

高度医療審査の照会事項（林構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

平成 24 年 3 月 7 日

所属： 仙台社会保険病院 腎疾患臨床研究センター

氏名： 佐藤 壽伸

仙台社会病院でのこれまでの成績（①申請書様式第 3 号、研究計画書 P 6 にある、薬剤治療 15 例、血液浄化療法併用 20 例、および、②添付の仙台社会保険病院報告書にある血液浄化療法未実施 24 例、血液浄化療法実施 25 例）から、血液浄化治療の有効性が期待されていると思います。ただし、この成績は 10 年以上かけて集積されたものであり、各種血管インターベンションによる CCE リスクや腎障害発症リスクの時代的推移、また、血液浄化療法の適用者と非適用者の特性の差異（confounding by indication などの選択バイアスの検討）については、不明な点も残されていると思います。そこで、以下の点についてお教えいただきたい。

1. 研究デザイン

単群で、先行研究よりも施設・対象者数を増やして、有効率をより精密に推定することを目指されていると思います。しかし、前述のような状況では、単群の成績からヒストリカル・コントロールと比べるのではなく、コントロール治療と同時比較ができる研究デザインをとるべきと思えます。同じ規模の試験であっても、この段階で何とか同時比較での成績を得ておくことが、次ステップに進むには有用な情報が得られ、そのことが CCE での血液浄化療法の早期確立につながり、また CCE 患者にとって有益だと考えますが如何でしょうか。あるいは、同時比較試験の実現可能性が低い場合の次善の策として、現時点での「ベスト・メディカル治療群」（ステロイド、スタチン、PG 製剤等の組み合わせ）を比較対象とする、通常の内科治療で腎障害が進行する症例を登録する、等の案も検討の対象になるのではないかと思います。

（回答）

研究デザインは、京都大学医学部附属病院 探索医療センターに当院における過去の治療成績や CCE 治療に関する文献情報を提示した上で協議を行い、論理的に妥当かつ実施可能な範囲内での最適なデザインとして提案いただいたものです。

協議において考慮された主な内容は以下の通りです。

(1) CCE の患者数

血管内治療などによる CCE の発症率は文献情報 (J Am Coll Cardiol. 2003;42:211-6., Circ J. 2010;74:51-58.) から 1-2%あるいはこれ以下 (0.15%, Br Heart J. 1984;52:339-42.) とされ、当院の過去の治療実績 (本研究の適格規準に該当する患者は、35 例/12 年) から推定しても CCE の患者は少なく、多施設研究でも患者登録に大きな困難が予想される。

(2) ヒストリカルコントロールの妥当性

以下の事項を勘案して、当院で CCE に対して薬物治療のみを行った患者のうち、本研究の適格規準に該当する患者の治療成績をヒストリカルコントロールとして採用致しました。

- ・ CCE の診断、治療に関するガイドラインは存在せず、過去 10 年で診断基準、治療薬、治療成績に考慮すべき変化はない。
- ・ 当院の CCE に対する薬物治療は、ステロイド、スタチン、PG 製剤等の組み合わせで行っており、過去の薬物治療による透析導入率 (本研究の主要評価項目) は「ベスト・メディカル治療群」を新たに設け得られる結果と同程度と考えられる。
- ・ 血管内治療における上腕からのアクセスの増加により、CCE の発症率が減少することは報告されているが、発症した CCE の病態には変化はない。
- ・ 当院における本研究の適格規準該当患者の過去の治療成績について、主要評価項目の透析導入率に対する経時的な影響を検討したが、時代的推移による影響は認められていない。
- ・ 当院の過去のコレステロール塞栓症に対する治療について血液浄化療法の適用規準は規定していなかったが、患者背景を検討すると、適用患者群、非適用患者群の間に喫煙の有無以外、年齢、性別、糖尿病の有無、血清クレアチニン値、好酸球において統計的に有意差は認められなかった。
- ・ 文献調査の結果、本研究の対象である血管内操作および血管外科的手術が原因となり、腎機能低下を示した CCE に対する最近の薬剤治療の成績として、比較に使える詳細なデータを記載した文献は見出せなかった。
- ・ 当院の薬剤治療の成績 (透析導入率) は文献に記載のもの (21.5~41.8%) とほぼ同水準であり、妥当と考えられる。(Am J Kidney Dis. 1999; 33:840-50., Circulation. 2007;116:298-304., Nefrologia. 2010; 30:317-23.)

