 群：

全治療例を分母として、6) 有害事象（有害反応）発生割合の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコル治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

B 群（一次治療）：

全一次治療例を分母として、6) 有害事象（有害反応）発生割合の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコル治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

B 群（二次治療）：

全二次治療例を分母として、6) 有害事象（有害反応）発生割合の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコル治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

(2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコル治療との因果関係を問わない。

(3) 治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコル治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される死亡の数を分子とする割合。

8) ベバシズマブ開始後の無増悪生存期間

A 群の全治療例および B 群の全二次治療例を対象とし、ベバシズマブ投与開始日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。イベントや打ち切りについては、「無増悪生存期間」と同じである。

9) ベバシズマブ開始後の 6 か月無増悪生存割合（B 群のみ）

A 群の全治療例および B 群の全二次治療例を分母とし、ベバシズマブ投与開始日を起算日として 6 か月時点での無増悪生存中の患者を分子とした割合を算出する。

10) ベバシズマブ開始後の全生存期間

A 群の全治療例および B 群の全二次治療例を対象とし、ベバシズマブ投与開始日を起算日

とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。打ち切りについては「全生存期間」と同じである。

【別添 5】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：4 年、追跡期間：登録終了後 2 年、解析期間：1 年

予定症例数：標準治療群（A 群：ベバシズマブ療法）105 例と試験治療群（B 群：用量強化テモゾロミド療法、再発後ベバシズマブ療法）105 例をあわせた臨床試験に登録される全 210 例

既実績のある症例数：3 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	再発膠芽腫		死亡	2012 年 8 月 8 日初発膠芽腫に対し手術施行。術後放射線併用 TMZ 療法・維持 TMZ 療法施行後再発。再手術後（ギリアデル使用） 2013 年 4 月 15 日 ddTMZ 療法を開始。 計 6 コースを施行したが、腫瘍再増悪により中止。 その後定位放射線治療を施行後、2013 年 7 月 30 日より BEV 療法を開始（計 5 コース施行）。その後再発し死亡（腫瘍死）。 初回再発後 3 か月無増悪、8.5 か月生存。
年齢 53 歳 性別 ☒ 男・女		ddTMZ 療法中は入院期間なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 2	再発膠芽腫		生存	2012 年 1 月 4 日初発膠芽腫に対し手術施行。術後放射線併用療法開始 (ddTMZ 療法開始後無増悪生存) TMZ+インターフェロンβ併用療法・維持 TMZ+インターフェロンβ併用療法施行後再発。 2013 年 9 月 27 日 ddTMZ 療法を開始。 2015 年 6 月 29 日現在、41 コースを施行中。 ddTMZ 療法開始後 21 か月が経過しているが、重篤な有害事象を認めず、日常生活動作に問題はない (21 か月無増悪生存中)。
年齢 54 歳 性別 ☒ 男・女		入院期間なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

整理番号 3	再発膠芽腫		死亡	2013 年 7 月 24 日初発膠芽腫に対し手術施行。術後放射線併用 TMZ 療法・維持 TMZ 療法施行後再発。
年齢 64 歳 性別 ☐ 男・女		ddTMZ 療法中は 入院期間なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日		2014 年 3 月 22 日 ddTMZ 療法を開始。 2014 年 12 月 10 日に再発が確認された（初回再発後 9 か月無増悪）が無症状のため、治療継続したが、2014 年 12 月 27 日に 20 コース目を施行後増悪中止とした。2015 年 1 月 17 日から BEV 療法を開始（計 6 コース施行）。その後再増悪し死亡（腫瘍死）。 初回再発後 9 か月無増悪、14 か月生存。

他 0 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

他 0 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験は、初回再発および増悪膠芽腫に対して、用量強化テモゾロミド（ddTMZ）療法の再発後にベバシズマブ（BEV）投与を行う逐次併用療法（ddTMZ-BEV 逐次併用療法）の全生存期間における優越性を標準治療である BEV 療法とのランダム化第 III 相比較試験にて検証する。

A 群（BEV 療法）の生存期間中央値を 8 か月と仮定し、B 群（ddTMZ-BEV 逐次併用療法）のそれが 3 か月上回るかどうか（HR=0.73）を検出する優越性試験デザインとした場合、登録 4 年、追跡 2 年、 $\alpha=5\%$ （片側）、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 98 例、両群計 196 例（必要イベント数 185）となる。なお、標準治療群の生存期間中央値に想定から乖離があった場合、同じハザード比を検出するための必要解析対象数（必要イベント数）は下表のようになる。

両群の生存期間中央値と検出力に対応する必要解析対象数

生存期間中央値 A 群 vs B 群	検出力			
	65%	70%	75%	80%
7 か月 vs. 9.6 か月	170 (162)	194 (185)	220 (212)	254 (243)
8 か月 vs. 11.0 か月	172 (162)	196 (185)	224 (212)	258 (243)
9 か月 vs. 12.4 か月	176 (162)	200 (185)	228 (212)	262 (244)

※ () 内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群 105 例、両群計 210 例

登録期間：4 年、追跡期間：登録終了後 2 年、解析期間：1 年

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

【別添 6】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の治療計画（申請書類より抜粋（一部修正））

6. 治療計画

- 1) 登録とランダム割付を行う。
- 2) A 群〔標準治療群：BEV 療法群（以下 BEV 群）〕
ベバシズマブ 10 mg/kg を day 1 に静注、2 週間毎に繰り返す。
この 2 週間を 1 コースとし、中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する。
プロトコル治療中止後の後治療は規定しないが、A 群では、再発後用量強化テモゾロミド療法へのクロスオーバーは許容しない。
- 3) B 群〔試験治療群：ddTMZ-BEV 逐次併用療法群（以下 ddTMZ-BEV 群）〕
一次治療として、テモゾロミド（120 mg/m²）を 1 日 1 回 7 日間連日服用後 7 日間休薬する。2 週間毎に繰り返す。この 2 週間を 1 コースとし、48 コースまで行う。3 コース目に増量規準を満たした場合 150 mg/m²/day に増量する。
48 コース終了後は再発・増悪を認めるまで無治療で経過観察する。
再発・増悪時は二次治療として、ベバシズマブ 10 mg/kg を day 1 に静注、2 週間毎に繰り返す。この 2 週間で 1 コースとし、中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する。

【別添 7】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：	
先進医療の名称：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法	
適応症：初回治療後に再発または増悪した膠芽腫	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ 要（脳神経外科、脳脊髄腫瘍科または相当の科）・不要
資格	☒ 要（日本脳神経外科学会専門医、あるいは日本がん治療認定医機構がん治療認定医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ 要（脳神経外科、脳脊髄腫瘍科または相当の科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ 要・不要 具体的内容：日本脳神経外科学会専門医 1 名以上、かつ、 日本がん治療認定医機構がん治療認定医 1 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ 要・不要 具体的内容：内科医師が 1 名以上必要
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ 要（薬剤師、診療放射線技師）・不要
病床数	☒ 要（100 床以上）・不要
看護配置	☒ 要（10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ 要（診療科問わず医師 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☒ 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 か月に 1 回以上、必要時の随時開催体制有
医療安全管理委員会の設置	☒ 要・不要

医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ 不要
その他（上記以外の要件、例； 遺伝カウンセリングの実施体 制が必要 等）	なし
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	なし

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

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

評価者 構成員： 山口 俊晴 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 今回は現在使用されている凍結羊膜による治療成績に対する非劣性と安全性を検証するものである。保険導入のためには凍結羊膜との比較試験などが必要である。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的
再建（整理番号B049）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

富山大学附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建
適応症等：難治性眼表面疾患患者（再発翼状片）
内容： （先進性） これまで自家結膜で対応できない症例に対し利用されてきた凍結保存羊膜（K-260-2：羊膜移植術）に代わり、真空・遠赤外線・マイクロウェーブを組み合わせた新規乾燥法（特許取得）により作製したハイパードライヒト乾燥羊膜（HD羊膜）を利用する点が特徴である。HD羊膜は、羊膜がもつ抗炎症効果や上皮細胞伸展促進効果を保持しており、しかもγ線滅菌処理により感染リスクを著しく軽減した安全な材料である。機能保持のために-80℃という特別な冷凍保存が必要ないため、毒性を示す保存液のDMSOや高額な低温冷凍装置を使用する必要がない。HD羊膜は常温で乾燥状態を維持していることから術場で術野に応じた裁断が可能な為に複雑な形状にも対応可能で、手術時間の短縮が望めるなど、きわめて先進的な材料である。 （概要） 翼状片は結膜の下 Tenon 嚢の線維芽細胞が異常増殖し、角膜に侵入したために起こる疾患であり、重篤になると不正乱視、矯正視力低下を引き起こす。高齢者、紫外線暴露の多い労働従事者に多く発症するが、原因は明確でなく、予防し難い疾患である。悪性ではなく進行も遅いが、若年において発症した場合には、再発する可能性がきわめて高く、再発例では外見だけでなく眼運動の制限をとまなうなど患者のQOLを著しく低下させる可能性が高い。 本法では、従来利用されていた自己結膜や凍結保存羊膜に代わり、切除した再発翼状片の部位にHD羊膜を添付し、Tenon嚢からの再度の結合組織伸展を抑制する。すなわち、再発翼状片基部の結膜、Tenon嚢を剥離し、強膜を露出した後、翼状片を切除する。切除部を0.04%マイトマイシンで処理後、翼状片切除後に露出した強膜上に切除面に相応の

形状に成形したHD羊膜を添付する。この際に強膜面を羊膜間質面、結膜面を羊膜上皮面と接着するように装着する。HD羊膜は剥離結膜上皮内に収まるように装着する。

なお、翼状片切除部位の形状に合わせたHD羊膜を添付する点、HD羊膜の上皮面、間質面を考慮して添付することで結合組織の再伸展を抑制する処置を施行可能である。

(効果)

- 1) 術後早期から角膜および結膜上皮欠損の修復が期待できる。
- 2) 術後炎症を軽減させ翼状片再発のリスクを大幅に軽減させることができる。
- 3) 結膜上皮とTenon嚢の癒着を剥離し、その部位にHD羊膜を装着することにより、結膜嚢短縮や外眼筋との癒着を防止でき、術後の眼球運動障害を回避できる。

(先進医療にかかる費用)

本治療に要する総費用は、359,076円で、そのうち、先進医療に係る費用は、251,336円である。先進医療にかかる費用は、患者負担として請求する。

申請医療機関	富山大学附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年8月21日（金） 16:00～18:20

(第32回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

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

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第32回先進医療技術審査部会 資料1-6、1-7 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B049に対する第32回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B049)

評価委員 主担当：上村
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術委員：木下

先進医療の名称	難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建
申請医療機関の名称	国立大学法人 富山大学附属病院
医療技術の概要	翼状片は結膜の下 Tenon 嚢の線維芽細胞が異常増殖し、角膜に侵入したために起こる疾患であり、重篤になると不正乱視、矯正視力低下を引き起こす。高齢者、紫外線暴露の多い労働従事者に多く発症するが、原因は明確でなく、予防し難い疾患である。悪性ではなく進行も遅いが、若年において発症した場合には、再発する可能性がきわめて高く、再発例では外見だけでなく眼運動の制限をとまなうなど患者の QOL を著しく低下させる可能性が高い。 本法では、従来利用されていた自己結膜や凍結保存羊膜に代わり、切除した再発翼状片の部位に HD 羊膜を添付し、Tenon 嚢からの再度の結合組織伸展を抑制する。すなわち、再発翼状片基部の結膜、Tenon 嚢を剥離し、強膜を露出した後、翼状片を切除する。切除部を 0.04% マイトマイシンで処理後、翼状片切除後に露出した強膜上に切除面に相応の形状に成形した HD 羊膜を添付する。この際に強膜面を羊膜間質面、結膜面を羊膜上皮面と接着するように装着する。HD 羊膜は剥離結膜上皮内に収まるように装着する。 有効性主要評価項目は、「48 週時の再発の有無」とする。なお、再発の有無は「細隙灯顕微鏡検査の項目⑤再発の有無」評価にて「3.角膜輪部に侵入」を「再発あり」と定義する。安全性主要評価項目は、48 週目までの各種検査値異常を含む有害事象の有無（頻度）及びその程度とする。 副次評価項目は、少数視力（少数視力表による検査参照）、眼圧（眼圧測定参照）、各観察項目のデータの点数化（細隙灯顕微鏡検査及び前眼部 OCT 検査参照）、翼状片組織の伸長速度（前眼部 OCT により計測し算出）、眼底検査結果（眼底検査）。 予定試験期間は 2 年、予定症例数は 20 例である。

【実施体制の評価】 評価者：上村

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

本試験の実施は、以下の点に留意した上で、可能だと考えている。

1) この先進医療のポジショニングおよび戦略について

本提案は主として再発性、あるいは重度の翼状片を対象とした外科治療の際に HD 羊膜を使用することで、凍結羊膜よりも感染性という面からより安全であり、かつ、すくなくとも「同等な」有効性を確率しようという提案である。しかしながら、統計学的には、ヒストリカルデータから「非劣性」をおおかまに推定するためのデザインであり、本試験を実施しても「同等性」は担保できないことを留意されたい。すなわち、今回、研究者が提案している 20 名の患者を対象とした単アーム試験では、有効性や安全性について探索的なレベルで推定することは可能であるが、有効性についての「検証」は、本試験とは別に考える必要がある。（注：指摘事項への回答の中で、研究チームの理解を確認済み。）

2) HD 羊膜の製造方法、品質管理について

この先進医療を成功させるには、品質が保証された HD 羊膜を確実に製造するための過程（プロセス）を確立することが、非常に重要なポイントであると考え。しがたって、具体的なレベルで詳細な製造方法、品質管理の方法について、方法論はもちろんであるが、その管理体制についても規定しておくべきである。すでに標準作業手順書が整備されているようなので、プロトコール内で、そのような作業手順が別途存在していることを示し、製造方法や品質管理についての詳細については標準作業手順書を参照するように記載しておくことを推奨する。（注：指摘事項への回答の中で、対応中であることを確認済みであり、HyperDry の設定条件、ガンマ線滅菌の条件、保存条件などについても追記するとの事であった。）

<品質規格について>

現時点で、品質規格が定まっていないことは、今回の試験の実施を妨げるものではないが、HD 化や、ガンマ線の照射、などにより羊膜の蛋白質が変成する可能性、また変成があるとすればどの程度の変成まで許容可能なのか、その評価基準と評価

方法については、今後あらためて議論する必要があると考える。

〈HD 羊膜の安定性〉

製品の安定性は、臨床で使用する際の使用期限の設定に関して非常に重要な情報である。しかしながら本研究で提案されている製造方法で産出された HD 羊膜の安定性については、どのような評価がなされたのか情報に乏しい。使用期限の設定根拠については、経験的根拠以外の合理的根拠は示されなかった。使用期限の設定については、すくなくとも安定性に関する科学的なデータに基づいた議論が必要である。プロトコールの中では、「作製された HD 羊膜は、試験に使用されるまで 4℃の冷蔵庫で保管する。なお、HD 羊膜の使用期限は調整から 3 年間とする。」とあるが、試験が開始される前に、最低限の安定性を保証することは必要だと考える。臨床試験を実施しながら安定性データを 延長していくことで、臨床試験での使用期限についても順次延長していくような方法も可能なので考慮願いたい。

〈HD 羊膜の無菌性等の保証〉

ドナー側の感染症については、詳細な検討がなされるようであり、現時点で想定される既知の病原体に対するスクリーニングについては問題ない。さらに、本提案では γ 線による滅菌操作がはいるので、HD 羊膜を介した感染のリスクは極めて低いものと評価できるものの、完成した HD 羊膜の無菌性やエンドトキシンの混入が無いこと等については別途担保することを考慮願いたい。

〈製法変更の可能性について〉

本研究においては、少数の患者を対象とした研究であるので、HD 羊膜の製造場所は限定されるものと理解している。今後、検証的な試験を開始する際に複数の研究施設に技術移管がおこるのかについては不明であるが、仮にそうであれば、ある程度のスケールアップが必要となり、調整のプロセスの変更などが起こりうることも、研究チームの中で理解しておいたほうがよい。その際に、仮に、調整方法の変更、修正などにより、製品の規格にずれが出ていないかを評価する基準が必要となってくる。仮に、規格に大幅なずれが生じた場合には、本試験の結果を外挿できなくなる可能性があることを留意しておくべきである。

3) 非臨床試験（特に安全性）

研究チームから、眼粘膜刺激試験、細胞毒性試験、包埋試験については実施済みであると説明があった。今回の試験を開始を妨げるような結果は出でならず、今後は、①感作試験、②亜急性全身毒性試験、③遺伝毒性試験等の実施について検討中であるとのことである。検証的試験の開始前、承認前までに必要となってくる非臨床試験の充足性については別途議論が必要であろう。

4) 実施計画書

主要評価項目については、事前の指摘事項に関する議論の中で「施術後48週時の再発の有無」よりも、「施術後52週時の再発の有無」とし、±4週程度の評価許容範囲を設けることが再提案されており、問題ないとする。

統計的な仮説とその検証方法については、非劣性マージンの妥当性と、検出力について、提案されている目標症例数で良いのか、技術審査部会において再度確認したいと考えている。

〈選択基準〉

研究チームによれば、「再発翼状片」を定義する上で、過去の術式を正確に把握することは困難とのことであり、今回の試験においては、過去の術式は問わないことで合意可能だと考えている。当初の提案では、外来患者のみを対象としていたが、例えば他科に入院中の患者などについては必ずしも除外する必要はないという議論もあり、指摘事項への回答の中で、外来患者に限定しないことで合意可能だと考えている。

5) 同意書説明文書（ドナー用）

モニタリングや監査の対象となりえることは記載されたほうがよい。（研究チームの対応済み）

【実施体制の評価】 評価者：木下

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		
凍結羊膜を用いた羊膜移植が保険収載されており、ハイパードライ羊膜が対感染症対策を考慮した安全性に勝る方法であるとの考えを持つのは納得できる。ただし、有効性評価の観点からは、凍結羊膜と乾燥羊膜にはさまざまな相違点があり、少なくとも double arm による評価が必要と思われる。以下のコメントを記す。		
1. 帝王切開は予定帝王切開の妊婦とすること。		
2. ワンアームで historic data とのあいだで評価するということで有効性を評価することは困難であると考えられ、今回の検討は主として安全性試験と位置づけていると思われる。		

3. 手術においてマトマイシ塗布を同時に施行するようであるが、ハイパードライ羊膜による再発阻止効果を評価するには不適切と思われる。これを施行するのであれば、羊膜単独治療、マトマイシ併用羊膜移植、そしてマトマイシ単独治療を比較する必要があり、本先進医療B申請が、最終的な臨床試験への安全性試験という位置づけにしかかなりえないと思われる。

【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	☒ 適	・ ☐ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ ☐ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書にはいくつか不備があったが、適切に修正された。レシピエント側補償内容は限定的だがやむを得ないと判断する。ドナー側、レシピエント側双方について、相談等の対応もなされている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：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。） [1] 同時対照ではないとはいえ既存の凍結保存羊膜の成績を対照として比較を行うのであれば、凍結保存羊膜を用いることが一般的でない患者が今回の臨床試験の		

対象に含められることは不適切である。少なくとも現時点で提出されている資料からは初発例を対象とすることの合理的根拠は提示されておらず、かつ、臨床試験の設定も初発例を含めることを正当化できるようなものになっていない。初発例を含めるのであれば、まず、初発例に対して現在日常診療下で行われている治療及びその治療成績や診療上のデメリットを明確にした上で、HD羊膜がその治療と比較してどのような部分でメリットを提示し得るのかを整理する必要がある。これ無しには、試験を優越性試験として組むか非劣性試験として組むかの議論すら不可能である。初発例の扱いについては、事前の照会に対する回答の中で対象から外す旨の回答がなされたため、上記6、8については適と判断した。

