

平成 27 年 7 月 1 3 日

「内視鏡下手術用ロボットを用いた冠動脈バイパス手術（一箇所のみを吻合するものに限る。）（告示番号（従前）17）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

東京医科大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要等

<p>先進医療の名称： 内視鏡下手術用ロボットを用いた冠動脈バイパス手術（一箇所のみを吻合するものに限る。）</p>
<p>適応症等： 虚血性心疾患</p>
<p>医療技術の概要： 全身麻酔下に側胸部からのロボット鉗子を挿入し内視鏡下に手術を行う。基本的な手術操作は通常的心臓外科手術と同様である。大きな違いは側胸部からの内視鏡アプローチであることである。 【ロボット支援下MIDCAB（低侵襲冠動脈バイパス術）】 虚血性心疾患に対してロボットを用いて内胸動脈などのグラフト採取、その後肋間開胸にて直視下用手的に心拍動下冠動脈バイパス手術を行う。 【ロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術】 虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス術をロボットを用いて完全内視鏡下に行う。ロボットを用いてグラフト採取後さらに完全内視鏡下に冠動脈バイパス術をロボットを用いて行う。上記の肋間開胸にて冠動脈吻合を行うMIDCABよりも低侵襲な術式となる。</p>
<p>医療技術の試験結果： 安全性の評価結果： 16例に対して本治療を実施し、安全性評価を全例で行った。以下に示す「安全」の判断基準をすべて満たしており、安全と判断した。特記すべき有害事象はなかった。 なお症例#6は胸腔内全面癒着のため内視鏡手術が施行不可能でロボットによる内胸動脈剥離術を中止し肋間開胸の通常手術による冠動脈バイパス術を施行した。ロボット手術は施行しておらず、評価の対象外となった。 「安全」判断基準 (1) 内胸動脈1本につき血管を損傷することなくグラフト採取を行う。(血管損傷とは、手術操作による血管壁からの出血、血腫、解離を指す。) (2) 総手術時間は6時間以内とする。 (3) 手術総出血量は500ml以下とする。 (4) 術後2日以内にドレーン抜去できる。 有効性の評価結果： 16例に対して本治療を実施し、有効性評価を全例で行った。以下に示す「有効」の判断基準をすべて満たしており、有効と判断した。特記すべき有害事象はなかった。</p>

なお症例 #6 は胸腔内全面癒着のため内視鏡手術が施行不可能でロボットによる内胸動脈剥離術を中止し肋間開胸の通常手術による冠動脈バイパス術を施行した。ロボット手術は施行しておらず、評価の対象外となった。

「有効」判断基準

- (1) グラフト採取は内胸動脈 1 本につき 60 分以内とする。
- (2) 肋骨を離断することなくグラフト採取を行う。
- (3) 術後造影検査を行い、グラフト開存を認める。
- (4) 術後 3 週間以内に退院できる。

発生した有害事象：
特になし。

結論：

本研究は先進医療（旧高度医療第 3 項先進医療）の評価療養として承認され開始したが、当初の目標症例数に達する前に企業からの部品供給が停止されたため、試験は打ち切り終了となった。したがって十分なサンプルサイズの下で解析された結果ではないが、研究の有効性および安全性に関しては当初設定した基準を満たし、有効で安全な術式であると結論する。

従来の手術方法である正中切開法は切開した胸骨が安定するまでの術後 8 週間は運転や重い荷物を持つ等の行為を制限し安静を要す。また胸骨切離に伴い胸骨への感染あるいは切離時の出血が問題となる。肋間開胸で行う MIDCAB は正中切開を回避できることから感染、疼痛を軽減でき、術後早期回復、入院期間短縮、早期社会復帰が可能となるが、従来の中 CAB でも左内胸動脈採取の際は大きな肋間開胸を必要とし、肋骨切断・肋間動脈静脈および肋間神経を切断した後、肋骨を挙上して血管採取を行うため肋間動脈への分岐の処理や血管損傷の際の止血に難渋するだけでなく、視野が確保できず採取困難となる。また、内胸動脈の採取も左側のみの採取しか技術的に困難である。

一方、ロボット支援下で内胸動脈を採取する本術式は胸骨正中切開を回避できるだけでなく、必要最小限の肋間開胸で冠動脈吻合を行うことができ、肋骨切断に伴う術後の創痛を軽減できた。また、従来の中 CAB では両側内胸動脈を採取することは困難であるが、ロボットを用いることによって有効な長さの両側のグラフトを採取することができ、多枝バイパスが可能であった。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

- (1)開催日時 第 1 回審議：平成 27 年 3 月 12 日（木）16:00～17:10
（第 27 回 先進医療技術審査部会）
第 2 回審議：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)議事概要及び検討結果

東京医科大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会の第 1 回審議において、有効性・安全性等に関する評価が行われたところであるが、複数の指摘事項が生じた為、東京医科大学病院に回答を要請した。

技術審査部会からの指摘事項に対する回答をもって、第 2 回審議において有効性・安全性等に関する再評価が行われた。その結果、当該技術の総括報告書にかかる評価を終了とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議（第1回審議）での評価結果等)

(別紙1) 第27回先進医療技術審査部会 資料2-1、2-2 参照

(本会議（第1回審議）での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第30回先進医療技術審査部会 資料2-2 参照

(本会議（第2回審議）での再評価結果)

(別紙3) 第30回先進医療技術審査部会 資料2-1 参照

以 上

先進医療 B 総括報告書に関する評価表 (告示番号(従前)B17)

評価委員 主担当： 一色

副担当： 大門 技術委員： 一

先進医療の名称	内視鏡下手術用ロボットを用いた冠動脈バイパス手術（一箇所のみを吻合するものに限る。）
申請医療機関の名称	東京医科大学病院
医療技術の概要	<p>全身麻酔下に側胸部からのロボット鉗子を挿入し内視鏡下に手術を行う。基本的な手術操作は通常の心臓外科手術と同様である。大きな違いは側胸部からの内視鏡アプローチであることである。</p> <p>【ロボット支援下 MIDCAB（低侵襲冠動脈バイパス術）】 虚血性心疾患に対してロボットを用いて内胸動脈などのグラフト採取、その後肋間開胸にて直視下用手的に心拍動下冠動脈バイパス手術を行う。</p> <p>【ロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術】 虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス術をロボットを用いて完全内視鏡下に行う。ロボットを用いてグラフト採取後さらに完全内視鏡下に冠動脈バイパス術をロボットを用いて行う。上記の肋間開胸にて冠動脈吻合を行う MIDCAB よりも低侵襲な術式となる。</p>
医療技術の試験結果	<p>安全性の評価結果：</p> <p>16 例に対して本治療を実施し、安全性評価を全例で行った。以下に示す「安全」の判断基準をすべて満たしており、安全と判断した。特記すべき有害事象はなかった。</p> <p>なお症例 #6 は胸腔内全面癒着のため内視鏡手術が施行不可能でロボットによる内胸動脈剥離術を中止し肋間開胸の通常手術による冠動脈バイパス術を施行した。ロボット手術は施行しておらず、評価の対象外となった。</p> <p>「安全」判断基準</p> <p>(1) 内胸動脈 1 本につき血管を損傷することなくグラフト採取を行う。(血管損傷とは、手術操作による血管壁からの</p>

出血、血腫、解離を指す。)

- (2) 総手術時間は 6 時間以内とする。
- (3) 手術総出血量は 500ml 以下とする。
- (4) 術後 2 日以内にドレーン抜去できる。

有効性の評価結果：

16 例に対して本治療を実施し、有効性評価を全例で行った。以下に示す「有効」の判断基準をすべて満たしており、有効と判断した。特記すべき有害事象はなかった。

なお症例 #6 は胸腔内全面癒着のため内視鏡手術が施行不可能でロボットによる内胸動脈剥離術を中止し肋間開胸の通常手術による冠動脈バイパス術を施行した。ロボット手術は施行しておらず、評価の対象外となった。

「有効」判断基準

- (1) グラフト採取は内胸動脈 1 本につき 60 分以内とする。
- (2) 肋骨を離断することなくグラフト採取を行う。
- (3) 術後造影検査を行い、グラフト開存を認める。
- (4) 術後 3 週間以内に退院できる。