(3) 研究実施期間

本研究が対象とする CCE は、多施設研究の場合も年間平均 10 例程度と予想され、現在設定している症例数に加えてコントロール群を設けるデザインでは研究終了までに 6-7 年を要すると推定され、薬事承認申請までのロードマップを考慮すると、臨床研究としては長過ぎる。

以上の内容を勘案し、論理的に妥当なレベルであり、かつ実施可能な研究デザインとして、ヒストリカルコントロールを用いた単群前向き研究を採用するという結論に至りました。

評価委員の先生にご指摘いただいた「同時比較試験」、「現時点での「ベスト・メディカル治療群」を比較対象とする試験」等が理想的であることは十分に理解しておりますが、前述の検討の結果を踏まえて、単群前向き介入多施設共同研究で本研究を進めたいと考えております。

2. 死亡の取り扱い

研究計画書に「CCE は予後不良」との記載がありますが、主要評価項目は 24 週までの透析導入とし、24 週後までの死亡は副次的な評価項目となっています。死亡のために、24 週まで透析導入の有無を観察できない例は、どのように扱うか計画書に事前に明記しておくべきかと思えます。

(回答)

24 週前までの死亡のため、24 週の時点において透析導入の有無を観察できない症例は、研究計画書 p. 13 の 9. 評価項目 (1) 主要評価項目 (i) 透析導入率の「b (スケジュール通りの検査実施、評価の継続が困難と判断された時点) の時点まで」で評価を行いますので、死亡の時点において、透析導入の有無を評価致します。

ご指摘いただいた主要評価項目につきまして、「透析導入患者は、下記の<透析導入の判断の目安>に従い、透析導入した患者のうち、a あるいは b の時点まで透析を継続していた患者とする。」の記載は内容が正確ではないため、「下記の<透析導入の判断の目安>に従い、a あるいは b の時点において、透析を継続していた患者は透析導入、透析を継続していない患者は非透析導入とする。」へ修正致します。さらに、「治療目的で短期の透析を施行した患者は、透析導入患者としない。」を削除致します。

3. LDL コレステロール値について

適格・除外基準に、LDL コレステロール値についての記載がありません。スタチン服用と LDL アフェレーシスの併用で、治療中 LDL コレステロール値が大きく低下する可能性があります。適格基準に LDL コレステロール値の下限値をいれる必要がないか、また治療継続の可否の判断に LDL コレステロール値の基準（あるいは目安）が必要ないか、さらに一時期とはいえ LDL コレステロール値が過度に低下することの危険性がないか等、説明をいただければと思います。また、この関連で、検査項目に LDL コレステロール値の追加が必要でないかをご検討いただきたいと思います。

（回答）

LDL アフェレーシス施行による一時的な LDL コレステロール値の低下は、その後直ぐに回復すること、さらに本臨床研究の LDL アフェレーシス試行回数は 4 週間に基本 6 回であり、LDL コレステロール低値が継続することはないため、問題は無いと考え、適格規準、治療継続の可否の判断に LDL コレステロール値の基準を設けておりません。

本研究の結果報告に際して、LDL コレステロール値は以下の値を採用致します。LDL コレステロール値は、総コレステロール、HDL-コレステロール、及びトリグリセライドの測定法と比べて、LDL コレステロールの測定法による差異の問題があるため、Friedewald の式 ($LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5)$) に基づき、算出する方法を採用することにしております。

研究計画書 p. 14 の 10. 検査項目および記録 (2) には「LDL-C の検査は行わないが、TC、HDL-C、TG の検査値から、Friedewald の式 ($LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5)$) に基づき、LDL-C を算出する。」を追記致します。

4. 透析導入率について

研究計画書 P13: 9. (1) (i) に「治療目的で短期の透析を施行した患者は、透析導入患者としない」とあります。透析導入率が主要評価項目であり、また盲検化されておらず、さらにいうと透析導入時期はある程度医師によって調整が可能な場合があることを考えると、この記載について、もう少し具体的な判断基準等を設けるか、それが難しい場合は、適正に評価されるための方法を検討いただくべきかと思えます。

(回答)

治療目的で短期の透析を施行した患者は、通常の透析導入患者の基準と同様に評価することに致します。従って、指摘事項 2 の回答の部分に記載致しましたように、研究計画書 p. 13 の 9. 評価項目 (1) 主要評価項目 (i) 透析導入率の「治療目的で短期の透析を施行した患者は、透析導入患者としない。」を削除致します。

5. 前述の 2 種類の過去の治療成績 (①n=35、②n=45) の相互の関係をお教えてください。

(回答)

当院における医原性 CCE 症例が②n=49 (血液浄化療法未実施 24 例、血液浄化療法実施 25 例) であり、このうち、本臨床研究の適格規準に該当する症例が①n=35 (血液浄化療法未実施 15 例、血液浄化療法実施 20 例) です。

