

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない費用 ※1※2 (「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	先進医療技術審査部会				先進医療会議		その他(事務的対応等)	
								審査担当構成員(敬称略)				総評	事前評価		総評
								主担当	副担当	副担当	技術委員		担当構成員(敬称略)		
133	小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法	小児における神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害	・ボトックス注用(グラクソ・スミスクライン株式会社) ・デフラックスメタルニードル(光洋産業株式会社)	東京都立小児総合医療センター(国家戦略特区)	15万9千円(企業より薬剤の無償提供を受けるため、患者負担額は2万円)	18万8千円	8万2千円	真田	田島	伊藤	斉藤	条件付き適	五十嵐	条件付き適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担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。(四捨五入したもの)

【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 実施計画等評価表（番号 B097）

評価委員 主担当：真田
副担当：伊藤 副担当：田島 技術専門委員： 斎藤

先進医療の名称	小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法
申請医療機関の名称	東京都立小児総合医療センター
医療技術の概要	<p>神経因性排尿筋過活動（NDO）による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法は、NDO の臨床症状の改善が期待でき、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ長期的な腎機能保持ができる可能性がある。一方で、現時点で小児における当該疾患に対する保険適応はない。さらに、本邦において小児に対する泌尿器科領域の使用実績がなく、小児に対する投与に関しては、手技の普及も必要と考えられる。本試験では、小児の NDO による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法の毒性を評価しつつ、推奨用量を決定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目：①用量規制毒性（DLT）、②最大耐容量（MTD）および推奨容量（RD） ・副次評価項目：①1日当たりの尿失禁回数の改善する患者割合、②1日当たりの尿失禁回数の変化、③健康アウトカムの変化（modified Total Benefit Scale [mTBS] に基づく有用性、Dysfunctional Voiding Symptom Score [DVSS] に基づく生活の質 [QOL]、Pediatric Incontinence Questionnaire [PinQ] に基づく生活の質 [QOL]）、④有害事象の発生割合（各々の重症度、回復性、試験治療との因果関係、用量相関性） ・予定試験期間：総研究期間 ～2022 年 9 月末（登録期間～2021 年 3 月末） ・予定症例数：最大 12 例

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>申請医療機関によると、本技術は成人では既に国外で保険償還されており、国内では治験が終了しまもなく承認予定であり、小児についても海外では知見の集積が進んでいるが、国内では経験例はないようである。また適応症例数は少ないが、現</p>		

在の対象疾患に対する保険診療の状況から本技術が早期に対象症例に届けられることについて、その必要性は充分にあると思われる。

一方、本研究は早期臨床試験として計画されているが、上記に示された研究計画では先進医療としての実施を妥当とする有効性、安全性の評価を最低限行うにもなお不足と考えられたため、いくつかの照会を行った。その結果、申請医療機関からの回答により・研究計画の変更、・実施体制の変更検討をいずれも行う旨が確約されたため、その変更確認をもって「適」とすることができると考えられる。

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。）

申請医療機関より回答された以下の計画変更の適切な実施を条件に、「適」としてよいと考える。

1) 推奨用量の決定後に当該用量レベルに合計最大6例まで登録するよう研究計画を変更すること。

2) 当初本研究を単施設で開始した場合でも、特例申請にかかる最初の数例の治療実績に基づく研究継続申請の際に、複数施設での実施への変更を検討すること。

【実施体制の評価】 評価者：齋藤

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

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
○説明文書・同意文書・アセント文書の総てについて、事前の指摘に従い適切に修正がなされたので、適と評価した。但し、今後の研究計画変更の際には同意文書も含め適切に改訂することを求める。		
○補償については保険加入し適切に対応されている。		
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。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：伊藤

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	最大 12 例		予定試験期間	総研究期間：2022 年 9 月 末（登録期間：2021 年 3 月末）
実施条件：下記コメント欄に示す。				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 以下の事項を条件に、「適」としてよいと考える。</p> <p>○申請医療機関より回答された以下の計画変更を関連文書の整備も含め適切に実施すること。</p> <p>1) 推奨用量の決定後に当該用量レベルに合計最大 6 例まで登録するよう研究計画を変更すること。</p> <p>2) 当初本研究を単施設で開始した場合でも、特例申請にかかる最初の数例の治療実績に基づく研究継続申請の際に、複数施設での実施への変更を検討すること。</p>				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒
素の膀胱内局所注入療法

2019年10月21日

所属・氏名：佐藤裕之

1. 説明文書について、どのような作用機序で本療法が患者さんの病気に奏功するのかを説明して下さい。

【回答】

詳細なご確認をいただきありがとうございます。ご指摘の通り、作用機序の説明が欠如しておりましたので、説明を加えさせていただきました。

2. 臨床研究の方法について

- ・膀胱鏡や針をどのように使用して行うのか、挿入の手順から分かるように説明して下さい。また、投与方法の概要図に膀胱鏡と針の説明が無いので記入して下さい。
- ・試験薬の投与量、被験者数及び投与方法について表1の形で纏めてしまうのではなく、3例コホート法を具体的に説明し、対象となる個々の患者さんが試験薬を増量する手順のどの段階に位置にするかが分かるようにして下さい。

【回答】

- ・挿入の手順から終了までを記載しました。また、概要図の説明が不足しておりましたので、ご指摘の通り、膀胱鏡と針について追記いたしました。
- ・試験薬の投与量、被験者数及び投与方法についてもご指摘に従い、説明文書の内容を変更させていただきました。

3. 表2スケジュール表について、縦軸と横軸の項目建ての関係が分かりにくく理解出来ません。例えば「観察・検査許容範囲」欄に「年月日」、「同意取得」、「被験者背景」、「試験薬投与」といった項目が入っていますが、関連が分かりませんし、「同意取得」の項目が縦軸にも横軸にも入っていて何を示したいのか不明です。表全体を見直して整理し、スケジュールが一目瞭然になる表にして下さい。

【回答】

ご指摘の通り、読み手に理解しにくい部分が多々あり、失礼致しました。表全体を見直して整理致しました。また、この表に対応する研究実施計画書の6.2の表に関しても、整合性を保持したまま整理致しました。

4. 臨床研究に参加しない場合の他の治療方法について、「現在この病院で使用しているほかの薬や処置」と纏めるのではなく、具体的に記載して下さい。

【回答】

本研究の対象となる患者さんでは、抗コリン薬投与による保存的治療と清潔簡潔導尿を行っていますので、具体的に記載致しました。それが無効である場合には膀胱拡大術等の外科的手術療法を行っていますので、その旨を追記致しました。

5. 補償の説明について、賠償との混乱が見られ、また誤った記述をしている箇所があります。説明文では、医師賠償責任保険と臨床研究保険の二つの保険に加入し、前者の被保険者は担当医師のみであるのに対し、後者の被保険者は研究に携わる総ての者（医師に限りません。）となっていますが、正しいのでしょうか？ また、健康被害を説明する2箇所の括弧書きの内容が異なっていますが、これらは別のものですか？ 賠償責任は健康被害の内容如何に拘わらず負うべきものですが、保険では対象となる健康被害の内容を限定しているのでしょうか？ 先進医療実施届出書の補償欄で、医療費の補償は無しとされていますが、研究実施計画書では医療費も補償する旨の記載があり、加入している保険では医療費の補償もされる内容になっているのではないのでしょうか。

補償保険の内容について再度確認し、賠償と混同しないよう注意しつつ、正しく記載し直して下さい。

【回答】

医師賠償責任保険と臨床研究保険の二つの保険に加入し、前者の被保険者は担当医師のみであるのに対し、後者の被保険者は研究に携わる総ての者が加入致します。誤解を招かないように文章を明確化しました。

健康被害については、賠償責任がある場合にはその内容如何にかかわらず追うべきものですので、補償対象となる括弧書きの内容（保険で規定されたもの）を残し、賠償責任については分けて記載致しました。

先進医療実施届出書の補償欄で、医療費の補償は無しとしているのは誤記ですので、修正させていただきました。

6. 臨床研究参加に伴う先進医療部分の患者さんの自己負担額を記載して下さい。

【回答】

記載漏れがあり失礼いたしました。先進医療と費用負担についての章を追加し、内容を追記しました。

7. 患者相談窓口として、研究担当者以外の病院全体の相談窓口（「患者の声相談窓口」がそれに当たるでしょうか？）の名称や電話番号等も記載して下さい。

【回答】

患者相談窓口として、治験や臨床試験の患者窓口としております、臨床研究支援センターを追記いたしました。

8. アセント文書3通について、それぞれ対象者（例えば〇歳～〇歳の中学生用）を表紙に明記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。おっしゃる通り、使用の目安として年齢を記載しておくのは有用と考えます。一方でアセントの利用は年齢に考慮するのではなく、発達段階や理解状況に合わせて使用する必要があり、年齢が記載されていることでその年齢よりも実年齢が高い小児への不必要な不安や不利益を与えない配慮も必要です。そのため、年齢の表記はしておりません。

9. アセント文書Bの研究に関する説明で、膀胱内注入療法とのみ記載されていますが、この療法の内容についても簡単に説明を加えて下さい。また、参加者の記載が「5～18才」となっていますが、「5～17才」に訂正して下さい。

【回答】

膀胱内注入療法について見出しを作り、簡単な説明を記載しました。誤記修正し、5～17歳と表記しました。

10. アセント文書Cの投与方法の概要図に、膀胱鏡と針の説明が無いので記入して下さい。また、ボトックスの注入療法に関し、その作用機序について簡単に説明を加えて下さい。

【回答】

概要図に膀胱鏡と針の説明を追加しました。また、作用機序については臨床研究の目的でボツリヌス毒素について追記いたしました。

11. 同意撤回文書について、同意撤回、全同意撤回等の区別が明らかになる内容にして下さい。なお、研究実施計画書の同意撤回説明欄で、「①患者拒否」とされている分類の内容が何か分かりませんので、これについて詳しくご教示下さい。

【回答】

同意撤回書を追記しました。

患者拒否の内容がわかりづらく申し訳ありませんでした。治療撤回に該当いたしますので、誤記修正をさせていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒の膀胱内局所注入療法

2019年10月24日

所属・氏名：佐藤裕之

1. 研究実施計画書の研究利用する個人情報の取扱いに関する説明で、CRF やデータベースにアクセス可能なのは本研究責任者および研究協力者とされていますが、後者は具体的に誰を指していますか？

説明文書の個人情報保護に関する説明では、単にデータは「個人を特定出来ない形式に記号化した番号により（または 特定の個人を識別できない形式で）管理されるので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。」と記載されているだけのため、研究責任者を含む総ての者に個人情報が知られることは無いと受け取られる可能性があります。個人情報を知り得る者総て（出来るだけ少数に限定することが望ましい。）を列挙した上、それらの者も情報漏洩をしないことを追記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。研究実施計画書に記載されている研究協力者を具体的に記載しました。また、説明文書は研究データと匿名化データの閲覧について混じって記載されており大変わかりにくい記載となっておりました。切り離して誰が閲覧するのかを記載いたしました。

2. 患者費用負担額について、先進医療部分のみ追記をお願いしましたが、その約2万円以外に、患者さんが本研究に参加することにより追加負担する額を示した上、先進医療実施届出書にある総負担額 101,675 円も記載して下さい。

なお、上記届出書では本技術に係る総費用は 429,010 円となっていて、説明文書の記載額 29 万円と異なります。また、説明文書の記載からは、ボトックス注の費用が約 27 万円と取れますが、同届出書には 139,388 円と記載されていて、これにも齟齬があります。どの数字にも齟齬が出ないように整理して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。齟齬を確認し、先進医療部分と保険診療部分の金額を記載いたしました。ご教示ありがとうございました。

3. 説明文書の臨床研究参加に伴う費用負担・研究資金などについての項目で記載されている内容は、その前と後の項目に記載していることと同じ趣旨のことを繰り返していますので、不要です。この項目は削除し、後の項目に、「研究代表施設における各科研究研

修費・受託研究費」を付記されるのが良いのではないのでしょうか。

【回答】

前回のご指摘で項を新規に立てたことにより、重複等が発生し、全体の調整が出来ておりませんでした。ご指摘いただきました通り 14.の項目を削除、ご教示いただいた内容を追記いたしました。

4. 説明文書の臨床研究への参加の自由と取りやめについて記載した項目に、「参加を取りやめる前までに得たデータは、研究のデータとして使用させていただきます。」と記載されていますが、全同意撤回の場合はすべてのデータの利用を不可とすることが出来ますので、この部分は削除するか、治療撤回、同意撤回及び全同意撤回の3つに場合分けした記載に直して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意撤回書の内容と齟齬がありましたので、撤回書の内容に揃えました。

5. 本療法の作用機序の説明を加えて頂きましたが、専門的で、一般人には理解しにくい内容になっています。一般人でも理解出来る噛み砕いた内容にして下さい。特にアセント文書に説明文書と同じ内容が書かれていても分かりません。配慮をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。表現が専門的で理解しにくい内容となっております。改めて表現を見直し、同意説明文書を簡潔にわかりやすい表現といたしました。また、中学生にもわかる表現としましたので、同じ表現とされていただきました。

6. アセント文書に対象年齢を記載しない理由を説明して頂きましたが、研究実施計画書の小児患者への説明とアセントについて記載した部分にも、「概ね13歳以上の患者には中学生用アセント文書、概ね6歳以上12歳以下の患者には小児患者（小学校低学年/高学年用）アセント文書を用いることを目安とする。」と記載されていますし、各アセント文書が一見して対象者が分かるようになっていないと患者さんに誤って渡す可能性もありますので、それを避けるためにも、目安であることを示して対象年齢をアセント文書表紙に記載すべきだと思料します。

【回答】

ご教示ありがとうございます。ご指摘の通り、使用について選択を誤認する可能性があります。一方で保護者や本人への配慮も必要であるため、ヘッダーに記載して誤認を防ぐようにいたしました。

7. アセント文書Cの参加人数について説明した箇所にも「5～18才」と記載されて

いますが、「5～17才」に直して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。不備があり申し訳ありませんでした。修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法