[2] 本試験で示そうとしていることが曖昧である。再発例に対して、HD羊膜が凍結保存羊膜と同程度の有効性を示すのであれば安全性の面でのメリットがあるために十分臨床上の意義を有すると考えられるのであれば、少なくとも凍結保存羊膜に対して一定以上劣らないこと（非劣性）が示されれば良いということになる。事前の照会に対する回答からは申請者はこのように考えているようであるが、一方で、現在の設定では、「一定以上劣らない」と考える閾値の設定根拠が曖昧である（大きすぎるように思われる）。仮に事前に設定した基準を満たしたとしても、その結果は、HD羊膜の凍結保存羊膜に対する非劣性が示されたというよりも、HD羊膜が凍結保存羊膜に著しく劣ることはなさそうであるという解釈になるものと考ええる。本試験はまだ開発の初期の段階の試験であることから、現時点では著しく有効性が低い場合には開発を中止する・そうでない場合には今回の試験結果も踏まえて検証的な試験を組むという考えで開発戦略が練られているのであれば、本試験の実施を否定するものではない。

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。）

[1] 試験実施計画書「17. 統計解析方法」のセクションに具体的な統計解析方法と解析対象集団、検定をするのであれば閾値と有意水準、以上の各事項を設定した理由、本臨床試験のプライマリエンドポイントに対してどのような結果が得られたらどのような判断を下すのかを記すことを事前の照会で求めたが、これに対して回答されていない。試験実施計画書の修正が必要。

[2] 「27.3 試験試料の使用記録について」に関わる規定は、個人情報取り扱いという観点で「23.3症例報告書の確認及び回収」の規定と矛盾する（単施設で実施する場合には現在の規定でも矛盾なく運用可能であるが、多施設共同臨床試験として実施する場合にはこれができない）。事前の照会に対する回答をもってしてもこの問題は解決していないので、修正が必要。

[3] 「22. 試験実施計画書の改訂」について、本試験は多施設共同臨床試験として実施されるが、施設毎に試験実施計画書の改訂が行われるのは不適切である。現行の規定の実施責任医師が改訂を行うとの規定は改めることが必要。

[4] 「17.4 中間解析」の規定にはセクション内で齟齬があるので修正が必要。

[5] 「16.2 症例数の設定根拠」にはこの設定での検出力を添えておく方がよい(検出力は低い)。

【1～16の総評】(主担当構成員が記載)

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	2 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。)				
主な実施条件				
- 本試験を探索的な試験であると位置づけて実施すること。 - 標準作業手順書に HyperDry の設定条件、ガンマ線滅菌の条件、保存条件を追記し、試験実施計画書で引用すること。 - 最低限の製品の安定性を確認した上で、使用期限を設定すること。 - 帝王切開は予定帝王切開の妊婦とすること。 - 初発例を対象疾患から外す事。 - 試験実施計画書「17. 統計解析方法」のセクションに具体的な統計解析方法と解析対象集団、検定をするのであれば閾値と有意水準、以上の各事項を設定した理由、本臨床試験のプライマリエンドポイントに対してどのような結果が得られたらどのような判断を下すのかを記すこと。その上で、適切な検出力を確保できるような目標症例数を設定すること。 - 試験に係る記録の取扱いと個人情報保護の観点から、本試験を多施設共同臨床試験として実施しても矛盾が生じないように試験実施計画書を整備すること。				
その他、事前指摘項目への回答で提案された修正を反映させること				

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。）

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

2015 年 7 月 21 日

所属・氏名 富山大学附属病院再生医療チーム岡部素典

1. ドナーの選定要件は特にないと理解してよいでしょうか（最終的に使うか使わないかは検査結果次第だとしても）。また、代諾で羊膜の提供を受けることはあり得るのでしょうか（説明文書には代諾者という文言があります）。

【回答】

基本的に「羊膜取扱いガイドライン（2014）」の基準に従います。具体的には以下のような場合には採取いたしません。

- 1) 多胎妊娠
- 2) 羊水検査が実施の場合において染色体異常が認められる
- 3) 輸血(同種血)、臓器移植や組織移植
- 4) 羊膜の感染危険性のある患者(クラミジア、淋菌感染)
- 5) ヒト胎盤エキス(プラセンタ)注射剤の使用
- 6) 結核菌等の細菌感染症
- 7) 敗血症及びその疑いあるいは全身性感染症
- 8) 悪性腫瘍ならびに白血病、悪性リンパ腫などの血液腫瘍
- 9) 重篤な代謝・内分泌疾患、血液疾患や膠原病などの自己免疫疾患
- 10) パルボウイルス B19 感染症の疑い
- 11) 西(ウエスト)ナイルウイルス感染症の疑い
- 12) 新型肺炎 SARS(重症急性呼吸器症候群)感染症の疑い

また、代諾で提供を受けることがないので、文言を削除いたしました。

2. 同意説明文書 p.6 9. 先進医療Bとして認められているというのは、現段階ではA①（眼科）のみではないでしょうか。もしそうでしたら、その旨の記述を追加して下さい。（なお、こまかいことですが、ここだけ番号が丸数字ですので記載を揃えて下さい。）

【回答】

『※「難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」が先進医療Bとして認可されています。』を加え、P.2およびP.3にも同様の説明を追加いたしました。
また、丸数字を直し、記載を揃えました。

3. レシピエント用ICには金銭負担の説明をして下さい。
(本試験に参加する場合としない場合との金額をそれぞれ)

【回答】

本試験に参加する場合：280,000円の患者負担がある。
参加しない場合：27,000円の患者負担がある。
の情報を追加いたしました。

4. 同意説明文書 p.3 3. 補償については、実施届出書によれば、医薬品副作用救済制度1級あるいは2級に該当する場合のみなされることですが、
そうであれば、ICでもその旨説明して下さい。

【回答】

説明を追加いたしました。

5. 同意説明文書 p.8 9. 「医師の管理下におかれます」は表現を見直して下さい。

【回答】

表現を見直し、「医療スタッフがお世話をいたします。」に変更いたしました。

以 上

先進医療審査の指摘事項（上村構成員）に対する回答 2

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

2015 年 7 月 31 日

所属・氏名 富山大学附属病院再生医療チーム岡部素典

1. 本先進医療のポジショニングおよび戦略について

1) 要約すると、本提案は主として再発性、あるいは重度の翼状片を対象とした外科治療の際に HD 羊膜を使用することで、凍結羊膜よりも感染性という面からより安全であり、かつ、すくなくとも同等な（より正確には、非劣性の）有効性を確保できるという新しい治療コンセプトである、ということが良いのでしょうか？

2)（よりハードルは高くなるかもしれませんが）凍結羊膜、あるいは他の治療法と比較してより優れた有効性を示すことは必要無いのでしょうか？

3) いずれにしても、今回、ご提案されている 20 名の患者さんを対象とした単アームでの試験のゴールは、有効性や安全性についての“探索的な推定”（＝すなわち、有効性に関しての“検証”は別に考える必要が有る）と理解していますが、その理解でよろしいのでしょうか？

4) これから実臨床での普及をめざすのであれば、有効性や安全性については、より検証的なレベルで標準治療等と比較する必要があると思うのですが、研究グループのお考えをお示してください。

【回答】

- 1) おっしゃる通りで、「非劣性の有効性を確保できるという新しい治療コンセプト」です。
- 2) 薬事戦略を考えた時に、PMDA が“優位性”を要求してくるのか、“非劣性”を要求してくるのかは分かりません。今回までの PMDA の対面助言から、“非劣性でよいという立場”であろうと理解しております。
- 3) 薬事戦略について PMDA の対面助言をいただいておりますが、戦略からすると本試験の立場は“探索的試験”となります。従って、“検証試験”を考えねばなりませんが、本試験の結果が検証試験のプロトコルを決める際に重要

なファクターとなるようです。凍結羊膜をコントロールにするかどうかも本試験の結果によるところが大きいようです。

- 4) 広く一般に普及させるためには、治験（検証治験）をせねばならないと考えております。ただし、その際に“単アームでよいのかダブルアームなのか？”“優位性を示すべきなのか非劣性を示すのでよいのか？”ということをも PMDA から助言いただくための（判断に足るだけの）臨床データが現段階では不足しております。

本試験は“探索的”な立場になってしまいますが、薬事戦略上、大変重要で必要なステップとご理解いただけませんか？

2. HD 羊膜の製造方法、品質管理について

この先進医療を成功させるには、品質が保証された HD 羊膜を確実に製造するための過程（プロセス）を確立することが、非常に重要なポイントであると考えます。したがって、具体的なレベルで詳細な製造方法、品質管理の方法について、方法論はもちろんですが、その管理体制についても規定しておくべきだと思います。すでに標準作業手順書が整備されておりますので、すでにプロトコル内でも、そのような作業手順が別途存在していること、また作業の詳細については標準作業手順書を参照するように記載しておかれたほうがよろしいかとおもいます。そのうえで、下記の項目についてお尋ねします。

<品質規格について>

HD 化や、ガンマ線の照射、などにより羊膜の蛋白質が変性する可能性があるかと理解しているのですが、間違いないでしょうか？またもしそうであれば、どの程度の変性まで許容可能とお考えでしょうか？

評価基準とその評価方法について、ご教示ください。

<HD 羊膜の安定性>

臨床で使用する際の、使用期限の設定に関して非常に重要な情報だと考えます。現在考えておられる製造方法で産出された HD 羊膜の安定性について、これまで、どのような評価をされたのか、お示しください。

<HD 羊膜の無菌性等の保証>

感染症については、詳細な検討がなされるようですが、完成した HD 羊膜の無菌性や、エンドトキシンの混入が無いこと等については、どのように担保されるのでしょうか？

＜製法変更の可能性について＞

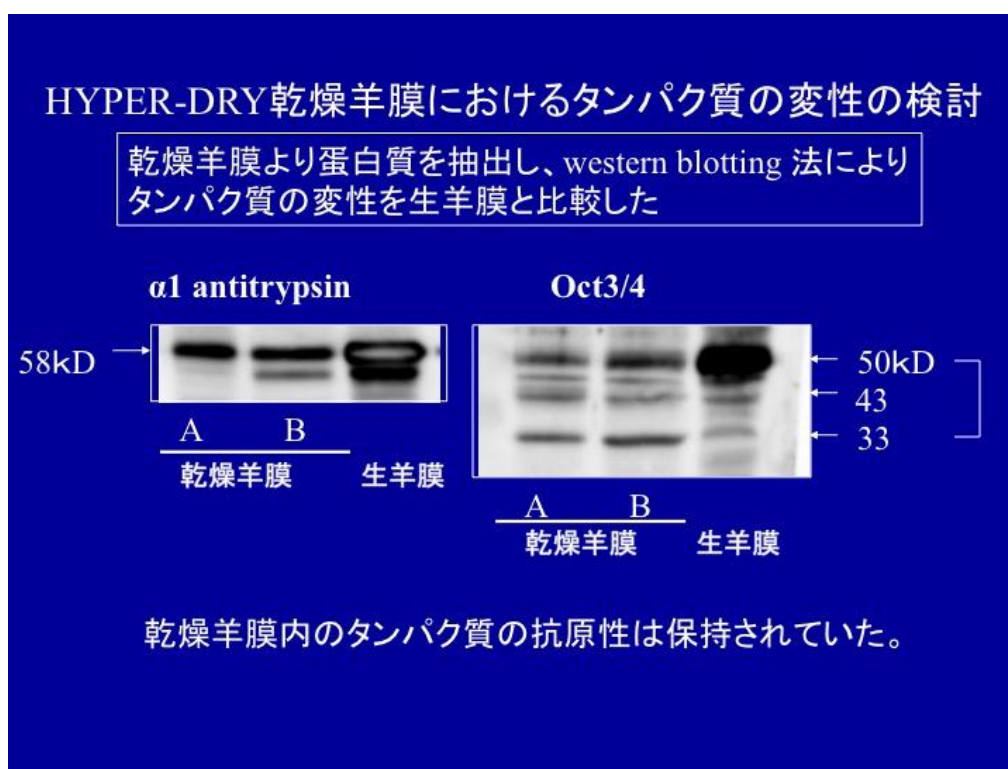
今後ある程度のスケールアップは必須かと考えられます。これからの開発の段階で製法が変更される可能性はいかがでしょうか？またその場合の本研究の成果の位置づけについてはどうお考えでしょうか？

【回答】

・ プロトコル内に SOP を参照するよう追加致しました。

＜品質規格について＞

HD 化によるタンパクの変性は WesternBlot で評価したところ、それほど変化していないこと、引張り試験でも大きく変化しないことから、大きなダメージは受けてないと考えております（図1）。



※ WesternBlot で $\alpha 1$ antitrypsin と Oct3/4 タンパクを検出しました。生羊膜と同様にその存在が確認できました。

γ 線滅菌（25KGy）においては、引張り試験において強度が下がるため、線維タンパクがダメージを受けていることが予想できます（図2）。しかしながら、少なくとも現状での照射線量での変性は、他科を含めた臨床結果からしても、問題ないものと考えております。

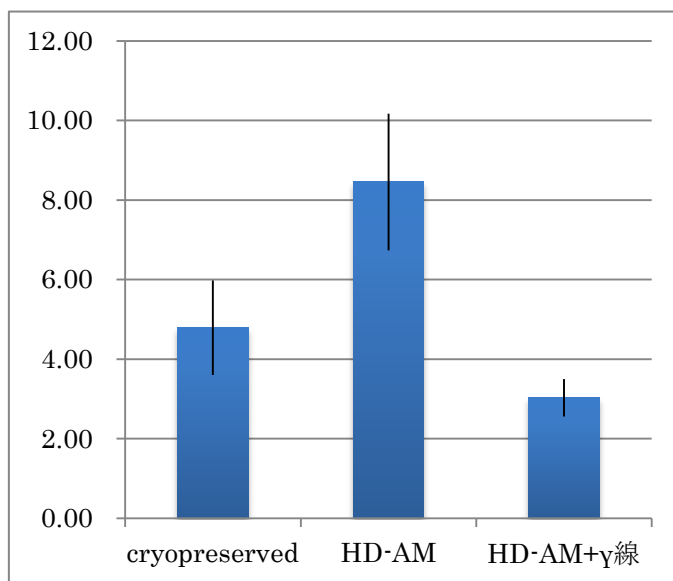


図 2

※ 凍結保存羊膜、HD-AMとHD-AMに γ 線を照射したものを引張り試験しました。
 γ 線を照射することにより、HD-AMの強度が減少しました。

＜HD 羊膜の安定性＞

他科での使用実績などをもとに眼科でも使用してきました。薬事に対応するような評価はこれまで行っておりません。今後 PMDA の助言をもとに安定性試験を計画しています。

＜HD 羊膜の無菌性等の保証＞

HD-AM の無菌試験を行い、 γ 線滅菌処理後の羊膜には細菌汚染がありませんでした。今回、羊膜取り扱いガイドライン 2014 にあわせるため、作成後 1 か月後に検査を行い、薬事に向けてのバリデーションの基礎データを得る予定です。

エンドトキシンに関するデータはありませんので、上記同様に薬事に向けてのバリデーションの基礎データを得る予定です。

＜製法変更の可能性について＞

患者から得られる羊膜は、その時々でまちまちとなります。胎盤からちぎれて少ない場合やほぼ全てが得られる場合、その中間ぐらいがあります。最も多い時、すなわちほぼ全てが得られた場合でも、経験的に 1 回の HD 乾燥で処理が可能です。

また、1 人の患者からの羊膜を 1 回の乾燥処理にかけ、1 つのロットとして管理致しますので、2 人分を 1 回の乾燥にかけるようなスケールアップは考えておりません。もちろん、多少の条件変更は否定できませんが、本試験での製法が大きく変わることはないと考えます。

3. 非臨床試験（特に安全性）について

1) 一次刺激試験、感作性試験、眼粘膜刺激性試験、などの非臨床での安全性評価の必要性について、これまでどのような議論がなされてきたのか、ご教示ください。

2) 今回は、非臨床の安全性試験は実施せずに、臨床応用されるということでもよろしいでしょうか？もしそうであれば、今後、非臨床試験は一切不要と考えておられるのか、あるいはある時点で必要と考えておられるのか、必要であればどのような非臨床試験が必要なのか、ご教示ください。

【回答】

1) 海外での乾燥用膜の製品化などから安全性は担保できていると考えていました。しかしながら、PMDA と事前相談をするうちに必要であろうと考えようになりました。眼科領域における粘膜部に使用するので、眼粘膜刺激試験を行い（表1）、その刺激がないことを確認致しました。また、細胞毒性試験において陰性で（図3）、包埋試験で問題ないことも確認致しました。

Table 5

Classification of HD-AM, Glu HD-AM and PVLA solution without aciclovir (solvent of PVLA)

hr	HD-AM(n=2)	Glu HD-AM(n=1)	solvent of PVLA(n=2)
Before instillation	0	0	0
0.5	0	-	0
1	0	0	0
1.5	0	-	0
2	0	-	0
4	0	-	0
24	0	0	0
48	0	0	0
72	0	0	0

表 1

Draize 法及び KAY&CARANDRA の眼刺激評価基準により評価しました。スコア=0 は刺激性が全く認められないことを示します。

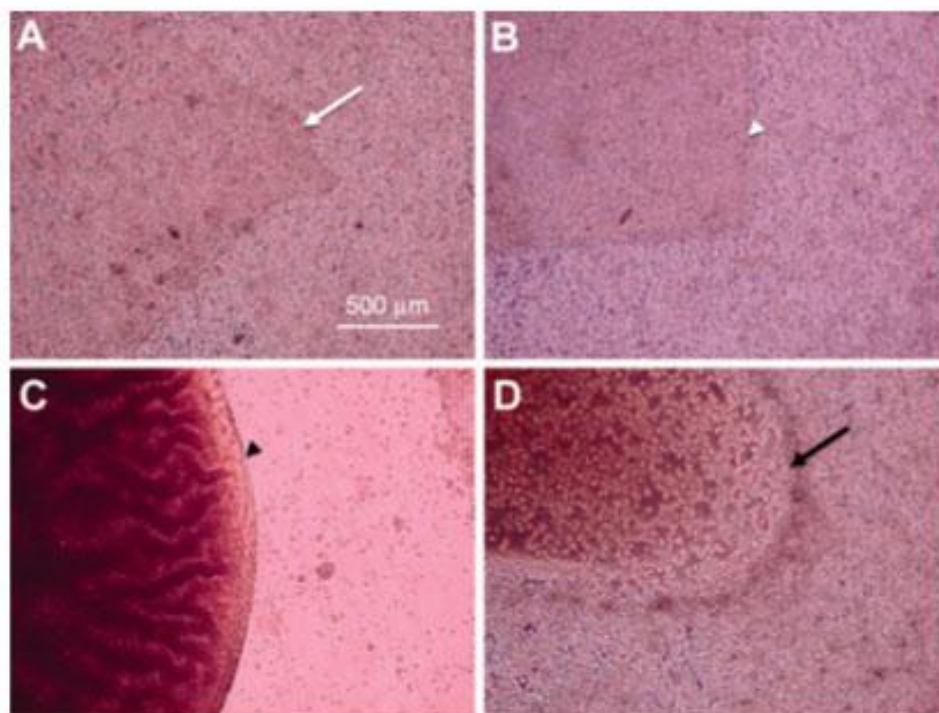


Figure 1 Micrograph of cultured HeLa cells under the different conditions. **(A)** HeLa cells covered over the hyperdry human amniotic membrane (white arrow), **(B)** freeze-dried human amniotic membrane (white arrow head), and **(D)** collagen gel (black arrow). **(C)** There were no HeLa cells near the 2-octyl-cyanoacrylate (black arrow head).