6. 両成績とも、片側検定での P 値を記載されていますが、その理由をお教えてください。

(回答)

事前に研究計画書等で解析方法の詳細は規定しておりませんでした。対立仮説として、臨床上の知見を踏まえて、薬物治療と血液浄化療法の併用療法が薬物治療のみよりも成績が優る方向にのみ関心があったため、片側有意水準 5% の検定を行いました。

7. 「本人あるいは代諾者が（中略）文書同意が得られた」とありますが、代諾者が必要な場合は具体的にどのような場合が予想されるのでしょうか。現状の適格・除外基準では、意識障害のある患者等も登録可能ですが、そういう場合も登録されるのでしょうか。

（回答）

研究計画書 p. 18 の「15. 倫理的事項（4）患者への説明と同意」に記載がありますように、対象者が認知症患者などの場合を予想しております。

また、意識障害のある患者等は、「除外規準（ix）その他、実施責任医師、または分担医師が臨床研究の対象として不適切と判断した。」により、登録できないと考えます。

<検査項目の追加>

CCE に対する血液浄化療法の治療効果と関係があると考え、検査項目に酸化 LDL を追加致します。

酸化 LDL 値は MDA-LDL 値を採用し、研究計画書 p. 14 の 10. 検査項目および記録（2）に「⑮酸化 LDL（MDA-LDL）」及び、説明文書 p. 6 の 5. 本研究の方法（3）検査項目 表-2 に「酸化 LDL」を追記致します。

高度医療審査の照会事項（林構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

平成 24 年 4 月 11 日

所属： 仙台社会保険病院 腎疾患臨床研究センター

氏名： 佐藤 壽伸

1. 研究デザイン

単群前向き試験のデザインで行うとして、現在の選択基準に、例えば「ベストメディカル治療を一定期間（何日か何週間か具体的に決められれば更にいいと思います）実施しても臨床的改善が認められない」といった項目を追加することについて、再検討すること。

(回答)

本研究の目的は、薬物療法／血液浄化療法の併用治療の成績を、薬物だけの療法を施行したヒストリカルコントロールと比較し、血液浄化療法を併用することの有効性、安全性を確認することです。

ベストメディカル治療（ステロイド、スタチン、PG 製剤等による薬物だけの治療）を一定期間実施しても改善が認められない患者だけを選択して治療を実施した場合、この選別がバイアス要因となって、ヒストリカルコントロールとの治療成績比較ができなくなります。

また、現在のベストメディカル治療のコレステロール塞栓症に対する有効性は充分とは言えず、これを一定期間実施した後、改善の見られない患者だけに血液浄化療法を併用することは、時間経過による腎機能の低下を考慮すると、必ずしも最善の結果をもたらすとは言えないと考えられます。

従って、「ベストメディカル治療を一定期間実施しても臨床的改善が認められない」は項目に加えずに、本研究を進めたいと考えております。

高度医療審査の照会事項（林構成員）に対する回答（3）

高度医療技術名：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

平成 24 年 4 月 11 日

所属： 仙台社会保険病院 腎疾患臨床研究センター

氏名： 佐藤 壽伸

1. 研究デザイン

CCE の患者数が少ないため実施期間などを考慮して、当研究では対照を設けない単群で有効率をみる研究デザインとして計画されています。これは、仙台社会保険病院で既に実施された研究「n=49（血液浄化療法未実施 24 例、血液浄化療法実施 25 例）のうち、本研究の適格規準に該当する症例 n=35（血液浄化療法未実施 15 例、血液浄化療法実施 20 例）」での研究」と、同じ試験デザインのもと、目標症例数を血液浄化療法単群 35 例としたものです。

また、ロードマップによると、本研究の次段階に治験を実施して、その後に薬事承認申請を予定されています。そこで、もし同じデザインで似た情報を得るのなら、このまま次段階に進むことも妥当と考えられます。仙台社会保険病院での既存研究結果からでは治験には進めないと判断された理由を、統計学的な観点も含めてご教示ください。

（回答）

当院の過去の治療成績の後ろ向き解析結果のみから、治験を計画する場合、正確な結論を導くために必要最小限の目標症例数を設定することは困難と考えられます。前向き研究で得られた結果から後ろ向き解析の結果を検証した上で、治験を計画し、実施するのが、この治療の有効性を正しく評価できる最も確実な方法と判断致しました。

2. 提出された資料において、仙台社会保険病院で既に実施された研究の分析では、「臨床上の知見を踏まえて、薬物治療と血液浄化療法の併用療法が薬物治療のみよりも成績が優る方向にのみ関心があったため、片側有意水準 5%の検定を行いました。」とのことです。一方、本研究での目標症例数の算出では、検定の有意水準を両側 5%とされています。本研究でのデータ解析において、可能であれば行うとされるヒストリカルコントロールとの比較での検定では、片側、両側どちらの有意水準を用いられる予定でしょうか。ご教示ください。また、その点は研究計画書の解析方法に記載していただければと思います。