2019年10月25日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター・佐藤裕之

1. 本試験の技術的成熟度として、日本人小児においては初めての臨床使用であり、先行する実績例はなく、成人領域における同療法を実施している専門家の協力を得て手技を確立して実施すると記載されています。また、小児泌尿器科領域において、「膀胱尿管逆流症に対する Deflux 注入療法」という膀胱粘膜への薬剤の局所注入技術が保険承認されており、膀胱壁内への薬剤注入の技術に関しては実績があり、技術的に成熟していると考えられると記載されています。しかし、Deflux とはヒアルロン酸とデキストラノマーの混合物であり、局所注入によって物理的な「膨隆」を作成することが治療目的の製品です。また、膀胱尿管逆流症の治療のためには Deflux を尿管口の近傍に1箇所注入し、膨隆によって尿管口を物理的に狭窄させて逆流を防ぐことで効果を発揮させます。一方で本研究では、膀胱に広く分布する排尿筋にボツリヌス毒素を（物理的ではなく）薬理的に作用させて効果を得るために、膀胱内壁に複数まんべんなく、いずれも最適な浸透度を図るための安定した注入技術を必要とすることや、今回の対象疾患においては国内でまだ成人にても承認を取得していないことから、本研究における必要技術は「膀胱尿管逆流症に対する Deflux 注入療法」とは次元の異なる高い正確性を要求されるところと考えざるを得ないのではないのでしょうか。この考えに基づけば、本研究では使用する薬液濃度と、注入技術の精度という、2つの不確定因子を同時に評価しなければならなくなることから、たとえ対象者が少ない小児疾患であるといえども実薬単群にて実施する事ではこれら各々の単独の影響を評価できないこととなり、不適切ではないかとの懸念を禁じ得ません。換言すれば、通常第Ⅰ相試験のようにプラセボ群を置く重要性は、たとえ小児で例数の少ない疾患といえども本研究では通常試験よりさらに高まっているのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、本試験で評価するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法は、日本人小児における初めての臨床使用となります。ただし、この試験治療の安全性や有効性の根拠は成人および小児において蓄積されてきております。実施計画書の背景「1.4. ボツリヌス毒素の開発の現状について」に記載の通り、成人では米国 FDA および欧州 EMA において数年前に承認されており、さらに日本でも治験が終了してまもなく承認予定と聞いております。小児においても米国での適応拡大のための臨床試験が 50U/100U/200U の 3 用量にて実施され、中間解析結果が公表されたところです。

このように成人においては国内外において安全性と有効性が確認された治療であるということ、小児においても海外では上述の **pivotal** な臨床試験に先行して多数の臨床試験報告があり、さまざまな用量（最大 300U [10U/kg]）の投与経験と安全性データが蓄積され、安全性と有効性において成人データを小児にも外挿可能と考えます。この観点から、通常の新規薬剤の **first-in-human** 試験とは異なり、薬効上の安全性確認のためにプラセボ群を置く必要性はないと考えております。

一方、治療手技の安全性についての側面について、小児泌尿器科専門医としての見解を説明致します。本試験治療と **Deflux** 注入療法ともに、経尿道的に膀胱内へ膀胱鏡を挿入し、その側溝から挿入した針を用いて薬剤を注入する点は全く同じです。ご指摘のように **Deflux** 注入療法は、尿管口近傍の粘膜内局所注入により物理的膨隆を作成して膀胱尿管逆流症を治療するものですが、適切な位置に適切な大きさの膨隆を作成しなければ有効性が発揮できない高度な技術を要する治療です。一方で、本試験治療は、組織学的には膀胱粘膜よりも厚い膀胱粘膜下～筋層に対し、尿管口近傍というような小さな標的ではなく、全体としてまんべんなく 20 カ所に投与するという手技であるため、むしろ技術としての難易度は低いと考えております。

よって、「注入手技の精度という不確定因子」を検討するためのプラセボ群の設置は必要とは考えておりません。少数例のプラセボ群データによって本試験治療と **Deflux** 注入療法との差分を評価できる科学的妥当性もなく、さらに、先進医療として患者負担にて実施する治療における小児へプラセボ使用は倫理的とは考えていませんので、ご提示のプラセボ群の設定は考えておりません。ただし、**learning curve** が影響する可能性を含めて、対照群を置かなくては技術の正確な評価はできないのではないかとのご指摘であるならば、理解できます。上述の通り本手技は既存の手技に比較してむしろ容易であることが予測され、専門医であるならば、習熟に時間を要するとは考えられません。習熟度による手技のばらつきが結果に影響する可能性を抑える対策を講じます。つまり、ボツリヌス毒素を用いた膀胱内局所注入の当院での経験はございませんので、被験者の安全性確保のために、国内成人治験等で十分な治療経験を持つ専門医師および国内開発企業の協力を得て、治療手技の研鑽に最大限努めた後に本試験を開始する予定です。また、試験開始後も 1 例 1 例の治療を慎重に実施し、新たなリスクが懸念される場合には症例登録の中止、試験計画の見直しなど、適切な措置をとる計画としております。

2. 加えて、第 I 相試験にて通常、本研究の主要評価項目と密接に関連する用量反応性曲線を考察するには最低 3 用量のプロットが必要ですが、今回 100U と 200U の 2 用量のみの使用とされている理由が明確ではありません。また最低用量は凡そ **MTD** とはなり得ない用量を選択すべきではないでしょうか。

【回答】

本試験のデザインに当たっては、平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号「小児集団に

おける医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（ICH-E11）」を熟読致しました。

ご指摘の用量反応性の考え方は、外挿するデータがない first-in-human 試験での考え方だと推察いたします。照会事項 1 の回答で申し上げた通り、成人においては国内外において安全性と有効性が確認された治療であり、小児においても pivotal な臨床試験に加え、さまざまな用量（最大 300U [10U/kg]）の投与経験と安全性データが蓄積されております。実施計画書「1.6. 治療計画設定の根拠」で述べた通り、海外小児臨床試験で 50U/100U/200U の群間比較試験が行われてデータが公開されており、安全性については 200U 群でも問題はなく、有効性については用量反応性が推測され、50U ではやや効果が不十分と読み取れます。海外データの外挿は人種差等の内因性および外因性要因を考慮する必要はあるものの、本試験治療の効果は注入局所での薬効に基づくものであるため、この懸念は最小化できると考えております。

本試験の対象疾患となる小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害は希な疾患であり、症例数設定においても特段の配慮が必要とされること、また、成人の同疾患と疾患経過が類似し、治療結果の比較が可能であると推定できますので、成人におけるデータの外挿が可能であること、さらには海外における小児データの外挿も（内因性・外因性要素を考慮した上で）可能であることが、ICH-E11 の記載から読み取ることができます。この記載は、単に実行可能性を高めるためではなく、低用量（すなわち効果不十分な可能性のある用量）に暴露される小児患者数を最低限に抑える目的であると理解しております。

このような考えに基づいて本試験デザインを立てましたが、これについては、PMDA の事前相談でも一定の理解を得られたと考えております。

3. さらに、そもそも先進医療の枠組みでは、たとえ先行実施例のない技術であっても、当該技術の（既存療法と比較した）有効性は主に評価されるべきと考えます。よって本研究を先進医療として実施するならば、少なくとも本試験内で設定された推奨用量で一定数、有効性を主眼とした観察・解析を行って有効性を推定する早期第 II 相試験による症例を付加した第 I/II 相試験とすべきではないでしょうか。確かに本研究の副次評価項目には尿失禁回数の変化やスコアリングによる健康アウトカムの変化等が設定されているものの、各群の症例数はひとえに安全性評価によってのみ設定され、さらに有効性は PPS にて評価するとされている為、初めから有効性を合理的に評価できる設定にはなっていないと思います。一例として、レベル 1 では DLT が 0 例、レベル 2 では DLT が 2 例以上であった場合は、最終的に各群 3 例（さらに追跡不能や拒否などで中止された症例がある場合はさらにそれ未満）にて有効性を判定せねばならず、有効性に関する適切な点推定値を得るには凡そ症例数が不足する事態が容易に起こり得るデザインです。

【回答】

第 I 相、第 I/II 相という名称としての相違はあまり重要な議論ではないと考えておりま

す。日本の小児に対する初めての試験となる当該試験の目的は、実施計画書にも記載した通り、一義的には安全性の評価であり、さらに成人データや海外データを含めた推奨用量の決定です。本試験への登録症例での有効性は可能な範囲で探索的に評価する計画としているに過ぎません。本試験が終了し、その際に得られている成人データや海外データも勘案した上で、有効性の確認に必要と判断されるのであれば、追加の（第 II 相的な）臨床試験を計画することも考えております。本試験は、成人での標準的治療を小児の同疾患にも早期に届けるようにしたいという考えから計画したもので、安全性重視で、少数例で詳細に評価することに重点を置いております。そのため、ご指摘の通り、有効性につきまして十分な症例数で評価できる状況ではありません。しかしながら、組み入れられた全症例について、有効性評価項目を多項目・多時点収集しております。試験薬の有効性の指標の点推定値と信頼区間の算出、個別症例の継時的推移の記述を正確に行い、併せて、得られた多項目多時点の有効性反応データに基づき、試験薬の有効性を合理的に記述します。ご理解いただけましたら幸いに存じます。

4. 本研究では、投与時とその後最大4時点（2週間後、6週間後、3か月後、6か月後）において、安全性と有効性の指標を測定するとされています。このうち特に有効性の評価指標にかかる項目について、「変化」「改善」とはどの時点でどのように「変化」「改善」しているものを指すのか、明確ではありません。例えばある任意の1点でも「変化」「改善」していればよいのか、ある定まった時点で「変化」「改善」している必要があるのか、あるいはさらに何点かで連続して「変化」「改善」しているかを統計的に解析するのか、など、これらの定義が必要と考えます。さらにその決定に際し、成人における同療法の治療成績メタアナリシスから、成人における効果が一般的には6～9カ月持続するとされていることも参考にすべきと思われます。

【回答】

的確なご指摘をありがとうございます。実施計画書ではご指摘の点が曖昧ですので、統計解析計画書にて補足する予定でございました。詳細は統計解析計画書をご参照いただきたいと思いますのですが、簡単に申し上げますと、有効性に関しては、海外小児臨床試験の評価方法に準じ、6週後の観察ポイントでの評価とベースライン評価で各々の評価項目の値を比較し、任意の一点、6週後で改善がみられた時に「改善」、不変の時に「不変」、悪化の時に「悪化」と評価するよう考えております。また、その他の観察ポイント、介入前、2週、6週、3か月、6か月の測定データを含めた時間的推移を記述し、評価項目の値がどのように変化していったかを併せて示す予定です。

以上につきましては、提出いたします解析計画書第1版に記載しております。

5. 本研究では、他の類似した用量用法による成人での臨床試験実施及び診療状況から抗コリン薬があくまで第一選択と考えられます。本研究でも選択基準には既にその旨考慮

されているが、適応症に関する患者の誤解を避けるため、先進医療技術名にも明示的に「抗コリン薬で効果不十分又は忍容性不良の」の旨、付け加えるのが望ましいと考えます。

【回答】

ご意見をいただき、ありがとうございます。小児 NDO 患者においても成人に準じて抗コリン薬による治療が実臨床として行われており、ガイドライン記載がございます。添付文書上は適応を否定はしていないものの「小児等を対象とした臨床試験は実施していない」ことから、厳密には、小児でエビデンスが確立されている治療法とは公言できません。事実、ガイドラインの推奨は B レベルで RCT はないことが記載されておりますし、実際には個別にリスクベネフィットを考慮して治療を選択する余地のあると考えてられます。また、抗コリン薬に加えて、自己導尿も行なっております。以上より、「抗コリン薬」の名称はさけ、主治医が標準と判断する治療法を実施しても難治である症例に対し本治療を適応することを考えておりますが、いかがでしょうか。したがいまして、ご提案の先進医療技術名に記載することは避けた方が良く考えております。

6. 実施届出書 13. 個人情報保護の方法において、CRF・データベースは最終結果が公表された後2年間は保管されるとありますが、こちらは臨床研究校が定める「その他特定臨床研究に関連する書類」に該当しないのでしょうか？該当する場合は研究終了後5年が法定保存期間となります。

【回答】

詳細にご確認を頂きありがとうございます。ご指摘頂きましたとおり、特定臨床研究を行うことにより得られたデータに該当すると考えられます。実施届出書、ならびに、実施計画書の該当箇所を修正させていただきました。

7. 実施届出書 7-2. 予定の試験期間及び症例数の文末、「先進医療技術部会」は正しくは「先進医療技術審査部会」です。

【回答】

詳細にご確認を頂きありがとうございます。ご指摘頂きましたとおり、修正をさせていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法

2019年10月29日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター・佐藤裕之

ご回答を拝見いたしました。本療法が国内小児に届けられることの必要性の趣旨は十分に理解いたします。その前提の上で、本試験のデザイン及び実施方法等につき、さらに指摘及び質問させていただきます。

1. ご回答の中で、本技術について、

○本試験で評価するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法は、日本人小児における初めての臨床使用である旨、

○成人では米国 FDA および欧州 EMA において数年前に本技術が承認されており、さらに日本でも治験が終了してまもなく承認予定である旨、

○小児では米国での適応拡大のための臨床試験が 50U/100U/200U の 3 用量にて実施され、中間解析結果が公表された旨、

以上をもって「既に成人においては国内外において安全性と有効性が確認された治療であり、小児においても海外では上述の pivotal な臨床試験に先行して多数の臨床試験報告があり、さまざまな用量（最大 300U [10U/kg]）の投与経験と安全性データが蓄積されている」との旨ご回答され、そこから、「安全性と有効性において成人データを小児にも外挿可能」とご回答されています。

また、治療手技の安全性についての側面について、「小児泌尿器科専門医としての見解からは、技術としての難易度はむしろ低いと考えており、技術の不確定さに係る検討という意味ではプラセボ群を設定する必要はない」とのご回答の旨、理解いたしました。

しかし、仮に安全性および有効性のデータが既に確立されて外挿可能であり、かつ、技術の難易度がむしろ低いのであれば、あえて本試験を外挿可能な最有効濃度を全例に用いるのではなく「推奨用量を決定する」ための用量設定試験として複数用量で計画する必要は無いのではないかと考えます。仮に最有効濃度が推定できているのであれば、今回のご回答でも「効果不十分な可能性のある用量に暴露される小児患者数を最低限に抑える」ことが重要であるとの趣旨をご回答されている通り、最有効濃度と推定された用量の設定根拠を中心とした用量を最大限の患者に使用しないのはむしろ非倫理的と考えられます。一方で、それでも用量設定試験が必要であるとお考えであれば、日本人の小児では最有効濃度が現在設定できていない状況であり、安全性および有効性のデータを日本人の小児でも個別に追加検討しなければならない余地があるものと理解されます。

そのような状況下では、本試験がたとえロードマップに記載されたように未承認薬検

討会議に諮ることを前提に位置付けられたものであるとしても、最低限の安全性と有効性を「日本人の小児においても推定・設定できる」データを追加取得しなければ、承認には至らないのではないかと考えます。その意味で、本試験のデザインは先進医療として行われるにあたっての最低限の安全性と有効性の評価、そのいずれにおいても不足しているとの懸念を禁じえません。