発生した有害事象：

特になし。

結論：

本研究は先進医療（旧高度医療第 3 項先進医療）の評価療養として承認され開始したが、当初の目標症例数に達する前に企業からの部品供給が停止されたため、試験は打ち切り終了となった。したがって十分なサンプルサイズの下で解析された結果ではないが、研究の有効性および安全性に関しては当初設定した基準を満たし、有効で安全な術式であると結論する。

従来の手術方法である正中切開法は切開した胸骨が安定するまでの術後 8 週間は運転や重い荷物を持つ等の行為を制限し安静を要す。また胸骨切離に伴い胸骨への感染あるいは切離時の出血が問題となる。肋間開胸で行う MIDCAB は正

	<p>中切開を回避できることから感染、疼痛を軽減でき、術後早期回復、入院期間短縮、早期社会復帰が可能となるが、従来の MIDCAB でも左内胸動脈採取の際は大きな肋間開胸を必要とし、肋骨切断・肋間動静脈および肋間神経を切断した後、肋骨を挙上して血管採取を行うため肋間動脈への分岐の処理や血管損傷の際の止血に難渋するだけでなく、視野が確保できず採取困難となる。また、内胸動脈の採取も左側のみの採取しか技術的に困難である。</p> <p>一方、ロボット支援下で内胸動脈を採取する本術式は胸骨正中切開を回避できるだけでなく、必要最小限の肋間開胸で冠動脈吻合を行うことができ、肋骨切断に伴う術後の創痛を軽減できた。また、従来の MIDCAB では両側内胸動脈を採取することは困難であるが、ロボットを用いることによって有効な長さの両側のグラフトを採取することができ、多枝バイパスが可能であった。</p>
--	--

主担当：一色構成員

<p>有効性</p>	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本研究は予定されていた試験のうち、「ロボット支援下 MIDCAB（低侵襲冠動脈バイパス術）」のみが行われ、もう一つの医療技術である「ロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術」は1例も行われなかった。したがって、ここでの評価は前者の技術のみに限定されるものである。なお、総括報告書には前者のみが行われ、後者については行われていない旨の記載がないので、加筆が必要と思われる。</p> <p>本研究における有効性、安全性の基準のうち、グラフト採取時間と総手術時間については、開胸して行われるロボットを用いない現行の手術のほうが短いことが従来の報告からほぼ確実である。したがって、本技術の有効性を評価するためには、「若干手術時間を延長させても侵襲度を低くさせる手術を行うことのほうがメリットが大きい」か否かを判定する必要がある。本研究では、有効性の判定基準をオーバ</p>	

一させないことが研究の継続に必須条件に設定されたことから、若干の時間の延長を見越してやや長めに時間のカットオフ値を設定された可能性もあり、真の意味での有効性の判定は難しいと考える。以上から本研究では現行のバイパス手術との比較試験ではないため、本研究から優劣を判定することは不可能であると結論する。なお、本研究で示された有効性エンドポイントはすべてクリアしていることから、従来の医療技術と同等以上であることが期待されるとすることは否定しない。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>報告では安全基準をすべてクリアしたとされているが、総手術時間は症例 13 と症例 16 において 6 時間を超えており、記載に誤りがある。この部分は修正が必要である。なお、500ml あるいはこれに近いレベルの出血が数例含まれている。グラフト採取時に発生したもののか否かの判定は不可能であるが、ロボットを使用中の出血に対する止血手技は技術的にも難易度が高くなることが想定され、この点は留意すべき点である。なお全体として明らかな有害事象がなかったことは評価できる。以上から全体としての安全性に大きな問題はないと判断される。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 採取された内胸動脈グラフトの状態は長期開存に影響を与えることから、開胸下に行う場合においても、余分な出血を抑えつつ血管の損傷を避ける丁寧な手技が必要とされる。したがって、内視鏡下に行われる本技術を用いたグラフト採取には、ロボットの扱いに習熟していることに加えて、通常のグラフト採取とそれに続いて行われる冠動脈吻合に至る一連の手技に関して不測の合併症対策を含めた十分な知識と経験を必要とすることは明らかである。</p>	

総合的なコメント欄	<p>本研究の対象とされた「十分に心肺機能が良好な患者」、特に「左冠動脈前下行枝の一枝病変例」に対する現行のバイパス手術の成績は極めて良好であり、グラフト採取時間、総手術時間のいずれも、本技術を用いるよりも短い。したがって、本技術の評価は、本技術を使用した場合の低侵襲性のメリットが術中および術後の経過に有意な影響を与えるか否かにかかるものと判断される。その意味においては、本研究から結論を出すことは不可能である。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>本研究では議論されていないが、研究者らは本機器を用いることが経済的にもメリットがある可能性について序文で述べている。この視点は重要であるので追記しておきたい。本ロボットシステムでは本体もさることながら、専用に作成された鉗子など機器を複数使用するが、これらの多くは使用回数の制限があり、数回の使用ごとに取り換える必要があることからランニングコストの負担も少なくない。また、症例6のように癒着のために中止される症例では、システムの立ち上げや導入時に使用する機材をすべて無駄にすることとなる。これは負のコストが甚大となるだけでなく、麻酔時間を含めた手術時間の延長などの患者の肉体的負担が加わることも考慮する必要がある。本機器の薬事承認に際しては現在検討中とされるICER等の医療経済学的評価指標を参考にするなどの対応も必要かもしれない。</p> <p>上記を含め、本研究の結果をもって薬事承認申請を積極的に進めるとするには十分なデータが示されたとは考えにくい。</p>
--	--

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄: 企業からの部品供給が停止されたため、本試験は早期中止されました。結果として、30例のロボット支援下 MIDCAB (実際には、ロボット支援下で実施しているのは肋骨離断なしの内胸動脈グラフト剥離・採取のみ、その後の冠動脈吻合自体は直視下用手による) を実施することが計画されていたものの、そのうちの 16 例が登録され、胸腔内全面癒着のあった 1 例を除く 15 例に当該術式が実施されました。したがって、当初計画された目標症例数には到達しておらず、さらには、次のステップで実施が予定されていたロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術は実施されませんでした。また、従来の医療技術の成績に関する比較対照を設定することなどを含め、統計的な評価は計画されていませんでした。これらの理由により、当該医療技術が従来の医療技術と優れているかの統計的な視点からの判断は困難です。</p> <p>しかしながら、本試験では、従来の MIDCAB の成功要件の観点から臨床的に設定された上述の安全性及び有効性の評価基準のすべてを満たすか否かを症例ごとに評価し、15 例全例が有効性の評価基準のすべてを満たしながら、上述の理由による早期中止に至るまで試験は継続していました。</p> <p>それ故、有効性の評価基準が現行の臨床現場と照らし合わせて妥当であることを前提としてよいならば、例えば、従来の MIDCAB では成し得なかった「肋骨離断なしの内胸動脈グラフト剥離・採取」を遂行できる点などで当該医療技術は有効といえそうです。</p> <p>ただし、本試験の選択基準は、「虚血性心疾患において手術適応とされた症例で十分に心肺機能が良好で、かつロボットを使用した手術を希望した症例」と設定されており、本治療の標的集団が幾分曖昧であるともいえるので、この点には留意する必要があると考えます。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：ロボット支援下 MIDCAB (実際には、ロボット支援下で実施しているのは、肋骨離断なしの内胸動脈グラフト剥離・採取のみ、その後の冠動脈吻合自体は直視下用手による) が実施された 15 例の成績において、一部の被験者の成績 (症例番号 13 及び 16 の被験者は、手術時間が 6 時間を超えていた、症例番号 6 及び 11 の被験者は、出血量が閾値の 500mL であった) を除いて、本試験で規定されていた安全性の評価基準のすべてが満たされていました。また、有害事象は認めなかったとの総括がなされています。安全性の評価基準が現行の臨床現場と照らし合わせて妥当という前提としてよいならば、これら 15 例の限定された成績から判断する限り、少なくとも「肋骨離断なしの内胸動脈グラフト剥離・採取」に関して、通常の内臓外科手術と比べて特記すべき安全性の問題はなさそうです。</p> <p>ただし、従来の高度な心臓外科手術と同様、侵襲性が決して低いものではなく、今回の限られたデータを根拠に重い副作用や合併症が発生することは完全には否定できないと考えます。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：従来の高度な心臓外科手術の経験はもとより、少なくとも da Vinci に特化したトレーニング及び資格を必要とすること、da Vinci による手術の学習曲線も意識すると、上記の技術的成熟度を要すると考えられます。</p> <p>また、部品供給の問題が当該治療の実地での遂行に影響を及ぼすのであれば、この問題が解決される必要があると考えます。</p>	