(回答)

本研究のデータ解析では、両側有意水準 5%の検定を行います。

研究計画書 p. 16 の 13 (2) (i) 有効性の主要評価項目に関する解析 (25 行目) を、『適格例を対象に、透析導入率について、観察された透析導入率に基づき「真の透析導入率が閾値の 40%である」という帰無仮説の検定 (両側有意水準 5%) を行う。』に修正致します。

3. 前回の指摘事項 「4. 透析導入率について」において、【研究計画書 p. 13 の 9. 評価項目 (1) 主要評価項目 (i) 透析導入率の「治療目的で短期の透析を施行した患者は、透析導入患者としない。」を削除致します。】と回答いただきました。

この部分を削除されるのであれば、同様に、研究計画書 P8 の 4. 治療方法 (2) 血液浄化療法の 4 行目「何らかの理由により、治療回数が 3 回以上 5 回以下となった場合も、評価対象とする。」を削除し、また、5 行目「治療回数が 1 回、2 回、7 回以上の場合、及び」も削除すべきかと思えます。

なお、前回指摘事項で、短期の透析についてご回答をいただきましたが、もし 7 回以上の症例は評価対象から除外することが必要とされるのであれば、その根拠をご教示ください。

(回答)

「評価対象の血液浄化療法の治療回数」につきましては、ご指摘の通り、研究計画書 p. 8 の 4. 治療方法 (2) 血液浄化療法の 4 行目「何らかの理由により、治療回数が 3 回以上 5 回以下となった場合も、評価対象とする。」及び、5 行目「治療回数が 1 回、2 回、7 回以上の場合、及び」を削除致します。

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

平成 24 年 2 月 21 日

所属： 仙台社会保険病院 腎疾患臨床研究センター

氏名： 佐藤 壽伸

1. 併用する薬物治療に使用する薬物は、患者毎に異なり得るか。

- ・ 同一の場合、何と何か。
- ・ 異なる場合、何と何か。

（回答）併用する薬物治療に使用する薬物は、患者毎に異なる可能性があります。

患者の状態により、主に副腎皮質ステロイド薬、スタチン、そのほかにプロスタグランジン製剤、抗血小板薬等から薬物を選択し、処方する可能性があります。

2. 併用する薬物治療に使用する薬物は、同一患者についても試験期間中に変更される場合があるか。

（回答）同一患者において、試験期間中に使用薬物を変更する場合があります。症状の改善が認められた場合は薬物治療の中止、また、症状の悪化が認められた場合は、薬物の追加による変更の可能性があります。

1、2を踏まえて、説明文書 5 ページの記載は以下の通り修正致しました。

「5. 本研究の方法

(2) 臨床研究で行う治療方法 ー⑤

臨床研究に参加していただく患者様には、薬物治療に血液浄化療法を併用した治療を受けていただきます。薬物治療は患者様の症状により、主に副腎皮質ステロイド薬やスタチンなどから薬物を選択し、処方いたします。血液浄化療法には、リポソーパー LA-15 を用います。」

3. 患者一人当たりの血液浄化療法の回数はどのようにして決められるか。最大で何回になるか。

(回答) 血液浄化療法の回数は、仙台社会保険病院における治療経験では、3回の施行の症例(40%、8例/20例)と6回施行の症例(35%、7例/20例)が最も多く、透析導入の回避効果は同程度であった。そのため、6回施行を必要とする患者が1/3以上存在すると考え、治療回数は最大6回と設定致しました。

説明文書 4 ページの記載は以下の通り修正致しました。

「3. 今回の臨床研究で使用していただく医療機器について ⑤

リポソーパー LA-15 は、血液中の悪玉コレステロールである LDL を取り除きます。リポソーパー LA-15 を用いる治療法は、下の図-1 のように、血管の2箇所注射針を刺し、チューブをつないで血液を体外で循環させます。1回の治療で約3リットルの血漿を浄化し、所要時間は2~3時間程度です。治療は、最大6回実施します。」

4. 血液浄化療法の施行間隔は、患者毎にどのような要因で決められるか。

(回答) リポソーパーLA-15 が現在の適用疾患である家族性高コレステロール血症、閉塞性動脈硬化症、巣状糸球体硬化症で通常使用される治療間隔で設定しております。