まず、【有効性】についてですが、先の指摘にて「各群の症例数はひとえに安全性評価によってのみ設定され、さらに有効性は PPS にて評価するとされている為、初めから有効性を合理的に評価できる設定にはなっていません。一例として、レベル1では DLT が 0 例、レベル2では DLT が 2 例以上であった場合は、最終的に各群 3 例（さらに追跡不能や拒否などで中止された症例がある場合はさらにそれ未満）にて有効性を判定せねばならず、有効性に関する適切な点推定値を得るには凡そ症例数が不足する事態が容易に起こり得るデザインです。」と申し上げたところ、ご回答として

- 本試験が一義的には安全性の評価である旨、
 - 本試験への登録症例での有効性は可能な範囲で探索的に評価するに過ぎない旨、
 - 本試験が終了し、その際に得られている成人データや海外データも勘案した上で、有効性の確認に必要と判断されるのであれば、追加の臨床試験を計画する旨、
- さらに、
- 指摘の通り、有効性について十分な症例数で評価できる状況ではない旨、
- これらが記載されています。

早期臨床試験の場合、有効性の判定には同一条件で 5～6 例程度の集積があれば、点推定値とばらつきを最低限推定できるとされているのが通例です。先に指摘した通り、本試験のデザインでは、たとえ回答にご記載のように「試験薬の有効性の指標の点推定値と信頼区間の算出、個別症例の継時的推移の記述を正確に行い」得たとしても、最終的に各群で 3 例、あるいは場合によってはそれ以下の集積しか担保されず、それ以上（最大 6 例まで）の症例数の集積には当初 3 例で DLT が発生した場合のみしか進まず、しかもそれが推奨用量であるか否かは最後までわからないデザインですので、有効性の推定においては、本試験が早期臨床試験であることを勘案しても、さらに未承認薬検討会議を経て承認に至ることを検討したとしても、症例数を始めとした判断材料が不足する一方で不確定要素が多く、たとえ効果安全性評価委員会での検討を経ても、その前に更に追加試験が必要になる確率が非常に高いデザインであると言わざるを得ません。

次に、【安全性】についてですが、ご回答の中で、本技術について

- 本手技は既存の手技に比較してむしろ容易であることが予測され、専門医ならば習熟に時間を要するとは考えられない旨、
- 一方で、
- 習熟度による手技のばらつきが結果に影響する可能性を抑える対策が必要な旨、
 - ボツリヌス毒素を用いた膀胱内局所注入の当院での経験がないため、国内成人治験

等で十分な治療経験を持つ専門医師および国内開発企業の協力を得て、事前に治療手技の研鑽に最大限努める旨が記載されています。

本試験のように医師の手技による器具の使用を用いた臨床試験では、その手技の平準化が担保されている必要性から複数施設によるばらつきが検討されるのが一般的です。一方で、国内小児への本技術の使用は貴施設を含め、記載からはいずれの施設でもその経験が無いと理解されますので、普及性の観点からも、複数施設での使用経験データが承認には必須のものと推測されます。その観点からは本試験は単施設試験でありその要件を満たさない、つまり安全性の推定においても、未承認薬検討会議を経て承認に至ることを検討したとしても、その前に更に追加試験が必要になる確率が非常に高いデザインであると言わざるを得ません。

特に先進医療で実施する技術においては、普及性の検討は重要な検討項目であると思われるので、本手技がご回答のように「既存の手技に比較してむしろ容易であることが予測され、専門医ならば習熟に時間を要するとは考えられない」ものであればなおさら、それを実際に多施設データで示すことは必要かつ、実施上の困難は少ないものと理解されます。

【回答】

貴重なご助言をいただき、ありがとうございます。私達も、当該試験治療を評価するに当たり、可能であれば一定の有効性を示せる試験デザインが望ましいと考え、当初は推奨用量決定後に expansion cohort を設定したフェーズ 1/2 試験を計画しておりました。ところが、PMDA の RS 事前相談にて、安全性評価と有効性評価は別試験で行うことを推奨され、フェーズ 1 部分を切り離して、安全性評価を主体として作成したのが現在の実施計画書です（当方作成の議事録は資料として提出しておりますので、ご参照下さい）。

その RS 事前相談でいただいた助言の意図として、本試験のみで有効性を探索するという位置付けではなく、海外データ、成人データ等を踏まえたパッケージの一部として使用することが可能であるという意味だと理解しております。したがって、この度、早期臨床試験で有効性まで示すようにお勧めいただいた意図は理解できるのですが、やや目的に相違があるのではないかと推察します。

とはいえ、ご指摘のように 3 例で 1 用量が終了する試験は確かに非常に少数であるため、推奨用量での評価は、効果・安全性評価委員会および先進医療技術審査部会の審査をへて最低 6 例で実施することを考えておりました。この度の意見を受けて詳細にプロトコルを検討したところ、必ずしもそういった記載ではありませんでしたので、推奨用量の決定後に当該用量レベルに合計最大 6 例まで登録するようデザイン変更を致します。

なお、前回の照会事項 3 への回答にて記載いたしました海外小児の国際共同臨床試験で、日本としては当該試験に参加できなかった訳ですが、各国の登録症例数をみるとカナダ 3 例、イタリア 6 例、チェコ 5 例、トルコ 2 例というように、必ずしも多数例の登録がされ

ている訳ではございませんでした。国際共同試験に参加できていればこのような少数例でも承認申請できた可能性はありますし、この国際共同試験を添付資料、本試験を参考資料と考えるならば、日本人のみで全てを説明することが必須であるとは思っておりません。本試験の目的は手技実施可能性の確認、主な安全性確認そして、国際共同臨床試験とのパッケージを考えた際の有効性の補足説明だと考えております。

ただし、国内の医療環境における手技実施可能性と手技および薬剤に起因する安全性確認については必須の事項と考えており、これらを目的としても 3 例では確かに症例数不足と理解致しますので、上述の通り、推奨用量で最低 6 症例が治療されるようなデザイン変更を致します。ご助言いただいた通り、これによって有効性もより科学的に探索できると考えております。

一方、手技の平準化の担保のために多施設共同臨床試験が必要とのご助言は、十分に理解しております。多施設共同臨床試験の実施に関しては、当初フェーズ 1/2 試験として計画していた時期から可能性を考慮して参りました。本申請は、数例以上の臨床使用実績が無い場合の申請（いわゆる「ゼロ例申請」）であり、申請要件といたしましては、申請医療機関が臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院又は先進医療会議において、国家戦略特別区域内で「保険外併用療養に関する特例」を利用可能と判断された医療機関等であって、当該医療機関において整備する臨床研究支援部門が、試験実施計画書等の作成及び試験の実施等に携わっている場合になります。また、協力医療機関は、臨床研究中核病院等又は国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関であることとする、と定められております。このような状況も踏まえすと、治療手技については実施可能と考えられる医療施設はいくつかあるものの、先進医療制度を理解して協力意思を示して下さる医療施設を探す事ができませんでした。そうした折、RS 事前相談にてフェーズ 1/2 ではなく、安全性評価を主体としたフェーズ 1 の実施を推奨されたことから、被験者の安全性確保という観点も併せ、単施設の試験として実施することに決定しました。

とはいえ、フェーズ 1 以後の追加試験が必要となった際には多施設共同臨床試験の実施を考えていましたので、効果・安全性評価委員会および先進医療技術審査部会の審査をへて一定程度の手技実施可能性の確認、主な安全性確認が確認された後に、試験の進捗状況等も踏まえて改めて要件を満たす医療機関との多施設化を検討することは可能と存じます。しかしながら、先進医療制度に対応するための医療機関内の準備は多岐にわたり、特区医療機関である当院においても正直手探りで対応している状況でございます。そのため、当院単施設でまず臨床試験を開始し、その後に具体的な情報（特に制度対応のノウハウ）を共有しながら他施設の協力を仰ぐことが必須であると考えております。まずは当院単施設で開始させていただき、ゼロ例申請における最初の数例の治療実績の審査をいただく機会に、多施設化を検討したいと存じます。

2. 本試験が、ご回答のように「一義的には安全性の評価であり、本試験への登録症例での有効性は可能な範囲で探索的に評価するに過ぎない」試験であり、またご回答のように「このような考えに基づいて本試験デザインを立てたが、これについては、PMDAの事前相談でも一定の理解を得られた」のであれば、なぜ本試験を医師主導治験で実施しないのでしょうか。その理由をお示してください。

【回答】

前回の照会事項3、項目1でご指摘のあった通り、「本研究では使用する薬液濃度と、注入技術の精度という、2つの不確定因子を同時に評価しなければならなくなる」ことは事実です。それに対する回答として、「本手技は既存の手技に比較してむしろ容易であることが予測され、専門医ならば習熟に時間を要するとは考えられない」とは申しあげましたものの、国内小児への本技術の使用はいずれの施設でもその経験が無いものであり、その手技が実際に容易かつ安全に実施できるかという実施可能性の評価は必要だと考えております。

我々としても医師主導治験としての実施を検討した事がございますが、手技の習熟という部分に懸念があり、経験がない状況でいきなり治験として行うよりも、まずは先進医療として、より臨床現場に近いところでの実施状況を評価した上で、必要な追加試験などの情報収集を行うことが開発戦略上望ましいと考えた次第です。

3. また、前述のように本試験は先進医療で実施するには有効性および安全性いずれの評価においても不十分なデザインとの懸念を禁じませんが、こちらもご回答のように

○本試験は、成人での標準的治療を小児の同疾患にも早期に届けるようにしたいという考えから計画した旨

○安全性重視で、少数例で詳細に評価することに重点を置いている旨、

そのようにお考えの試験であれば、その趣旨は十分に理解いたしますが、海外で既に承認されあるいは汎用されており、国内でそのようなご希望がある際に、同じく保険外併用療養を利用できる制度として患者申出療養があり、それを用いて迅速に検討する中で得られたデータを基に体系的検討に向けた基本情報を取得し、追加的な（いわゆる早期第II相的な）検討については先進医療も検討されることが最も無理がないと考えられますが、そのような検討をされたか否か、またそれが難しいと考えられてなお先進医療による本試験デザインの実施を希望されるのならば、その妥当性に係る理由をお示してください。

【回答】

厚生労働省の資料によりますと、患者申出療養は「国内未承認の医薬品等を迅速に保険外併用療養として使用したいという患者さんの思いに応えるため、『患者からの申出を起点とする』新たな保険外併用療養の仕組み」と定義されております。

当該試験治療は、専門医の間ではよく知られておりますが、患者から申出があるほど普及した医療技術ではございません。従って、『患者からの申出を起点とする』という前提を満たす事ができません。仮に患者が当該治療と患者申出療養制度を共に知り得たとしても、こ

の制度を主体的に利用し得る臨床研究中核病院または特定機能病院である小児専門医療機関が存在しないため、申し出る手続きから実施計画書や必要書類の作成について、すべて臨床研究中核病院または特定機能病院との相談の上で準備し、臨床研究中核病院でも特定機能病院でもない小児専門医療施設で治療を行うという複雑な体制となり、現実的ではありません。

また、本試験において用いる医薬品は、小児における至適用量が確定していないことから、本試験では複数の用量による手技および薬剤に起因する安全性確認と国内の医療環境における手技実施可能性を評価することを目的としています。複数の用量の評価を行うことは、患者申出療養では困難であり、また、一用量で行う前提でも、適切な用量を提示することが困難な状況です。

上記の理由から、当該治療に関して患者申出療養の制度が機能する可能性は極めて低いと考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 5

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒の膀胱内局所注入療法

2019年10月29日

所属・氏名：都立小児総合医療センター・佐藤裕之

1. モニタリング体制及び実施方法については、東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センターのモニタリング担当者がモニタリングを行うということになっていますが、研究計画書 14.3.4 にデータセンターによる中央モニタリングの記載があり、オンサイトモニタリングを行うのか中央モニタリングを行うのか判然としません。また実施体制である研究計画書 17 研究組織では、付録参照となっており、詳細不明です。特に、頻繁に出てくるデータセンターについて、どこのデータセンターでデータを管理するのか明示されていないのは問題だと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。モニタリング手順書第 8 条に記載しております通り、本研究はサイトモニタリングと中央モニタリングを並行して行うこととしております。実施計画書での記載に不備があり申し訳ありませんでした。15.1.モニタリングを加筆させていただきました。

研究組織については別添で示しておりましたが、ご指摘の通り詳細が読み取りにくいと思われるので、実施計画書内に加筆し、別添を削除いたします。

以上

評価者 構成員： 五十嵐 隆 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>本療法は成人の排尿筋過活動による尿失禁 NDO の治療薬として海外で承認されている。現在わが国でも治験が実施され、まもなく承認予定となっている。小児の NDO にも第三相試験が海外にて実施中で、その中間解析によると安全性には問題がないが有効性についての結果は出ていない。小児 NDO への治療を保険収載する際は、事前に本療法の安全性や合併症と有効投与量について確認しておく必要がある。</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 否 コメント： 先進医療技術審査部会から研究計画・実施体制・同意文書の一部を変更・修正することが求められている。これらの指摘事項が適切に変更・修正されたことが確認できた段階で、適と判断する。

先進医療の名称：小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法
適応症：小児の神経因性排尿筋過活動 (Neurogenic detrusor overactivity, NDO) による膀胱機能障害
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法は、NDO の臨床症状の改善が期待出来、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ、長期的な腎機能保持が出来る可能性があるが、現時点で、小児における当該疾患に対する保険適応はない。さらに、本邦において小児に対する泌尿器科領域の使用実績が全くなく、小児に対する投与に関しては、手技の普及も必要と考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p><試験薬の使用方法></p> <p>(1) 抗菌薬</p> <p>全ての被験者は治療薬投与前に抗菌薬投与を行う。</p> <p>抗菌薬の投与は担当主治医の判断に基づいて行うが、投与は施術前、および、施術後 1～3 日間実施する。</p> <p>(2) 麻酔</p> <p>麻酔は麻酔医による管理の上、全身麻酔で行う。</p> <p>(3) 試験薬の準備</p> <p>A 型ボツリヌス毒素を生理食塩水 10mL で溶解する。</p> <p>(4) 試験薬の投与</p> <p>カテーテルを挿入し、膀胱内を空にする。</p> <p>膀胱鏡を尿道から挿入し、三角部の約 1cm 上から試験薬の注射を開始する。</p> <p>針先は膀胱壁に約 2mm 挿入して投与する。膀胱頂部・三角部への投与は避け、少なくとも 1cm 以上離す。1ヶ所につき 0.5mL の試験薬を、合計 20ヶ所投与する。それぞれの投与間隔は約 1cm を開けて膀胱壁に注入する。</p> <p>最後の注入部では生理食塩水で注射針に残っている試験薬をフラッシュし、試験薬の規定量が被験者に完全に投与されるようにする。</p> <p>(効果)</p> <p>成人に対しては、すでに米国、欧州で当該疾患に対して承認が得られており、小児に対しても第 3 相試験が進んでいる。様々な臨床研究においては、小児においても有効性が確認されており、ボトックス®は、新たな治療選択肢となり得る</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本技術に係る総費用は 429,010 円である。先進医療に係る費用は 159,000 円で、このうち薬剤は企業から無償提供を受けるため、患者負担額は 101,675 円である。</p>