医療技術の概要

技術の内容：

(先進性)

手術支援ロボットは高度な内視鏡手術を可能とするものである。ロボットの内視鏡システムは高解像度立体画像を術者に提供する。またロボット鉗子は7自由度を有し、これらの機能のもとで通常の内視鏡手術ではなし得なかった体腔内での細かい剥離、結紮、縫合を容易にする。さらにその内視鏡手術は通常の内視鏡手術よりも術式を安全かつ迅速に行い得るものとなる。

(概要)

全身麻酔下に側胸部からのロボット鉗子を挿入し内視鏡下に手術を行う。基本的な手術操作は通常的心臓外科手術と同様である。大きな違いは側胸部からの内視鏡アプローチであることである。

【ロボット支援下 MIDCAB (低侵襲冠動脈バイパス術)】

虚血性心疾患に対してロボットを用いて内胸動脈などのグラフト採取、その後肋間開胸にて直視下用手的に心拍動下冠動脈バイパス手術を行う。

【ロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術】

虚血性心疾患に対して行う冠動脈バイパス術をロボットを用いて完全内視鏡下に行うものである。ロボットを用いてグラフト採取後さらに完全内視鏡下に冠動脈バイパス術をロボットを用いて行う。上記の肋間開胸にて冠動脈吻合を行う MIDCAB よりも低侵襲な術式となる。

(効果)

正中切開法は切開した胸骨が安定するまでの術後8週間は運転や重い荷物を持つ等の行為を制限し安静を要すが、肋間開胸で行う MIDCAB は正中切開を回避できることから感染、疼痛を軽減でき、術後早期回復、入院期間短縮、早期社会復帰が可能となる。また、従来の MIDCAB は、左内胸動脈採取の際大きく肋間開胸し、肋骨切断・肋間動静脈および肋間神経を切断した後、肋骨を挙上して血管採取を行うため肋間動脈への分岐の処理や血管損傷の際の止血に難渋するだけでなく、視野が確保できず採取困難となることが多い。ロボット支援下では肋間開胸を小切開で行うことができ、肋骨切断することなく術後の創痛を軽減できる。また、従来の MIDCAB では両側内胸動脈を採取することは困難であるが、ロボット支援下では両側共に有効な長さのグラフトを採取することができるため、多枝バイパスが可能となる。さらに完全内視鏡下にグラフトと冠動脈の吻合をロボットを用いて行うことにより、肋間開胸せず感染、疼痛を軽減でき美容的にも優れ、術後早期回復、早期社会復帰、入院期間短縮など心臓外科手術の低侵襲化および医療経済効果の増大がはかれる。

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：内視鏡下手術用ロボットを用いた冠動脈バイパス手術（1箇所のみを吻合するものに限る）

2015年5月1日

所属：東京医科大学病院

氏名：石川 紀彦

【石川構成員の指摘】

1. 試験が途中で中断・終了した原因とされる「部品供給の停止」の理由について、具体的に示されたい。

【回答】

試験開始時は、医師の個人輸入として調達した機器を使用しておりました。その後、後継機器の開発が進み、国内で薬事承認され、当該機器のサポートが中止となってしまいました。

【一色構成員の指摘】

2. 本試験において、ア) 完全内視鏡下手術は最終的に1例も行われなかったことの記載、イ) 安全性の指標として6時間を超える手術時間の症例が存在したことの記載およびそれに係る安全性評価の記載、以上の2点について、報告書の文面を適切に追加修正されたい。

【回答】

ア) 被験者の体格・体型あるいは、病変部位のため安全な適用となる症例がいなかったため、また、内胸動脈剥離の症例の進み具合の2つの観点から安全な適応となる症例が無かったため実施いたしませんでした。

イ) ロボット支援下の内胸動脈剥離術に関しては安全に行えましたが、その後の開胸操作・用手的吻合・止血確認・閉胸操作に時間を要したため6時間を超える症例が存在しました。ロボット操作の部分に関しては安全に実施しており、術後の経過を左右する吻合や止血を確実に行ったため手術時間の延長が生じたものと考えます。

以上を踏まえ、本文の下記部分を修正いたしました。

- 2. 概要 結論
- 13. 考察と全般的結論

【修正前】

「したがって十分なサンプルサイズの下で解析された結果ではないものの、研究の有効性および安全性に関しては当初設定していた基準を満たしており有効で安全な術式であると結論する」

【修正後】

「したがって十分なサンプルサイズの下で解析された結果ではなく、今回の試験はランダムな比較試験ではないために、統計学的に標準手術と比較して優劣をつけられるものではない。しかし基本的に当初設定した安全設定は満たしており、安全性は確保出来たと考える。また比較的出血量が多かった症例も、直接的な出血の原因は内胸動脈剥離によるものではなく肋間開胸や吻合操作によるものであった。症例の選択には安全性を考慮したものでバイアスが、かかっているものであることは否定できない。」

【文末に追加】

「完全内視鏡下の吻合症例に関しては、さらに吻合時間などパラメーターを設定していたが、今回は内胸動脈の剥離のみで試験が終了したため、本報告した以上の医学的な検討は出来なかった。」

【藤原構成員の指摘】

3. 施行された16例について、申請医療機関である東京医科大学と協力医療機関である金沢大学における症例登録期間（○年○月○日～○年○月○日）、登録症例数を示されたい。また両施設では医療安全および倫理指針の遵守には問題なかったとの認識で良いか。倫理審査委員会で承認を得ている症例登録期間を超えての施術等されていないか確認されたい。

【回答】

【東京医科大学病院】

本件については、当院の「病院倫理委員会」にて倫理審査が行われております。

症例登録期間 : 平成22年8月より平成24年7月

登録症例数 : 1例

登録症例期間を超えての施術はなく、医療安全および倫理指針の遵守では、問題はありませんでした。

【金沢大学附属病院】

本件については、当院の「医の倫理審査委員会」にて倫理審査が行われました。当時、倫理委員会で審査する臨床研究計画書のひな型はなく登録症例数や登録期間についての記載はありませんでした。医療安全および倫理指針の遵守では、問題はありませんでした。

高度医療実施申請書に記載した予定試験期間5年間(平成21年8月～平成25年12月)に基づき、この間、15例の症例登録を行いました。上記期間を超えての症例登録はありませんでした

【山口座長代理の指摘】

4. 本試験において、出血量が10ml単位の量で示され、大雑把なように感じられるが、出血量の測定は具体的にどのような方法で行われたのか。

【回答】

ガーゼ出血はガーゼの重さを量り、吸引による測定は貯血瓶にあるメモリで計測しております。両者を合算し集計しておりました。

以上を踏まえ、本文の下記部分を修正いたしました。

➤ 9. 5. 1. 安全性の項目

【修正前】

「(3) 手術総出血量は500ml以下とする。」

【修正後】

「(3) 手術総出血量は500ml以下とする。(総出血量については、ガーゼ出血はガーゼの重さを量り、吸引による測定は貯血瓶にあるメモリで計測し、両者を合算し集計した。)」

【柴田構成員の指摘】

5. 本研究が先進医療として承認された際、その承認条件の一つとして「有効性及び安全性についての評価方法」として、「当該臨床試験における目的を明確化し、統計学的に検証するために必要な事項について具体的に記載すること。」とあるが、このことに対するその後の対応はどうされたのか。

【回答】

有効性及び安全性についての評価方法については、手術時間、総出血量、大動脈遮断時間、体外循環時間、血管吻合時間、術後経過、入院経過、ドレーン留置期間など細かく記録を行い症例ごとに有効性及び安全性を検討評価しました。以下の条件を満たすものを安全と評価いたしました。

【ロボット支援下MIDCAB(低侵襲冠動脈バイパス術)】

総出血量<500ml, 術後経過: 術後3週間以内の退院, 入院経過: 合併症発生率の軽減(通常開胸手術より低値)

【ロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術】

総出血量<500ml, 術後経過：術後3週間以内の退院, 入院経過：合併症発生率の軽減（通常開胸手術より低値）

なお、今回の試験はランダム化された比較試験ではないために、統計学的に標準手術と比較して優劣をつけられるものではありませんでした。基本的に当初の安全設定を満たしており、安全性は確保出来たと考えています。また比較的出血量が多かった症例も、直接的な出血の原因は内胸動脈剥離によるものではなく肋間開胸や吻合操作によるものでした。症例の選択には安全性を考慮したものでバイアスが、かかっているものであることは否定できません。

完全内視鏡下の吻合症例に関しては、さらに吻合時間などパラメーターを設定しておりましたが、今回は内胸動脈の剥離のみで試験が終了したため、ご報告した以上の医学的な検討は出来ませんでした。

先進医療B 総括報告書に関する再評価表 (告示番号 (従前) 17)

評価委員 主担当： 一色

副担当： 大門 技術委員： 一

先進医療の名称	内視鏡下手術用ロボットを用いた冠動脈バイパス手術（一箇所のみを吻合するものに限る。）
申請医療機関の名称	東京医科大学病院
医療技術の概要	<p>全身麻酔下に側胸部からのロボット鉗子を挿入し内視鏡下に手術を行う。基本的な手術操作は通常の心臓外科手術と同様である。大きな違いは側胸部からの内視鏡アプローチであることである。</p> <p>【ロボット支援下 MIDCAB（低侵襲冠動脈バイパス術）】 虚血性心疾患に対してロボットを用いて内胸動脈などのグラフト採取、その後肋間開胸にて直視下用手的に心拍動下冠動脈バイパス手術を行う。</p> <p>【ロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術】 虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス術をロボットを用いて完全内視鏡下に行う。ロボットを用いてグラフト採取後さらに完全内視鏡下に冠動脈バイパス術をロボットを用いて行う。上記の肋間開胸にて冠動脈吻合を行う MIDCAB よりも低侵襲な術式となる。</p>
医療技術の試験結果	<p>安全性の評価結果：</p> <p>16例に対して本治療を実施し、安全性評価を全例で行った。以下に示す「安全」の判断基準をすべて満たしており、安全と判断した。特記すべき有害事象はなかった。</p> <p>なお症例#6は胸腔内全面癒着のため内視鏡手術が施行不可能でロボットによる内胸動脈剥離術を中止し肋間開胸の通常手術による冠動脈バイパス術を施行した。ロボット手術は施行しておらず、評価の対象外となった。</p> <p>「安全」判断基準</p> <p>(1)内胸動脈1本につき血管を損傷することなくグラフト採取を行う。(血管損傷とは、手術操作による血管壁からの出血、血腫、解離を指す。)</p>

- (2) 総手術時間は 6 時間以内とする。
- (3) 手術総出血量は 500ml 以下とする。
- (4) 術後 2 日以内にドレーン抜去できる。

有効性の評価結果：

16 例に対して本治療を実施し、有効性評価を全例で行った。以下に示す「有効」の判断基準をすべて満たしており、有効と判断した。特記すべき有害事象はなかった。

なお症例 #6 は胸腔内全面癒着のため内視鏡手術が施行不可能でロボットによる内胸動脈剥離術を中止し肋間開胸の通常手術による冠動脈バイパス術を施行した。ロボット手術は施行しておらず、評価の対象外となった。

「有効」判断基準

- (1) グラフト採取は内胸動脈 1 本につき 60 分以内とする。
- (2) 肋骨を離断することなくグラフト採取を行う。
- (3) 術後造影検査を行い、グラフト開存を認める。
- (4) 術後 3 週間以内に退院できる。

発生した有害事象：

特になし。

結論：

本研究は先進医療（旧高度医療第 3 項先進医療）の評価療養として承認され開始したが、当初の目標症例数に達する前に企業からの部品供給が停止されたため、試験は打ち切り終了となった。したがって十分なサンプルサイズの下で解析された結果ではないが、研究の有効性および安全性に関しては当初設定した基準を満たし、有効で安全な術式であると結論する。

従来の手術方法である正中切開法は切開した胸骨が安定するまでの術後 8 週間は運転や重い荷物を持つ等の行為を制限し安静を要す。また胸骨切離に伴い胸骨への感染あるいは切離時の出血が問題となる。肋間開胸で行う MIDCAB は正中切開を回避できることから感染、疼痛を軽減でき、術後

	<p>早期回復、入院期間短縮、早期社会復帰が可能となるが、従来の MIDCAB でも左内胸動脈採取の際は大きな肋間開胸を必要とし、肋骨切断・肋間動静脈および肋間神経を切断した後、肋骨を挙上して血管採取を行うため肋間動脈への分岐の処理や血管損傷の際の止血に難渋するだけでなく、視野が確保できず採取困難となる。また、内胸動脈の採取も左側のみの採取しか技術的に困難である。</p> <p>一方、ロボット支援下で内胸動脈を採取する本術式は胸骨正中切開を回避できるだけでなく、必要最小限の肋間開胸で冠動脈吻合を行うことができ、肋骨切断に伴う術後の創痛を軽減できた。また、従来の MIDCAB では両側内胸動脈を採取することは困難であるが、ロボットを用いることによって有効な長さの両側のグラフトを採取することができ、多枝バイパスが可能であった。</p>
--	--

主担当：一色構成員

<p>有効性</p>	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本研究は予定されていた試験のうち、「ロボット支援下 MIDCAB（低侵襲冠動脈バイパス術）」のみが行われ、もう一つの医療技術である「ロボット支援下完全内視鏡下冠動脈バイパス術」は1例も行われなかった。したがって、ここでの評価は前者の技術のみに限定されるものである。なお、総括報告書には前者のみが行われ、後者については行われていない旨の記載がないので、加筆が必要と思われる。</p> <p>本研究における有効性、安全性の基準のうち、グラフト採取時間と総手術時間については、開胸して行われるロボットを用いない現行の手術のほうが短いことが従来の報告からほぼ確実である。したがって、本技術の有効性を評価するためには、「若干手術時間を延長させても侵襲度を低くさせる手術を行うことのほうがメリットが大きい」か否かを判定する必要がある。本研究では、有効性の判定基準をオーバーさせないことが研究の継続に必須条件に設定されたことから、若干の時間の延長</p>	

を見越してやや長めに時間のカットオフ値を設定された可能性もあり、真の意味での有効性の判定は難しいと考える。以上から本研究では現行のバイパス手術との比較試験ではないため、本研究から優劣を判定することは不可能であると結論する。なお、本研究で示された有効性エンドポイントはすべてクリアしていることから、従来の医療技術と同等以上であることが期待されるとすることは否定しない。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>報告では安全基準をすべてクリアしたとされているが、総手術時間は症例 13 と症例 16 において 6 時間を超えており、記載に誤りがある。この部分は修正が必要である。なお、500ml あるいはこれに近いレベルの出血が数例含まれている。グラフト採取時に発生したものの否かの判定は不可能であるが、ロボットを使用中の出血に対する止血手技は技術的にも難易度が高くなることが想定され、この点は留意すべき点である。なお全体として明らかな有害事象がなかったことは評価できる。以上から全体としての安全性に大きな問題はないと判断される。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 採取された内胸動脈グラフトの状態は長期開存に影響を与えることから、開胸下に行う場合においても、余分な出血を抑えつつ血管の損傷を避ける丁寧な手技が必要とされる。したがって、内視鏡下に行われる本技術を用いたグラフト採取には、ロボットの扱いに習熟していることに加えて、通常のグラフト採取とそれに続いて行われる冠動脈吻合に至る一連の手技に関して不測の合併症対策を含めた十分な知識と経験を必要とすることは明らかである。</p>	