図 3

提出参考文献：File name = 1-7 組織接着剤：Clinical Ophthalmology, 7, 649-653, 2013 より。

A が HD-AM を D の collagen gel で培養皿上に接着させたもので、HD-AM 上に細胞を播種すると細胞が進展・増殖しています。C は生体接着剤（2-octyl-cyanoacrylate）を培養皿上に接着させてその上に細胞を播種したものの。2-octyl-cyanoacrylate の毒性により、その周囲に細胞が認められません。

2) 広く一般に普及することを考え、薬事戦略を意識した場合（治験申請まで：この先進医療が終了するまで）に必要な事項であると考えています。具体的には PMDA からの助言で、まだ成されていない①感作試験、②亜急性全身毒性試験、③遺伝毒性試験を行うことになります。

4. 実施計画書

<主目的と仮説>

1) 主要評価項目が、「施術後 4 8 週時の再発の有無」であり、かつ、統計解析においても「20 例中再発例が 3 例以下であれば臨床的にほぼ同等と判断

する」との記載があるので、本計画の主たる目的は、有効性の（探索的）評価であり、主仮説は、「HD 羊膜による治療の有効性は、凍結羊膜での治療法によるそれとほぼ同等である」ということでしょうか？

2) しかしその一方で、20例中4例が再発した場合には、80%信頼区間の加減が11%を超えるので、凍結羊膜より劣る可能性を指摘しておられます。この研究では、既存の治療法よりも劣ることを証明しようとしているのではないので、もっとも重要な統計量は、信頼区間の下限ではなく、上限であるはずです。すなわち、再発率の信頼区間の上限が、ある threshold を超えないことを示すことが重要なのではないのでしょうか。

3) そのうえで、統計的なレベルで、主仮説を明確に説明可能でしょうか？（例、○%信頼区間の上限が○%以下である、、など）

例えば、20例中3例に再発がみられた際には、90%信頼区間（片側）の上限は、32.2%、80%信頼区間（片側）の上限でも27.8%となり、乾燥羊膜移植での再発率0-12%と比較して、“同等”と判断するには、乖離が大きすぎて、この試験規模で、新しい治療法が従来の治療法と同等かどうかを判断するには相当な無理があるとおもいます。

4) 参考までに、仮に真の再発率が12%であるとして、観察される90%信頼区間の上限が、15%、20%、あるいは24%以下となる確率を70%、あるいは80%以上保つために必要なNをご呈示ください。

5) 現時点でご提案の試験の規模が小さいことは、いたしかたない面もあるかとおもいます。しかし、このままでは、この試験が”disaster check”以外の意味をもたず、次のステップに対してより定量的なdecisionを加えることが難しいかもしれません。Bayesian approachで、事前情報としての再発率（0-12%）をモデル内で考慮したうえで、仮に観察された20人中の3名に再発が見られた場合、再発率が12%以下である事後確率を推定するという手法もありうるかもしれません。

<主要評価項目そのものの妥当性>

6) 48週での評価である理由は？1年ということであれば、52週と設定しておいて、±4週程度のallowanceを設けたほうがやりやすいと思うのですが、いかがでしょうか？

7) 再発以外にも、（再発の有無を問わず）再手術に至る例などはイベントとしてカウントする意味はないものでしょうか？ 臨床的な考察をお願いします

す。

＜副次的評価項目＞

8) 翼状片組織の伸長速度は、どのように評価するのでしょうか？ 客観的に定量化するための方法を規定する必要がないのでしょうか？

＜試験資料の調整、提供及び保管・管理＞

9) すでに述べましたが、別途、詳細なマニュアルまたは、標準作業手順書の記載内容は重要であると考えます。現 SOP には、例えば、羊膜の採取タイミング（例、帝王切開から実際の採取までにかかる時間とその許容範囲）、HyperDry の設定条件、ガンマ線滅菌の条件、保存条件（例、採取から処理へ以降する間の温度条件、また一時的に温度条件をはずれる許容時間）、等のガイダンスがありませんので、追記をご検討ください。

10) 使用期限が3年とありますが、その設定根拠は何でしょうか？

＜選択基準＞

11) 「再発翼状片」を定義しておいたほうがよろしいかと思えます。手術後の再発だということだと想像しておりますが、術式、時期などについても。

12) 「外来患者」とありますが、そもそもこの条件は必要でしょうか？他の疾患で入院中の患者は除外されるのでしょうか？

＜翼状片に対する施術方法＞

13) 「0.04MMC を含ませたマイクロスポンジで 3-5min 結膜下に、」とありますが、3-5 min とは、3-5 分という意味でしょうか？

14) 「結膜断端組織は羊膜移植部を内側にわずかに超える位置に」とありますが、ようは、羊膜のサイズが、結膜断端よりもすこし小さくなるようにということでしょうか？ 「わずかに」という表現は、ばらつきの原因となりますので、可能であれば、シェーマなどで図示したうえで、定量的に表現されることを推奨します。

【回答】

1) 効果に大きな差がなく、安全性の面でメリットを示すことが出来ればよいと考えております。

2)、3)、4)、5)

根本的に誤っておりましたので、考え直し、以下のようにプロトコールに反映致しました。

過去の知見より、凍結羊膜移植での再発率は0~12%とされる[4-6]。本試験では、乾燥羊膜移植での再発率が凍結羊膜のそれとほぼ同等であることを探索的に調査する。仮に、乾燥羊膜移植の再発率を20%あるいは25%（凍結羊膜移植の約2倍）という劣性の帰無仮説を想定する。すなわち、乾燥羊膜移植の再発率は凍結羊膜移植のそれに対して、2倍以上高いことはないことを検証する。その際、第1種の過誤はほぼ20%にしたため、検証結果は探索的水準と認識する。

再発率20%あるいは25%を想定するとき、誤って劣性という帰無仮説を棄却する第一種の過誤をほぼ20%以内（正確には20.6%以内）に抑えるためには、20例中再発例が2例以下の成績であれば帰無仮説を棄却すればよいことになる（下記）。この再発例が2例以下の成績で劣性という帰無仮説を棄却するという判定は、20例ではなく18例の時には第一種の過誤は27.1%となり（再発率20%想定の場合）、過誤率は高すぎると思われた。従って、再発例2例以下で凍結羊膜移植ほぼ同等と判定するためには、症例数を20例とすれば第1種の過誤をほぼ20%以内に抑えられる。

劣性の帰無仮説（20%あるいは25%）を想定した時、
20例において低い再発率を観察する確率

再発率	再発率20%を想定	再発率25%を想定
0% (0/ 20)	0.0115	0.0032
5%以下 (0-1/ 20)	0.0691	0.0243
10%以下 (0-2/ 20)	0.2060	0.0912
15%以下 (0-3/ 20)	0.4113	0.2251

6) 52週±4週間といたします。

7) 再手術に至るのは例外なく再発症例のみです。

8) 細隙灯顕微鏡写真を用いて輪部から翼状片頭部までの長さを測定いたします。

9) 追記致しました。

1 0) 他科での使用経験から 3 年と致しました。

1 1) 他施設でかなり以前に施行された手術方法は確認しようがないため、術式は問いません。また、翼状片が角膜輪部を超えていれば時期も問う必要はないと考えます。

1 2) 外来患者・入院患者は問う必要がないと思われるので、削除致しました。

1 3) 訂正致しました。

1 4) 羊膜の上に結膜上皮を再生させたいので、羊膜を強膜に縫着した後、その上に結膜断端を重ねて 1mm 内側の位置で縫合します。

5. 同意書説明文書（ドナー用）につき、モニタリングや監査の対象となりえることは記載されたほうがよろしいかと思えます。

【回答】

記載致しました。

6. 同意書説明文書（レシピエント用）

1) 既存の治療法として、凍結羊膜をつかう方法について説明する必要はないでしょうか？

2) 「ハイパードライヒト乾燥羊膜を使用した場合、再発の抑制効果が期待できます」は、これから検証していく仮説レベルの話だと思います。いまの段階ですと「ハイパードライヒト乾燥羊膜を使用した場合、再発の抑制効果があるかもしれません」くらいが適当かと思われますが、いかがでしょうか？

【回答】

1) ①レシピエントの同意説明文（P. 2：1. 本試験への参加の自由）に追加し、「本院では施行することは出来ませんが、施行可能な病院へ紹介いたします。」としました。

②また、既存の治療方法と先進医療の長所・短所を簡単に表にして追加いたしました（P. 11）。

2) 訂正致しました。

以 上

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答 3

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

2015 年 8 月 4 日

所属・氏名 富山大学附属病院再生医療チーム岡部素典

1. 臨床試験実施計画書 p16 によると「本試験は(略)対象患者に HD 羊膜を用いて治療し、治療手技、治療効果（期間、結果）を凍結保存羊膜による治療法（文献的なコントロール）と総合的に比較する探索的試験」とされている。このような考え方で本試験が計画されたのであれば本試験の適格規準を満たす患者集団は、凍結保存羊膜による治療法が適用される患者集団である必要がある。

一方、現在の保険診療内での羊膜移植術の適用範囲は「再発翼状片」となっており、かつ平成 15 年より高度先進医療で実施されてきた凍結保存羊膜による先進医療もまた「再発翼状片」が対象とされていた。

そのため、上に引用した p16 の方針で本試験が計画されたのであれば、本試験で初発例を対象とすることは不適切である。この点について申請者の見解を提示されたい（なお、本申請に関して PMDA との相談が行われたことは承知しているが、本照会は PMDA の見解ではなく申請者の見解を問うものである）。

【回答】

初発例を対象疾患から外させていただきます。

したがって以下の 2. 3. 4. につきまして回答を控えさせていただきたいと思います。

2. 本試験で対象の一部として含まれる「初発翼状片で眼球癒着があり、複視の自覚もしくは Hess 試験による眼球運動抑制を認めるもの」に該当する患者は、本試験に入らなかった場合、日常診療下ではどのような治療を受けることが現時点でのベストな治療と考えられるのか、申請者の見解を提示されたい。

【回答】

○*****

3. 再発翼状片には凍結保存羊膜による治療が適用されることから、HD 羊膜の評価にあたっては、凍結保存羊膜と同等の有効性があり安全性の面でそれを凌駕する点があれば、HD 羊膜に一定の臨床的意義があると結論づけられるかもしれない。しかし、「初発翼状片で眼球癒着があり、複視の自覚もしくは Hess 試験による眼球運動抑制を認めるもの」に凍結保存羊膜を用いる治療が一般的でないのであれば、何をもって HD 羊膜の臨床的意義を示すのかという点から考え直す必要がある。

以下の3点について説明すること。

- ①「初発翼状片で眼球癒着があり、複視の自覚もしくは Hess 試験による眼球運動抑制を認めるもの」（以下、初発例と略記する）という条件を満たす患者に対して日常診療下で行われる治療法（前項で問うたもの）の問題点を明らかにすること。
- ②次に、現時点では凍結保存羊膜が初発例に適用されないにもかかわらず HD 羊膜を用いる治療によって日常診療下で行われている治療法の問題点を克服し得ると考える理由について説明すること。また、両治療法の長所・短所をまとめて提示すること（臨床試験実施計画書 p15 の表と同じ様式で構わない）
- ③以上を踏まえ、初発例において HD 羊膜の臨床的意義を示すためのエンドポイントと、当該エンドポイントに関する①で取りあげた治療法の成績（ヒストリカルコントロール）を提示し、本臨床試験でどのような結果であれば開発継続の価値があると判断するのか、説明すること。

【回答】

○*****

4. 対象集団の設定、その対象集団での既存治療を特定しないことには、新しい治療法をどのようなエンドポイントで評価するかを議論することは出来ない。本臨床試験実施計画書の問題点のひとつとして、適格基準を満たす集団における集団に対してどのような既存治療が適用されるかが明確にされていないことが挙げられる。これが、統計解析方法の規定の不明瞭さや、被験者向け同意説明文書 p2 の既存の治療法の説明が、臨床試験実施計画書の記載と食い違うなどと言う問題に繋がっている。これらの不整合を解消する必要がある。前項までの回答内容にもよるが、潜在的な選択肢としては以下の3つが考えられる。

(a) 初発例は本試験の対象外とする

(b) 初発例は現状通り試験の対象とするが、初発例と再発例で別の判断基準を設

ける

(c) 初発例と再発例を共に試験の対象とし、かつ、解析・結果の解釈も併合して取り扱う

以上の選択肢のうち、もしも(c)を選択するのであれば、初発例と再発例を同じエンドポイント同じヒストリカルコントロールで解析することが妥当であると考え理由を説明すること。

【回答】

○*****

5. 臨床試験実施計画書 p24 有効性の評価項目の定義について、「施術後 48 週時の再発の有無」を評価することになっているが、再発後別の治療が行われるケースもあることから、施術後 48 週までの再発の有無としておく方が良いのではないかと。ヒストリカルコントロールでの再発の定義も確認の上、本臨床試験での再発の定義を見直すこと。また、定義を変える場合であっても現行の定義のままとする場合であっても、細隙灯顕微鏡検査が実施出来ないケースが生じたときのデータの扱いについて定めておくこと。

【回答】

- 1) 照会 2 までのご指摘も踏まえ、「施術後 52±4 週までの再発の有無」に訂正致しました。その他にも許容範囲を設定しました。
- 2) 医師に確認したところ、来院すれば細隙灯顕微鏡検査が実施できないケースはないと判断いたしました。もし、測定できない状況があるとすれば、交通事故などで来院出来ない、あるいは台に乗れない様なことが考えられます。その場合は有害事象が想定され、有効性の検査（細隙灯検査）は有害事象が回復してから許容範囲の中で実施されることが考えられます。または有害事象のため中止ということもあり得ると考えます。
したがって、御指摘のような事象は想定されないのではないかと思っております。

6. PMDA との相談時に、自覚的乱視量を評価しておくことが推奨されているが、本臨床試験実施計画書の 11 章、12 章にはそれが含まれていないように見受けられる。含めておくほうが良いと考えるが、如何か。理由があつて含めていないのであればその理由を説明されたい。

【回答】

- 1) 記録としてはとっておりますが、文章で表しておりませんでした。12 章に追加致しました。
- 2) CRF にも追記しました。

7. PMDA との相談時に、再発例の既往の手術方法などの記録を推奨されているが、本臨床試験の 11 章や登録のための用紙等にはそれが含まれていないように見受けられる。含めておくほうが良いと考えるが、如何か。理由があつて含めていないのであればその理由を説明されたい。

【回答】

明記いたしました。

しかしながら、他施設でかなり以前に施行された手術方法は確認しようがないため、術式は問わないことにしたいと思っております。

8. 臨床試験実施計画書 p9 (8)統計解析のセクションに書いてある事項は(別途指摘をしている事項に対応した上で)、17 章に記載すること。

【回答】

16 章が「目標症例数」となっており、重複部でもありましたので 16 章へ移動させました。

9. 臨床試験実施計画書 p28 「17. 統計解析方法」のセクションに具体的な統計解析方法と解析対象集団、検定をするのであれば閾値と有意水準、以上の各事項を設定した理由、本臨床試験のプライマリエンドポイントに対してどのような結果が得られたらどのような判断を下すのかを記すこと。例えば、HD 羊膜が既存の凍結保存羊膜と(理論上は) 効果に大きな差が無く安全性の面でのメリットを示すことが出来れば良いと考えている場合と、羊膜移植術以外の治療法を対象にしてそれに対する有効性の観点からの優越性を示す必要があると考えている場合とで、ヒストリカルコントロールの設定も、閾値の設定も、判断基準の設定も異なる。現在の記載では設定根拠が記されて居らず、何を示せば良いと考えているのかが読み取れない。また、評価可能例に絞った解析を敢えて選択するのであればその理由を記すと共に、全登録例での解析も行う旨の追記をすること。標準業務手順書の中に現時点で記されている内容は本臨床試験を実施することが妥当かどうかを判断するに十分で

ない。別途解析計画書を定めること自体は問題無く、かつ、現時点での解析計画書が概略のみであること自体は一般的であるが、本臨床試験の場合、少なくとも臨床試験の目的が達成可能かどうかを判断に必要な解析方法が臨床試験実施計画書の本文内に記されていないことが問題である。

【回答】

前回の症例数設定の根拠は誤っておりました。本剤は凍結羊膜とほぼ同等の再発率であることを確認するということに変更したいと思います。仮に、乾燥羊膜移植の再発率を20%あるいは25%（凍結羊膜移植の約2倍）という劣性の帰無仮説を想定する。すなわち、乾燥羊膜移植の再発率は凍結羊膜移植のそれに対して、2倍以上高いことはないことを検証する。その際、第1種の過誤はほぼ20%にしたため、検証結果は探索的水準と認識する。

再発率20%あるいは25%を想定するとき、誤って劣性という帰無仮説を棄却する第一種の過誤をほぼ20%以内（正確には20.6%以内）に抑えるためには、20例中再発例が2例以下の成績であれば帰無仮説を棄却すればよいことになる（下記）。この再発例が2例以下の成績で劣性という帰無仮説を棄却するという判定は、20例ではなく18例の時には第一種の過誤は27.1%となり（再発率20%想定の場合）、過誤率は高すぎると思われた。従って、再発例2例以下で凍結羊膜移植ほぼ同等と判定するためには、症例数を20例とすれば第1種の過誤をほぼ20%以内に抑えられる。

劣性の帰無仮説（20%あるいは25%）を想定した時、

20例において低い再発率を観察する確率

再発率	再発率20%を想定	再発率25%を想定
0% (0/ 20)	0.0115	0.0032
5%以下 (0-1/ 20)	0.0691	0.0243
10%以下 (0-2/ 20)	0.2060	0.0912
15%以下 (0-3/ 20)	0.4113	0.2251

10. 臨床試験実施計画書 p27 の目標症例数については、別途照会している本臨床試験の対象の設定が妥当か、比較対照とする治療法の設定・ヒストリカルコントロールの設定が妥当か、解析対象集団と解析方法の設定が妥当か等を尋ねた事項への回答を踏まえ、全面的に改めること。

【回答】

根本的に誤っておりましたので、考え直し、9. への回答のようにプロトコールに反映致しました。

1 1. 臨床試験実施計画書 p28 「17. 4 中間解析」で 10 例の症例データが集積した時点で主に安全性について中間評価を行うとされている。これは被験者登録中に安全性上の問題が生じているようであればそれ以降の被験者の登録を中止するための役割の中間評価であるはずであるが、本試験は試験期間 2 年であり、10 例の「症例データが集積した時点」の規定の如何によつては、20 例の登録が終了している可能性がある。中間解析の目的を改めて確認し、その目的に照らしてどの時点でどのデータに基づきどのような解析を行うのか、具体的に定めること。

なお、20 例完了時点での評価は中間解析ではなく、本臨床試験の主たる解析であるので、記載すべき箇所が異なるのではないか。もしも主たる解析結果も独立モニタリング委員会で評価するのであれば項を改めてその旨明記すべきである。

【回答】

- 1) 中間解析の主たる目的は安全性の確認にあります。これについては継続的に確認しながら進める予定です。しかしながら、途中で総合的な判定をすることも大切なことであると考え、1 年目が経過した時点で安全性の総合評価をすることに変更いたします。
- 2) 中間解析では有害事象の頻度、程度、時期などを集計し、総合的に判断します。解析はありません。本医療器機との因果関係を Related, Possible, Not related で評価しておきます。
なお、最終解析においてはそれぞれの有害事象に関する発生率およびその 95%信頼区間（スコア法）を算出します。
- 3) 有効性に対しては、帰無仮説として再発率を 20%としたときの片側 P 値を算出します。P<0. 206（有意水準 20. 6%未満）のときに、乾燥羊膜移植の再発率は凍結保存羊膜移植のそれとほぼ同等と判定します。
- 4) 有効性の解析結果については独立モニタリング委員会で評価いたしません。プロトコールを訂正いたしました。