概要図

小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法

目的

日本人小児の神経因性排尿筋過活動（Neurogenic detrusor overactivity, NDO）による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法の毒性を評価しつつ推奨用量を決定する。

対象

脊髄等の神経病変に起因する神経因性膀胱により難治性尿失禁を来している小児患者

1. 年齢5歳以上18歳未満のもの
2. 器質的脊髄病変に起因するNDOのあるもの
3. 脊髄機能損傷のレベルは第一胸髄以下であるもの
4. 自己導尿が開始されて3ヵ月が経過しており、1日3回以上の自己導尿が確立しているもの
5. 1日2回以上の尿失禁エピソードがみられる日が週5日以上あるもの
6. 1種類以上の抗コリン薬内服で症状が制御できないもの

試験デザイン：単施設／単群の非比較オープン試験
試験薬：ボツリヌス毒素A型（ボトックス®）



登録

適格性評価
スコア等
検査等
併用薬

試験薬投与

用量：200 U(最大 6 U/kg)または、
100 U(最大 3U/kg)
用法：排尿筋へ20ヵ所
0.5mlずつ注射
注射間は1cmの間隔注射後、
生理食塩水でフラッシュする

6週間後

スコア等
検査等

3ヶ月後

スコア等
検査等

6ヶ月後

スコア等
検査等



レベル1の最初の3例終了時点で効果・安全性評価委員会、および、先進医療技術審査部会に報告する

主要評価項目

用量規制毒性（DLT）、最大耐容量（MTD）および推奨容量（RD）

副次的評価項目

1日当たりの尿失禁回数の改善する患者割合、1日当たりの尿失禁回数の変化、健康アウトカムの変化、有害事象の発生割合、尿流動検査法に基づく以下の各測定値とそれらの変化、夜間尿失禁の有無、起床時尿量、尿失禁回数の再増悪までの期間

小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素A型の薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ボツリヌス毒素A型（製品名：ボトックス®）

先進医療での適応疾患：小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害

先進医療B

- ・ 試験名：小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法の第1相試験
- ・ 試験デザイン：単群非盲検試験
- ・ 予定試験期間：先進医療告示日～2022/9
- ・ 被験者数：6～12例
- ・ 主要評価項目：用量規制毒性（DLT）、最大耐容量（MTD）および推奨容量（RD）
- ・ 副次評価項目：安全性・有効性

選択基準：5-17歳の内服薬でコントロール困難な神経因性排尿筋過活動の症例など

除外基準：制御されていない全身性疾患、先天性泌尿器系器質性疾患を合併しているもの、膀胱内留置カテーテルを使用しているもの、6か月以内に脊髄または膀胱・尿路の手術を受けたもの、妊娠もしくは授乳しているものなど

予想される有害事象：手技に伴う尿路感染症、アナフィラキシー、けいれん発作など

未承認薬迅速実用化スキーム

未承認薬検討会議

薬事承認申請
（公知申請等）

必要に応じて

国内外承認申請(予定)

- ・ 海外：小児NDO適応
- ・ 国内：成人NDO適応

臨床実地での報告例

- ・ 使用実態調査
(成人承認後の小児投与例)

要望：日本小児泌尿器科学会、患者会

【PMDA相談】

治験（医師・企業）

欧米での現状

薬事承認：米国（有：成人） 欧州（有：成人）

ガイドライン記載：膀胱壁内注入療法の有効性・安全性が認められているが、未承認薬のため推奨グレードは保留（二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン[2017年版]）

進行中の臨床試験（有）

→米国：小児(5-17歳) NDOに対するボツリヌス毒素（3用量）の安全性・有効性を評価（NCT01852045）

→日本：成人NDOに対するボツリヌス毒素有効性・安全性評価(NCT02849418)

国内小児に対する開発ラグ

【別添 1】「小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・東京都立小児総合医療センター

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法」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

「小児における神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害」

<適応症の根拠>

BTX-A のヒトに対する臨床応用としては、斜視に対する BTX 療法を Alan B. Scott が 1980 年に報告したのが最初である。それ以降、痙性麻痺等の神経疾患を中心に広く臨床応用されている。泌尿器科領域での臨床報告は、1988 年に Dykstra らが脊髄損傷患者の detrusor sphincter dyssynergia (DSD) に対して BTX-A を外尿道括約筋に注射し良好な成績を得たことを報告したことに始まる。2000 年には Schurch らが脊髄損傷患者の NDO に対する治療成績を報告した。小児例においては、2002 年に Schlte-Baukloh らが、脊髄髄膜瘤による NDO の患児 17 例に対して BTX-A 療法を施行し、膀胱容量の増大と膀胱コンプライアンスの改善を報告したのが最初である。

ボトックス®は、成人 NDO に対して膀胱壁内注入療法、多くの国で用量 200U が承認されている。成人 NDO に対する開発は、最初に第 2 相試験 (191622-5111, N=59) として実施された。単回投与、3 群 (placebo/200U/300U) で行い、尿失禁の改善と urodynamic 所見、HRQOL の改善を認めた。2 つの重要な phase 3 study (191622-515, N=416 と 191622-516, N=275) が上記に続き実施された。脊髄損傷か多発硬化症の患者で抗コリン薬でのコントロール不良例を対象として、3 群 (placebo/200U/300U) に分け、追加投与もあり。48 週の観察期間で、追加投与した場合は更に 12 週間を観察することとした。現在は長期観察を意図した拡大臨床試験 (191622-094, 3 年間) が継続施行されている。6 週の時点で、尿失禁の改善と urodynamic 所見、HRQOL の有意な改善を認めた。200U と 300U の間で効果に有意差はなかった。効果は、約 9-10 ヶ月間持続した。adverse event は局所に限局しており、CIC 未施行例での尿閉と尿路感染症があった。

成人 NDO での開発に引き続き、小児 NDO 開発プログラムによる第 3 相試験 (191622-120) が行われている。現在、中間解析結果が公表され、安全性については問題なく試験が進められているが、有効性を評価するには時期尚早である。対象は 5-17 歳の NDO の患児であり、用量設定は 50U/100U/200U で、成人用量である 6U/kg を超えないよう設定されている。主要評価項目は尿失禁回数で、副次評価項目は urodynamic 所見と QOL スコアである。BTX 療法により NDO の臨床症状が改善し、尿失禁の減少、抗コリン薬の減量中止が期待される上、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ、長期的な腎機能保持ができる可能性がある。膀胱拡大術を小児期に実施する場合、以後の成長に伴う膀胱サイズの問題ことから、可能な限り成長期を経過した後に実施するべきであり、特に小児は BTX 療法の良い適応となると考える。

【別添3】「小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法」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

難治性尿失禁を来している小児患者を対象とする。選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないものを本研究の対象者とする。

<選択基準>

1. 年齢5歳以上18歳未満のもの
2. 器質的脊髄病変（※）に起因するNDOのあるもの
3. 脊髄機能損傷のレベルは第一胸髄以下であるもの
4. 自己導尿が開始されて3ヵ月が経過しており、1日3回以上の自己導尿が確立しているもの（*）
5. 1日2回以上の尿失禁エピソードがみられる日が週5日以上あるもの（*）
6. 1種類以上の抗コリン薬内服で症状が制御できないもの（副作用等の理由で内服できない場合も含む）
7. 本人もしくは代諾者による同意を得たもの

（※）二分脊椎を含む脊椎癒合不全、脊髄損傷、横断性脊髄炎、その他の器質的脊髄病変

（*）登録日に先立って28日間のスクリーニング期間を設けて評価する

<除外基準>

- (1) 制御されていない以下の全身疾患、または悪性腫瘍を合併しているもの
 - (ア) 脳性麻痺
 - (イ) てんかん
 - (ウ) 嚥下障害、誤嚥性肺炎、重大な肺疾患（気管支拡張症など）
 - (エ) その他、本試験治療の実施に影響を与える疾患
- (2) 泌尿器系に先天性の器質性疾患を合併しているもの（膀胱尿管逆流は除く）
- (3) 膀胱内留置カテーテルを使用しているもの
- (4) 6か月以内に脊髄または膀胱・尿路の手術を受けたもの
- (5) 妊娠もしくは授乳しているもの
- (6) その他担当医が不相当と判断したもの

当院に外来受診する対象疾患（難治性尿失禁を来している小児患者）に対し文書を用いた説明を行い、本人または代諾者より同意を得て、適格性の判定の後、EDCを用いて中央登録を行う。

【別添4】「小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法」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

- ・用量規制毒性（DLT）
- ・最大耐容量（MTD）および推奨容量（RD）

副次的評価項目

- ・1日当たりの尿失禁回数の改善する患者割合
- ・1日当たりの尿失禁回数の変化
- ・健康アウトカムの変化

modified Total Benefit Scale（mTBS）に基づく有用性

Dysfunctional Voiding Symptom Score（DVSS）に基づく生活の質（QOL）

Pediatric Incontinence Questionnaire（PinQ）に基づく生活の質（QOL）

- ・有害事象の発生割合
各々の重症度、回復性、試験治療との因果関係、用量相関性

その他の評価項目

- ・尿流動検査法に基づく以下の各測定値とそれらの変化

最大排尿筋圧（Maximum detrusor pressure; PdetMax）、膀胱内圧測定における最大膀胱容量（Maximum cystometric capacity、MCC）、排尿筋過活動（detrusor overactivity、DO）の有無、排尿筋漏出時圧（detrusor leak point pressure、DLPP）、膀胱コンプライアンス

- ・夜間尿失禁の有無
- ・起床時尿量
- ・尿失禁回数の再増悪までの期間

【別添5】「小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法」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：先進医療告示後～2022年9月30日（jRCT 概要公表まで）

登録期間：先進医療告示後～2021年3月31日

観察期間：観察期間は症例登録完了後の試験薬投与前から、試験薬投与完了後6ヶ月を経過する日（試験薬投与後6か月の評価日まで）とする。ただし、試験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた場合は、症状あるいは検査値が回復するまで経過の追跡を行う。なお、観察期間の終了前に以下のいずれかに該当した場合は、有害事象の経過の追跡はその時点で終了する。観察を打ち切った場合には、その理由を症例報告書へ記載すること。

- ① 転院等により以後の観察が不可能となった場合
- ② 被験者または代諾者が観察・検査の実施を拒否し、代諾者が同意を撤回した場合

予定症例数：6-12例

既の実績のある症例数：0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		(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）

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		

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：

本試験は、慣例的な3例コホート法に従い、開始用量でのDLT発現症例数が許容される範囲であれば開始用量を推奨用量とする。この試験計画に基づく必要症例数は6例から12例の間となり、当院単施設でも1年間での症例登録完了が可能な症例数である。

なお、本試験は平成28年3月4日付け「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」に示された制度にのっとり、少数例（試験治療が完了した症例が3例）の時点で、効果安全性委員会による評価及び先進医療技術審査部会への報告をおこなって、継続の可否をはかる。

【別添6】「小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

＜試験薬の使用方法＞

(1) 抗菌薬

全ての被験者は治療薬投与前に抗菌薬投与を行う。

抗菌薬の投与は担当主治医の判断に基づいて行うが、投与は施術前、および、施術後1～3日間実施する。

抗菌薬は、アミノグリコシド系抗菌薬（ゲンタマイシン、カナマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、アミカシン）を除く、尿路感染症に利用可能な抗菌薬を投与する。なお、アミノグリコシド系抗菌薬は、試験薬投与後8週間は投与を控えるべきである。

(2) 麻酔

麻酔は麻酔医による管理の上、全身麻酔で行う。

(3) 試験薬の準備

A型ボツリヌス毒素を生理食塩水10mLで溶解する。

(4) 試験薬の投与

カテーテルを挿入し、膀胱内を空にする。

膀胱内に試験薬投与のために十分に可視化ができる十分な量の生理食塩水を注入する。

膀胱鏡を尿道から挿入し、三角部の約1cm上から試験薬の注射を開始する。

針先は膀胱壁に約2mm挿入して投与する。膀胱頂部・三角部への投与は避け、少なくとも1cm以上離すべきである。1ヶ所につき0.5mLの試験薬を、合計20ヶ所投与する。それぞれの投与間隔は約1cmを開けて膀胱壁に注入する。

最後の注入部では生理食塩水で注射針に残っている試験薬をフラッシュし、試験薬の規定量が被験者に完全に投与されるようにする。

【別添7】「小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法」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）

先進医療名及び適応症：小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法	
小児の神経因性排尿筋過活動（Neurogenic detrusor overactivity, NDO）による膀胱機能障害	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	要（泌尿器科）
資格	要（日本泌尿器学会指導医・専門医、日本小児泌尿器科学会認定医）
当該診療科の経験年数	要（10）年以上
当該技術の経験年数	不要
当該技術の経験症例数 注1)	
その他（上記以外の要件）	膀胱鏡の使用経験があり尿管下注入手技の経験があるもの
II. 医療機関の要件	
診療科	要（泌尿器科）
実施診療科の医師数 注2)	要（内容：日本泌尿器学会指導医・専門医、日本小児泌尿器科学会認定医、当該診療科経験年数10年以上、膀胱鏡の使用経験があり尿管下注入手技の経験があるものが1名以上）
他診療科の医師数 注2)	要 具体的内容：麻酔科常勤医師1名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（職種：薬剤師）
病床数	要（20床以上）
看護配置	要（7対1看護以上）・
当直体制	要（外科系医師、麻酔科）
緊急手術の実施体制	要
院内検査（24時間実施体制）	要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	不要
医療機器の保守管理体制	要
倫理委員会による審査体制	<i>（再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）</i>
医療安全管理委員会の設置	要
医療機関としての当該技術の実施症例数	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）	特になし