総合的なコメント欄	本研究の対象とされた「十分に心肺機能が良好な患者」、
-----------	----------------------------

	<p>特に「左冠動脈前下行枝の一枝病変例」に対する現行のバイパス手術の成績は極めて良好であり、グラフト採取時間、総手術時間のいずれも、本技術を用いるよりも短い。したがって、本技術の評価は、本技術を使用した場合の低侵襲性のメリットが術中および術後の経過に有意な影響を与えるか否かにかかるものと判断される。その意味においては、本研究から結論を出すことは不可能である。</p>
--	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>本研究では議論されていないが、研究者らは本機器を用いることが経済的にもメリットがある可能性について序文で述べている。この視点は重要であるので追記しておきたい。本ロボットシステムでは本体もさることながら、専用に作成された鉗子など機器を複数使用するが、これらの多くは使用回数の制限があり、数回の使用ごとに取り換える必要があることからランニングコストの負担も少なくない。また、症例6のように癒着のために中止される症例では、システムの立ち上げや導入時に使用する機材をすべて無駄にすることとなる。これは負のコストが甚大となるだけでなく、麻酔時間を含めた手術時間の延長などの患者の肉体的負担が加わることなども考慮する必要がある。本機器の薬事承認に際しては現在検討中とされるICER等の医療経済学的評価指標を参考にするなどの対応も必要かもしれない。上記を含め、本研究の結果をもって薬事承認申請を積極的に進めるとするには十分なデータが示されたとは考えにくい。</p>
---	--

副担当：大門構成員

<p>有効性</p>	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他</p>
------------	--

コメント欄：

部会からの指摘事項に対する申請者の回答から、統計的な評価は実施計画に組み込まれなかったなど実施計画に問題があったことが明らかになったのみで、当該医療技術が従来の医療技術より優れているかの判断はやはり困難です。したがって、前回の評価結果と変わらず、上記のとおり判断しました。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：部会からの指摘事項に対する申請者の回答も考慮に入れながら、安全性についても、前回の評価結果と変わらず、上記のとおり判断しました。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：当初の試験では、da Vinci スタンドが用いられました。部会からの指摘事項に対する申請者の回答も考慮に入れますと、部品供給の問題のため、同様の治療を実施するとすれば、(別途、臨床試験が必要になると思われませんが) 実地では da Vinci S 又は Si を用いることになると考えられます。その場合であっても、従来の高度な心臓外科手術の経験はもとより、少なくとも da Vinci に特化したトレーニング及び資格を必要とすること、da Vinci による手術の学習曲線も意識すると、上記の技術的成熟度を要すると考えられます。したがって、前回の評価結果と変わらず、上記のとおり判断しました。	

平成 2 7 年 7 月 2 9 日

「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法（告示番号(B016)）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

大阪医科大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要等

<p>先進医療の名称： 神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法</p>
<p>適応症等： 神経症状を呈する脳放射線壊死（脳腫瘍又は隣接する組織の腫瘍に対する放射線治療後のものに限る）</p>
<p>医療技術の概要： 近年、高線量放射線治療が頭蓋内悪性腫瘍に適応され、また転移性脳腫瘍に対しては定位放射線治療による積極的加療により、これら腫瘍に対して優れた成績を残している。一方で高線量放射線治療により脳放射線壊死に遭遇する機会が増加してきた。脳放射線壊死は周囲に強い脳浮腫を呈し、症候性となり、患者の機能予後や、時には生命予後も悪化させることも多い。 我々は放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF）が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗VEGF抗体であるベバシズマブの効果が期待できることを報告してきた。これらの観察をもとに実際にベバシズマブ（商品名アバスチン）を症候性脳放射線壊死に投与するという臨床研究を行ったところ、全例で著効を得た。 本試験は、以上の知見をもとに、現存の治療（副腎皮質ステロイド、抗凝固薬、ビタミンE、高圧酸素療法等）にて効果不十分であり、壊死巣除去手術が不能若しくは困難な症候性脳放射線壊死に対し、ベバシズマブの静脈内投与の有用性を検討する臨床試験である。</p>
<p>医療技術の試験結果： 主要評価項目は「脳放射線壊死に起因する浮腫の改善（効果判定：奏効）」とし、有効性の評価指標は「脳放射線壊死に起因する浮腫の減少（効果判定：効果あり又は奏効）」、「脳放射線壊死に起因する浮腫の増悪（効果判定：増悪）」、「脳放射線壊死に起因する浮腫に対する治療としての1日あたりのステロイド投与量の減量」、「臨床症状の改善（KPS改善）」、「造影域の減少」とした。安全性の評価項目は「有害事象」とした。 本試験で登録された症例は41例であり、全例でベバシズマブが投与された。3回目投与完了症例は40例であり、6回目投与完了症例は36例であった。投与後追跡前の中止症例は3例であり、投与後の追跡を実施した症例は38例となった。さらに、観察途中の中止症例は18例であり、投与終了後1年完了症例は20例となった。 有効性の解析は、FASの38例を解析対象とした。投与終了後1年までに浮腫の改善（奏</p>

効) が認められた患者は 30 例、78.9% (95%信頼区間: 62.7-90.4) であり、帰無仮説としての奏効割合を 20%とした場合の二項検定の p 値は <0.0001 であった。登録から奏効までの期間 (月) の中央値は 3.03 ヶ月 (95%信頼区間: 2.86-3.85) であった。

投与終了後 1 年までに浮腫の減少 (投与前体積から 30%減少) が認められた患者は 35 例、92.1% (95%信頼区間: 78.6-98.3) であった。なお浮腫の最大の減少が認められたのは投与終了後 1 ヶ月であった。浮腫領域の体積は平均値 (標準偏差) で登録時 146.8 (83.8) cm^3 が、1 ヶ月目で 67.2 (48.4) cm^3 まで減少し、その後徐々に増加して行き、3 ヶ月目で 80.3 (62.4) cm^3 、6 ヶ月目で 92.4 (84.1) cm^3 、9 ヶ月目で 99.5 (58.9) cm^3 、12 ヶ月目 118.3 (83.5) cm^3 となったが登録時の値を超えることはなかった。

経過期間中に浮腫の増悪が認められた患者は 27 例、71.1% (95%信頼区間: 54.1-84.6) であった。登録から増悪までの期間 (月) の中央値は 9.31 ヶ月 (95%信頼区間: 5.72-10.92) であった。全期間を通じて一度でも 1 日あたりのステロイド投与量が減量された患者は 29 例、76.3% (95%信頼区間: 59.8-88.6) であった。なおステロイド投与量の最大の減量が認められたのは投与終了後 9 ヶ月であった。臨床症状の改善が認められた患者は 14 例 36.8% (95%信頼区間: 21.8-54.0) であった。なお臨床症状の最大の改善が認められたのは投与終了後 3 ヶ月であった。

上記有効性の評価項目について、PPS (20 例) についても FAS と同様の結果が得られた。

以上のことから、現存の治療 (副腎皮質ステロイド、抗凝固薬、ビタミン E、高圧酸素療法等) にて効果不十分である症候性脳放射線壊死患者を対象に、ベバシズマブ 1 回 5 mg/kg を 2 週間おき 6 回点滴静注すると、観察期間 1 年の間に奏効となった割合 (95%信頼区間) は 78.9 (62.7-90.4) %となり、事前に定めた閾値浮腫の改善 (奏功) 割合の 20%を超え、浮腫縮小効果が認められた。一方、観察期間 1 年の間に 1 度でも増悪となった割合 (95%信頼区間) も 71.1 (54.1-84.6) %と高く、さらに、登録から増悪までの期間 (月) の中央値 (95%信頼区間) は 9.31 (5.72-10.92) ヶ月であったことから、長期にわたる効果の持続は認められなかった。

安全性解析対象集団 (SAS) は 41 例であった。プロトコル治療が行われた回数 (回) の平均 (標準偏差) は 5.6 (1.2) 回であり、累積投与量 (mg/kg) の平均 (標準偏差) は 27.9 (5.5) mg/kg であった。また、投与開始から投与終了後 30 日までの有害事象の発現率は 87.8% (36/41 例) であった。また、副作用は 61.0% (25/41 例) であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 24.4% (10/41 例) であった。

5% (3 例) 以上発現した有害事象は、高血圧が 34.1% (14/41 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常が 31.7% (13/41 例)、貧血が 29.3% (12/41 例)、白血球数異常が 26.8% (11/41 例)、フィブリン D ダイマー増加、血小板数異常が 24.4% (10/41 例)、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常が 19.5% (8/41 例)、プロトロンビン時間異常が 17.1% (7/41 例)、痙攣、頭痛、下痢、活性化部分トロンボプラスチン時間異常、血中フィブリノーゲン異常、フィブリン分解産物増加、尿中蛋白陽性、好中球数異常が 12.2% (5/41 例)、鼻出血、悪心、疲労が 9.8% (4/41 例)、食欲減退が 7.3% (3/41 例) であった。