5. 患者が本臨床研究に参加する期間を約200日間としているが、その内訳はどうか。

(回答) 本臨床研究の参加期間は、患者登録から治療開始までが2週間、治療開始から治療終了までが4週間、治療終了からフォローアップ終了後の検査までが20週間、合計26週間と規定しております。同意取得から患者登録までに2週程度の余裕を見て、合計28週間(約200日間)と致しましたが、患者登録からフォローアップ終了後の検査までは26週間と規定しているので、参加期間は26週と記載を修正致します。

説明文書 6 ページの記載は以下の通り修正致しました。

「6. 本研究の実施予定期間、および参加予定者数 ⑤

この臨床研究の登録期間は 3 年、試験期間は 3 年 6 ヶ月です。合計で 35 人の患者様に参加していただく予定です。

あなたに研究へ参加していただく期間は 26 週です。内訳は、患者登録から治療開始までが 2 週間、治療開始から治療終了までが 4 週間、治療終了から治療開始後 24 週の検査までが 20 週間です。」

6. 本研究終了後の治療方法について、具体的にどのようなものが予定されているか。

(回答) 本研究終了後の治療方法は、症状の改善が認められない場合は、主に副腎皮質ステロイド薬、スタチン等の薬物治療の継続を予定しております。症状の寛解が認められた場合は治療を中止致します。

説明文書 6 ページの記載は以下の通り修正致しました。

「5. 本研究の方法

(4) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、研究代表医師または分担医師が責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。症状が改善しない場合は、主に副腎皮質ステロイド薬、スタチンなどの薬物治療の継続を予定しております。症状の寛解が認められた場合は治療を中止いたしません。」

7. 利用する財団法人宮城県腎臓協会の研究費は公募研究助成金と指名研究助成金のどちらか。後者の場合、当研究への寄附の指定者は誰か。

(回答) 株式会社カネカメディックスが指定者となっている財団法人宮城県腎臓協会の指名研究助成金を用いる予定です。

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

平成24年4月17日

所属： 仙台社会保険病院 腎疾患臨床研究センター

氏名： 佐藤 壽伸

1. 「2. コレステロール塞栓症について」の項目について、説明が一般人には難解な医学用語を羅列した簡略なものになっていて、理解しづらいため、噛み砕いた分かり易い内容に改める必要がある。

（回答）

説明文書「2. コレステロール塞栓症について」のコレステロール塞栓症の説明を分かり易い内容に修正致しました。

2. 「3. 今回の臨床研究で使用していただく医療機器について」の項目中、①リポソーバーL A-15の保険適応疾患の内容及び②同機器を用いた治療法の具体的仕組みを追加説明する必要がある。

（回答）

説明文書「3. 今回の臨床研究で使用していただく医療機器について」に①リポソーバーL A-15の保険適応疾患、②リポソーバーL A-15を用いた治療法の具体的仕組みを追記致しました。

3. 「4. 本研究の目的」の項目について、①本治療の有効性（透析導入率）と言うのみでは分かりにくいので、具体的に腎臓の機能低下を防ぎ腎臓透析が必要な事態にならないようにすることまで説明を加える外、②薬物治療のみによる効果と血液浄化療法併用の効果を比較するのに、一方は効果が認められなかった割合を示しながら、他方は効果が認められた割合を示すのでは、ミスリードになり易いので、高度医療実施申請書に記載したとおりに、35例を15例と20例に分けて実施した際の有効率60%と90%を用いる書き方に改める必要がある。

（回答）

説明文書「4. 本研究の目的」について、①本治療の有効性（透析導入率）を

具体的な説明に修正致しました。②薬物治療のみによる効果と血液浄化療法併用の効果の記載は、高度医療実施申請書の記載と同様の記載に修正致しました。

4. 「5. 本研究の方法」の項目中、(1)については具体的選択基準と除外基準を詳しく説明し、(2)については、血液浄化療法の実施回数が、治療開始後2週間以内に3回、その後2週間以内に3回の合計6回であることを追記する必要がある。

表-1. の「血液浄化療法の施行」欄について、「2週間に、3回施行」と「4週間に、6回施行」という記載をすると、合計9回施行すると誤解される可能性があるため、誤解を生まない記載方法に変える必要がある。

(回答)

説明文書「5. 本研究の方法」の「(1) 参加規準」に適格規準、除外規準を追記致しました。

「(2) 臨床研究で行う治療方法」に血液浄化療法の試行回数を追記致しました。

(表-1) 臨床研究のスケジュールの「血液浄化療法の施行」欄を分かり易い表記に修正致しました。

5. 「7. 本研究へ参加することにより予測される利益と不利益について」の項目中、(1)について、「皮膚症状の改善」が唐突に出て来るが、「皮膚症状」とは何か、下肢壊疽のことか、それ以外のことを指すのか疑問であり、また、これについては臨床研究に参加しない場合も薬物治療が行われて同様の効果が期待出来るのであれば、特に本研究へ参加することにより予測される利益とは言えないので記載することが不適切である。更には、血液浄化療法によって皮膚症状の改善率が上昇すると予想されることの根拠が示されていないが、何故そう言えるのか疑問である。