Ⅲ. その他の要件

頻回の実績報告	不要
その他（上記以外の要件）	

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

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

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「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※2	先進医療技術審査部会				先進医療会議		その他 (事務的 対応等)	
								審査担当構成員(敬称略)				総評	事前 評価		総評
								主担当	副担当	副担当	技術 委員				
134	KIT遺伝子変異のある 進行期悪性黒色腫に対するKIT 阻害薬と抗PD-1抗体併用療法	悪性黒色腫 (KIT遺伝子変異を有し、 既存治療に抵抗性の 進行期症例)	・イマチニブ (大原薬品工業株式会社) ・キイトルーダ (MSD株式会社)	慶應義塾大学病院 (国家戦略特区)	919万9千円 (全額企業負担)	3万8千円	1万6千円	真田	柴田	佐藤	—	適	山口	適	別紙1
135	大動脈解離術後の偽腔拡大 に対する血管内治療	残存する大動脈解離 偽腔の拡大	・ゴアバイアバースtent グラフト ・ゴアバイアバースVBX バルーン拡張型tent グラフト (光洋産業株式会社)	国立循環器病研究 センター (国家戦略特区)	45万3千円 (全額研究者負担)	15万3千円	6万7千円	一色	山中	佐藤	—	適	福田	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担を求められることができる。

※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。(四捨五入したもの)

【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 実施計画等評価表（番号 B101）

評価委員 主担当：真田
副担当：柴田 副担当：佐藤 技術専門委員：－

先進医療の名称	KIT遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対するKIT阻害薬と抗PD-1抗体併用療法
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>遠隔リンパ節転移や遠隔臓器転移を有するIV期悪性黒色腫は、5年生存率が10%と予後不良な疾患である。一方で、日本人悪性黒色腫に多いacral型やmucosal型においてはKIT遺伝子変異の割合が比較的多いとされており、治療標的と考えられてきたが、本邦ではKIT阻害剤（イマチニブ）が保険診療で使用可能となっていない。また、イマチニブは単剤での治療効果が限られているが、近年、免疫チェックポイント阻害剤の併用による相乗効果を示す前臨床データが集積され、併用療法がKIT遺伝子変異を有する悪性黒色腫症例に対する新たな治療戦略として期待されている。</p> <p>本先進医療では、KIT遺伝子変異を有する進行期悪性黒色腫症例のうち、既存治療に抵抗性を示すものに対して、イマチニブおよび抗PD-1抗体（ペムブロリズマブ）を併用した治療を行い、ペムブロリズマブ投与量を固定した際のイマチニブの用量を検討し推奨用量を決定する（第I相試験）。さらに、推奨用量の併用療法の症例集積を継続し、その有効性と安全性を検討する（第II相試験）、単群・オープン試験である。なお、無効でない症例に関しては継続投与を許容する。</p> <p>○主要評価項目：①第I相：各用量群での用量制限毒性の発現割合、②第II相：推奨用量での奏効率</p> <p>○副次評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、最良総合効果、有害事象の種類、頻度及び重症度</p> <p>○予定試験期間：～2025年10月（登録期間は～2022年10月）</p> <p>○予定症例数：目標評価対象症例として22例（第I相：3-6例/Level※、第II相：16例）</p> <p>※推奨用量で投与された第I相部分の症例は第II相部分の解析対象に加える。</p>

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>計画書中の症例組み入れダイアグラムやその実数等を含む不明瞭な規程や定義の明確化、希少疾患であることによる多施設研究への展開如何等の照会事項に対し、対応方針の表明を含め、全て妥当に対応されたと考える。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>説明文書には、本研究で確かめる対象である腫瘍の縮小効果が利益として書かれていたが、2剤を併用したデータがないこと、縮小効果は可能性であること、が記載された。相談体制については適切に記載されている。補償は、健康被害のうち、本試験に起因するものもしくは因果関係が否定できないもので、かつ未知のものに限定されている（これ以外のものは保険診療による対応）が、本研究においては抗がん剤の副作用や腫瘍の増大など、当然に発生しうるものが含まれるため、許容されるものとする。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

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

13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>先行事例がなく、現時点ではあくまで臨床試験として実施されるべき治療であること（「先進医療」という名称により標準治療以上の効果が確定したものであるとの誤認がなされないようにするべきこと）について注意が必要と考える。ただし、第Ⅱ相部分で早期無効中止の判断をするデザインが選択されていることも含め、臨床試験計画については適切なものと判断した。</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	目標評価対象症例として 22例（第Ⅰ相：3-6例 /Level、第Ⅱ相：16例）	予定試験期間	予定試験期間：2025年10月まで（登録期間は2022年10月まで）	
実施条件：				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
<p>本技術はⅠ/Ⅱ相の臨床研究だが、事前評価にて挙げられた、先行研究がない状態で実施されることに伴うより慎重な対応や、計画書中の不明瞭な規程・定義の明確化等を含めた照会事項に対し、全て妥当に対応されと考え「適」と判断した。</p>				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法

2019年11月29日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科学教室・船越 建

1. 説明文書 8 ページの「利益」ですが、がんの縮小効果を確認することはまさにこの研究で確認することですので、利益として書くのは適切でないと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。縮小効果を得られるかどうかについては不明ですので、その旨を記載しました。

2. 説明文書の 11-12 ページ、補償のところですが、計画書によると、臨床研究保険の対象になるならないとを問わず保険診療で適切な診断と処置を行うとあります。説明文書でも、(補償の対象とならない場合であっても) このような対応がとられることを記載する必要がないか、ご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。保険診療で適切な診断と処置を行うことについては、「4 研究対象者にもたらされる利益および不利益」の(10 ページ)【副作用が生じた場合の対応】に「もしもこの臨床試験に参加している間に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、副作用に対する適切で十分な治療が保険診療として受けられます。」と記載しておりますが、補償のところには文末に「・・・、補償の対象となりません」と記載しており、この書き方は患者さんの不安要素になり得ますし、十分な記載とは言えませんので、ご指摘に沿って追記いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法

2019 年 12 月 16 日

所属・氏名：慶応義塾大学病院・船越 建

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本研究の症例選択基準には、根治不能「または」遠隔転移がある、と記載されていますが、一方で本研究の目的とも解される「期待される適応症」には「転移巣の縮小」と記載されています。進行性の悪性黒色腫が対象ですので、転移巣は必発と考えることもできますが、あくまで定義上は根治不能で転移巣がない、あるいは可視化できない症例も対象にはなると思いますので、評価を転移巣のみに限定する表現では当てはまらない症例が生じる可能性があります。この点、関連各箇所を含めて適切に齟齬を修正した表現にして下さい。

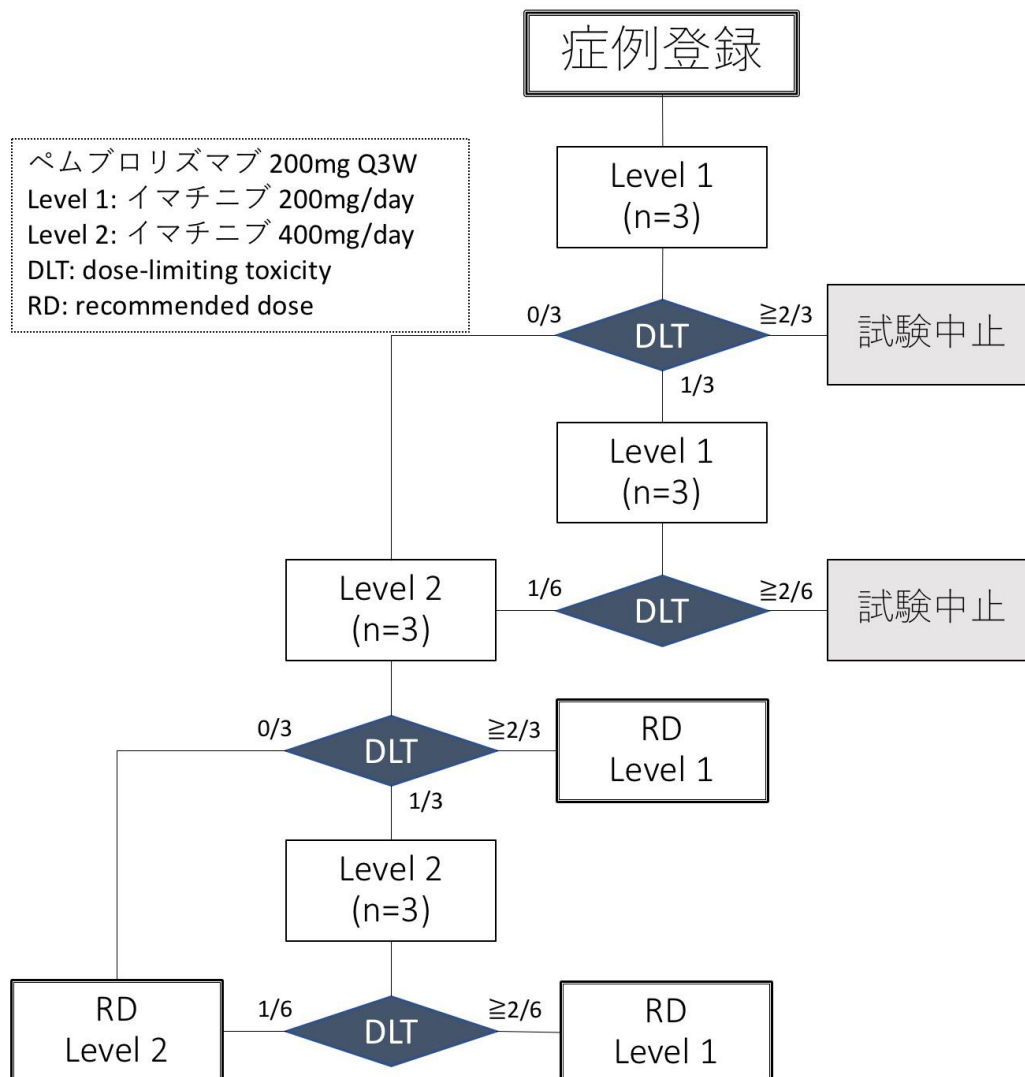
【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘頂いたように、「転移巣の縮小」という記載が不適切でした。先進医療実施届出書の該当する箇所を「腫瘍の縮小」に訂正いたします。本治療の対象には、根治不能で転移巣がない患者さんも、適格・除外基準を満たせば含まれます。

2. 第 I 相レベル 1 とレベル 2 を説明するフローチャートの下部説明文の記載において、同じ矢印が使用されている為に、各記載が「3 例中」の表現なのか「6 例中」の表現なのか、判別しがたい部分があります。誤解を招かない表現方法としてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。文章自体は誤りではないものの、分かりにくい表現になっていると認識致しました。新規に第 I 相レベル 1 とレベル 2 を説明する図（次頁）を作成し、研究実施計画書の該当箇所に挿入致しました。



3. 「症例数設定の根拠」の記載において「悪性黒色腫の新規発症率は10万人あたり1.12人/年と低く、遠隔転移症例9%前後、すなわち120人/年程度とするデータがある。」と、「一方で、ニボルマブ発売から3年での使用実績が2,000例であり、発売時に多くの患者に用いられたことを加味しても、500例/年程度の進行期症例がいるものと考えられる。」との記載で予測値が互いに大きく乖離している為、それに続く「KIT変異症例の割合が5%ほどと仮定すると、対象症例は25人/年程度と推定される。」という推定に妥当性があるのか、懸念があります。仮に前者に基づく計算では、3年間でも全国で最大18名しか対象症例が発生しません。先行試験においてがん拠点病院からの患者紹介が多数あったとしても、症例を確保するために早急に全国的多施設研究に展開が必要なのではないでしょうか？方針についてご説明下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。前者の「悪性黒色腫の新規発症率は10万人あたり1.12人/年と低く、遠隔転移症例9%前後、すなわち120人/年程度とするデータがある。」に基づく計算を頂いておりますが、この文献2は、WHOが2001年に公表したデータより引用した罹病率(1.12人/10万人)と皮膚悪性腫瘍学会が2009年に公表した遠隔転移症例9%前後を示したものになります。悪性黒色腫は希少ながんであり、参照可能なデータが少ないため、転移症例の正確な実数については不明です。しかしながら、2014年のニボルマブ発売に伴い、2,000例/3年の使用実績があることから考えますと、文献2に基づく試算は正確ではないと考えております。また、2017年2月にキイトルーダが発売されておりますので、ニボルマブの使用実績のみでは推し量ることができません。

また、症例数の確保のため、全国的多施設研究に展開することについてです。第Ⅰ相については単施設で実施する計画でおります。第Ⅰ相試験の進捗によっては、第Ⅱ相においては被験者登録の加速化を考慮し、多施設に展開する方針でおります。具体的には中京医療圏、関西医療圏、九州医療圏より1施設ずつ追加することを計画しております。

4. 必要症例数22例の算出経緯がわかりにくい記載となっております。本来的には第Ⅰ相レベル1で最大6例、第Ⅰ相レベル2で最大6例、第Ⅱ相推奨レベルでさらに(第Ⅰ相推奨レベルの投与症例を含めて)16例まで集積する為「22例」という計算となっておりますが、おそらく誤解を生む元となっているのが第Ⅱ相を説明するフローチャートの下部説明文に、「(第Ⅰ相推奨用量投与例含む)7例中」あるいは「(Stage1の7例とあわせた)16例を登録」など、「7例」という記載がある為と思われます。事務局経由で入手した追加説明図から、「登録は最大16例」で2例の脱落を考慮し、実際の解析対象は14例と見込んでいるとの趣旨と理解しました。

「実際に必要な解析対象数」と「実際に組み入れる最大症例数」の記載を混同して記載していることは好ましくなく、脱落が必ず2例で収まるとの保証もないため、「14例の有効解析対象を確保するまで登録を続ける」趣旨か、「16例を確保しそこから脱落した症例を除いて解析する」趣旨か、いずれかに統一した記載として頂いたほうが良いと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。14例の有効解析対象を確保するまで登録を続ける趣旨です。

「実際に必要な解析対象数」と「実際に組み入れる最大症例数」のいずれを「必要症例数」として記載するべきなのかによりますが、後者である前提で22例と記載しております。前者である前提で仮に必要症例数に20例と記載しますと、脱落した症例により21例目の登録を行うことは、手続き上容易ではないと考えております。もしも、2例を超える脱落があった場合には、「必要症例数」追加のための修正申請を行うことを想定しております。