5% (3 例) 以上発現した Grade 3 以上の有害事象はなかった。5% (3 例) 以上発現した副作用は、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常が 17.1% (7/41 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常が 12.2% (5/41 例)、鼻出血が 9.8% (4/41 例)、痙攣、悪心、疲労が 7.3% (3/41 例) であった。

1 年の試験期間中に 6 例の死亡があり、SAS における死亡率は 14.6% (6/41 例) であった。試験期間中に重篤な有害事象報告書により報告された有害事象は 7 例 7 件 (十二指腸閉塞: 1 例、腫瘍再発による死亡: 1 例、脳梗塞発症による機能障害: 1 例、原病増悪: 1 例、肺塞栓症: 1 例、肺炎: 1 例、敗血症: 1 例) であった。敗血症の因果関係は不明で

あり、その他 6 件の因果関係はなしであった。投与中止に至った有害事象は、3 例 3 件（頭蓋内出血 2 件（いずれも因果関係 不明）、全身状態の低下 1 件（因果関係 無関係））であった。

以上のことから、投与開始から投与終了後 30 日までの有害事象の発現率は 87.8%（36/41 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 24.4%（10/41 例）であった。この数字はいずれも、悪性神経膠腫を対象にした過去の第Ⅱ-Ⅲ相臨床試験におけるベバシズマブ使用時の有害事象より低く、本治療が格段にリスクを伴うものではないことを示している。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(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)議事概要及び検討結果

大阪医科大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。医療技術審査部会の第 1 回審議において、有効性・安全性等に関する評価が行われたところであるが、若干の指摘事項が生じた為、大阪医科大学附属病院に回答を要請した。

技術審査部会からの指摘事項に対する回答をもって構成員全員に諮った結果、当該技術の総括報告書を了承し、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 1）第 30 回先進医療技術審査部会 資料 3-1 参照

（評価技術の概要）

（別紙 2）第 30 回先進医療技術審査部会 資料 3-2 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙 3）先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (B016)

評価委員 主担当： 山本
副担当： 手良向 技術委員： 寺本

先進医療の名称	神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法 神経症状を呈する脳放射線壊死（脳腫瘍又は隣接する組織の腫瘍に対する放射線治療後のものに限る）
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	<p>近年、高線量放射線治療が頭蓋内悪性腫瘍に適応され、また転移性脳腫瘍に対しては定位放射線治療による積極的加療により、これら腫瘍に対して優れた成績を残している。一方で高線量放射線治療により脳放射線壊死に遭遇する機会が増加してきた。脳放射線壊死は周囲に強い脳浮腫を呈し、症候性となり、患者の機能予後や、時には生命予後も悪化させることも多い。</p> <p>我々は放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの効果が期待できることを報告してきた。これらの観察をもとに実際にベバシズマブ（商品名アバスチン）を症候性脳放射線壊死に投与するという臨床研究を行ったところ、全例で著効を得た。</p> <p>本試験は、以上の知見をもとに、現存の治療（副腎皮質ステロイド、抗凝固薬、ビタミンE、高圧酸素療法等）にて効果不十分であり、壊死巣除去手術が不能若しくは困難な症候性脳放射線壊死に対し、ベバシズマブの静脈内投与の有用性を検討する臨床試験である。</p>
医療技術の試験結果	<p>主要評価項目は「脳放射線壊死に起因する浮腫の改善（効果判定：奏効）」とし、有効性の評価指標は「脳放射線壊死に起因する浮腫の減少（効果判定：効果あり又は奏効）」、「脳放射線壊死に起因する浮腫の増悪（効果判定：増悪）」、</p>

「脳放射線壊死に起因する浮腫に対する治療としての1日あたりのステロイド投与量の減量」、「臨床症状の改善（KPS改善）」、「造影域の減少」とした。安全性の評価項目は「有害事象」とした。

本試験で登録された症例は41例であり、全例でベバシズマブが投与された。3回目投与完了症例は40例であり、6回目投与完了症例は36例であった。投与後追跡前の中止症例は3例であり、投与後の追跡を実施した症例は38例となった。さらに、観察途中の中止症例は18例であり、投与終了後1年完了症例は20例となった。

有効性の解析は、FASの38例を解析対象とした。投与終了後1年までに浮腫の改善（奏効）が認められた患者は30例、78.9%（95%信頼区間：62.7-90.4）であり、帰無仮説としての奏効割合を20%とした場合の二項検定のp値は<0.0001であった。登録から奏効までの期間（月）の中央値は3.03ヵ月（95%信頼区間：2.86-3.85）であった。

投与終了後1年までに浮腫の減少（投与前体積から30%減少）が認められた患者は35例、92.1%（95%信頼区間：78.6-98.3）であった。なお浮腫の最大の減少が認められたのは投与終了後1ヵ月であった。浮腫領域の体積は平均値（標準偏差）で登録時146.8（83.8）cm³が、1ヶ月目で67.2（48.4）cm³まで減少し、その後徐々に増加して行き、3ヵ月目で80.3（62.4）cm³、6ヵ月目で92.4（84.1）cm³、9ヵ月目で99.5（58.9）cm³、12ヵ月目118.3（83.5）cm³となったが登録時の値を超えることはなかった。

経過期間中に浮腫の増悪が認められた患者は27例、71.1%（95%信頼区間：54.1-84.6）であった。登録から増悪までの期間（月）の中央値は9.31ヵ月（95%信頼区間：5.72-10.92）であった。全期間を通じて一度でも1日あたりのステロイド投与量が減量された患者は29例、76.3%（95%信頼区間：59.8-88.6）であった。なおステロイド投与量の最大の減量が認められたのは投与終了後9ヵ月であった。臨床症状の改善が認められた患者は14例36.8%（95%信頼区間：21.8-54.0）であった。なお臨床症状の最大の改善が認めら

れたのは投与終了後3ヵ月であった。

上記有効性の評価項目について、PPS (20例) についてもFASと同様の結果が得られた。

以上のことから、現存の治療(副腎皮質ステロイド、抗凝固薬、ビタミンE、高圧酸素療法等)にて効果不十分である症候性脳放射線壊死患者を対象に、ベバシズマブ1回5 mg/kgを2週間おき6回点滴静注すると、観察期間1年の間に奏効となった割合(95%信頼区間)は78.9(62.7-90.4)%となり、事前に定めた閾値浮腫の改善(奏功)割合の20%を超え、浮腫縮小効果が認められた。一方、観察期間1年の間に1度でも増悪となった割合(95%信頼区間)も71.1(54.1-84.6)%と高く、さらに、登録から増悪までの期間(月)の中央値(95%信頼区間)は9.31(5.72-10.92)ヵ月であったことから、長期にわたる効果の持続は認められなかった。

安全性解析対象集団(SAS)は41例であった。プロトコル治療が行われた回数(回)の平均(標準偏差)は5.6(1.2)回であり、累積投与量(mg/kg)の平均(標準偏差)は27.9(5.5) mg/kgであった。また、投与開始から投与終了後30日までの有害事象の発現率は87.8%(36/41例)であった。また、副作用は61.0%(25/41例)であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は24.4%(10/41例)であった。

5%(3例)以上発現した有害事象は、高血圧が34.1%(14/41例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常が31.7%(13/41例)、貧血が29.3%(12/41例)、白血球数異常が26.8%(11/41例)、フィブリンDダイマー増加、血小板数異常が24.4%(10/41例)、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常が19.5%(8/41例)、プロトロンビン時間異常が17.1%(7/41例)、痙攣、頭痛、下痢、活性化部分トロンボプラスチン時間異常、血中フィブリノーゲン異常、フィブリン分解産物増加、尿中蛋白陽性、好中球数異常が12.2%(5/41例)、鼻出血、悪心、疲労が9.8%(4/41例)、食欲減退が7.3%(3/41例)であった。