(回答)

説明文書「7. 本研究へ参加することにより予測される利益と不利益について」の「皮膚症状の改善」、薬物治療の予想される利益、不利益の記載を削除致しました。

6. 「11. 費用負担について」の項目中、「デバイス」という言葉は一般人には理解されないため、「機器」といった一般用語に変える必要がある。財団法人宮城県腎臓協会の研究費について、指名研究助成金の寄付者の名称が記載され

ていない。患者負担が無いことが明記されていない。

(回答)

説明文書「11. 費用負担について」の「デバイス」の表記を「機器」へ修正致しました。また、指名研究助成金の寄付者については、「14. 利益相反」に記載致しました。

7. 項目 14. は、項目 11. でカバーされているので改めて記載を要しない。

(回答)

説明文書「14. 本研究にかかる費用の拠出元」は削除致しました。

8. 「15. 利益相反」の項目中、「デバイス」の用語を改める必要がある。また、前記財団法人への寄付者の名称も記載する。

(回答)

説明文書「14. 利益相反」の「デバイス」の表記を「機器」へ修正致しました。財団法人宮城県腎臓協会の指名研究助成金への寄附者は株式会社カネカメディックスであることを追記致しました。

9. 「17. 相談窓口」の項目に記載されている担当者について、本臨床試験の実施者であることも記載する必要がある。

(回答)

説明文書「16. 相談窓口」に、当院の担当者（研究代表医師）が本臨床研究の実施責任医師であることを追記致しました。

平成 24 年 5 月 21 日（月）

第 31 回高度医療評価会議案件（043：仙台社保）に関する臨床研究賠償責任保険の保険料見積書差替え経緯

1. これまでの経緯

・臨床研究賠償責任保険の見積書の提出

申請者が保険会社に対して本臨床試験に対する臨床研究賠償責任保険の保険料見積を作成依頼したところ、保険会社が誤って健康な被験者についての補償内容の見積書を作成提出した。申請者は見積書が正しく作成されているか否かを確認せずに申請書に添付した。

・評価者からの質問と保険の見積書の変更

評価担当者が見積書の有効期限切れと 2 通りの補償金額で作成されていることについて質問したところ、申請者は上記 2 点について見積の取直しが必要と考え、保険会社に依頼した。保険会社が当初提出した見積の誤りに気づき、被験者を患者とする保険の見積に変更して申請者に提出したが、その際訂正内容を申請者に説明しなかった。

・保険の見積書の差し替えと評価者からの再質問

申請者は新たな見積書を差替え分として提出したが、その際見積書の変更内容の確認をしていなかった。評価担当者は被保険者が健康者から患者に変更されたことを知らされないまま再審査し、補償内容が変更されていることについて疑義を持ち、再度質問した。

・申請者からの回答

申請者は質問内容をそのまま保険会社に伝えて保険会社からの回答内容をそのまま返答し、その際 1 通目の見積書が本臨床試験に沿わないものであったことを知ったが、その経緯を明確に説明しなかった。

2. 問題点

- (1) 申請者が申請時に、見積書の補償内容が本臨床試験に沿うものか否かを確認しないまま申請書に添付したこと。
- (2) 申請者が差替えの見積書の内容を確認することなく、補償内容が変わっていることに気付かないまま差替え分として提出したこと。事務局もその内容変更に気付かず、評価者へそのまま提出したこと。
- (3) 申請者が見積書の補償内容が変わっていることを知った際に、その事実と当初誤った見積書を提出した経緯を明確に説明しなかったこと。

3. 今後の対応

申請者、事務局は提出書類に誤りがないよう確認を徹底する。その際、補償保険の見積書などの添付書類に関しても、実施計画書等と同様に内容の確認を行っていく。また、資料の修正を行った場合は修正理由を明確にする。

平成23年9月20日

仙台社会保険病院 御中

【取扱代理店】株式会社アクティブ・保険センター
営業管理部（担当：有賀）
【引受保険会社】東京海上日動火災保険株式会社
医療・福祉法人部 法人第一課
（担当：越村）

臨床研究賠償責任保険 保険料のお見積もり

拝啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。弊社業務に関しましては毎々格別のご高配を賜り、ありがたくお礼申し上げます。

掲題につきまして下記のとおり保険料をお見積もりいたしますので、ご高覧のうえ、是非ともご用命賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