なお、CRB初回申請の際には、当該箇所「実際に必要な解析対象数」を記載しております

したが、審査の過程でⅠ相、Ⅱ相を通じた予定症例数 22 例に対する記載変更を行うよう指摘があり、「実際に組み入れる最大症例数」に記載変更しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名：KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法

2019年12月24日

所属・氏名：慶應義塾大学病院・船越 建

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. ロードマップ上に、「ガイドライン記載：(有)→概要：NCCN2019ver. 2に2次治療として記載」との記載がなされているが、これは今般申請されている併用療法ではなくイマチニブ単剤療法に関する記載であることを明示すること。
なお、先進医療実施届出書・試験実施計画書にイマチニブについて NCCN ガイドライン 2.2019 に言及がある旨の記載があるが、本申請において重要な位置づけの情報であるため正式名称を記載すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘頂いたように、ロードマップに記載した内容はイマチニブ単剤療法に関する記載であるため、「イマチニブ単剤療法に関して、」と追記致しました。また、NCCN ガイドラインの正式名称を記載することをご指摘頂きました。それぞれの文書において初出の箇所、先進医療実施届出書の p.6・試験実施計画書 p.14 の双方に「全米総合癌センターネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)ガイドラインの悪性黒色腫 2.2019 版」と正式名称を記載しました。

2. 先進医療実施届出書 p13 に患者の個人識別情報の管理について記載されているが、試験実施計画書の記載と乖離が見られる。統一が必要。
また、そもそも試験実施計画書「被験者の登録及び症例報告書における被験者の管理は研究責任者医師が匿名化を行なう」とあるが、研究分担医師が登録する際に逐一研究責任医師が匿名化を行うという手順が取られるという理解で良いか確認したい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。先進医療実施届出書 p13 の記載と試験実施計画書 5.6 個人情報の取り扱いと匿名化の方法の記載を統一するようというご指摘を受けまして、先進医療実施届出書の記載を変更致しました。また、匿名化の管理については、研究責任医師が実施するため、記載変更しました。

以上

評価者 構成員： 山口 俊晴 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本試験の結果だけで直ちに保険収載につながるものではないが、今後本療法の臨床的な検証を進めるためにも必要な研究と考える。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本試験の結果だけで直ちに保険収載につながるものではないが、予後不良な疾患に対する新しい治療として、さらに臨床的に検討を進めるために必要な重要な知見をもたらすことが期待される。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称： KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法

適応症：悪性黒色腫 (KIT 遺伝子変異を有し、既存治療に抵抗性の進行期症例)

内容：

(先進性)

進行期悪性黒色腫に対する治療は、2014 年以降の相次ぐ新薬承認により大きく改善されてきている。現在国内では抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体に加えて BRAF 遺伝子変異症例に対しては BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬が保険適応を取得している。しかし、BRAF 遺伝子変異が検出される患者の割合は、日本人患者の 27%ほどであり、大半の患者にこの薬剤は適応とならない現状がある。これまでに、露光部や掌蹠・爪および粘膜原発の悪性黒色腫は、非露光部原発型に比べて高率に KIT 変異を認めることが示されている。また、多くの症例において KIT 変異は BRAF や NRAS などの他の変異と重複しないため、KIT は治療標的として期待されてきた。KIT 変異例における KIT 阻害薬療法の海外臨床試験では、既に複数の第Ⅱ相試験までのデータがあり、奏効率は 16～26%と報告され、米国においては NCCN ガイドラインにおいて二次治療として記載され、イマチニブがオフラベルで使用可能となっている。このため、新規の検証的試験は計画されていない。日本においては海外の状況に加え、日本における悪性黒色腫は希少がんに該当することから企業主導の国内での開発は行われにくい現状があり、そのため医師主導での臨床試験が必要な疾患・治療薬である。

イマチニブは、単剤での治療効果は限られているが、近年、免疫チェックポイント阻害薬併用による相乗効果を示す前臨床データが集積され、併用療法が KIT 遺伝子変異症例に対する治療戦略として期待されている。日本人の悪性黒色腫は欧米人に比して掌蹠・爪原発型、粘膜型が多いこと、また、既述のごとく BRAF 変異を有さない進行期症例においては抗 PD-1 抗体、抗 CTLA4 抗体療法不応例の治療選択肢が限られることを勘案すると、本治療は先進性がある治療である。本試験で有効性が確認されれば、承認申請を目指した医師主導治療につながると考える。

(概要)

KIT 遺伝子変異を有する進行期悪性黒色腫患者のうち、既存治療に抵抗性を示す患者に対して KIT 阻害薬 (イマチニブ)、抗 PD-1 抗体 (ペムブロリズマブ) を併用した治療を行い、ペムブロリズマブ投与量を固定した際のイマチニブ の用量を検討し、推奨用量を決定する (第Ⅰ相試験)。さらに、推奨用量の併用療法の症例集積を継続し、その有効性と安全性を検討する (第Ⅱ相試験)。22 例を対象とした単群・オープン試験である。なお、無効でない症例に関しては継続投与を許容する。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 6 サイクルあたり 9,252,386 円である。先進医療にかかる費用は 9,198,594 円で全額企業負担のため、患者負担額は 16,138 円である。

概要図

KIT遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT阻害薬と抗PD-1抗体併用療法

対象症例

悪性黒色腫 (KIT遺伝子変異を有し、既存治療に抵抗性の進行期症例)

化学療法

第I相試験

第II相試験

20歳以上の標準療法抵抗性の
KIT変異陽性悪性黒色腫

20歳以上の標準療法抵抗性の
KIT変異陽性悪性黒色腫

	Level 1	Level 2
イマチニブ	200 mg/day 1-42 day	400 mg/day 1-42 day
ペムブロリズマブ	200 mg/body 1, 22 day	200 mg/body 1, 22 day

イマチニブ、ペムブロリズマブ (第I相試験での推奨用量)
症例数数:n=14 (第I相推奨用量投与例含む)
4 サイクル (1 サイクル = 21日間) で効果判定

進行または安全性などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する (最長2年間)

21 日間を 1 サイクルとし、2 サイクル後までのDLTの発現の有無によりRDを決定する
進行または安全などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する (最長2年間)

ペムブロリズマブ投与量を固定した際のイマチニブの用量を検討し、推奨用量を決定する(第I相試験)。さらに、推奨用量の併用療法の症例集積を継続し、その有効性と安全性を検討する(第II相試験)。

- ・試験期間 先進医療承認から5.5年
- ・予定症例数 22例 (第I相6-12例、第II相16例: 但し第I相の推奨用量での治療例を含む)
- ・参加施設 慶應義塾大学のみ
- ・主要評価項目
各用量群の用量制限毒性(DLT)発現割合 (第I相部分), 推奨用量(RD)での奏効率 (第II相部分)
- ・副次的評価項目
無増悪生存期間, 全生存期間, 最良総合効果, 有害事象の種類、頻度及び重症度 (CTCAEver. 5.0)

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：イマチニブ（製品名：イマチニブ錠「オーハラ」），ペムブロリズマブ（製品名：キイトルーダ）

先進医療での適応疾患：悪性黒色腫（KIT遺伝子変異を有し、既存治療に抵抗性の進行期症例）

先進医療B

試験名：KIT遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対するKIT阻害薬、抗PD-1抗体併用療法の第I/II相臨床試験
試験デザイン：単群、オープンラベル試験
期間：承認日より5.5年間
被験者数：22例（第I相6-12例、第II相16例：但し第I相の推奨用量での治療例を含む）
主要評価項目：各用量群での用量制限毒性発現割合、推奨用量での奏効率
副次評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、最良総合効果、有害事象の種類、頻度及び重症度（CTCAE ver. 5.0）

医療上の必要性の高い
未承認薬・適応外薬
検討会議

公知申請に至らなければ

公知申請
検討

学会要望

治験

試験名：抗PD-1抗体未使用例を対象としたKIT阻害薬、抗PD-1抗体併用療法の第II相臨床試験
試験デザイン：
単群、オープンラベル試験

薬事承認
申請

当該先進医療における

選択基準：KIT遺伝子変異がある悪性黒色腫患者、など

除外基準：免疫抑制状態の患者、など

予想される有害事象：血球減少、嘔気、下痢、浮腫など

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無） ガイドライン記載：（有）

→概要：イマチニブ単剤療法に関して、NCCN2019ver.2に2次治療として記載

臨床試験（有）

→概要：Pembrolizumab and imatinib in patients with locally advanced metastatic melanoma with c-KIT mutation/amplification

(NCT02812693)：2017/11 試験中止（被験者集まらず）

【別添 1】「KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法」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：悪性黒色腫（KIT 遺伝子変異を有し、既存治療に抵抗性の進行期症例）

効能・効果：上記疾患に対し、腫瘍の縮小効果が期待される

【別添3】「KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法」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

適格基準：

- 1) 同意取得時に 20 歳以上
- 2) 病理組織学的に悪性黒色腫であることが証明されている
- 3) 根治的切除不能または遠隔転移を有し、腫瘍の KIT 遺伝子変異※がある
※CLIA 認証及び CAP 認定などの国際規格等により認定を受けた臨床検査機関（以下、認定検査機関）で次世代シーケンシングによるゲノム検査が実施されており、KIT 遺伝子の pathogenic mutation あるいは gain-of-function mutation が検出されている患者。転移巣かつ直近の検体で実施することが望ましいが、検体採取ができない場合などを考慮し、原発巣での検査であっても許容される。Pathogenic、gain of function の判定は、ClinVar 等のグローバルデータベースや SnpEff のような蛋白機能予測ツールによる判定に基づく。最終的にはエキスパートパネルにて判定される。
- 4) 免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬等の既存の治療に抵抗性である
- 5) 前治療として KIT 阻害薬の治療が行われていない
- 6) 前治療の効果や有害事象の影響が持ち越されておらず、かつ、前治療から試験薬開始時まで 21 日以上のウォッシュアウト期間がある
- 7) 本試験への登録前 14 日以内の臨床的所見、画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者（測定可能病変に対する放射線療法を受けた患者は、放射線療法施行後の臨床的所見又は画像診断において進行が確認された患者）
- 8) 同意取得時に ECOG の Performance Status: PS が 0~1 の患者
- 9) 同意取得時に 90 日以上生存が見込まれる患者
- 10) 脳転移がない。あるいは脳転移を有する場合も下記の条件を満たせば許容される。
 - a) 脳転移治療後 28 日以上経過しており、磁気共鳴イメージング（MRI）で進行が認められない
 - b) 治療されていないが無症候性である
- 11) 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）の場合、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 120 日間の避妊に同意した患者。また、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 120 日間授乳しないことに同意した患者
男性の場合、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 120 日間の避妊に同意した患者
- 12) 登録前 14 日以内に実施した最新の臨床検査が下記の基準を満たす患者。ただし、検査日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF 製剤)の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする。
 - 白血球数が 2,000/mm³ 以上かつ好中球数が 1,500/mm³ 以上
 - 血小板数が 100,000/mm³ 以上
 - ヘモグロビンが 9.0g/dl 以上
 - AST (GOT)及び ALT(GPT)が 150 IU/L 以下
 - 総ビリルビンが 2.0mg/dl 以下
 - クレアチニンが 1.5mg/dl 以下
- 13) 説明文書に記載された内容を理解する能力を有し、書面により本人から同意の意思が確認できたもの

【除外基準】

1) HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者

HBs 抗原検査が陰性の場合、HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者

2) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性の患者

3) 進行中または活動性感染症、症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、心臓不整脈、間質性肺炎または試験要件の遵守を制限する精神疾患/社会状況のある患者

4) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のある患者

5) 経口製剤の消化吸収を妨げる消化管状態である患者

6) CYP3A4 活性を阻害する薬剤又は CYP3A4 によって代謝される薬剤を内服中で継続を必要とする患者

7) 重複がんを有する患者(完全切除された基底細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは同意取得前 3 年以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可能とする)

8) 過去 2 年以内に全身性の治療を要した活動性の自己免疫疾患を有する患者

9) 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者

10) 慢性的な全身ステロイド療法を受けている患者。ただし、補充療法 (チロキシン、インスリンまたは副腎不全もしくは下垂体不全に対する生理的用量のコルチコステロイド補充療法など) は、この全身性の治療とみなさない。

11) 妊娠中、授乳中の患者。

12) その他、研究責任医師等が本試験の対象として不適切と判断した患者

選定方法：上記適格基準を満たし、除外基準にあたらない患者のうち、同意が得られた患者に対し、以下の検査を施行。

【生理機能検査など】 心電図/胸部 X 線所見

【その他】 抗癌剤使用の際の一般的な臨床検査

【別添4】「KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法」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

安全性に関しては有害事象の種類、頻度および重症度（CTCAE 4.0）を評価し、推奨用量を決定する。有効性に関しては、主要評価項目として4サイクル後（1サイクル3週間）のRECIST 1.1の評価による奏効率を、副次的評価項目として無増悪生存期間、全生存期間を評価する。

【先進医療の継続の可否の判定】

第Ⅰ相 Level2 部分へ進む前に、第Ⅰ相 Level1 の安全性評価結果と効果安全性評価委員会の意見を踏まえて、厚生労働省（先進医療技術審査部会）へ報告する。

【別添5】「KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法」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 告示日より 2022 年 10 月 31 日、総研究期間 告示日より 2025 年 10 月 31 日

予定症例数：22 例

第 I 相試験 3-6 例/Level[※]

第 II 相試験 16 例

※推奨用量で投与された第 I 相部分の症例は第 II 相部分の解析対象に加える。

【症例数設定の根拠】

悪性黒色腫の新規発症率は 10 万人あたり 1.12 人/年と低く、遠隔転移症例は 9%前後、すなわち 120 人/年程度とするデータがある。一方で、ニボルマブ発売から 3 年での使用実績が 2,000 例であり、発売時に多くの患者に用いられたことを加味しても、500 例/年程度の進行期症例がいるものと考えられる。KIT 変異症例の割合が 5%ほどと仮定すると、対象症例は 25 人/年程度と推定される。そのため、本試験期間内に 22 例の実施は、実現可能な範囲で最大数であり、臨床試験の実施可能性の観点から妥当であると考え。なお、皮膚癌に対する先行試験においては国立がんセンターをはじめとしたがん拠点病院からの患者紹介も多数あり、予定登録期間内における予定登録数は集積可能と考える。

次に、統計学的な根拠を示す。閾値奏効率については、本試験の対象となる集団は既存治療の不应例であり、この段階で比較対照となるのはプラセボ群と想定して 5%と設定した。期待値奏効率は、海外 II 相試験のイマチニブ 単剤療法の奏効率が 20%程度であることより、これに抗 PD-1 抗体 の上乘せ効果を期待して 30%と設定した。有意水準片側 5%の検定において検出力が 80%を超える最小の症例数は 14 例であり、第 I 相試験の症例数とあわせると最大 20 例が必要評価対象例数となる。脱落例を想定して、組み入れ目標症例数を 22 例と設定した。