1 2. 臨床試験実施計画書 p29 「20. 被験者の中止基準とその手順」に「安全性上の問題が生じ試験を中止した場合、症状（検査値の変動等）が試験開始前の状態にほぼ回復するまで、あるいは最低 4 週間は追跡調査あるいは追跡検査を実施する。」とあるが、この追跡調査・追跡検査は安全性上の問題に関連するものであって、この条件に合致する被験者も可能な限り「可能な限り 48

週時に予定されている必要な検査、調査を実施する」という理解で正しいか。
その旨が明確になるよう修正すること。

【回答】

訂正致しました。

1 3. 臨床試験実施計画書 p29「20. 被験者の中止基準とその手順」に「(2)有害事象が発現し、試験実施医師が中止すべきと判断した場合」とあることについて、各種検査の実施が被験者に安全性上の問題を生じさせうる事態があり得るのであればこの規定が必要であろうが、具体的にどのような有害事象が想定されるのか？ 基本的には、有害事象が発現してもその後の経過観察は実施可能であるのでは無いか？

【回答】

各種検査の実施が被験者に安全性上の問題を生じさせうる事態はなく、経過観察が可能ですので、この項目を削除致します。

1 4. 羊膜の取り扱いについては、臨床試験実施計画書 p20～p22 に記載されているが、これら一連の手順は、「眼科領域における『羊膜取り扱いガイドライン 2014』」（日本角膜学会 第2版 2014年3月）に準じる必要は無いのか。このガイドラインについては、臨床試験実施計画書 p5 によると「ドナーの適応基準に関する資料」として挙げられているのみで、羊膜の取り扱いの規定内では言及されていないが、このガイドライン（あるいは、日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」）に準拠する必要性について、申請者の見解を提示されたい。

【回答】

1) 言及していないようなので文章を加えました。

2) ご指摘のように『羊膜取り扱いガイドライン 2014』（日本角膜学会 第2版 2014年3月）に準じる必要があると考えております。どのような羊膜を採取するか、また、採用に伴う検査等は全く同じだと考えており、それに合わせたものにしております。

しかしながら、乾燥させてからの羊膜は凍結保存の生きた細胞が存在するものと異なり、細胞が死滅しておりますので、コラーゲン膜（PMDA の対面助言より医療器機に分類）として扱います。そのため、乾燥作業以降の

羊膜はこのガイドラインからはずれたものとして扱えると考えており、『羊膜取り扱いガイドライン 2014』にあるような羊膜バンクなどの設置も不要と考えております。

1 5. 本臨床試験は単施設の研究ではなく多施設共同臨床試験であることから、登録手順（例えば、登録のタイミング、どの書類をどこに送付するか、適格性確認をいつ誰が行うか、など）は具体的に規定し、臨床試験実施計画書に記すべきである。

【回答】

- 1) プロトコール P. 19「7. 被験者の登録及び被験試料の割り当て」、P. 32「23. 原資料及び症例報告書」で規定いたしました。
- 2) CRF の P. 45（最終ページ）で規定致しました。

1 6. p19 登録時に「試験資料の使用記録に記録する」とあり、p32 にその使用記録について定められているが、カルテ番号他、個人を特定する情報は CRF に記載されないことになっているので、被験者（レシピエント）の情報が書き込まれた試験試料の使用記録を具体的にどのように作成するのかが明確でない。その手順を臨床試験実施計画書に盛り込むこと。また、特定生物由来製品に求められるのと同様に本臨床試験で用いる試験試料についても、このような記録が作成されること・少なくとも 20 年間保管されることは、それがどこに保管されるかも含め、被験者向けの同意説明文書にも記すべきではないか。

【回答】

- 1) 連結の為の方策は CRF 作成時に「紙カルテ」を作成し、それに患者名（ID）と登録番号を記載することで対応します。CRF 提出時には「紙カルテ」は提出しないようにします。（「23. 1 原資料及び症例報告書の作成」に明記いたしました。）
- 2) 保存場所は富山大学大学院医学薬学研究部再生医学教室の鍵のかかるロッカーに保存致します。
- 3) レシピエントの同意説明文に追記しました。

1 7. CRF の提出方法、提出のタイミングについて具体的に臨床試験実施計画書内に記すべきである。

【回答】

- 1) プロトコール P. 19「7. 被験者の登録及び被験試料の割り当て」、P. 32「23. 原資料及び症例報告書」で規定いたしました。
- 2) CRF の P. 45（最終ページ）で規定致しました。

1 8. 臨床試験実施計画書 p25～26 に重篤な有害事象の定義と報告方法が記されており、14. 1. 3 の②に「実施計画書等から予測できないもの（未知）」という条件が付されている。しかし本臨床試験実施計画書には既知の事象について記されていないことから、この既知・未知の判断が困難である。予測（予期）される有害事象については、本臨床試験実施計画書に具体的に記すべきである。

【回答】

予測（予期）される有害事象について明記致しました。

1 9. 臨床試験実施計画書 p8【主な選択基準】の3つめ「・あるいは再発翼状片で(略)」とあるが、ここは他の部分に合わせると「初発」ではないか。症例報告書 pg. 3 の【適合性の確認】シートの3も同様の不整合がある。

【回答】

初発例を対象疾患から外させていただきます。
したがって削除いたしました。

2 0. 臨床試験実施計画書 p23「詳細は「13. 有効性に関する観察項目及び実施時期」」の13は12のタイプミス。

【回答】

訂正いたしました。

2 1. 被験者適合性確認表に「以下の選定基準に N0 が一つでも(略)ある場合、本被験者は研究に組み入れることが出来ません」とあるが、条件の中に「再発翼状片(略)」と「初発翼状片(略)」とがあることから、いずれか一方が N0 になる。記載を整備すること。

【回答】

初発例を対象疾患から外させていただきます。

22. 臨床試験実施計画書の改訂内容は、適宜、他の書類にも反映させること。

【回答】

出来るだけ反映させたいつもりなのですが、抜けてるところがあるかもしれません。大変遅くなりましたが、よろしくお願いいたします。

以 上

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員その２）に対する回答４

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

2015 年 8 月 4 日

所属・氏名 富山大学附属病院再生医療チーム岡部素典

1. ドナー用説明文書において、相談窓口の記載がないので、明記して下さい。

【回答】

記載いたしました。

以 上

(別紙 2)

第 32 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

平成 27 年 9 月 25 日

所属・氏名 再生医療チーム・岡部素典

技術審査部会の事前評価における事前指摘を受けてその回答で修正を提案され、その上で技術審査部会の承認を受けたものを適切に反映させること。

その他、下記の各項目に対応されたい。

1. 本試験を探索試験と位置づけて実施すること。
その際、試験実施計画書「17. 統計解析方法」のセクションに具体的な
1) 統計解析方法と解析対象集団、検定を記載するにあっては、2) 閾値と有意水準、3) 以上の各事項を設定した理由、4) 本臨床試験のプライマリエンドポイントに対してどのような結果が得られたらどのような判断を下すのかを記載されたい。その上で、現在は有効性に関する閾値設定が若干甘すぎて判断できない懸念があることを鑑みて、5) 適切な検出力（探索試験の位置づけならば 70% 程度あれば Go / No Go の判断の上では有効と思われる）を確保できるような目標症例数を設定されたい。

【回答】

本試験はご指摘のように探索試験と位置づけておりますが、ある程度目標点がないといけないため統計学的考察を加えました。

1) 統計解析手法ですが、プライマリーエンドポイントについてだけ述べますと、再発率についてその 95%信頼区間は Score 法で求める予定です。また、帰無仮説（再発率を 20%と設定）の正誤を判定するため、Fisher's exact test（片側）を実施する予定です。片側としたのは、本剤が既存対照である凍結乾燥羊膜の再発率（20%と設定）よりも劣ることは想定されないことが理由です。同等か、願わくば、より有効というのが想定範囲です。加えて、途中脱落により 48 週後の再発の有無が不明となる症例を想定し、Kaplan-Meier 法を適用し、48 週時の（累積）再発率及び 95%信頼区間（Greenwood 法で）を算出します。その際、途中脱落日で打ち切り扱いとします。解析対象集団は、被験者同意が得られて移植が完遂された症例と定義します。なお、再発の有無は 48 週間時で判定する計画ですが、そのデータ

が欠損している場合は、Informative censoring でなければ、それらのデータを除外して解析する予定です。もちろん、Kaplan-Meier 法ではそうしたデータも除外せずに、打ち切り扱いで解析します。

2) 閾値である帰無仮説としては、48 週時再発率を 20%と設定します。この値は高すぎるという意見はあるかもしれませんが、これよりも低く設定しますと統計学的に有意な結果を得るには 100 例を超え、非現実的となります。また、探索試験の水準を超えてしまうと考えています。すなわち、20%は最悪値と考えており、それより有意に優れることは確認しておきたいと考えています。従って、凍結羊膜移植より有意に優れることは結論することは目標とはしていませんし、結論できないと考えています。なお、有意水準は片側 5%とします。片側とした理由は 1) に示したとおりです。

3) 設定根拠はすでに説明済みです。

4) 目標症例数を 40 例としております。このとき、再発率 10%(4 例再発)というデータが得られると、片側 95%信頼上限は 20.5%となります。これでは帰無仮説と設定した再発率 20%より有意に低いとは主張できません。従って、40 例中に再発例が 3 例以下となれば、本試験は成功であると考えています。

5) 帰無仮説を 20%と設定し、片側 5%有意水準としたとき、目標症例数 40 例にて、本剤の再発率が 5%のときの検出力(20%の帰無仮説を有意に棄却できる確率)は 86%あります(表 1)。この検出力は十分高いといえます。本剤の再発率が 7.5%と仮定しても検出力は 64%ありますので、40 例による本試験で有効性を確認できると判断しました。

【表 1】

凍結羊膜移植（既存対照）の再発率 〔帰無仮説〕	乾燥羊膜移植の再発率 〔対立仮説〕	目標症例数	検出力
10%	5%	40	12%
10%	10%	40	0%
10%	5%	20	1%
10%	10%	20	0%
15%	5%	40	67%
15%	10%	40	22%
15%	5%	20	35%
15%	10%	20	12%
20%	5%	40	86%
20%	10%	40	42%
20%	5%	20	35%
20%	10%	20	12%

2. 標準作業手順書に本技術のハイパードライ製法の設定条件、ガンマ線滅菌の条件、保存条件を追記し、その上でそれらを試験実施計画書内で引用されたい。

もし前者が既に対応済みであれば、後者のみ対応されたい。

【回答】

SOP に足りないところを追加・訂正し、試験実施計画書に転帰・引用いたしました。

3. 試験に係る記録の取扱いと個人情報保護の観点から、本試験を多施設共同臨床試験として実施しても矛盾が生じないように試験実施計画書を整備されたい。（この中には、現行の試験実施計画書では個人データを実施施設外に持ち出すことを禁止している一方、診療情報の個人記録は中央一元管理としている矛盾点を適切に修正する事を含む。）

【回答】

「本試験に関する個人情報についてはそれぞれの施設が有する院内規定に従って厳重に管理することとし、外部には持ち出さないことと」しています。また、「被験者の試験への登録等の試験に関する情報においては病院固有の患者 ID は使用せず、別途試験に固有の被験者識別コードを設け管理する」としています。したがって、試験の集計解析に使用する症例報告書には患者 ID 等の個人情報は集計場所である富山大学には提供されないよう配慮しています。

なお、被験者識別コードと患者 ID の連続性、つまり連結可能匿名化はそれぞれの病院が有する原資料（カルテ・「紙カルテ」）のみにて紐付されます。

4. 本先進医療では、想定される症例 1 例ごとに新たにドナーを選定し、羊膜を採取してハイパードライ乾燥羊膜を作成するという理解でよいのか？

そうでないならば、1 名のドナーから採取した羊膜は製品として最終的に 1 名の症例にしか使用しないのか、●あるいは 1 名のドナーから複数ハイパードライ乾燥羊膜を作成して保存しておき、多数の症例に使用するのか？

また、生物由来製品のトレーサビリティ（ドナーと使用症例の対応関係の記録）はどのように確保されるのか、以上を示されたい。

【回答】

1 名のドナーから複数の HD 羊膜を作製し、多数の症例に使用します。

HD 羊膜作製時にドナー毎に Lot 番号をつけて匿名化をしますが、同意書および問診票に Lot 番号を記し、そのコピーを Lot の検査結果と共に管理することで、作製した HD 羊膜とドナーが連結可能となります。

1 名のドナーから複数の HD 羊膜を作製し、それら 1 枚毎に枝番号を振ります。定められた Lot 番号に枝番号が付き、それらを合わせて管理番号とします。HD 羊膜をレシピエントに使用の際、レシピエントの電子カルテ・紙カルテ・CRF にこの管理番号を記録します。

レシピエント側では CRF から分離した「紙カルテ：患者 ID と使用した HD 羊膜の管理番号が記載されているもの」と照合することによって連結可能にいたします。

上記要領にて、HD 羊膜管理番号(羊膜の Lot 番号+HD 羊膜の枝番号ドナー側)とレシピエント側の ID によってトレーサビリティが確保されるものと考えます。

5. 同意説明文書（レシピエント用）につき以下の点を検討・改善されたい。

- 1) 5 頁「6. 本試験の背景」とある説明の大部分は背景と言うより試験目的そのものの記述であり、「7. 目的」に 2 行しか記載が無いのと合わせると違和感がある。
- 2) 保険既収載の羊膜移植術と今回の移植の「予想される利益・不利益」の比較(例えば凍結羊膜では抗生物質による殺菌処理のみで滅菌できない等の問題がどの程度の影響なのか等)を適切に示す事が必要と考える。
- 3) 3 頁「3. 本試験に関連する健康被害が発生した場合にあなたが受けることのできる治療及び補償」の文中に「障害(健康被害)があなた自身の過失または故意により・・・」との記載があるが、眼球の場合はわずかな動き等で被害が発生する可能性もあるため、仮に「過失」の責任を問うならば、術前の説明・注意、術後の看護体制の説明も必要と思われる。

【回答】

1) 6. 本試験の背景および 7. 目的を改善いたしました。

2) 本邦で羊膜を殺菌処理することで細菌が死滅していない事例(細菌汚染の事例)が発生していないことから、上記 1) での表現を訂正いたしました。抗生物質による殺菌処理で現在のところ「安全な治療」に影響がないと考えられます。

3) 術前の患者さんに対する説明・注意・術前後の看護体制を以下の項目

を同意説明文書（レシピエント用）に追加した。

- ①手術後は目をこすらないように注意する。
- ②羊膜が生着し、その上に結膜上皮が再生する最低2週間（多めに言うと1か月）は注意していただく必要がある。その理由として、こすることで羊膜が剥離したり、縫合が外れたりする可能性が高くなり、それにより再発のリスクが高くなる。
- ③転倒すると眼球打撲や眼球破裂の危険があるので気をつけるよう注意する。
- ④手術の前後で看護師さんがしっかりとサポートするのでお話をよく聞くこと。

6. 従前の指摘とも関連するが、以下の事項に対応されたい。

- 1) 最低限の製品の安定性を確認した上で、適切な使用期限を設定すること。
- 2) 羊膜を採取する「帝王切開」は予定帝王切開の妊婦からとすること。
- 3) 試験計画のみならずロードマップからも「初発の翼状片」記載を外すこと。
- 4) 先進医療実施届出書の様式第9号「Ⅱ. 医療機関の要件：その他医療従事者の配置」の箇所で、「衛生検査技師」との記載があるが、本資格は近年「臨床検査技師」との統合が図られているところと承知する。よって、認定国家資格としての本記載を変更する要否を確認すること。

【回答】

- 1) これまでのHD羊膜の研究から2年は安定と考えております。ただし、ICHに規定されている安定性あるいは規格に関する試験は必ずしも実施しておりません。従って、本試験では暫定2年の安定性にて実施することといたしますが、試験実施に併せて本臨床研究に使用される同一LotのHD羊膜を使用して下記内容の検査を6ヶ月おきに実施する予定です。また、今後の製品化に備えて、採取部位等の情報も管理する予定です。

検査項目：

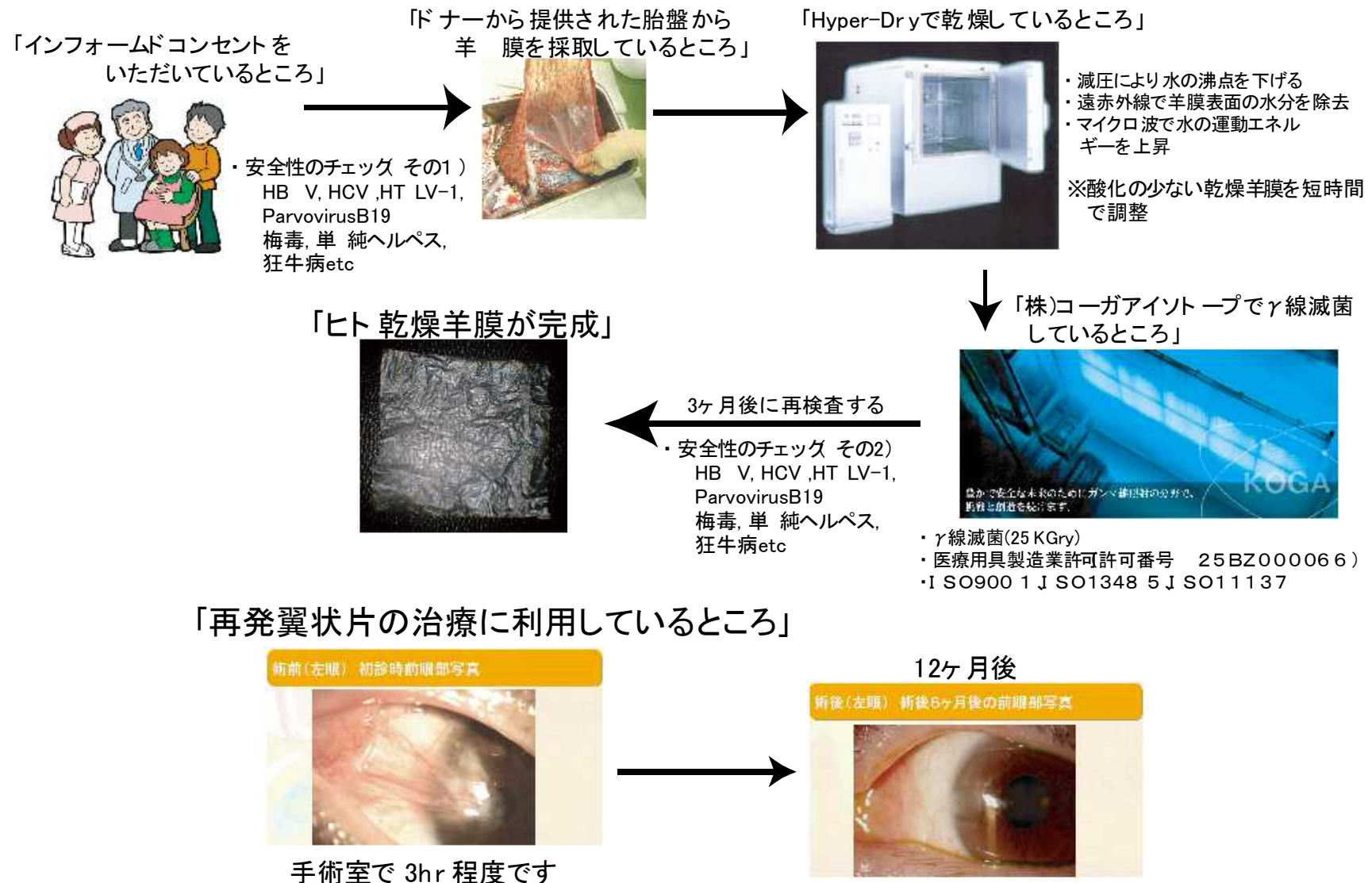
- ① 無菌検査（羊膜取り扱いガイドライン2014に従い1ヶ月を加える）
 - ② 含水量の測定
 - ③ 強度試験
 - ④ 厚み
- ※ ③④については採取部位による情報を取り、3年まで計6回とする。
また、調整可能なHD羊膜の量に依存しますが、加速（過酷）試験ができれば