敬 具

記

1. 契約者名

研究責任者もしくは実施医療機関等

2. 被保険者

研究責任者および実施医療機関

3. 対象となるプロジェクト名

コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の有用性に関する臨床研究
(対象症例数:患者35名)

4. 契約内容

(1) 保険期間

平成23年12月1日～平成28年5月31日(試験期間は42ヵ月)

(2) てん補限度額

1名1億円 1事故・保険期間中 3億円(免責金額なし)

1名1億円 1事故・保険期間中 5億円(免責金額なし)

補償金額は政府労災給付(別表参照)に準じる。

5. 保険料

740,350円

837,070円

(注)本お見積もりの有効期間は3ヶ月間です。

以 上

別表

健康被害の程度	健康人向けの臨床研究
	被験者1名につき
死亡	(最高) 11,943万円
後遺障害 1級	(最高) 15,026万円
後遺障害 2級	(最高) 13,316万円
後遺障害 3級	(最高) 11,794万円
後遺障害 4級	(最高) 10,257万円
後遺障害 5級	(最高) 8,858万円
後遺障害 6級	(最高) 7,511万円
後遺障害 7級	(最高) 6,305万円
後遺障害 8級	(最高) 1,527万円
後遺障害 9級	(最高) 1,187万円
後遺障害 10級	(最高) 917万円
後遺障害 11級	(最高) 677万円
後遺障害 12級	(最高) 473万円
後遺障害 13級	(最高) 308万円
後遺障害 14級	(最高) 171万円
保険期間中総てん補限度額 (臨床研究特別約款に基づいて支払われる保険金と共有)	30,000万円もしくは 50,000万円
1事故についての免責金額	なし

健康人向けの臨床研究の後遺障害等級は、労災保険法施行規則別表による。

臨床研究賠償責任保険の概要

【賠償責任部分】

● 補償の概要

研究責任者等が臨床研究を遂行するにあたり、他人の身体の障害が発生したことにより法律上の賠償責任を負担することによって被る損害を補償いたします。

● お支払いする保険金

- 研究責任者等が被験者に支払う損害賠償金
- 研究責任者等が被験者から損害賠償請求された場合の争訟費用等

● お支払いの対象とならない主な場合

- 医療行為に基づく損害賠償責任（ 医師賠償責任保険の対象）
- 医療施設の使用・管理に基づく損害賠償責任（ 医療施設賠償責任保険の対象）
- エイズに起因する損害
- 妊娠の異常、卵子の損傷もしくは胎児の身体の障害等に起因する損害
- 臨床研究計画書に記載された目的を逸脱して試験薬を使用した場合
- 試験薬が本来意図していた効能を発揮しなかったことによる効能不発揮損害等

【補償責任部分】

● 補償の概要

日本国内で実施する臨床研究に起因する被験者の健康被害について、臨床研究に関する倫理指針に基づき臨床研究計画書に規定した補償金の支払責任を負担することによって被る損害に対して保険金をお支払いします。

● お支払いの対象とならない主な場合

- 補償の対象としないと規定されているもの
 - ・ 因果関係が否定されるもの
 - ・ 試験薬が本来意図していた効能を発揮しなかったことによる効能不発揮損害
 - ・ 被験者側に故意、重過失がある場合 等
- 医薬品副作用救済制度対象外医薬品による損害（抗がん剤、血液製剤、免疫抑制剤等）
- 医療費・医療手当 等

以 上

平成24年5月7日

仙台社会保険病院 御中

東京海上日動火災保険株式会社
医療・福祉法人部 法人第一課
(担当: 岩本・尾村)

臨床研究賠償責任保険 保険料のお見積もり

拝啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。弊社業務に関しましては毎々格別のご高配を賜り、ありがたくお礼申し上げます。

掲題につきまして下記のとおり保険料をお見積もりいたしますので、ご高覧のうえ、是非ともご用命賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

敬 具

記

1. 契約者名

研究責任者もしくは実施医療機関等

2. 被保険者

研究責任者および実施医療機関

3. 対象となるプロジェクト名

コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の有用性に関する臨床研究
(患者35名、実施医療機関6施設)

4. 契約内容

(1) 保険期間

平成24年7月1日～平成28年12月31日(試験期間は42ヵ月)

(2) てん補限度額

1名1億円 1事故・保険期間中 3億円(免責金額なし)