【別添6】「KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

・本治療計画は多施設、オープンラベル、シングルアーム、第 I/II 相臨床試験である。

・**第 I 相試験**におけるペムブロリズマブの投与量は固定 (200 mg/body, 3 週間毎, 静脈内投与) し、イマチニブ (経口投与) を以下に示す用量の 3+3 試験デザインに基づいて試験を進める。

第 I 相試験

20歳以上の標準療法抵抗性の
KIT変異陽性悪性黒色腫



	Level 1	Level 2
イマチニブ	200 mg/day 1-42 day	400 mg/day 1-42 day
ペムブロリズマブ	200 mg/body 1, 22 day	200 mg/body 1, 22 day

21 日間を 1 サイクルとし、2 サイクル後までの DLT の発現の有無により RD を決定する
進行または安全などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する (最長 2 年間)

Level 1 : イマチニブ 200 mg/day (day at 1-21), ペムブロリズマブ 200 mg/body (day at 1)

3 例登録し、2 サイクルが終了した時点、すなわち治療開始 5 週間後までの有害事象を評価

⇒ 3 例全例で用量制限毒性 (dose limiting toxicity; DLT¹) が認められない → Level 2 へ進む

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録 ⇒ 6 例中 1 例で DLT → Level 2 へ進む

⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → 試験中止

⇒ 2 例で DLT が出現 → 試験中止

なお、Level 2 への移行の可否の評価を効果安全性評価委員会にて判断する

Level 2 : イマチニブ 400 mg/day (day at 1-21), ペムブロリズマブ 200 mg/body (day at 1)

3 例登録し、2 サイクルが終了した時点までの有害事象を評価

⇒ 3 例全例で DLT が認められない → Level 2 を推奨用量とする

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録 ⇒ 6 例中 1 例で DLT → Level 2 を推奨用量とする

⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → Level 1 を推奨用量とする

⇒ 2 例で DLT が出現 → Level 1 を推奨用量とする

なお、推奨用量の評価等を効果安全性評価委員会にて判断する

注 1: 以下の毒性を DLT と定義し、試験薬投与を中止する。

・ Grade 3 以上の非血液毒性で試験薬に関連する可能性が考えられる場合

但し、以下を除く。

倦怠感、初回投与時の注射時反応、脱毛、

対症療法により7日以内に改善を認める悪心、嘔吐、下痢、電解質異常

- ・5日以上持続するGrade 4の血液毒性。但し、発熱性好中球減少症を除く。
- ・発熱性好中球減少症
- ・有害事象のために8日以上継続したイマチニブの投与中断が必要であった場合
- ・CTCAE v5.0に記載のないその他の重症あるいは生命を脅かす毒性で、試験薬に関連する可能性が考えられる場合

・**第II相試験**では、推奨用量のイマチニブを用いた併用療法を1サイクル21日間として4サイクル行い、有効性について評価(RECIST v1.1による奏効率)し、以下に示すSimonのMinimax法に基づいた2段階試験を進める。なお、有効性評価の対象は第I相試験において推奨用量の治療を受けた被験者も含まれる。

第II相試験

20歳以上の標準療法抵抗性の
KIT変異陽性悪性黒色腫



イマチニブ、ベムプロリズマブ（第I相試験での推奨用量）
症例数数:n=14（第I相推奨用量投与例含む）
4サイクル（1サイクル=21日間）で効果判定

進行または安全性などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する（最長2年間）

Stage 1：（第I相推奨用量投与例含む）7例中、奏効例数が0例 ⇒ 試験中止

（第I相推奨用量投与例含む）7例中、奏効例数が1例以上

⇒ stage 2へ進み、新たに7例を集積する

Stage 2：（Stage 1の7例とあわせた）14例を登録する。

第II相では、解析に必要な症例数14例に脱落例を考慮し、最大16例を登録する。

【別添7】「KIT遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対するKIT阻害薬と抗PD-1抗体併用療法」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）

先進医療名及び適応症： KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法	
適応症：悪性黒色腫（KIT 遺伝子変異を有し、既存治療に抵抗性の進行期症例）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本皮膚科学会認定皮膚科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/>
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 〔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）	悪性黒色腫に対する化学療法の経験を有すること
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：5名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：腫瘍内科2名、血液内科2名、消化器内科2名程度、呼吸器内科2名、内分泌内科2名
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師2名以上、臨床検査技師2名以上、診療放射線技師2名以上）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 20床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （ 7対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科当直又はオンコール体制）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	（臨床研究法適用試験のため記載不要）
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ <input type="checkbox"/>
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 1 症例までは、毎月報告）・不要
その他（上記以外の要件）	

- 注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B100）

評価委員 主担当：一色
副担当：山中 副担当：佐藤 技術専門委員：一

先進医療の名称	大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療
申請医療機関の名称	国立循環器病研究センター
医療技術の概要	<p>大動脈解離に対する人工血管置換術やステントグラフト内挿術（TEVAR）の目的は、エントリー（内膜の亀裂）の切除もしくは閉鎖である。エントリーが1か所の場合には術後の治癒が良好であるが、もともとリエントリーであった内膜の亀裂が術後にエントリー（残存するエントリー）となった場合には、偽腔の拡大をきたすことがある。</p> <p>大動脈解離術後の残存するエントリーの治療は、TEVARの施行が困難なことが多く、従来の開胸開腹による人工血管置換術が必要な場合も多い。近年、残存するエントリーからの血流による偽腔の拡大を防止する目的で、いくつかの方法が報告されているが、エントリーが腹部主要分枝（腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈）の起始部や頸部分枝（頸動脈、鎖骨下動脈）、腸骨動脈内に存在する場合には、小口径のステントグラフトにより閉鎖する方法がある。一方で、これらのステントグラフトの本邦での適応は、外傷性の血管損傷もしくは閉塞性動脈硬化症における浅大腿動脈領域に限定されている。</p> <p>本先進医療では、大動脈解離に対する人工血管置換術やTEVAR術後に偽腔の拡大を来した患者に対して、小口径のステントグラフトによるエントリーの閉鎖を施行し、偽腔の拡大阻止や縮小及び血栓閉塞に対する効果の中長期的に評価する。</p> <p>○主要評価項目： 試験機器による治療から12カ月後のCTによる大動脈瘤径</p> <p>○副次評価項目： ①有効性評価項目：1）試験機器による治療から12カ月後のCTによる偽腔の閉塞性、2）試験機器による治療から6カ月後と24カ月後のCTによる大動脈瘤径および偽腔の閉塞性、3）大動脈破裂回避率、4）大動脈解離回避率、5）突然死回避率、6）二次的介入回避率 ②安全性評価項目：1）術後30日以内の全死亡、2）術後30日以内の術後合併症、3）その他、術後試験期間（術後24カ月間）のすべての重篤な疾病等又は不具合及び未知の</p>

	疾病等又は不具合 ○予定試験期間：～2025年3月（症例登録期間：～2022年3月） ○予定症例数：15例
--	---

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「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。） 本試験の術式については先行研究がほとんどなく、本技術の有用性については安全性が担保されることが重要と思われるので、その点を十分に認識した慎重な実施が望まれる。	

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
説明文書の中身は、相談体制も含めて適切に記載されている。健康被害が生じた場合には保険にて対応することになっており、適切と考える。実施にあたってはtherapeutic misconceptionが起こらないこと（メリットを過度に強調しないこと）に留意いただきたい。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

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

15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<ul style="list-style-type: none"> - 実施計画書の内容にはおおむね異存ありません。 - 登録が容易な集団でないことは承知しているが、単施設、予定登録数 15 例、12 か月時大動脈瘤径の信頼区間の推定を目的とする探索研究である。本試験のみで「結果の再現性」を担保することはおそらく困難であるため、この研究を持って、公知申請をはじめ、薬事申請に至る可能性は大きくないと考える。過去に類似の研究データがないことから、まずは本研究を実施し次期治験のためのデータを取得するという点で、先進医療として実施の意義はあると思います。言い換えると、先進医療の出口という観点からは、本試験の結果を次期の多施設治験のデザインに反映させることが望ましく、その観点から必要なデータを取得されたい。 - 試験機器の安全性確認のため、3 例の試験治療後 30 日経過時点で独立安全性評価委員会が評価をすることになっており、おそらく、3 例目以降も、重篤な事象がおこれば、随時、同委員会で評価することになると思われる。ただし、委員 3 名中 2 名が同施設の心臓血管内科医であり、心臓血管の外科か内科の違いであり、一般には独立とはみなせないのので、完全に独立したメンバーを選択されたい。 	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	15 例	予定試験期間	2025 年 3 月 31 日まで(症例登録期間：2022 年 3 月 31 日まで)	
実施条件：				
<p>コメント欄</p> <p>本試験には先行研究がほとんどなく、手技の有用性は確立していないことから、パイロット研究と位置付けられる。組み入れ予定件数が有効性と安全性の評価には過少と思われるが、この点を認識したロードマップを作成していることを考慮し、本試験には一定の意義があるものと評価する。なお、本手技は、血流が保たれている中小血管を対象とする点で手技の目的が通常の治療と異なることから、本機器を留置する血管が灌流する臓器への影響を踏まえた慎重な実施が不可欠と考える。</p>				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療

2019年11月25日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 松田 均

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験実施計画書 P1 から P2 の背景と論理的根拠の記載に関して概念図①の candy-Plague 法が 概念図 I の説明とともに取り上げられています。
しかしながら、本技術は今回の申請とは無関係のものであることから、本申請に伴う新規技術の内容の説明を分かりにくくしています。
P1 の文中には、candy-Plague 法はいくつかの紹介されている手法の一つとして紹介されているだけであることを踏まえ、概念図および図説からは削除し、記載されている②と③の技術を①と②に変更するなどの対策が妥当と考えます。ご検討ください。なお、何らかの理由で、どうしても残したい場合にはその理由を説明のうえ、P1 の candy-Plague 法の説明部分に（概念図①：本試験の対象外）などと記載するなどの対策をお願いします。

【回答】既存の治療法として重要な Candy-Plug 法を紹介するのは必要なことと思われま
す。（記載しないと、逆に、見過ごしているのではないかと言う懸念を生じさせる可能性が
考えられます。）このため、本法に言及している所全てに「：本試験の対象外」を付しまし
た。

2. 先進医療実施届出書の P8 の 6.治療計画の記載に関して前項と同じ指摘です。ここ
では、①の説明が省略されていることから、概念図の①が candy-Plague 法であること
および今回の対象外の手技であることすらわからなくなっています。この点を踏まえ、前
項に記載したように、candy-Plague 法の図を削除することが最も適切と考えます。削除
しない場合には必要十分な説明を追加記載ください。

【回答】上記の質問と同内容となります。上記の回答と同じです。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療

2019年12月6日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 松田 均

1. 試験実施計画書 8. 観察検査項目について

・凝固系検査として FDP がスクリーニング時とベースライン時のみに設定されています。ステントグラフト後のエンドリークの指標としては術後の FDP の追跡が有用とされていることを踏まえ、本試験のようなエントリー閉鎖の場合においても追跡する意義があるように思われます。もし可能性があるのであれば、追跡時の項目に追加することも併せてご検討ください。

・また、偽腔の血栓化の指標としては D ダイマーも汎用されていますが、本件において D ダイマーの測定は意義がないのでしょうか。

【回答】

FDP については、ご指摘の通り、偽腔の血栓化の関連する因子として有用である可能性があります。追跡時の項目に追加します。

D ダイマーについても有用である可能性があります。FDP との同時測定が保険診療の審査において査定され、現時点で測定することができません。

2. 試験実施計画書 7-5-3 後治療について

「術後の抗血小板薬抗凝固薬は通常必要ない」とのことですが、本機器は大動脈よりも径が細い腎動脈あるいは総腸骨動脈等に挿入されることから、低血圧や空腹などの血栓形成性の亢進要因が加わった場合には血栓性閉塞のリスクが除外できないように思われます。実際に、下肢の PTA に際しては本機器挿入後に抗血栓薬の投与が推奨されています。この点について必要なしとされる根拠等についてご説明ください。

【回答】

ご指摘の点については、前後の記述において、担当医の判断により投与できるように記載したつもりでしたが、「必要ない」もしくは「行わない」と汲み取れる文面でしたので、下記の通り訂正いたしました。

(訂正前) 機器の使用後から研究終了までは最善の内科的治療を継続する。内科的治療については、特に制限は設けず、主治医の判断とする。術後の抗血小板薬、抗凝固薬使用は通常必要ない。

(訂正後) 機器の使用後から研究終了までは最善の内科的治療を特に制限を設けずに継続し、抗血小板薬や抗凝固薬の使用は主治医の判断に委ねる。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療

2019年12月6日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 松田 均

1. 実施計画書の「安全性評価項目」について、「1) 術後30日以内の全死亡、2) 術後30日以内の術後合併症、3) その他、術後試験期間(術後24カ月間)のすべての重篤な疾病等又は不具合及び未知の疾病等又は不具合」とされていますが、先行研究がない中で本試験におけるバイアバーンの留置が、病変のない血管に行われることへの安全性への配慮は重要と思われれます。外傷や狭窄のない健常な血管をバイアバーンの留置によって閉塞させるリスクが否定できないことを踏まえ、偽腔の閉塞への興味だけでなく、バイアバーンを留置した血管の血流が保たれていることを安全性評価項目に追加することを検討ください。なお、有効性の評価に6か月と24か月でのCTが挙げられていますので、この際に同時に上記の留置血管の血流(開存)確認を行うことを提案します。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。CTで確認できる事項に含まれますので、術後安全性評価項目に下記の通り「バイアバーンを留置した血管の開存性」を追加いたします。

3)術後10日、6カ月後、12カ月後、24カ月後のバイアバーンを留置した血管の開存性

これに伴って現在の3)の記述は4)に繰り下げます。

以上

評価者 構成員： 福田 敬 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>本臨床研究では症例数が限られていることから、この結果をふまえて多施設での臨床研究等で有効性・安全性を検証した上で、保険収載の検討をすべきと思われる。</p> </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 新たな治療法として期待できるが、手技の有効性・安全性を適切に評価することが重要である。本臨床試験はその1ステップとして意義があると考えられる。