ありがたいと考えております。さらに、薬事戦略を意識した場合（治験申請まで：この先進医療が終了するまで）に、PMDA からの助言を基に①感作試験、②亜急性全身毒性試験、③遺伝毒性試験も計画したいと考えております。

- 2) 予定帝王切開のみといたします。
- 3) 外しました。
- 4) 附属病院内に再生医療チームを編成する際には病院長から「そのメンバーは附属病院の職員であること、そのためには医療従事者であること」を求められました。HD 羊膜を供給する再生医学講座から、薬剤師と衛生検査技士の資格保有者が附属病院の職員となり、HD 羊膜の製造・管理をする為そのように記述いたしました。

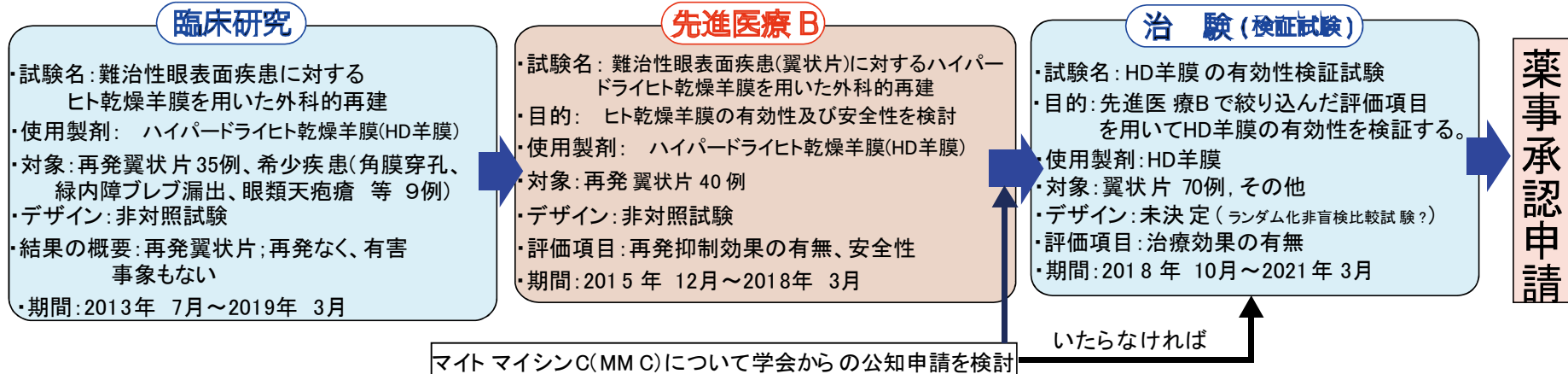
以 上

『 難治性眼表面疾患 翼状片)に対するハイパードライヒト 乾燥羊膜を用いた外科的再 建』



試験機器：ハイパードライヒト乾燥羊膜(HD羊膜)

先進医療Bでの適応疾患：外科的再建としてハイパードライヒト乾燥羊膜を必要とする下記のような難治性眼表面疾患：再発翼状片



当該先進医療における

- 選択基準：1) 年齢：20歳以上(同意取得時)の患者 2) 全身状態が比較的良好な患者
3) 再発翼状片で病的増殖組織が角膜輪部を越えて侵入した患者。
4) 試験実施計画書に則った観察・検査及び調査が可能と判断される患者

- 除外基準：1) 初発翼状片患者あるいは偽翼状片患者 2) 活動性のある眼感染症を併発している患者。3) 試験期間中(同意取得を試験開始とする)に有効性評価眼に対する眼科手術の施行を予定している患者。4) 片眼が眼球摘出眼あるいは眼球内容除去眼の患者。5) 試験期間中に使用する予定の薬剤(点眼麻酔薬、フルオレセイン等)の類薬に対し、薬物アレルギーの既往がある患者。
6) 6ヶ月以内に他の試験または臨床研究に参加した患者(ただし、試験薬の投与を受けていない被験者は可とする) 7) 妊娠または妊娠している可能性がある、または試験期間中に妊娠を希望しているあるいは適切な避妊法を用いていない妊娠可能な患者

予想される有害事象：γ線滅菌を施すことにより滅菌・ウイルスの不活化処理を行うが、HD羊膜は未知の感染症を完全には予防できない。

欧米での現状

薬事承認：米国 (361HCT/P, 510(k):K032104)
欧州 (無)

2015年 12月～2018年 3月

2018年 10月～2021年 3月

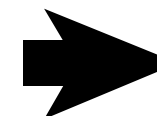
2021年 10月

1) 翼状片

先進医療 B(探索的治験)
試験番号:HD001
対象:翼状片 40 名
資料:HD 羊膜
2015年 12月～2018年 3月



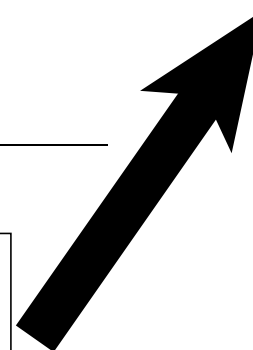
治 験(検証治験)
試験番号:HD004
対象:翼状片(未定)名, その他 各 5名
資料:HD 羊膜
2018年 10月～2021年 3月



薬事申請

※複数の施設が望ましい

2016年 4月



2) その他

①穿孔部修復を要する患者

- ・緑内障術後
- ・角膜穿孔

②眼表面の再建を要する患者

- ・強膜軟化症等
- ・結膜嚢再建等
- ・遷延性角膜上皮欠損等

先進医療 B(探索的治験)
試験番号:HD002
対象:その他 各5名
資料:HD 羊膜
2016年 10月～2018年 3月

先進医療 B(探索的治験)
試験番号:HD003
対象:その他 各5名
資料:HD 羊膜
2016年 10月～2018年 3月

※複数の施設が望ましい

【別添 1】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立大学法人富山大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添 2】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：難治性眼表面疾患患者（再発翼状片）

効能・効果：

難治性眼表面疾患（再発翼状片、角膜上皮欠損（角膜移植によるものを含む）、角膜穿孔、角膜化学腐蝕、角膜瘢痕）、瞼球癒着（スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学外傷瘢痕期、その他の重症瘢痕性角結膜疾患を含む）、結膜上皮内過形成又は結膜腫瘍（その他の眼表面疾患を含む）に対する治療に凍結保存羊膜（ヒト生羊膜）が使用されてきた（保険収載：K-260-2 羊膜移植術）。

本法は、ヒト生羊膜にかわり、羊膜の効果を維持しつつこれまで懸念されていた安全性を担保したハイパードライヒト乾燥羊膜（HD 羊膜）を利用した治療法である。HD 羊膜にはγ線滅菌、マイクロウエーブ滅菌、などの処理を施しているため、細菌・ウイルス等による感染・炎症の惹起が予防できる。HD 羊膜の縫着により安全に難治性眼表面疾患の治療効果が得られる。

HD 羊膜による再発翼状片の治療では 24 週後においても再発が観察されなかった。

【別添 3】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

疾患：難治性眼表面疾患患者（再発翼状片）

次の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ本試験への参加に対する本人の自由意思による文書での同意が得られた患者を対象とする。

選択基準

少なくとも1眼（対象となる眼）が以下の基準を全て満たす難治性眼表面疾患と診断された患者。なお、両眼が以下の基準を全て満たす場合は、少数視力の良い方の眼を、両眼の少数視力が同じ場合は右眼を有効性評価眼とする。他眼をコントロールとする。

確認	選択基準
同意取得時に確認する事項	1) 年齢：20 歳以上（同意取得時）の患者 2) 全身状態が比較的良好な患者 3) 再発翼状片で病的増殖組織が角膜輪部を越えて侵入した患者。 4) 試験実施計画書に則った観察・検査及び調査が可能と判断される患者

〔設定根拠〕

被験者の安全性の確保、治療の効果を正しく評価するために設定した。

除外基準

下記のいずれかに該当するものは、本試験の対象から除外する。

確認時期	除外基準
同意取得時に確認する事項	1) 初発翼状片患者あるいは偽翼状片患者 2) 試験期間にわたり安全に来院及び帰宅することが困難と医師が判断した患者 3) 活動性のある眼感染症を併発している患者。 4) 試験期間中（同意取得を試験開始とする）に有効性評価眼に対する眼科手術の施行を予定している患者。 5) 片眼が眼球摘出眼あるいは眼球内容除去眼の患者。 6) 試験期間中に使用する予定の薬剤（点眼麻酔薬、フルオレセイン等）の類薬に対し、薬物アレルギーの既往がある患者。 7) 6 ヶ月以内に他の試験または臨床研究に参加した患者（ただし、試験薬の投与を受けていない被験者は可とする） 8) 妊娠または妊娠している可能性がある、または試験期間中に妊娠を希望しているあるいは適切な避妊法を用いていない妊娠可能な患者
その他	9) 同意取得時の検査において医師が本試験の対象として不適格と判断した患者

〔設定根拠〕

1) に関しては本施術が適切でないと判断、3)、8) 及び 9) に関しては被験者の安全確保を優先して除外とした。また、4) ～7) に関しては、試験試料を適切に評価するために除外とした。

【別添 4】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価：

1) 主要評価項目

「52 週時の再発の有無」とする。なお、再発の有無は「細隙灯顕微鏡検査の項目⑤再発の有無」評価にて「3. 角膜輪部に侵入」を「再発あり」と定義する。

①主要評価項目及び評価時期

評価項目 / 疾患	疾患 (再発翼状片)
再発の有無： <u>再発の項参照</u>	○： 52 週目

評価項目 / 疾患	疾患 (再発翼状片)
効果あり	再発なし
効果なし	再発あり

2) 副次評価項目：

- ① 小数視力検査
- ② 眼圧検査
- ③ 眼底検査
- ④ 細隙灯・前眼部 OCT 検査
- ⑤ 翼状片組織の伸長速度
- ⑥ 4、12、24、36 週時における「再発の有無」

安全性の評価：

52 週目までの各種検査値異常を含む有害事象の有無（頻度）及びその程度にて評価する。

試験途中における安全性および有効性の中間評価を行いながら試験を進める。中間評価は独立モニタリング委員会が実施して、試験継続の有無を研究実施側へ勧告する。

1 年目が経過した時点で有害事象の頻度、程度、時期などを集計し、安全性を総合的に判断する。解析はしない。本医療器械との因果関係を Related, Possible, Not related で評価する。

【別添 5】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2 年

予定症例数：主疾患 40 例

既の実績のある症例数：4

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	左再発翼状片	外来	良好	H24 年冬, H25 年冬にますだ眼科で左翼状片切除手術を施行。 H27. 2. 2 に左翼状片切除手術を施行した。術中 MMC 処理を行い、HD 羊膜を使用。術後経過良好。
年齢 70 歳 性別 男・女				
整理番号 2	左再々発翼状片	外来	良好	H19. 5. 29 に済生会富山病院で左翼状片切除手術を施行。 H19. 10 に再発。H20. 4. 10 に左翼状片切除手術を施行。 H27. 2. 23 に左翼状片切除手術を施行した。術中 MMC 処理を行い、HD 羊膜を使用。術後経過良好。
年齢 67 歳 性別 男・女				
整理番号 3	右再発翼状片	外来	良好	H17 年頃に真正会富山病院で右翼状片切除手術を施行。 H27. 2. 23 に右翼状片切除手術を施行した。術中 MMC 処理を行い、HD 羊膜を使用。術後経過良好。
年齢 85 歳 性別 男・女				
整理番号 4 年齢 63 歳 性別 男・女	左再発翼状片	(自) 27 年 3 月 25 日 (至) 23 年 3 月 27 日	良好	20 年頃前に富山県立中央病院で左翼状片切除手術を施行。 H27. 3. 26 に左翼状片切除手術を施行した。術中 MMC 処理を行い、HD 羊膜を使用。術後経過良好。

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

整理番号 3		(自)	年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至)	年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

統計解析手法は、プライマリーエンドポイントについてだけ述べると、再発率についてその 95%信頼区間は Score 法で求める予定である。また、帰無仮説（再発率を 20%と設定）の正誤を判定するため、Fisher's exact test（片側）を実施する予定である。片側とした理由は、本剤が既存対照である凍結乾燥羊膜の再発率（20%と設定）よりも劣ることは想定されないためである。同等か、願わくば、より有効というのが想定範囲である。加えて、途中脱落により 48 週後の再発の有無が不明となる症例を想定し、Kaplan-Meier 法を適用し、48 週時の（累積）再発率及び 95%信頼区間（Greenwood 法で）を算出する。その際、途中脱落日で打ち切り扱いとする。解析対象集団は、被験者同意が得られて移植が完遂された症例と定義する。なお、再発の有無は 48 週間時で判定する計画だが、そのデータが欠損している場合は、Informative censoring でなければ、それらのデータを除外して解析する予定である。もちろん、Kaplan-Meier 法ではそうしたデータも除外せずに、打ち切り扱いで解析する。

閾値である帰無仮説としては、48 週時再発率を 20%と設定する。この値は高すぎるという意見はあるかもしれないが、これよりも低く設定すると統計学的に有意な結果を得るには 100 例を超え、非現実的となる。また、探索試験の水準を超えてしまうと考える。すなわち、20%は最悪値と考えており、それより有意に優れることは確認しておきたいと考えている。従って、凍結羊膜移植より有意に優れることは結論することは目標とはしていないし、結論できないと考えている。なお、有意水準は片側 5%とする。

目標症例数は 40 例としてある。このとき、再発率 10%（4 例再発）というデータが得られると、片側 95%信頼上限は 20.5%となる。これでは帰無仮説と設定した再発率 20%より有意に低いとは主張でない。従って、40 例中に再発例が 3 例以下となれば、本試験は成功であると考ええる。

帰無仮説を 20%と設定し、片側 5%有意水準としたとき、目標症例数 40 例にて、本剤の再発率が 5%のときの検出力（20%の帰無仮説を有意に棄却できる確率）は 86%ある（表 1）。この検出力は十分高いといえ、本剤の再発率が 7.5%と仮定しても検出力は 64%あるので、40 例による本試験で有効性を確認できると判断した。

表 1

凍結羊膜移植（既存対照）の再発率 〔帰無仮説〕	乾燥羊膜移植の再発率 〔対立仮説〕	目標症例数	検出力
1 0 %	5 %	4 0	1 2 %
1 0 %	1 0 %	4 0	0 %
1 0 %	5 %	2 0	1 %
1 0 %	1 0 %	2 0	0 %
1 5 %	5 %	4 0	6 7 %

1 5 %	1 0 %	4 0	2 2 %
1 5 %	5 %	2 0	3 5 %
1 5 %	1 0 %	2 0	1 2 %
2 0 %	5 %	4 0	8 6 %
2 0 %	1 0 %	4 0	4 2 %
2 0 %	5 %	2 0	3 5 %
2 0 %	1 0 %	2 0	1 2 %

【別添 6】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

手術後、経過観察し羊膜脱落等の不測の事態に備え、安定した段階で退院とする。

退院後は外来診察にて 52 週フォローし、その後評価する。

観察時点の許容範囲

それぞれの観察時点における許容範囲は以下のとおりとする。

観察時点	1 週目	2 週目	4 週目	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目	24 週目	36 週目	52 週
許容範囲	±1 日	±2 日	±5 日	±7 日	±7 日	±14 日	±14 日	±21 日	±21 日	±28 日

【別添 7】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建；難治性眼表面疾患患者（再発翼状片）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （眼科）・不要
資格	☒ （日本眼科学会専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	☒ （1）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（2）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☐ 不要]
その他（上記以外の要件）	凍結保存羊膜の移植術実施経験(類似技術)を上記の当該技術の経験とみなす。
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （眼科かつ産婦人科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：経験年数5年以上の眼科医3名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：経験年数3年以上の産科婦人科医2名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （薬剤師、衛生検査技士）・不要
病床数	☒ （200床以上）・不要
看護配置	☒ （10対1看護以上）・不要
当直体制	☒ （眼科科1人以上）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：隔月で1回以上倫理審査会を行っている。
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☒ （2 症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	凍結保存羊膜の移植術実施経験(類似技術)を上記の当該技術の経験とみなす。その他は別紙①参照

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

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

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

別紙①

HD 羊膜を製造する施設

1) 施設

- ・日本角膜学会の「羊膜取扱いガイドライン 2014」を遵守できる体制を構築した施設（実務経験を 1 年以上有する組織移植コーディネーター同伴で IC を得る等）であること
- ・分娩を扱う産婦人科を有する
- ・病院内に羊膜を乾燥させる為のクリーンルームを有し、その中に乾燥と同時に殺菌効果をもつ器機（ハイパードライ乾燥装置）を設置している

2) 乾燥方法

- ・「乾燥羊膜及び羊膜の乾燥処理方法：特許第 4 9 7 7 3 4 5 号」、「乾燥羊膜からなる眼表面の再建用医療材料：特許第 5 0 9 2 1 1 9 号」に記載された、①減圧、②マイクロウェーブ照射、③遠赤外線照射をコントロールして乾燥させる（ハイパードライ法により乾燥させる）。

3) 施術医師

- ・凍結羊膜を含む「羊膜移植」技術あるいは乾燥羊膜を使用しての治療経験を有し、MMC の術中使用経験がある者。

HD 羊膜を使用して治療を行う施設

1) 施設

- ・分娩を扱う産婦人科は存在しなくとも良い
- ・各科 1 人以上の当直体制
- ・各科緊急時に対応可能な体制

2) 施術医師

- ・凍結羊膜を含む「羊膜移植」技術あるいは乾燥羊膜を使用しての治療経験を有し、MMC の術中使用経験がある者。

以上

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☒ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☐ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療（整理番号B046）」の有効性・安全性にか
 かる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

聖マリアンナ医科大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療
適応症等：褥瘡又は難治性皮膚潰瘍（美容を除く）
内容： （先進性） 難治性の皮膚潰瘍治療技術としては、従来型の創傷治癒を促進する薬剤、感染創部を除菌する事で組織修復を期待する薬剤、近年の新しい概念である創傷部を一定の湿度で維持し自己修復力に期待しmoist wound healingを促す創傷被覆材、外科処置、そして骨髄間質細胞や脂肪組織幹細胞を用いた再生医療技術と、大きく4種類に分類される。このうちの前2者の定法的治療によって、一定期間（概ね3～4週間）で治癒しない潰瘍を難治性皮膚潰瘍と定義している。この状況下では、外科処置が次期治療手段として選択されるが、もともと自己治癒力が低下した患者に対して皮弁や植皮等の外科処置は正常部位をさらに侵襲し、時に切断等は術後5年生存率が30%以下とリスクが極めて高い。こうした中で考案された、第4の技術である再生医療技術（細胞治療）は、高い有効性を認めるも、全麻下での骨髄穿刺、比較的大量の脂肪組織採取など、それなりの外科的侵襲を避けて通れない欠点があった。しかし、本治療技術は、患者末梢血を採取するのみであり、しかも特別な加工を施す事無く濃縮操作のみで適用が可能と言う優れた特性がある。しかもその有効性は、下肢の切断が回避出来るなど、これ迄の幹細胞治療と遜色の無い有効性が得られている。その意味で、患者負担の少ない優れた有効性を有する治療技術である。また、幹細胞を用いた治療とは異なり、終末分化した細胞内の増殖因子を利用した技術であり、幹細胞由来の癌化のリスクも無い有望な治療と言える。 （概要） 従来型保存治療において治療抵抗性かつ手術不能（または拒絶）な褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍を対象疾患とし、2年間で23例の患者に対して本治療を行う。患者本人から1回に最大で10%輸血用クエン酸ナトリウム含有末梢血液20～40mLを採血し、血液成分分離容器に注入後、遠心型血液成分採取装置で約15分間遠心分離して自己多血小板血漿を分取