5%(3例)以上発現したGrade 3以上の有害事象はなか

	<p>った。5% (3例) 以上発現した副作用は、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常が 17.1% (7/41例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常が 12.2% (5/41例)、鼻出血が 9.8% (4/41例)、痙攣、悪心、疲労が 7.3% (3/41例) であった。</p> <p>1年の試験期間中に 6例の死亡があり、SASにおける死亡率は 14.6% (6/41例) であった。試験期間中に重篤な有害事象報告書により報告された有害事象は 7例 7件 (十二指腸閉塞：1例、腫瘍再発による死亡：1例、脳梗塞発症による機能障害：1例、原病増悪：1例、肺塞栓症：1例、肺炎：1例、敗血症：1例) であった。敗血症の因果関係は不明であり、その他 6件の因果関係はなしであった。投与中止に至った有害事象は、3例 3件 (頭蓋内出血 2件 (いずれも因果関係 不明))、全身状態の低下 1件 (因果関係 無関係) であった。</p> <p>以上のことから、投与開始から投与終了後 30日までの有害事象の発現率は 87.8% (36/41例) であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は 24.4% (10/41例) であった。この数字はいずれも、悪性神経膠腫を対象にした過去の第II-III相臨床試験におけるベバシズマブ使用時の有害事象より低く、本治療が格段にリスクを伴うものではないことを示している。</p>
--	---

主担当：山本構成員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>高線量放射線治療後の脳浮腫に対する外科治療が限定的 (壊死部の外科的切除は不可能な例も多い) かつ侵襲的であり、内科治療は確立しておらず成績も不良であることを考えると、本薬剤が従来治療に比べて大幅に有効と示唆される成績であると考えられる。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：

投与開始から投与終了後 30 日までの有害事象発現率が 87.8% (副作用 61.0%)、Grade 3 以上の有害事象発現率が 24.4%と低くはないものの、本薬剤の適応内での使用時の発現率と大きな齟齬はない。なお、本薬剤では腫瘍関連出血、脳出血等の報告があるが、本試験でも頭蓋内出血が 2 件見られている。本薬剤による頭蓋内出血のリスクへの影響についてはさらなるデータが集積されたうえで、リスク・ベネフィット・バランスの観点から検討されるべきと考える。

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
--------	---

コメント欄：

脳神経外科医の管理下で、がん薬物療法に習熟した医師または薬剤師が投与を行うのであれば、差し支えないと考える。なお、対象となる患者は通常脳腫瘍を専門とする脳外科医の治療下にあると考えられるため、一般医家等に使用が拡散する可能性は少ないと思われる。

総合的なコメント欄	非盲検単群試験ではあるが、本薬剤の有用性を示唆する成績を示したと考える。
-----------	--------------------------------------

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	対象患者が少なく一定規模の治験実施が困難な領域でもあり、薬事承認申請に向けた参考資料として適切に使用されれば、効率化に資する可能性は高い。本試験では脳浮腫の診断にF-BPA/C-Met PETを用いており、診断法の申請の効率化にも資する可能性がある。
--	---

副担当：手良向構成員

有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
<p>コメント欄：</p> <p>現存治療に効果不十分な症候性脳放射線壊死患者に対するベバシズマブ投与（最大6回）により、かなり高い浮腫の改善割合（30/38、95%信頼区間：63%～90%）が得られている。ただし、投与終了後3か月までは改善割合が60%を超えているが、6か月では40%程度、9か月以降は20%未満と改善割合が低下している。長期にわたる効果の持続が認められていないため、レジメンを工夫する余地はあると思うが、有効性は期待できると考える。</p> <p>なお、最終解析時に主要評価項目の定義がプロトコルから変更されている（表9-8-1）。1年間追跡された症例が約半数ということも理由の1つと推察されるが、変更の理由、および事前に定めた帰無仮説（奏効割合：20%）をそのまま用いることの合理的根拠について説明が必要である。</p>	

安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） <input type="checkbox"/> D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>試験治療が行われた回数の平均は5.6回（最大6回）と高く、有害事象により中止の割合（7.3%）も低い。重篤な有害事象は7件（7例）であり、因果関係を否定できないものは1件（肺血症による死亡）である。長期投与に関するリスクは不明であるが、今回のレジメンでの安全性リスクは許容可能と考える。</p>	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は
--------	--

	<p>医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>脳神経外科医の管理下で、がん薬物療法に習熟した医師または薬剤師が投与を行うことが可能であれば、成熟度について特段の条件は必要ないとする。</p>	

副担当：寺本技術委員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>脳腫瘍の放射線治療に際して生ずる放射線壊死(広範な脳浮腫)に対する有効な治療が無かったことを考えると A 判定とすべきである。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>一般の薬剤と比較すると、有害事象や副作用の比率は高いようであるが、5%以上発現した Grade3 以上の有害事象は無かったとされている。</p> <p>脳の放射線壊死は極めて難治であり、しばしば致命的病態でもあるため報告された有害事象などは許容範囲であると判断する。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は</p>
--------	--

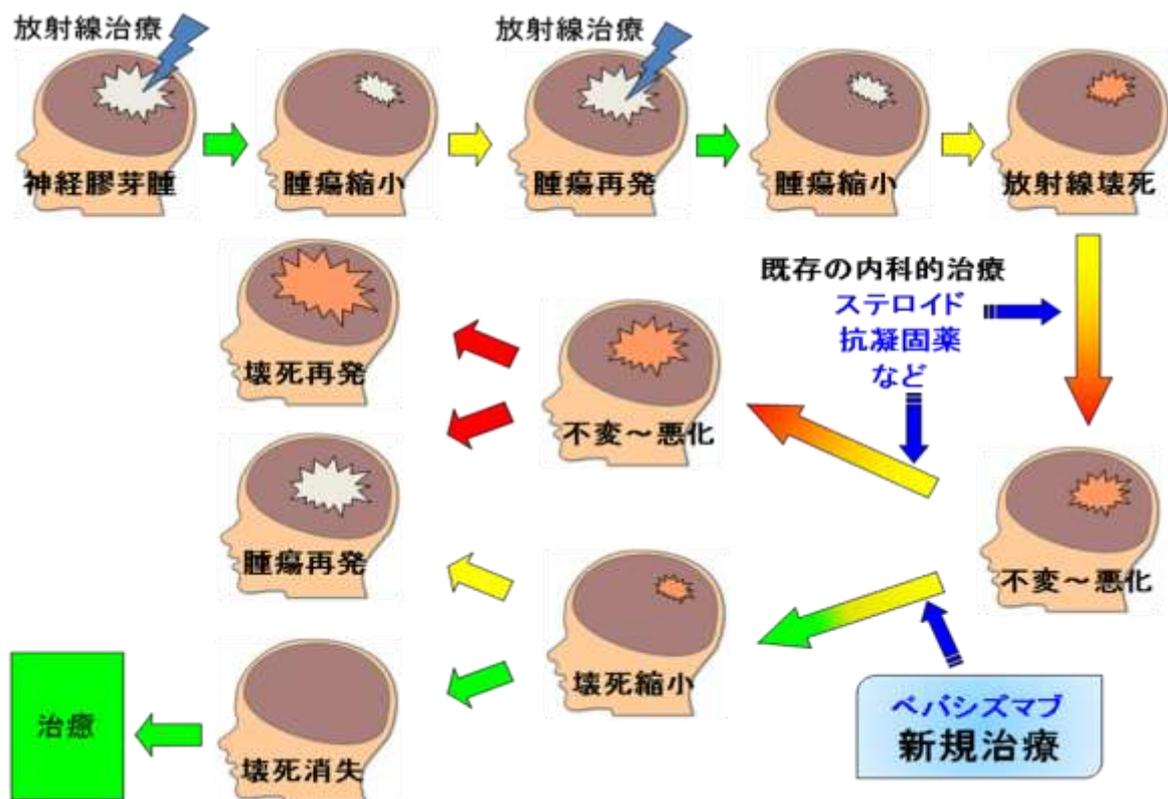
	<p>医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>脳腫瘍の放射線治療とそのフォローは大半が大学病院あるいは大病院の脳神経外科医（一部は放射線科医）が行っており、他の診療科医や一般医家が治療することは無い。放射線壊死に関してもけいれん発作や神経症候の悪化の時点では、神経内科医や一般医家が関与するとしても、治療に関しては脳神経外科の専門医に紹介されてくる。</p> <p>従って、たとえ細かい注釈をつけなくとも、脳腫瘍を専門とする脳神経外科医しか本治療法を用いることは無いと言える。</p>	