注) 補償金額は別表1の医薬品副作用被害救済制度に準じます。

5. 保険料

760,440円

(注) 本お見積もりの有効期間は3ヶ月間です。

以 上

別表1

健康被害の程度	患者向けの臨床研究
	被験者1名につき
死亡	生計維持者の場合 2,225 万円 非計維持者の場合 733 万円
後遺障害 1 級	18 歳以上の場合 (最高) 男子 6,509 万円 (最高) 女子 7,283 万円 18 歳未満の場合 (最高) 男子 6,650 万円 (最高) 女子 7,798 万円
後遺障害 2 級	18 歳以上の場合 (最高) 男子 5,205 万円 (最高) 女子 5,824 万円 18 歳未満の場合 (最高) 男子 5,318 万円 (最高) 女子 6,236 万円
後遺障害 3 級	/
後遺障害 4 級	
後遺障害 5 級	
後遺障害 6 級	
後遺障害 7 級	
後遺障害 8 級	
後遺障害 9 級	
後遺障害 10 級	
後遺障害 11 級	
後遺障害 12 級	
後遺障害 13 級	
後遺障害 14 級	
保険期間中総てん補限度額 (臨床研究特別約款に基づいて支払われる保険金と共有)	30,000 万円
1 事故についての免責金額	なし

患者向けの臨床研究の後遺障害等級は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法施行令別表による。(別表2参照)

健康被害の程度

後遺障害等級	障害の状態
後遺障害 1 級	<ol style="list-style-type: none"> 1. 両眼の視力の和が 0.04 以下のもの 2. 両耳の聴力レベルが 100 デシベル以上のもの 3. 両上肢の機能に著しい障害を有するもの 4. 両下肢の機能に著しい障害を有するもの 5. 体幹の機能に座っていることができない程度又は立ち上がることのできない程度の障害を有するもの 6. 前各号に掲げるもののほか、身体の機能の障害又は長期にわたる安静を必要とする病状が前各号と同程度以上と認められる状態であって、日常生活の用を弁ずることを不能ならしめる程度のもの 7. 精神の障害であって、前各号と同程度以上と認められる程度のもの 8. 身体の機能の障害若しくは病状又は精神の障害が重複する場合であって、その状態が前各号と同程度以上と認められる程度のもの
後遺障害 2 級	<ol style="list-style-type: none"> 1. 両眼の視力の和が 0.08 以下のもの 2. 両耳の聴力レベルが 90 デシベル以上のもの 3. 平衡機能に著しい障害を有するもの 4. 咀嚼の機能を欠くもの 5. 音声又は言語機能に著しい障害を有するもの 6. 一上肢の機能に著しい障害を有するもの 7. 一下肢の機能に著しい障害を有するもの 8. 体幹の機能に歩くことができない程度の障害を有するもの 9. 前各号に掲げるもののほか、身体の機能の障害又は長期にわたる安静を必要とする病状が前各号と同程度以上と認められる状態であって、日常生活が著しい制限を受けるか、又は日常生活に著しい制限を加えることを必要とする程度のもの 10. 精神の障害であって、前各号と同程度以上と認められる程度のもの 11. 身体の機能の障害若しくは病状又は精神の障害が重複する場合であって、その状態が前各号と同程度以上と認められる程度のもの

健康被害の程度は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法施行令による。

臨床研究賠償責任保険の概要

【賠償責任部分】

● 補償の概要

研究責任者等が臨床研究を遂行するにあたり、他人の身体の障害が発生したことにより法律上の賠償責任を負担することによって被る損害を補償いたします。

● お支払いする保険金

- 研究責任者等が被験者に支払う損害賠償金
- 研究責任者等が被験者から損害賠償請求された場合の争訟費用等

● お支払いの対象とならない主な場合

- 医療行為に基づく損害賠償責任（ 医師賠償責任保険の対象）
- 医療施設の使用・管理に基づく損害賠償責任（ 医療施設賠償責任保険の対象）
- エイズに起因する損害
- 妊娠の異常、卵子の損傷もしくは胎児の身体の障害等に起因する損害
- 臨床研究計画書に記載された目的を逸脱して試験薬を使用した場合
- 試験薬が本来意図していた効能を発揮しなかったことによる効能不発揮損害等

【補償責任部分】

● 補償の概要

日本国内で実施する臨床研究に起因する被験者の健康被害について、臨床研究に関する倫理指針に基づき臨床研究計画書に規定した補償金の支払責任を負担することによって被る損害に対して保険金をお支払いします。

● お支払いの対象とならない主な場合

- 補償の対象としないと規定されているもの
 - ・ 因果関係が否定されるもの
 - ・ 試験薬が本来意図していた効能を発揮しなかったことによる効能不発揮損害
 - ・ 被験者側に故意、重過失がある場合 等
- 医薬品副作用救済制度対象外医薬品による損害（抗がん剤、血液製剤、免疫抑制剤等）
- 医療費・医療手当 等

以 上