する。分取した多血小板血漿を患部（潰瘍部位）の大きさに応じた用量を塗布する。PRP治療開始後、7日おきに写真撮影を行い、4回の治療終了後、創傷部の面積測定、写真撮影を行う。完全上皮化に至っていない場合、更に4回治療を行う。

（効果）

治療開始より最大8回の治療で、難治性皮膚潰瘍部の縮小又は完全上皮化が期待できる。

（先進医療にかかる費用）

本治療に要する総費用は552,770円である。そのうち、先進医療にかかる費用は1クール（4回）分で41,460円である。これを最大2クールまで行う。先進医療に係る費用は全額自己負担である。

申請医療機関	聖マリアンナ医科大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

（1）開催日時：平成27年6月19日（金） 16:00～17:30

（第30回先進医療技術審査部会）

（2）議事概要

聖マリアンナ医科大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第30回先進医療技術審査部会 資料1－2、1－3 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B046に対する第30回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B046)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：山中 副担当：田島 技術委員：飯島

先進医療の名称	多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療
申請医療機関の名称	聖マリアンナ医科大学病院
医療技術の概要	対象疾患は従来型保存治療において治療抵抗性かつ手術不能（または拒絶）な褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍である。 現在難治性の皮膚潰瘍治療技術としては、従来型の創傷治癒促進剤、感染創部の除菌剤、創傷の湿潤閉鎖により自己修復を促進する被覆材、外科処置、そして骨髄間質細胞、脂肪組織幹細胞を用いた再生医療技術と大きく分類される。このうちの前2者の標準的治療によって、一定期間（概ね3～4週間）で治癒しない潰瘍を難治性皮膚潰瘍と定義する。この状況下で外科処置が、次期治療手段として選択されるが、もともと自己治癒力が低下した患者に対して皮弁や植皮等の外科処置は正常部位をさらに侵襲し、また切断等は術後5年生存率が30%以下とリスクは極めて高い。また従来の再生医療技術（細胞治療）は、高い有効性を認めるも、全麻下での骨髄穿刺、比較的大量の脂肪組織採取など、それなりの外科的侵襲を避けて通れない欠点があった。 本PRP治療技術は、患者末梢血の採取のみで特別な加工が無く濃縮操作のみで適用可能と言う優れた特性があり、下肢切断回避など、これ迄の幹細胞治療と遜色無い有効性が得られている。その意味で、患者負担の少ない優れた有効性を有する治療技術である。また、幹細胞を用いた治療とは異なり、終末分化した細胞内の増殖因子を利用した技術であり、幹細胞由来の癌化のリスクも無い。 褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍患者に対して本治療を行う。患者本人から1回に最大で10%輸血用クエン酸ナトリウム含有末梢血液20～40mLを採血し、遠心型血液成分採取装置で約15分間遠心分離して自己多血小板血漿を分取し、患部（潰瘍部位）の大きさに応じた用量を塗布する。PRP治療開始後、7日おきに写真撮影を行い、4回の治療終了後、創傷部の面積測定、写真撮影を行う。完全上皮化に至っていない場合、更に4回治療を行う。治療開始より最大8回の治療で、難治性皮膚潰瘍部の縮小または完全上皮化が期待できる。

	主要評価項目は、有効性の評価項目として、PRP 治療開始時から 8 週後の面積縮小率（Primary Endpoint）、安全性の評価項目として、1)血管の損傷、血腫、創傷治癒遅延及び/または感染、2)一過性または永続性の神経損傷、しびれ、3)早期または遅延型術後感染。 予定試験期間は 2 年間、予定症例数は 23 例である。
--	--

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 多血小板血漿は PDGF（Platelet-derived Growth Factor）や b-FGF などのサイトカインを含み、歯科インプラントや整形外科領域の自由診療で実施されており、2011 年の第 2 項先進医療技術の多血小板血漿調製過程の変更であり、過去の実績から鑑みて、安全性の懸念はない。しかしながら、整形外科領域でもプラセボ対照無作為化比較試験で明確な有効性が認められておらず、提出された資料にある Driver らの無作為化比較試験も ITT からの除外が 44.4%であり、本試験デザインで難治性潰瘍に対する有効性が既存の b-FGF 製剤以上に認められるかどうかの結論を出すことは難しいように思われる。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者：飯島

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本申請は、第 2 項先進医療として 2011 年 9 月 30 日付で既に承認された医療技術における PRP（多血小板血漿）の調整過程改良版である。今回先進医療 B として申請された本医療技術の実施責任医師等の体制、実施医療機関体制は同一であり、問題は無い。また今回は新たな PRP 分離容器を用いることにより、厳密なクリーン環境体制を不要とし、技術的難易度を容易にしたものであり、医療技術の有用性等にも問題は無い。「適」と判定する。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

事前の指摘事項 1. ～10. について、対応が為された点もあるが、依然として説明文書の内容に以下の問題点があり、分かりにくさが解消されていない。

1. 説明内容に番号とタイトルは付されたが、形式的な対応に止まっていて、必要な項目が落ちていたり、関連事項が一つの項目下にまとめられていないなど、文書としての整理が出来ていない。

＜例＞・臨床試験の実施方法の記載が、6 頁 7 項と 9 頁 4 項に分かれていて、実施方法のタイトル名がある後者のみでは理解しにくい。

・9 頁 5 項の「期待される効果（結果）」の中に、不利益に該当する事項も含まれていて、しかも指摘事項 3. で示した不利益事項が網羅されていない。

・指摘事項 2. で示した項目中、⑧についての記載が無い。

・10 頁 6 項の情報開示の項目下に、これとは無関係の特許に関する記載が含まれている。

2. 11 頁 8 項の費用負担に関する記載は、前段が患者さんに有利なこと、後段が患者さんに不利なことを内容としているので、「また」で繋ぐと違和感があり、説明の仕方を変える必要がある。

3. 指摘事項 9. の相談窓口を別項に分けて記載する必要は無く、11 頁 9 項の「試験参加機関」の項目下に記載している相談窓口とともに、相談窓口の項目を設けて纏める方が分かり易い。

4. 指摘事項 10. について、2 頁「はじめに」に追記したような取り入れ方をして、患者さんの理解を深める意味は無い。取り入れるのであれば、6 頁 7 項中に、試験の内容の異同を説明した上、実績数値を具体的に記載するのが適切である。

5. 患者相談の対応は整備されているが、PHS の番号を利用した連絡方法についても付記されたい。

（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。）

上記問題点が総て解消されれば適としてよい。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	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

1 1. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
1 2. 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
1 3. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☐ 適 ・ ☒ 不適
1 4. 患者負担の内容	☒ 適 ・ ☐ 不適
1 5. 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
1 6. 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。） ● 申請書や実施計画書の内に、「1 カ月以上治療を行っても創が治癒しないもしくは拡大傾向を示す症例」という表記があるので、「4週以上治療を行っても・・・」に変更してください。 ● 本申請技術における対象集団は、外科手術が不適応/拒否の症例であり、標準治療が存在しません。一般には保存治療の継続が選択されることが多いが、高い確率で、足首以上の切断が予想され、仮に切断がなされた場合、5年生存率は不良（30%未満）であることが実施計画書内に述べられています。今回の状況では、何をもって、本治療の「良し」「悪し」を判断するかが重要になります。「実施計画書を読む限り」、放置して漫然と保存治療を継続すれば、足首切断ないし全身状態を悪化させて敗血症、ひいては死亡につながる重症例を対象としており、本治療の最終ゴールは、それらを回避することだと考えられます。すなわち、患者が、足首以上の切断までの割合を下げられる、あるいは、切断までの期間を遅らせられれば、本医療技術は「良い」と評価できます。これらを評価項目とすることも可能と思いますが、評価に時間を要しますし、さらに、高い割合で奏効が達成できれば、足首以上の切断を臨床的意義があると言えるほど回避できると考えられますので、現段階では、それらの代理評価項目（surrogate endpoint）として、「奏効（潰瘍部位の縮小）」を達成した割合を主要評価項目することは妥当だと考えます。ここで重要になるのは、何をもって「奏効」とするか、どのくらいの奏効が得られれば足首以上の切断や死亡の減少に対してインパクトを与えられるか、です。前者は、8 週後の面積縮小率が50%を越えた症例が「奏効」と定義されています。①「創傷面積」の計算方法、②50%以上でよいと考える理由、を記載してください。また後者については、「奏効率30%未満の治療を勧めることは困難であるので、本申請の閾値奏効割合を30%と設定した」では恣意的すぎるので、閾値に関する臨床的意義を記載してください ● 症例数設計の根拠に記載されている「閾値奏効割合を30%、（中略）、期待奏効割合を60%として、片側95%信頼区間を計算すると信頼区間の幅は18.0%となる。これは信頼区間の下限が閾値奏効割合30%を含まない精度であり」は意味が通らないので追記ください。7.2. 統計解析方法をみると検定ベースの設計のように思われます。手元のソフト（nQueryによる）では、「期待割合60%、閾値割合30%、片側有意水準5%、検出力80%の正確な二項検定により、21例が必	

要となる。」この類の計算を行っているのではないかと思います、生物統計学専門家にプロトコルの記載を確認してもらうこと。

- 「治療前および治療8週後の創傷面の評価が行われた症例」が解析対象となっていますが、場合によっては、初回治療後に、病状に関係する理由で8週後の治療を受けられないことも生じうると思います。そのような場合、当該症例を除いて評価することは、評価が良い方向にバイアスがかかるので、不適切です。治療8週後の評価が行われなかった症例については「非奏効(failure)例」として評価したほうがよいのではないかと。
- 有効性の評価項目が「奏効」しか設定されていませんが、本治療の「意義」を計るうえで、そのみでよいのか、検討ください。また、解析計画が奏効割合の検定と有害事象評価しか記載されていませんが、その他にCRFで取得するデータは何に使われるのでしょうか。
- 登録手順についての記載が見られません。登録センターと相談の上、記載ください。
- 効果安全性評価委員会が1名を除いて学内関係者なので、適切に構成すること。
- 「本先進医療を行うために必要なモニター、データマネージャー、統計解析の資金は、株式会社ジェイ・エム・エスから提供される。株式会社ジェイ・エム・エスは本研究で使用する未承認医療機器の製造販売業者である」とあるが、これは当該製造販売業者から直接支払われるように読めます。「研究者主導」の介入試験ですので、このような資金提供を受ける場合であっても、企業と大学の間で適切に契約を結び、企業が大学に資金提供をしたうえで、大学がアウトソーシングする、という形態をとられるのだと思いますので、資金の授受が実態に即したようになるように記載してください。
- p. 18「臨床研究に関する倫理指針」ではなく、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に修正ください
- p. 18インフォームドコンセントの項は、何に関して説明をするかを具体的に記載してください
- 利益相反に関する記載がみられません。今回は、特に、資金提供を受けたうえでの研究者主導試験になるようですので、COI管理は一層のこと重要です。
- 「カルテ番号と試験IDの対応表を診療録にのみ記載する」とありますが、このような管理は通常行いません。適切に一元管理されるべきです
- 事務担当者（先進医療届内）が試験統括責任者（実施計画書内）となっており、研究全体の実施責任者（先進医療届内）とは別の方になっています。事情があるのでしょうか？ 試験統括責任者（実施計画書内）が医事に係るような事務の担当までされるのでしょうか。

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。）
先進医療Bとして実施する意義はあります。上記の指摘に対応ください。

【１～１６の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	23 例		予定試験期間	承認後 2 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。） 2011 年 9 月 30 日付で第 2 項先進医療として既に承認された技術の多血小板血漿調製方法の変更である点と考えると、特段の問題はない。しかしながら、臨床試験実施方法（モニタリングおよび監査など）や同意説明文書が精緻化してきている現状を鑑み、有効性を明確に証明する目的および、人を対象とする医学系研究の倫理指針の介入研究に相当するデータセンター、モニタリングおよび（義務でないとしても）監査の体制を明確にし、同意説明文書の修正をされたい。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

2015 年 5 月 25 日

所属：聖マリアンナ医科大学

氏名：井上 肇

1. 全体の構成上の問題として、項目を「・」と「➤」で整理しているが、関連性の無いものが含まれていたり、繋がりが不明であるなど、大変分かりにくく不明瞭なので、項目毎に番号とタイトルを付し、関連事項を1箇所に纏めた構成に整理し直して下さい。

【回答】

同意説明文におけるご指摘いただきました部分は、全面的に見直し、書き改めさせていただきました。また、先進医療実施届出書案30頁「先進医療に関する同意文書について」の内容が遺漏なく記載されるように書き改めさせていただきました。

2. 「先進医療実施届出書案」30頁の「先進医療に関する同意文書について」の項目中、④、⑦、⑧、⑨、⑬、⑭に関する記載が無いが、極めて不十分です。各項目を再確認し、次項以降に指摘する点も含めて、補充・訂正して下さい。

【回答】

先のご指摘事項1番にも記しましたが、同意説明文書を見直し、全面的に書き改めさせていただきました。ただ、文面の作成上「先進医療に関する同意文書について」の順番とは多少ズレがありますことをご了承いただければ幸甚です。

3. 予測される有害事象として、血管の損傷、血腫、創傷治癒遅延、感染、神経損傷等の可能性のあるものを記載して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書9頁『5. 期待される効果（結果）』の項目欄に、以下のような文書を加筆いたしました。

加筆文書

この治療法は、従来の保険治療では治らなかった皮膚潰瘍患者さんに対し、PRP 治療という再生医療技術を応用することで、創傷治癒の促進が認められ、創が早期に修復することが期待されます。患者さんご自身の血液から薬となる血小板を濃縮（PRP を作成）するために採血という操作があり、このため針を刺される痛みが伴いますが、これも血液検査の時に刺される痛みと全く同じです。この PRP は、血液から作っていますので、血液製剤と

も言えますが、他人の血液を輸血するのと異なりご自身の血液ですので肝炎とか AIDS などを引き起こすウイルスの感染の心配は全くありません。ただし、まだ研究段階の治療であるために、治療後 6 ヶ月間は概ね月に一度程度の来院により、傷の状態を確認する必要があります。ただし、採血の際に血管を傷つけて、青あざのような内出血を伴う可能性があります。また採血時の不手際で神経損傷などの危険が考えられますが、その確率は通常の血液検査時の採血のリスクと同程度です。

4. 被験者の適格基準・除外基準のうち、患者さんに伝えるべき項目を記載して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 7 頁『8. 参加できる条件はあるのでしょうか?』の項目欄に、以下のような文書を加筆し、伝えるべき項目を記載しました。

加筆文書

血液中の血小板という細胞を取り出す必要があるため、血液検査で血小板がとても少なかったり、貧血がひどかったり、採血すると、針を刺した部分から出血したりする可能性がある患者さんには適応出来ません。また、この治療法は「バイ菌」を殺すような消毒薬のような働きは無いので、治療する目的の潰瘍部位が感染していたりすると参加して頂くことができません。

5. 同意文書 6 頁の「・この試験の方法」に、「効果が認められなかった場合はこの PRP 治療は中止を含めて検討致します。」とありますが、「効果が認められなかった場合」を治療中止基準とした資料は提出されたものの中にありません。この意味を明らかにして下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 9 頁『4. 実施方法と治療期間』の項目欄に、以下のような文書を加筆し、意味を明確にいたしました。

加筆文書

また、医師が治療の継続をするべきではないと判断した場合は、中止いたします。

6. 健康被害が生じた場合は補償保険から治療に関する補償金を支払う旨記載されていますが、総ての場合を補償の対象としているのか、治療に関する費用のみが補償対象なのか、誤解を生まないように記載を再検討下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 11 頁『7. 健康被害について』の項目欄に、以下のような文書を加筆いたしました。

加筆文書

本臨床試験については、あなたに生じた、本臨床試験と因果関係があります健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入しています。この保険は、臨床研究に起因して研究期間中または終了後 1 年以内にあなたに健康被害（死亡または独立行政法人医薬品医療機器総合機構法施行令別表の区分による後遺障害 1 級または 2 級）が生じ、研究責任医師等が負担する補償責任、または本臨床試験に起因して、あなたに身体障害が生じた場合に、研究責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものです。

7. 被験者の費用負担額について、1 クールの場合は 42,500 円、2 クールの場合は 85,000 円とされていますが、「先進医療実施届出書案」の 15 頁「11. 患者負担について」では、「先進医療に係る費用のうち、自己負担金は 222,101 円である。」との記載もあります。自己負担金とは何を意味するのか、患者さん負担という意味ではないのか、明確となるよう記載を再検討下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 11 頁『8. 患者さんの費用負担について』の項目欄に、以下のような文書を加筆し、誤解を招かぬように保険外皮用負担と保険診療負担分を分かりやすくいたしました。

加筆文書

本治療は本来であれば保険適用されていないために、全額自費診療となり高額な治療費用が必要となります。しかし、先進医療として承認された結果、保険診療との併用が認められ、通常の保険診療費に加えて別途 PRP を調整するための器具ならびに人件費等の約 42,500 円（2 クール 8 回の場合、約 85,000 円）の負担に限定されます。また、治療が効果的で予定の治療回数の前に治癒して治療の必要がなくなっても、あるいはなんらかの理由でこの治療を継続できなくなった際にも、PRP の調整に必要であった費用は返金することはできません。

8. 利益相反に係る記述について、(株)ジェイ・エム・エスが本研究で使用する医療機器の製造販売業者であることを付記して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 12 頁『10. 当該臨床試験の利害関連』の項目欄に、以下のような文書を加筆しました。これに伴い、先進医療実施届出書案 15 頁「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」の項目欄を加筆修正致しました。

加筆文書（同意説明文書）

本臨床試験は医療機器の開発・製造・販売業者である（株）ジェイ・エム・エスが作成した PRP 分離装置を用いております。

加筆文書（先進医療実施届出書案）

株式会社ジェイ・エム・エスは本研究で使用する未承認医療機器の製造販売業者である。

9. 患者相談窓口として、臨床試験の担当者でなく病院全体の苦情受付等相談窓口も付記して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 12 頁『11. 苦情等の相談窓口』の項目欄に、以下のような対応窓口を付記いたしました。

追加文書

本臨床試験へのご意見、ご質問、苦情などは遠慮なく以下の窓口にご相談ください。

聖マリアンナ医科大学病院（代表電話 044-977-8111）

医療安全管理課 内線 6452（午前 8 時 30 分～午後 5 時 30 分）

10. 先進医療 A 暫定として実施した臨床試験の実績が出ているはずなので、その内容も説明文書に取り入れたほうがいいのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 2 頁『はじめに』の項目欄に、以下のよう
な文書を加筆しました。