先進医療の名称：大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療
適応症：残存する大動脈解離偽腔の拡大
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>大動脈解離に対する人工血管置換術や TEVAR の目的はエントリー（*内膜の亀裂を意味する）の切除もしくは閉鎖である。エントリーが 1 か所の場合には術後の治癒（aortic remodeling）は良好であるが、もともとリエントリーであった内膜の亀裂が術後にエントリー（以下、残存するエントリー）となった場合には偽腔（FL）の拡大をきたすことがある。</p> <p>大動脈解離術後の残存するエントリーの治療は、TEVAR の施行が最も容易な方法であるが、腹部分枝との関係などから困難なことも多く、従来の開胸開腹による人工血管置換術が必要な場合も多い。このため、TEVAR 以外の血管内治療による低侵襲化が図られており、FL の拡大を防止するために、残存するエントリーの閉鎖と FL の血栓化を促進する方法が既に欧米を中心に行われており、この方法を本邦に導入することは有意義である。</p> <p>(概要)</p> <p>大動脈解離術後の開存した偽腔の血栓化を促進する方法としては、コイル塞栓術や薬物による血栓化も考えられるが一般化していない。一方、腹部大動脈内に残存するエントリーからの血流による胸部大動脈の偽腔の拡大を防止する目的で横隔膜直上の遠位下行大動脈の偽腔内に、鼓状の短いステントグラフトを留置する方法（Candy-Plug 法）が開発された。同法には既存の胸部もしくは腹部用の短いステントグラフトの中央部に展開を制限するように小さな輪となる結紮糸をかけてから留置するのが一般的で、細く残存する内腔は Vascular Plug による閉鎖が試みられている。同様の方法として、真腔内に大口径のステントグラフトを留置してバルーンにより偽腔を圧迫もしくは閉塞するまで拡大させる方法（Knickerbocker 法）もあるが一般化していない。</p> <p>今回の申請する残りのエントリーの閉鎖方法は、エントリーが腹部主要分枝（腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈）の起始部や頸部分枝（頸動脈、鎖骨下動脈）や腸骨動脈内に存在する場合の治療法である。この場合には、小口径のステントグラフトにより閉鎖する方法がすでに報告されており、有用だと考えられている。ただし、本邦での適応は、外傷性の血管損傷、もしくは閉塞性動脈硬化症における浅大腿動脈領域に限定されており、エントリー閉鎖としての適応は取られていないのが現状である。</p> <p>(効果)</p> <p>本手技においては、薬事承認を受けたデバイスの適応外使用により施行が可能であり、既に欧米を中心に行われている方法で、大動脈解離に対する胸部・腹部ステントグラフト内挿術後の偽腔拡大に対するエントリーを閉鎖する方法である。その効果は、偽腔の血流遮断であり、最終的な目標は、完全な偽腔血栓化とそれに伴う大動脈瘤径の縮小を得る</p>

効果を期待している。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 672,879 円である。先進医療に係る費用は 453,055 円で、全額研究者負担(研究費等)とし、患者負担額は 66,928 円である。

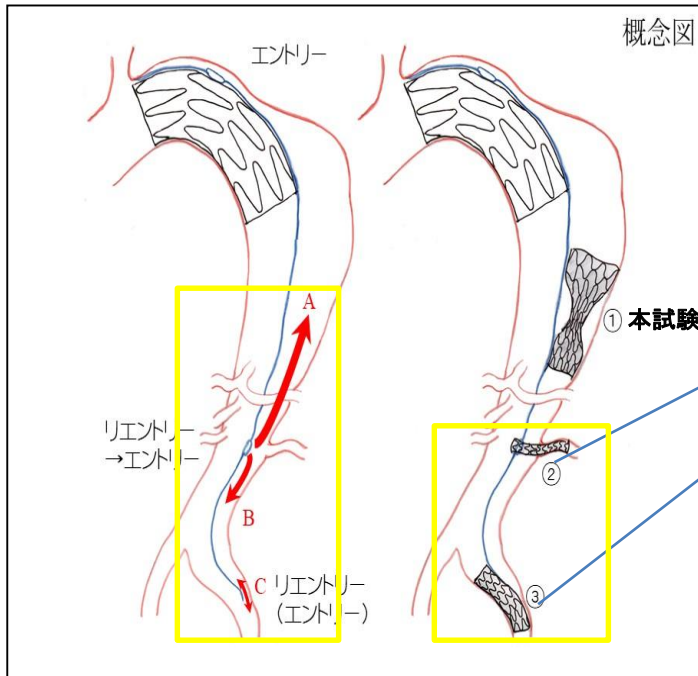
大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療

- ・患者選択
- ・同意取得
- ・スクリーニング
- ・症例検討→治療決定

前日
入院

- 術当日
- ・ハイブリッド手術室
 - ・全身麻酔
 - ・一般病棟管理

翌日
退院



ゴアバイアバースtentグラフト、ゴアバイアバースVBXバルーン拡張tentグラフト (適応外)

外来で造影CT
検査

A. 胸腔内の偽腔への血流

B. tentグラフトによる腹腔～骨盤内リエントリー

C. 腸骨動脈のリエントリー

②もしくは③によるリエントリーの閉鎖を行うことを目的とする。 10

1か月、6か月、1年、2年
のタイミングで経過観察

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器:ゴアバイアバースtentグラフト、ゴアバイアバースVBXバルーン拡張型tentグラフト
先進医療での適応疾患:偽腔開存型大動脈解離後の偽腔拡大

先進医療B

試験名:大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療の中長期成績と安全性に関する臨床試験
【対象】偽腔開存型大動脈解離で偽腔径に拡大を認める患者
試験デザイン:無対照単一群
期間:先進医療承認日~2023/12/末
被験者数:15
主要評価項目:FL intervention施行から12カ月後のCTによる大動脈瘤径
副次評価項目:FL intervention施行から6カ月後と24カ月後のCTによる大動脈瘤径および偽腔の閉塞性、大動脈破裂回避率、大動脈解離回避率、突然死回避率、二次的介入回避率

ニーズ検討会

公知申請に至らなければ、
医師主導治験

薬事承認(適応拡大)

先行研究なし

選択基準:同意取得時の年齢が20歳以上の患者、動脈解離に対する人工血管置換術やtentグラフト内挿術の既往のある患者、大動脈径の拡大(最大短径:胸部45mm、腹部40mm以上)を認める患者もしくは大動脈径の急速な拡大(6カ月で3mm、もしくは、12カ月で5mm以上)を認める患者、本人から文書による同意の得られた患者

除外基準:デバイスの挿入のためのアクセスルートが確保できない患者、デバイス関連の感染症の危険性を増大する可能性のある全身性感染症を有する患者、デバイスの素材に対してアレルギーのある患者、妊婦、授乳婦又は研究参加中の避妊に同意できない女性、他の臨床研究に既に参加もしくは本研究期間中に参加する予定がある患者、その他の理由により、研究責任医師または分担医師が本研究への参加を不相当と判断した患者

予想される有害事象:動脈瘤破裂、動脈瘤拡大、開胸・開腹による修復術への変更、下肢切断、穿孔、解離、破裂等の大動脈や動脈の損傷、大動脈気管支瘻、大動脈食道瘻、動脈血栓、静脈血栓、または仮性動脈瘤、動静脈瘻、動脈又は静脈における血栓形成あるいは仮性動脈 等

欧米での現状

薬事承認:

米国:無

欧州:末梢動静脈の血流改善として承認されており大動脈解離に限定した記載はない。

ガイドライン記載:無

進行中の臨床試験:無

【別添 1】「大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・ 国立循環器病研究センター

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添 2】「大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療」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：残存する大動脈解離偽腔の拡大

効能・効果：残存するエントリーの閉鎖方法としては、エントリーが腹部主要分枝（腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈）の起始部や頸部分枝（頸動脈、鎖骨下動脈）[1]や腸骨動脈内に存在する場合には、小口径のステントグラフトにより閉鎖する方法が報告されている。

[1] Ferrer C, Grande R, Venturini L, Scarano Catanzaro V, Maritati G, di Marzo L. Spot Stenting of Supra-aortic Branch Vessels for Residual Type A Dissection. Ann Vasc Surg 2017;45:268.

【別添3】「大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療」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

大動脈解離に対する人工血管置換術やステントグラフト内挿術の術後に偽腔の拡大をきたした患者を対象とする。対象被験者として、登録時に下記のすべての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない患者を適格症例として登録する。

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- 2) 大動脈解離に対する人工血管置換術やステントグラフト内挿術の既往のある患者
- 3) 大動脈径の拡大（最大短径：胸部45mm、腹部40mm以上）を認める患者もしくは大動脈径の急速な拡大（6カ月で3mm、もしくは、12カ月で5mm以上）を認める患者
- 4) 本人から文書による同意の得られた患者

【除外基準】

- 1) デバイスの挿入のためのアクセスルートが確保できない患者
- 2) デバイス関連の感染症の危険性を増大する可能性のある全身性感染症を有する患者
- 3) デバイスの素材に対してアレルギーのある患者
- 4) 妊婦、授乳婦又は研究参加中の避妊に同意できない女性
- 5) 他の臨床研究に既に参加もしくは本研究期間中に参加する予定がある患者
- 6) その他の理由により、研究責任医師または分担医師が本研究への参加を不相当と判断した患者

【別添 4】「大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療」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

主要評価に関しては、治療後の大動脈瘤径および偽腔径の変化を 12 ヶ月時点で、大動脈瘤と偽腔径のそれぞれについて平均値とその 95%信頼区間を推定する。CT で有害事象の有無を評価する。

【主要評価項目】

治験治療施行から 12 カ月後の CT による大動脈瘤径（最大径、最大短径）

【副次評価項目】

有効性評価項目

- 1) 試験機器による治療から 12 カ月後の CT による偽腔の閉塞性
- 2) 試験機器による治療から 6 カ月後と 24 カ月後の CT による大動脈瘤径および偽腔の閉塞性
- 3) 大動脈破裂回避率
- 4) 大動脈解離回避率
- 5) 突然死回避率
- 6) 二次的介入回避率

【安全性評価項目】

- 1) 術後 30 日以内の全死亡
- 2) 術後 30 日以内の術後合併症（研究期間内に発生した全ての疾病等）
- 3) 術後 10 日、6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後のバイアバーンを留置した血管の開存性
- 4) その他、術後試験期間（術後 24 ヶ月間）のすべての重篤な疾病等または不具合および未知の疾病等または不具合

【解析対象集団】

- 1) 有効性の解析対象集団

大動脈解離に対する人工血管置換術やステントグラフト内挿術の術後に偽腔の拡大をきたした患者において、試験機器による治療を施行した被験者（ただし、登録後不適格であると判明した被験者は除外）

- 2) 安全性の解析対象集団

血管内治療を施されたすべての被験者

**【別添5】「大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療」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：研究開始日～2025年3月31日

症例登録期間：研究開始日～2022年3月31日

症例観察期間：研究開始日～2024年3月31日

予定症例数：15例

既の実績のある症例数：0例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

* 症例登録期間（研究開始日～2022年3月31日）の根拠：1年間に10例前後の施行が可能であるため。

* 予定症例数の設定根拠（15例）：本研究で実施する治療手技による有効性と安全性については、これまでに少数例の報告しかない。本研究では、各治療手技の安全性、および効果の大きさを探索的に検討する目的から、研究期間における実施可能性を元に症例数を設定することとした。本研究の研究期間中の手技実施症例数15例のもとで、主要評価項目である大動脈瘤径の変化の95%信頼区間は以下の幅は次のように得られる。

症例数と標準偏差の組み合わせのもとでの95%信頼区間の幅

症例数	標準偏差		
	0.5	1	1.5
5	0.621	1.242	1.862
6	0.525	1.049	1.574
7	0.462	0.925	1.387
8	0.418	0.836	1.254
9	0.384	0.769	1.153
10	0.358	0.715	1.073
11	0.336	0.672	1.008
12	0.318	0.635	0.953
13	0.302	0.604	0.906
14	0.289	0.577	0.866
15	0.277	0.554	0.831

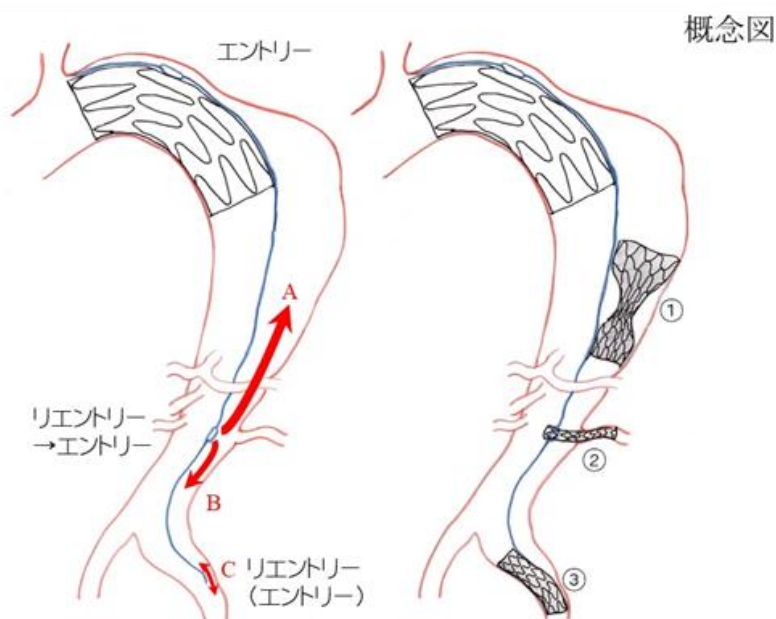
【別添6】「大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

同意を取得して登録した後に、小口径のステントグラフトによるエントリーの閉鎖を施行する。残存するエントリーからの血流（B、C）については、小口径のステントグラフト（ゴアバイアバーンステントグラフト）をエントリーから腹部主要分枝に挿入して留置（②）、もしくは、頸部分枝や腸骨動脈のエントリー部の真腔内に留置（③）して遮断する。

術後10日、1カ月、6カ月、12カ月、24カ月にフォローアップし24か月後に研究を終了する。

※概念図中、①については本試験の対象外



【別添7】「大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療」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）

先進医療名及び適応症：大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療 残存する大動脈解離偽腔の拡大	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（心臓血管外科（血管外科）又は放射線科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（ステントグラフト指導医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（心臓血管外科（血管外科）又は放射線科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：心臓血管外科（血管外科）又は放射線科）1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> 要（放射線技師）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（200床以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要（7対1看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（内科、外科）・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要（心臓血管外科（血管外科）、放射線科）
院内検査（24時間実施体制）	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要

その他（上記以外の要件）	
--------------	--

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

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