技術内容を解説した資料（図表などを用いた簡単な解説書）

脳放射線壊死に対するベバシズマブ治療の解説

悪性脳腫瘍、特に神経膠芽腫は難治性脳腫瘍である。日本でも2006年に新薬であるテモゾロミドが承認されたが、それでも生存期間の中央値は14カ月程度である。よって、神経膠芽腫に対しては現在でも集学的治療が必要である。近年の放射線治療の発達により、生存期間中に放射線治療を組み合わせることも少なくない。線量が増えると腫瘍細胞死を得られるのと同時に正常脳細胞死である脳放射線壊死が生じる機会も増えてくる。集学的治療により生存期間の延長が得られても、放射線壊死により症状を呈すれば、その生存期間の質は低下する。

現在まで、脳放射線壊死に対して確実な効果が得られる治療がなかったが、ベバシズマブにはその可能性があると考えている。症候性放射線壊死との診断がつけば、ステロイドや抗凝固療法による病変の制御を試みるが、多くの症例ではこのような保存的加療には反応せず、これら治療を継続しても、予後不良であると予想される。一方試験治療薬であるベバシズマブを用いれば、多くの症例で壊死巣縮小や臨床症状の改善が見込まれる。放射線治療により腫瘍細胞を十分死滅させ、かつ放射線壊死をベバシズマブにて抑制することができれば、神経膠芽腫等悪性脳腫瘍に対する治癒の道が開けてくると考えている。



薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：ベバシズマブ(製品名：アバスタチン)

高度医療での適応疾患：症候性脳放射線壊死

学会要望

臨床研究

- 試験名：放射線治療後の中枢神経系放射線壊死に対するベバシズマブによる治療効果に関する研究
- 試験デザイン：1群臨床試験
- 期間：2009年～2010年
- 被験者数：8人
- 結果の概要：全例にて画像上の効果を認める

高度医療

- 試験名：脳放射線壊死に対するベバシズマブの静脈内投与
- 試験デザイン：1群臨床試験
- 期間：2010年～2011年
- 被験者数：40人
- 評価項目：壊死に伴う浮腫の軽減効果

欧米での現状

薬事承認：米国(有~~無~~) 欧州(有~~無~~)

ガイドライン記載：(有~~無~~)

→有りならば概要：

* 米国にて14例の無作為二重盲検プラセボ対照試験にて有効性が証明されたのみである

進行中の臨床試験(有~~無~~)

→有りならば概要：

当該高度医療における

選択基準：内科的治療に不応性の症候性脳放射線壊死で状態が良好な患者

除外基準：重篤な合併症や出血患の合併例、手術治療可能例など

予想される有害事象：血栓塞栓症、頭蓋内出血など

公知に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療
または試験の追加を検討

公知申請検討

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法

2015年7月13日

所属：大阪医科大学 がんセンター

氏名：宮武 伸一

1. 先進医療に係る総括報告書43ページ、表9.8-1において、主要評価項目である画像上の浮腫改善（奏効）の定義が試験実施計画書「ベバシズマブ投与開始日から投与終了後1年における画像上の浮腫改善（奏効）の有無」から「ベバシズマブ投与開始日から投与終了後1年の間における画像上の浮腫改善（奏効）の有無（1度でも奏効と判断されたかの有無）」に変更され、変更理由として「定義が明確でなかったため」と記載されている。

1年間追跡された症例が約半数であったということも理由の1つと推察されるが、高度医療の申請以降に行った変更について、変更理由、変更時期、各変更時点での新旧対照をもう少し詳しく記載すること。またこれらの変更を経ても事前に定めた帰無仮説（奏効割合：20%）をそのまま用いてよいという根拠について説明を追加する必要がある。

【回答】

まず、厚生労働省に提出した試験実施計画書（第5版）から、改定を数度行ったにも関わらず、厚生労働省にその変更点を含めて報告を怠っていたことは、我々の大きな過ちであり、この点をお詫びするとともに、改定ごとの新旧対照表を本回答に添付することをお許しいただきたい。

改定に至る経緯として、厚生労働省に試験実施計画書を提出し、高度医療及び先進医療の許可をいただいた。その後、貴省からのご提案をもとに、先進医療の認可を受けた臨床試験プロジェクトを対象とした厚生労働科学研究費に申請し、その研究費をいただいた。この資金源により、臨床研究情報センター（TRI）からの支援を受け、より質の高い臨床試験を行うことが可能となった。その際、試験実施計画書をより精度の高いものにするため TRI と共に改定を行った。

特に、先進医療に申請した時の試験実施計画書5.0版に比べ、5.1版は大幅な体裁の改定にいたっている。この理由は TRI の「試験実施計画書テンプレート（Version 3.0）（2010年3月31日作成）」を参考に、軽微な修正追加に加え、

さらに様式を変更したためであり、臨床試験の本質を変えるものではないことをご理解いただきたい。

次いで、指摘事項の主題である、試験実施計画書における主要評価項目の変更について回答する。

試験実施計画書（5.3版）における主要評価項目の定義は下記のとおりであった。

「12.1 主要評価項目

画像上の浮腫の改善（奏効）

ベバシズマブ投与開始日から投与終了後 1 年における画像上の浮腫改善（奏効）の有無

浮腫改善（奏効）とは、投与前の周辺浮腫体積に比べ 30%以上の縮小が 1 ヶ月以上継続した状態を指す。なお、1 ヶ月は 28 日とみなす。」

試験実施計画書でのケアレスミスによる記載不備が原因で、「投与終了後 1 年時の奏効の有無」が主要評価項目であるかのような印象を与えた（解釈が可能であった）ことに気づいた。しかし、本先進医療実施前に、すでにほぼ同様のプロトコルにより、私費による臨床研究を 12 例の症候性脳放射線壊死症例に施行しており、およその奏効率、奏効期間、ベバシズマブ投与後の放射線壊死の再発時期を把握していた。それを基にして、投与終了後からの観察期間を 1 年とし、その期間以内に奏効（すなわち投与前の周辺浮腫体積に比べ 30%以上の縮小が 1 ヶ月以上継続が存在する）となった症例の割合を確認することが、当初からの本試験の目的であった。この旨を明確にするために、統計解析計画書作成時（2010 年 10 月 10 日、各画像データの統計解析前の時点）において「ベバシズマブ投与開始日から投与終了後 1 年の間における画像上の浮腫改善（奏効）の有無（1 度でも奏効と判断されたかの有無）」と再定義した。つまり、試験実施計画書における主要評価項目の定義が明確でなかったため、統計解析計画書で上記のように再定義し、総括報告書で報告した次第である。

事前に定めた帰無仮説（奏効割合：20%）は、大阪医科大学において 2004 年 6 月より 2009 年 7 月までの 5 年間に経験した症候性放射線壊死の症例でかつ内科的治療を受けた 27 例のうち、4 例（14.8%）で臨床的な改善を認めた、という結果から保守的に設定した。これら 27 例の中で 1 年以上内科的治療を続けた症例はない。特に高用量ステロイドによる内服治療を行った患者は、有害事象の発現のため 1 年間の継続投与は困難である。また、上述のように一度奏効状態となっても、症候性の脳放射線壊死が再発しうることも把握し、さらにベバシズマブの再投与も含めた何らかの治療介入も予想していた。従って、試験計画時から、何例かは 1 年以内に有効性評価のための試験中止になると想定して

いた。また、上記の4例は投与開始後1-2ヶ月以内に臨床的に改善を認めた症例であり、その後3例は壊死再発を経験した。このように、観察期間の後期で奏効する症例の増加を見越すことはできず、有効性評価が不可能な症例が増えってしまう（解析症例数が減ってしまう）1年時を評価時点とするメリットはなかった。事実は、試験計画の際、治療効果の持続期間や壊死再発率を正確に把握するために追跡期間を1年と設定したのである。このように、試験計画時、主要評価項目の定義を「投与終了後1年時の奏効の有無」とすることは念頭になかった。

試験実施計画書での記載不備は試験実施中に修正しておくべきであったが、事前に想定していた主要評価項目と、解析時に記載を明確にした後の主要評価項目が同じ定義であると考えられることから、当初実際に想定していた主要評価項目を変更したことには当たらない。よって、高度医療の申請以降に行った本質的な変更はなく、帰無仮説（奏効割合：20%）もそのまま用いて有効性を評価してもよいと考えている。

以上