加筆文書

この試験については、聖マリアンナ医科大学は平成 23 年 9 月に厚生労働省先進医療会議の審査ならびに厚生労働大臣の承認を受けて、当時の第二項先進医療技術（現：先進医療技術 A）として既に実施されその有効性が報告されております。この度のこの先進医療技術は、現在暫定承認されている先進医療 A を踏襲しておりますが、平成 24 年 11 月より改正された先進医療技術制度に基づき臨床試験計画の見直しを受けて実施されるものです。もちろん当該技術も生命倫理委員会（以下：臨床試験部会）の審議にもとづく学長ならびに院長の承認、加えて厚生労働省先進医療技術審査部会及び先進医療会議の審査を経て厚生労働大臣の許可を得ています。

以上

何卒再度のご査閲のほどお願い申し上げます。

先進医療審査の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

2015 年 10 月 26 日

所属：聖マリアンナ医科大学

氏名：井上 肇

【事前評価結果及び部会での指摘事項】

事前評価における照会事項への回答、及び先進医療技術審査部会における指摘に基づき、下記の修正を全て加えられたい。また同意説明文章・試験計画書共に高度医療や先進医療 A などの従前制度に準じた記述が散見されるため、全面的に現状制度に合わせた記載に改変されたい。

- 1) 同意説明文書には番号とタイトルは付されたが、依然形式的対応に止まっていて、必要な項目が落ちていたり、関連事項が一つの項目下にまとめられていないなど、文書として整理出来ていない。ついては以下イ)～チ)への対応を含め、再度一から分かり易くまとまり良いものに再構成し作成されたい。
- イ) 臨床試験の実施方法の記載が、6 頁 7 項と 9 頁 4 項に分かれていて、実施方法のタイトル名がある後者のみでは理解しにくい。
- ロ) 9 頁 5 項の「期待される効果（結果）」の中に、不利益に該当する事項も含まれていて、しかも指摘事項 3. で示した不利益事項が網羅されていない。
- ハ) 「先進医療実施届出書案」 30 頁の「先進医療に関する同意文章について」の項目中、⑧についての記載が無い。
- 二) 10 頁 6 項の情報開示の項目下に、これとは無関係の特許に関する記載が含まれている。
- ホ) 11 頁 8 項の費用負担に関する記載は、前段が患者さんに有利なこと、後段が患者さんに不利なことを内容としているので、「また」で繋ぐと違和感があり、説明の仕方を変える必要がある。
- ヘ) 「患者相談窓口として、臨床試験の担当者でなく病院全体の苦情受付等相談窓口も付記して下さい」との指摘について、相談窓口を別項に分けて記載する必要は無く、11 頁 9 項の「試験参加機関」の項目下に記載している相談窓口とともに、相談窓口の項目を設けて纏める方が分かり易い。
- ト) 「先進医療 A 暫定として実施した臨床試験の実績が出ているはずなその内容も説明文書に取り入れたほうがいいのではないか」との指摘について、2 頁「はじめに」に追記したような取り入れ方をしても、患者さんの理解を深める意味は無い。取り入れるのであれば、6 頁 7 項中に、試験の内容の異同を説明した上、実績数値を具体的に記載するのが適切である。
- チ) 患者相談の対応は整備されているが、PHS の番号を利用した連絡方法につい

ても付記されたい。

2) 申請書や実施計画書の内に、「1 カ月以上治療を行っても創が治癒しないもしくは拡大傾向を示す症例」という表記があるので、「4 週以上治療を行っても・・・」に変更されたい。

3) 本申請技術における対象集団が、外科手術が不適応/拒否の症例で、放置して漫然と保存治療を継続すれば足首切断ないし全身状態の悪化や死亡につながる重症例を対象としており、現段階でそれらのサロゲートエンドポイントとして「奏効（潰瘍部位の縮小）」を達成した割合を主要評価項目としており、結果どのくらいの「奏効」が得られれば足首以上の切断や死亡の減少に対しインパクトを与えられるかが重要と考えられる事を鑑み、以下を各々記載されたい。

イ) 「奏功」を「8 週後の面積縮小率が 50%を越えた症例」と定義して良いと考える根拠。

ロ) 「奏効率 30%未満の治療を勧めることは困難であるので、本申請の閾値奏効割合を 30%と設定した」では恣意的であるためその閾値に関する臨床的根拠。

4) 「難治性皮膚潰瘍」の「難治性」の定義が曖昧であり、医師の判断によって大きく適応が変化し得る余地を残している。この「難治性」の定義、及び原因疾病・症候の各々に応じてどのようなものを対象とするかを客観的に明示して、適応基準を再定義されたい。

5) 上記で明確に再定義された適応症例を基に、ヒストリカルコントロールの定義及び必要症例数の再計算を、生物統計家との相談のもと行われたい。

6) 症例数設計の根拠に記載されている「閾値奏効割合を 30%、(中略)、期待奏効割合を 60%として、片側 95%信頼区間を計算すると信頼区間の幅は 18.0%となる。これは信頼区間の下限が閾値奏効割合 30%を含まない精度であり」は意味が通らない。試験計画書の統計解析方法の記載をみると検定ベースの設計のように思われ、「期待割合 60%, 閾値割合 30%, 片側有意水準 5%、検出力 80%の正確な二項検定により、21 例が必要となる。」この類いの計算を行っているのではないと思われるが、生物統計学専門家に（どの生物統計学専門家に確認したのかを明示して）プロトコールの記載を確認されたい。

7) 「治療前および治療 8 週後の創傷面の評価が行われた症例」が解析対象となっているが、場合によっては、初回治療後に、病状に関係する理由で 8 週後の治療を受けられないことも考えられ、そのような場合、当該症例を除いて評

価することは、評価が良い方向にバイアスがかかり不適切である。よって治療 8 週後の評価が行われなかった症例については「非奏効(failure)例」「脱落例」とするなど、評価方法を再検討されたい。

8) 解析計画が奏効割合の検定と有害事象評価しか記載されていないが、その他に CRF で取得するデータは何に使われるのか明らかにされたい。

9) 登録センターと相談の上、症例登録手順につき適切に記載されたい。

10) 効果安全性評価委員会が 1 名を除いて学内関係者なので、適切に（学外者 3 名以上が望ましい）構成されたい。

11) 「本先進医療を行うために必要なモニター、データマネージャー、統計解析の資金は、株式会社ジェイ・エム・エスから提供される。株式会社ジェイ・エム・エスは本研究で使用する未承認医療機器の製造販売業者である」とあるが、これは当該製造販売業者から直接支払われるように読める。「研究者主導」の介入試験であり、このような資金提供を受ける場合でも、企業と大学の間で適切に契約を結び、企業が大学に資金提供をしたうえで大学がアウトソーシングする形態をとるなど、資金の授受関係を実態に即して明示的に記載されたい。また利益相反に関する記載がなく、今回は特に資金提供を受けたうえでの研究者主導試験になることが想定されるため、COI 管理を正確に記載されたい。

12) p.18「臨床研究に関する倫理指針」ではなく、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に修正されたい。

13) p.18 インフォームドコンセントの項は、何に関して説明をするかを具体的に記載されたい。

14) 「カルテ番号と試験 ID の対応表を診療録にのみ記載する」とあるが、このような管理は不適切で有り、適切に一元管理される方法に変更されたい。

15) 事務担当者（先進医療届内）が試験統括責任者（実施計画書内）となっており、研究全体の実施責任者（先進医療届内）とは別の方になっているが、試験統括責任者（実施計画書内）が医事に係るような事務の担当までするのか。

この度は、当該申請先進医療技術につきまして、貴重なご指導を賜り誠にありがとうございました。別紙におきまして、各ご指摘項目ごとにご回答申し上げます。何卒再

度の御査閲のほどお願い申し上げます。

【回答】

1) 同意説明文書には—————再構成し作成されたい。について

ご指摘に従い、同意説明文書を修正いたしました。

2) 申請書や実施計画書の—————に変更されたい。について

ご指摘に従い、申請書、実施計画書の文書を修正いたしました。なお、4週をより具体的に28日といたしました。

3) 本申請技術における—————以下を各々記載されたい。について

イ) 「奏功」を「8 週後の面積縮小率が 50%を越えた症例」と定義して良いと考える根拠。

評価を8週間後とすることの妥当性

本治療での適切な投与期間について、先立つ先進医療 A で PRP 投与開始から8週後に患者の治癒が確認されています。一般的に創傷の治癒期間がおおよそ1ヶ月とされること、本治療の対象患者がそもそも難治性であることから、本治療の評価時期は4週間以降が適切と考えます。

過去に実施された褥瘡・皮膚潰瘍治療剤の治験における投与期間は、白糖・ポビドンヨード剤では褥瘡患者で8週間、皮膚潰瘍患者で4週間であり、トラフェルミンにおいては褥瘡ないし皮膚潰瘍に対し4週間でした。またプロスタグランジン E₁ 製剤の褥瘡・皮膚潰瘍治療剤（プロスタンティン軟膏 0.003%）では褥瘡ないし皮膚潰瘍に対し6週間の投与でした。以上より、褥瘡・皮膚潰瘍治療剤の治験においては4～8週後に評価判定が行われています。

先進医療 A で効果を確認した時点（投与開始8週間後）は、過去の褥瘡・皮膚潰瘍治療剤の治験と比べても妥当な期間と判断します。さらに本試験では、他に治療法がないことから時間をかけて効果を見極めることも重要と考えます。

50%を評価指標とすることの妥当性

本試験の対象となる患者の場合、患者自身の基礎疾患も含めて組織治癒力や免疫力が極端に低下していることが多く、潰瘍部を放置すると、壊死組織が容易に感染、その感染を原因として創傷面積がさらに拡大します。漫然とした保存治療の継続は結果的に深部感染を伴い、殆どの場合足首以上の切断に及びます。また、患者が外科処置に該当しない場合や外科処置を拒否する場合には、結果として創傷部の感染が全身に影響を及ぼし、敗血症を誘発して生命に関わる重篤な状態に陥ることがあります。そのため、まずは創傷面積を縮小させることが難治性皮膚潰瘍治療の第一目標となります。

評価指標は、褥瘡・皮膚潰瘍治療の既承認製剤の情報を参照して設定し

ました。褥瘡・皮膚潰瘍治療剤である白糖・ポビドンヨード剤の皮膚潰瘍における臨床成績報告には、「本剤の皮膚潰瘍に対する有効率は 79.3% (142/179) であり、潰瘍面積の 50%以上の縮小が 73.0%の症例に認められた」と、有効率及び 50%以上潰瘍面積が縮小した患者の割合が併記して記載されています（ユーパスタ_{ユー}軟膏 添付文書）。また、同じく褥瘡・皮膚潰瘍治療剤であるトラフェルミン（遺伝子組換え）の臨床成績報告では、比較試験の総合評価に潰瘍の縮小率が取り上げられ、「①潰瘍面積の縮小率 全症例における 50%以上縮小の割合は、K 群 76.9%、S 群 67.7%であり、K 群と S 群の同等性が確認された」と記載されています（フィブラスト_{スプレ}-250, フィブラスト_{スプレ}-500 インタビューフォーム）。このように、褥瘡・皮膚潰瘍治療剤の臨床評価では効果の一指標として潰瘍面積の縮小率が用いられ、50%が仕切り値として使われています。したがって本試験で皮膚潰瘍治療を「面積縮小率が 50%を越えること」を指標に評価することは妥当と考えます。

ロ)「奏効率 30%未満の治療を勧めることは困難であるので、本申請の閾値奏効割合を 30%と設定した」では恣意的であるためその閾値に関する臨床的根拠。

ご指摘ありがとうございます。閾値奏効割合と有効率の解釈を混同して認識していたため、間違った設定をしておりました。本治療は既存の保存的療法が無効であった患者を対象としており、疾患の特性上、通常治療では面積縮小の見込めない患者のため、無治療の奏効割合は 0%になります。申し訳ございません。大変失礼いたしました。

4)「難治性皮膚潰瘍」の―――適応基準を再定義されたい。について

難治性皮膚潰瘍の定義を、『褥瘡局所治療ガイドライン』、『糖尿病性皮膚潰瘍治療ガイドライン』ならびに『動脈不全性皮膚潰瘍ガイドライン』に従って 4 週間以上治療を行っても、創傷面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない潰瘍を難治性皮膚潰瘍としました。本試験の適格基準としては、潰瘍面に対し 4 週間以上の常法的保存療法（FGF-2 治療、VAC 療法）を行い、潰瘍面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない難治性皮膚潰瘍を有する患者といたしました。

5)上記で明確に―――相談のもと行われたい。について

PRP 治療の期待奏効割合を 30%として再計算しました。期待奏効割合を 30%とした理由は、過去に実施された治験の成績を参考にしました。ブクラデシン

ナトリウム（褥瘡・皮膚潰瘍治療剤/アクトシン軟膏 3%）の臨床試験では、褥瘡及び難治性皮膚潰瘍の患者を対象に「基剤との比較」を行い、有効率はブクラデシンナトリウム軟膏で 71.8%，基剤群で 39.7%でした（差は 32.1%）。また、プロスタグランジン E₁ 製剤（褥瘡・皮膚潰瘍治療剤/プロスタンティン軟膏 0.003%）では、後期第Ⅱ相試験の無作為化並行用量反応試験において「基剤軟膏と被験薬との比較」を行っています。この場合、8 週後の有効率は基剤軟膏が 52.5%，被験薬で 82.5%でした（差は 30.0%）。これらの結果から、治療効果がベースレベルから 30%以上増であれば、褥瘡・皮膚潰瘍治療では有意義なものと思なされると考えました。

そこで、正確な二項検定で、期待する奏効割合を 30%、無治療の奏効割合を約 5%、有意水準片側 5%、症例数 18 例とすると、検出力 83%になります。最終的には脱落例を見込んで予定登録数を 23 例としました。

6) 症例数設計の根拠———確認されたい。について

ご指摘ありがとうございます。上述の 5) で再計算いたしました。

本回答作成時より、統計解析責任者を聖マリアンナ医科大学 医学統計学 講師 上野 隆彦から株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT 古賀 正に変更し、症例数の再設定を行いました。

7) 「治療前———評価方法を再検討されたい。について

有効性解析対象集団を、「PRP により治療を行ったすべての患者とする。ただし、脱落例において脱落理由が明らかに治療と無関係の場合は除外する。」に変更しました。脱落理由は、症例報告書に記入欄を作成し、データを収集します。

8) 解析計画が———か明らかにされたい。について

被験者の安全性の確保のためです。今回申請している多血小板血漿療法は、患者の適格基準から見てもかなり重症な患者を対象としております。合併症を有する難治性皮膚潰瘍患者の場合、全身状態の定期的な把握は重要です。特に、中止の判断、継続の判断においても、これらの血球算定、生化学所見は必須となるために、項目に整理して加筆いたしました。

9) 登録センター———き適切に記載されたい。について

ご指摘に従い、症例登録手順を下記の通り規定いたしました。

試験分担医師は、対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれに

も該当しないことを確認し、モニターに登録判定の CRF をメール (info@mpo-inc.co.jp) または FAX (044-979-1632) で送付する。モニターは、被験者としての適格性を確認し、症例登録の結果を試験分担医師に連絡する。

10) 効果安全性評価委員会が―――構成されたい。について

ご指摘に従い、外部評価委員を 2 名追加し、以下のような構成といたしました。ご確認いただければと存じます。

効果安全性評価委員会は以下の様な 8 名で組織する。

臨床系有識者：(2 名)

聖マリアンナ医科大学・高度先進医療専門委員会委員長 教授 長谷川泰弘

聖マリアンナ医科大学・横浜市西部病院・皮膚科 部長 村上富美子

薬理学・分子生物学関係有識者：(2 名)

聖マリアンナ医科大学・薬理学 (遺伝子多型・機能解析学) 教授 熊井俊夫

聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター・薬効機能解析グループ

准教授 武永美津子

統計学有識者：(1 名)

聖マリアンナ医科大学・医学統計学 客員教授 立浪 忍

学外有識者：(3 名)

臨床系有識者：

順天堂大学・医学部・形成外科 教授 水野博司

薬理学関係有識者：

日本大学・薬学部・薬理学 教授 伊藤芳久

国際医療福祉大学・薬学部・薬理学 学部長 武田弘志

11) 「本先進医療を―――COI 管理を正確に記載されたい。について

本研究は聖マリアンナ医科大学が研究主導者として実施し、株式会社ジェイ・エム・エスは本研究で使用する未承認医療機器の製造販売業者である。聖マリアンナ医科大学と株式会社ジェイ・エム・エスは共同研究契約に基づき、本研究にかかるモニター、データマネージャー、統計解析に掛かる費用は、株式会社ジェイ・エム・エスが負担する。聖マリアンナ医科大学は株式会社ジェイ・エム・エスから提供された資金を用いて MPO 株式会社に本試験のモニター、株式会社クリニカルスタディサポートにデータマネージャー、統計解析に掛かる業務を委託する。

当該臨床研究に関わる聖マリアンナ医科大学の研究者、及びその家族（一親

等の親族)に、下記の利益相反に該当するものはないことを確認している。

- (1) 臨床研究の資金提供企業の株式保有や役員への就任
- (2) 研究課題の医薬品、医療機器、治療法、検査法などに関する特許権ならびに特許料の取得
- (3) 当該研究に関係のない学会参加に対する資金提供企業からの旅費・宿泊費の支払い
- (4) 当該研究に要する実費を大幅に超える金銭の取得
- (5) 当該研究にかかる時間や労力に対する正当な報酬以外の金銭や贈り物の取得

12)p. 18「臨——————に修正されたい。について

ご指摘のとおり、修正いたしました。

13)p. 18 インフォーム—————記載されたい。について

被験者（または法的に認められた被験者代諾者）には、同意説明文書のレビュー、以下の内容の詳しい説明、質問を行う十分な機会が与えられるようインフォームドコンセント及び患者情報シートが提供される。いかなる研究内容が開始される前に、署名されたインフォームドコンセントを取得する。もし被験者が本研究参加に同意した場合、被験者（代諾者）は患者同意書に署名しなければならない。立会人及び試験責任医師又は協力医師も患者同意書に署名しなければならない。患者（代諾者）に患者同意書の写しを提供する。前述の「3. 患者選択基準」に基づき、組入れ基準を満たす全ての被験者を本研究へ組み入れるものと検討するが、本研究の除外基準に 1 つでも該当する被験者は、本研究より除外する。

患者同意書は本学 IRB による承認を受けたものを使用する。

本研究への参加継続の意思決定に影響する可能性のある新たな情報が得られた場合には、被験者に通知される。インフォームドコンセントの記録は、署名済の患者同意書に記録する。

説明する内容

- (1) 当該試験への参加が任意である旨。
- (2) 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- (3) 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- (4) 被験者として選定された理由。
- (5) 先進医療の意義、目的、方法及び期間。
- (6) 実施者の氏名及び職名。

- (7) 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- (8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- (9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- (10) 当該試験結果により特許等が生みだされる可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- (11) 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- (12) 当該試験に係る資金源、起り得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- (13) 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- (14) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- (15) 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するにあたり必要不可欠な理由。
- (16) 他の治療方法に関する事項。
- (17) 診療記録の調査及びプライバシーの保護について
- (18) 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- (19) 倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項
その他当該先進医療に係る倫理審査委員会に関する事項。
- (20) 費用負担について

14) 「カルテ番号と————に変更されたい。について

ご指摘に従い、下記のように一元管理する方法に変更いたしました。試験責任（分担）医師は、被験者識別コード、被験者名、カルテ番号、同意取得年月日等を記載した被験者スクリーニング名簿を作成する。試験開始にあたって同意が得られた時点より記載し、同意が得られた被験者については、同意説明文書の提供の有無についても記載する。すべてを被験者識別コードによりリスト化し、被験者名、カルテ番号が特定できないようマスキングした被験者スクリーニング名簿の写しを試験統括責任者に提供する。このうち、試験に組み込まれた被験者については、試験の終了又は中止についても記載する。

15) 事務担当者————事務の担当までするのか。について

ご指摘に従い、修正いたしました。事務担当者は、管理課 主任の矢部 義久になります。

先進技術審査部会の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

2015 年 10 月 27 日

所属：聖マリアンナ医科大学

氏名：井上 肇

全体として纏まったものになり、読み易くなった点は評価したいと思います。

1. 説明文書 2 頁 3. に「患者さん」と「患者」の表記が混ざっています。恐らくチェック漏れと思いますので、「患者さん」に直した方が良い箇所を訂正下さい。
2. 相談窓口について、PHS の番号に代表番号を加えられましたが、これではまだ連絡方法がはっきりしません。代表に連絡して PHS の番号を呼び出してもらいなさい、という趣旨であれば、それを付記して下さい。
3. また、原案にあった連絡先メールアドレスを削除していますが、残した方が良いと思いますのでご対応下さい。

【回答】

この度は、再査閲を頂き誠にありがとうございました。ご指摘をいただいた 1～3 の内容ならびにご指示について、ご教示に従い新旧対照表にも記したように同意説明文を変更いたしました。何卒再度のご確認とご査閲をお願い申し上げます。

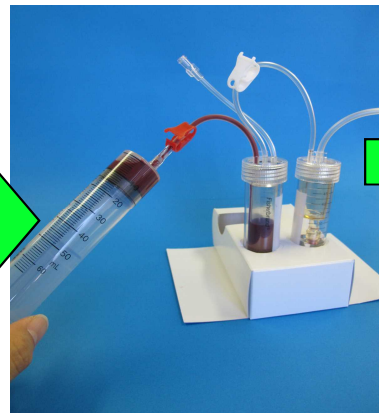
PRP治療の流れ



JMS多血小板血漿分離装置



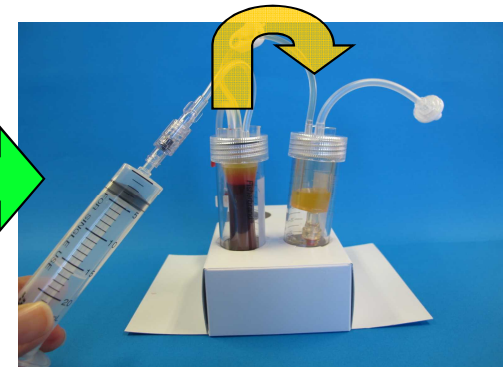
①採血



②分注



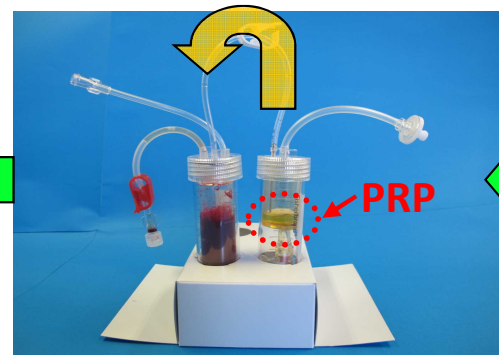
②遠心分離
(1回目)



③上清移送



④遠心分離
(2回目)



⑤血漿の排出



⑥PRP取出し



⑦保存容器封入



解凍後分注

⑧凍結保存→解凍



治療開始前



治療の様子



約1ヶ月後



約2ヶ月後: 完全上皮化
治療終了→切断回避

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：多血小板血漿調製容器（血液成分分離バッグ）

適応疾患：難治性皮膚潰瘍

第2項先進医療 （暫定：先進医療技術A）

- ・ 試験名：多血小板血漿による難治性皮膚潰瘍治療
- ・ 期間：2011年～
（試験管での多血小板血漿調製）

非臨床評価

- ・ 評価の概要：実施中の先進医療の方法と比較試験を実施。
- ・ 期間：2013年
- ・ 結果の概要：有効性、安全性において試験管調製と同等であることを確認

欧米での現状

薬事承認（無） 進行中の臨床試験（無） ガイドライン記載（無）

当該先進医療における

選択基準：常法的創部管理法で抵抗性を示す難治性の皮膚潰瘍患者で、植皮を含めた外科的治療を拒否する患者。ならびに、全身状態が悪く手術不適応例。

除外基準：患者の同意が得られない症例、本治療が原疾患治療に不利益を起すと考えられた症例

予想される有害事象：1) 血管の損傷、血腫、創傷治癒遅延及び／または感染、2) 一過性または持続性の神経損傷が疼痛としてしびれの原因になるかもしれない、3) 早期または遅延型術後感染

先進医療B

- ・ 試験名：多血小板血漿による難治性皮膚潰瘍治療
- ・ 試験デザイン：単群臨床試験
- ・ 期間：承認日より2年間
- ・ 被験者数：23名
- ・ 評価項目：遺残する創傷部の縮小度

薬事申請（※）

クラスⅡ（認証基準あり）
血液成分分離バッグ
認証申請

※先進医療Bは未承認医療機器で実施。

平行して医療機器の薬事申請を行う。

保険収載

【別添 1】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 聖マリアンナ医科大学病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

**【別添 2】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の期待される適応症、
効能及び効果（申請書類より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：褥瘡又は難治性皮膚潰瘍（美容を除く）

効能・効果： PRP 治療は既に諸外国で有効性が認められており、大きく 2 種類の分離分画方法がある。シングルスピン法は採血後の分離分画操作がワンステップでかつ閉鎖系で行える利点がある。一方、ダブルスピン法は、一部開放状態での操作を要求されるために、その清潔度の維持に施設環境が規定される必要があるが、濃度調整など、シングルスピン法には求める事の出来ない高純度血小板を得られる。この度の技術は既に、「多血小板血漿による難治性皮膚潰瘍治療」として第 2 項先進医療で承認されている【厚生労働省発保 0929 第 12 号（平成 23 年 9 月 29 日厚生労働大臣）】技術と同様であるが、閉鎖系にてダブルスピン法による分離分画が可能となる。すなわち、ダブルスピン法の欠点であった、周囲環境に規定されることなく、どこでも調整可能であり、より安全に PRP の分離分画が可能となる。また本技術は口腔外科領域における長年の PRP 利用による治療実績から、安全性も担保できる。このような経緯で我々は、(株)JMS 製 PRP 分離容器を用いて PRP を採取し、難治性皮膚潰瘍に応用する事で、これまでの細胞治療を補完する形での新たな潰瘍治療を患者に提供しつつ、患者の治療の選択肢を広げる。

このことにより治療期間短縮とそれに伴い早期社会復帰も期待できる。

文献情報

1. 三宅ヨシカズ、楠本健司：褥瘡ポケットに対する多血小板血漿を使用した治療、日本褥瘡学会誌 11(1)：55-60:2009.
2. 三宅ヨシカズ、福田智、井口有子、大西早百合、楠本健司：PRP(platelet-rich plasma;多血小板血漿)を使用した皮膚潰瘍治療の検討、日本形成外科学会会誌 29(2)：65-72:2009.

会議録、症例報告等

高橋綾、横川真紀、池田光徳、佐野栄紀、多血小板血漿療法が有効であった難治性皮膚潰瘍の 2 例、日本臨床皮膚科医会雑誌 26(2)：216:2009

【別添3】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

A. 適格基準

以下の条件をすべて満たすこと。

- 1) 潰瘍面に対し 28 日間以上の定法的保存療法（FGF-2 治療、VAC 療法）を行い、創傷面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない難治性皮膚潰瘍を有する患者
- 2) 切断・植皮術等の外科処置を患者自身が拒否する症例もしくは麻酔科医が手術不適応と判断する程度の全身状態不良患者
- 3) PRP の調整のための採血が可能な患者
- 4) 20 歳以上の成人であること
- 5) PRP 調整のための採血を行うまでに被験者本人（または代諾者）から書面による同意が得られている患者

B. 除外基準

以下のいずれかの項目に該当する場合。

- 1) 創傷面の感染を制御出来ない患者（創部の色、膿汁の色、臭いで感染が疑われる場合に、菌培養を行い感染の有無を判定）
- 2) 創傷面（潰瘍部）に悪性腫瘍を合併している患者
- 3) 著しい貧血症例（男女とも Hb 7g/dL 未満）
- 4) 白血病
- 5) 再生不良性貧血
- 6) 血小板減少症
- 7) 血液凝固異常と診断された患者
- 8) 医師の指示に従うことができない患者
- 9) 当該治療に同意が得られない患者

【別添 4】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

○有効性の評価（適用前に比較して）

- PRP 治療開始前（組入判定時）から治療終了時、又は 8 週後の面積縮小率（Primary Endpoint）

○安全性の評価

(1) 有害事象の分類

以下の 6 項目についての有害事象発現状況で「高度」、「中等度」、「軽度」、「なし」の 4 段階で評価する。

＜有害事象の規定＞

- 採血時血管の損傷、血腫、感染
- 採血時の神経損傷による一過性または永続性の疼痛またはしびれ
- 創傷の感染による治癒遅延
- 早期または遅延型治療後感染
- 不具合
- その他の有害事象

＜評価基準＞

- 高度 : 日常生活を送れなくなったもの
 中等度 : 日常生活に支障をきたすもの（処置により検査・観察が実施可能な程度）
 軽度 : 日常生活に支障をきたさない程度のもの（無処置で容易に耐えられる）
 なし : 有害事象なし

(2) 発生頻度及び発生割合

以下の 3 項目の発生頻度及び発生割合を求める。

- 重篤な有害事象（SAE : Serious Adverse Event）
- 有害事象（AE : Adverse Event）
- 不具合

評価スケジュール

	組入 判定	加 療 前	初 回 加 療	1 週 後	2 週 後	3 週 後	4 週 後	5 週 後	6 週 後	7 週 後	8 週 後
IC		✓									
採血		✓					✓				
細菌検査		✓					✓				

面積測定	✓						✓				✓
完全上皮化				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DESIGN 評価	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
写真撮影	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PRP 療法			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
有害事象		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

【別添 5】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2 年間

予定症例数：23 症例

既の実績のある症例数：60 症例（同一患者別部位含む）（先進医療 A として同様に実施）

① 有効性が認められた事例

平成 26 年実施地方厚生局結果報告分

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 74 歳 性別 女	下腿難治性皮膚潰瘍	(自) 26 年 6 月 16 日 (至) 26 年 7 月 31 日	継続	これまでの保存的治療が無効であったため、1 回（1 週間に一度の 4 回の PRP 治療を単位とする）PRP 治療の施行で潰瘍部上皮化が完了し現在経過観察中である。
整理番号 2 年齢 50 歳 性別 女	足底部皮膚潰瘍	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	継続	これまでの保存的治療が無効であったため、2 回（1 週間に一度の 4 回の PRP 治療を単位とする）PRP 治療の施行で潰瘍部上皮化が完了し現在経過観察中である。
整理番号 3 年齢 60 歳 性別 女	右下腿潰瘍	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	継続	これまでの保存的治療が無効であったため、2 回（1 週間に一度の 4 回の PRP 治療を単位とする）PRP 治療の施行で潰瘍部上皮化が完了し現在経過観察中である。

他 6 例（病名ごとに記載すること）

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 82 歳 性別 女	左足部難治性皮膚潰瘍	(自) 26 年 1 月 20 日 (至) 26 年 2 月 20 日	継続	これまでの保存的治療が無効であったため、1 回（1 週間に一度の 4 回の PRP 治療を単位とする）PRP 治療を施行したが、創部の縮小は認められなかったため無効と判断した。

他 0 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験の適格基準を満たす患者は、生命予後ならびに下肢切断等という QOL の著しい低下が予想される患者であり、あまり多くの症例は存在しないと考えられる。一方で、保存的治療

に於いて抵抗性を認めた患者に対しては、もはや本治療との対比が出来る処置法が存在せず、無理な2群間試験を行う事は倫理的な問題が生じる恐れがある。すなわち、前述した様な切断への移行、下肢切断患者の5年生存率30%以下という患者の生命予後を左右する危険が伴う。そこで今回の試験は、シングルアーム試験で実施することとする。

本試験の対象は、潰瘍面に対し28日間以上の定法的保存療法（FGF-2治療、VAC療法）を行い、創傷面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない難治性皮膚潰瘍を有する通常の治療では面積縮小の見込めない患者のため、無治療の奏効割合は0%である。

そこで、正確な二項検定で、期待する奏効割合を30%、無治療の奏効割合を約5%、有意水準を片側5%、登録数を18例とすると、検出力83%になる。最終的には脱落例を見込んで予定登録数を23例とする。

また、本研究の対象の患者数は多くを見込めず、実施可能性から年間10例程度の登録が予想される。この条件より、実施期間は2年間とする。

〈期待する奏効割合設定の理由〉

期待する奏効割合を過去に実施された治験の成績を参考にした。ブクラデシンナトリウム（褥瘡・皮膚潰瘍治療剤/アクトシン軟膏3%）の臨床試験では¹⁾、褥瘡及び難治性皮膚潰瘍の患者を対象に「基剤との比較」を行い、有効率はブクラデシンナトリウム軟膏で71.8%、基剤群で39.7%であった（差は32.1%）。また、プロスタグランジンE₁製剤（褥瘡・皮膚潰瘍治療剤/プロスタンティン軟膏0.003%）では、後期第Ⅱ相試験の無作為化並行用量反応試験において「基剤軟膏と被験薬との比較」を行っている。この場合、8週後の有効率は基材軟膏が52.5%、被験薬で82.5%であった（差は30.0%）²⁾。これらの結果から、治療効果がベースレベルから30%以上増であれば、褥瘡・皮膚潰瘍治療では有意義なものとして認められていると考え、期待する奏効割合を30%と設定した。

【別添 6】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の治療計画(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

創部管理直前に、院内において抗凝固剤（輸血用 10%クエン酸 Na 注射液）を体積当たり 10% 含有する注射器で最大 36mL 採血する。その後 PRP 分離容器にこの血液を添加し、操作方法に従って PRP（概ね 4 mL）を調整する。得られた PRP は、日本薬局方指定無菌バイアル 4 本に封入し-80℃に保管される。その一部(0.05mL)については、無菌検査に用いる。必要時解凍し外来または手術室へ払い出し、概ね 5cm²あたり 0.1mL～0.2mLPRP の割合で、創傷部に塗布する。その際に、得られた PRP を、市販の創傷被覆材（製品名：アルギン酸創傷被覆材）に含浸させてから、もしくは必要に応じて（陥凹した潰瘍の場合等）自己血清を用いて自己フィブリン糊を形成させ、潰瘍局所に投与しても良い。さらに、滲出液の多い状況において、創傷部への直接投与が維持できない場合は、潰瘍部ならびにその支配血管領域皮下に投与しても良い。これらの投与方法については、創部の状態と部位を勘案し均一に効率よく投与できる方法を選択する事。2 次創部処置は通常のハイドロジェルシートなどの保湿性のある材料もしくは非固着性シートを用いたセミドライ創部被覆を行う。



図 1



図 2

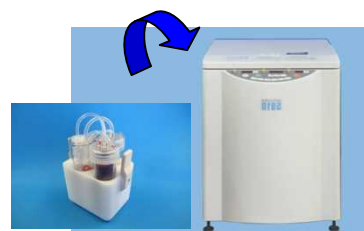


図 3

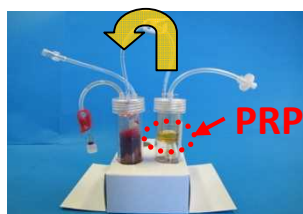


図 4

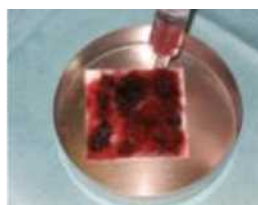


図 5



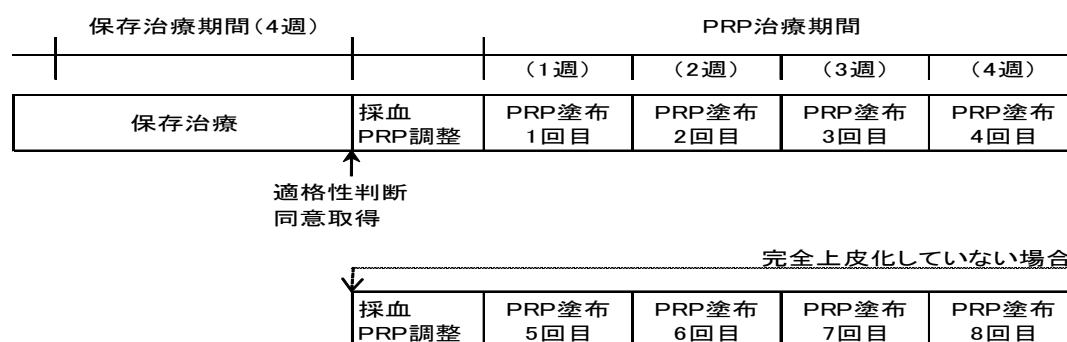
図 6

上記手順で調整された PRP について、具体的には以下の手順を経て治療に供される。

- 1) PRP 治療の候補となる患者として初診時に遡って 28 日間、従前の常法的保存治療（特に FGF-2 治療、VAC 療法またはその両者の治療）の経過から、潰瘍面の縮小ならびに改善を認めない症例に対して、創傷部の感染が無い事を確認する。
- 2) これによって「3. 患者選択基準」を満たす患者を本試験の対象として、書面による同意取得を行い、同意取得された症例を組み入れる。
- 3) PRP 適用予定の潰瘍創傷部位に滅菌透明ビニールシートを被覆し、創傷部辺縁をトレースする事で創部面積を測定するとともに、DESIGN 評価、創傷部にスケールを移し込む形で写真撮影を行う。

- 4) 組入れ患者に対して、採血を行い、PRP の調整を行う。
- 5) 調整された PRP をバイアルに 1 キットあたり 2 分割して分注し、冷凍保存する。一部を用いて、細菌検査を実施する。
- 6) 潰瘍部位に 1 回目の PRP 治療を行う。
- 7) PRP 治療開始後、7～10 日おきに写真撮影を行う。
- 8) 4 回の治療を 1 クールとし、1 クール終了後、面積測定、写真撮影を行う。
- 9) 完全上皮化にまでは至っていない場合、2 クール目の治療を行う（手技 4～7）。
- 10) 2 クール終了後、本治療を終了する。(Primary endpoint)
- 11) 創閉鎖後も最低 6 カ月の観察期間を設定し、必要に応じて後療法（軟膏療法、局所の圧迫など）を継続する。

本試験のフローチャート



【別添 7】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）
 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療 適応症：褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍（美容を除く）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要 (形成外科または血管外科または皮膚科)・不要
資格	☐ 要 (日本形成外科学会・日本皮膚科学会・心臓血管外科専門医認定機構の何れかの専門医)
当該診療科の経験年数	☐ 要 (4) 年以上・不要
当該技術の経験年数	☐ 要 (1) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として (1) 例以上 〔それに加え、助手又は術者として () 例以上・ ☐ 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ 要 (形成外科・血管外科・皮膚科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ 要・不要 具体的内容：標記診療科いずれかの常勤医が少なくとも2名以上
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☐ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	☐ 要 (薬剤師または臨床工学技士 1 名以上)・不要 ※多血小板血漿を分離できる人材を確保すること。
病床数	☐ 要 (90 床以上)・不要
看護配置	☐ 要 (10対 1 看護以上)・不要
当直体制	要 ()・ ☐ 不要
緊急手術の実施体制	☐ 要・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要・ ☐ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☐ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：当該療養を初めて実施する時は、必ず事前に開催。 ・ 一ヶ月に 1 回開催 ・ 要時臨時開催
医療安全管理委員会の設置	☐ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☐ 要 (1 症例以上)・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
III. その他の要件	

頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

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

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。

例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。