

高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 低出力体外衝撃波治療法

適応症： 薬物抵抗性の虚血性心疾患（経皮的冠動脈形成術及び冠動脈バイパス術による改善が困難であるものに限る。）（詳細は別添参照）

内容：

（先進性）

一般に虚血性心疾患に対する治療としては、ニトログリセリン等による薬物治療や経皮的冠動脈形成術^{※1} 又は冠動脈バイパス術^{※2} 等の外科的治療が行われている。

しかしながら、経皮的冠動脈形成術等の外科的治療施行後においても、さらなる経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術での改善が困難な心筋虚血領域が残存することがあり、これに対し薬物療法を行っても胸痛発作等の狭心症症状が改善しないことがある。

本治療法はこうした課題に対する先進的な治療法である。

申請者等による基礎研究にて、体外衝撃波腎・尿管結石破砕術^{※3} で用いられている出力の約10分の1の衝撃波を体外から心臓に照射することにより、心筋内での血管増殖因子の発現が亢進し、血管新生を促進して心筋虚血を改善することが報告された。この基礎研究結果をもとに行った臨床試験では、計15例のいずれにおいても有効性（重症度分類の改善、ニトログリセリン使用量の減少）が示唆されており、また多くの症例において負荷心筋シンチグラムにて治療部位の心筋血流が改善していることが確認された。

本高度医療はこうした知見に基づき、超音波ガイド下及び非開胸下で施行する低侵襲な治療である。

※1 K546 経皮的冠動脈形成術

※2 K552 冠動脈、大動脈バイパス移植術

※3 K768 体外衝撃波腎・尿管結石破砕術（体外衝撃波を用いて尿路結石を破砕する治療法）

（概要）

治療には心臓超音波装置を内蔵した体外衝撃波治療装置を用いる。

まず、患者を仰臥位とする。次に、体外衝撃波治療装置に内蔵した超音波プローブを前胸壁に当て、虚血部位の心筋に照準を合わせ低出力衝撃波（約0.1mJ/mm²、尿路結石破砕に用いられている出力の約10分の1）を照射する。照射部位数は虚血範囲に応じて40～70カ所とし、1カ所につき200発照射する。この衝撃波治療を1～2日おきに計3回行い終了とする。

（効果）

体外衝撃波により心筋の慢性虚血領域における血管新生や側副血行路の発達が進められ、心筋血流が改善することにより、狭心症症状の頻度や程度が軽減し患者のQOLが改善することが期待される。

申請者等による臨床試験結果では、計15例のいずれにおいても有効性（重症度分類の改善、ニトログリセリン使用量の減少）が示唆されており、また多くの症例において負荷心筋シンチグラムにて治療部位の心筋血流が改善していることが確認されている。

（高度医療に係る費用）

約30万2千円

（注：医療機関が人件費分を負担するため、患者負担は約26万6千円となる。）

【別添】

「低出力体外衝撃波治療法」の適応症（申請書類より抜粋）

被験者の適格基準及び選定方法

狭心症患者のうち、冠動脈カテーテルインターベンションや冠動脈バイパス手術による治療が困難な重症症例。具体的には、以下の適応基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにもあてはまらない症例とする。

循環器内科のカンファレンスで症例検討を行う。冠動脈バイパス手術の適応については、心臓血管外科とも検討を行う。

適応基準

- 1) 20歳以上の男女。
- 2) ガイドラインに沿った十分な薬物治療下でも胸痛発作がある。
- 3) 既存の治療法（カテーテルインターベンションや冠動脈バイパス手術）の適応がない、あるいは、リスクに比して十分な改善効果が見込めない症例。
- 4) カナダ心臓協会（CCS）分類で、Class II～IVの患者。
- 5) 負荷心筋シンチグラムやMRIなどの画像診断で、一過性又は恒常的な虚血が生じる領域が存在する症例。

除外基準

- 1) 心エコーにて目標範囲を同定できない、あるいは治療目標範囲に衝撃波の焦点を合わせることができない患者。
- 2) シリコン等による豊胸移植患者で、患部が衝撃波の通過領域である患者。
- 3) 人工弁（機械弁）置換術後の患者。
- 4) 衝撃波治療前3か月以内に、Q波心筋梗塞をおこしている患者。
- 5) 衝撃波治療前6週間以内に、非Q波心筋梗塞をおこしている患者。
- 6) 最後の冠動脈形成術・冠動脈バイパス手術から1ヶ月経過していない場合。
- 7) 心原性ショックあるいは心不全増悪状態の患者（強心薬・血管拡張薬などの心血管作動薬の持続静注を要する患者）。
- 8) 心エコーあるいは心室造影にて明らかな心内血栓を認める患者。
- 9) 最後の冠動脈造影検査後に狭心症パターンや臨床状態の変化した患者。
- 10) コントロールのできていない糖尿病性網膜症（活動性の眼底出血を認める症例）。
- 11) 悪性腫瘍が併存する場合、あるいは過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けている場合。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
技術の名称	低出力体外衝撃波治療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" 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 type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input checked="" 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;"> PCI、CABG との併用にあたっては、その適応となる条件を十分に検討する必要がある。また、主たる治療法とはなりにくいので、本治療法の位置付けをどう考えるかが重要なポイントと考える。 </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 ・ 否 コメント: (1) PCI、CABG の可能な領域と衝撃波治療の適応となる領域が混在する症例では、衝撃波治療のみを行うのは、予後に危険性がある。申請医療機関からの追加情報では、それらの混在する領域では PCI、CABG を優先するが、その適応の判断は循環器内科医及び心臓血管外科医の双方の意見により検討するとある。このような体制により、適応判定が十分に検討されることが重要であると考えられる。 (2) 主要評価項目については、ニトログリセリンの使用量が挙げられているが、その他の狭心症治療薬を併用する場合、主要評価項目としてのニトログリセリンの使用量に影響を及ぼすと考えられる。申請医療機関からの追加情報では、その他の狭心症治療薬の種類も投与量も変更しないが、利尿薬の投与量を微調整する場合があると言っている。その他の薬剤の影響を除外しつつ、主要評価項目についての評価が適切に行われることが重要であると考えられる。

平成 22 年 4 月 28 日

「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法（高度医療整理番号 008）」の
有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

東北大学病院から申請のあった下記新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法	
適応症：重症虚血性心疾患	
内容： (先進性) 超音波ガイド下に非開胸下で施行することができるため、他の治療法に比べて極めて低侵襲であり、患者の肉体的負担が低い。また、低侵襲的な治療であることから、繰り返し行うことができる。 (概要) 低出力の衝撃波を体外から心臓に照射することにより、血管新生を促進して心筋虚血を改善する治療法。狭心症症状の頻度や程度が軽減し、生活の質(QOL)の向上が期待される。治療に際して麻酔や手術が不要であり、極めて低侵襲的である。 (効果) 心筋の虚血領域において、血管新生が促進されて心筋血流が改善することにより、狭心症症状の頻度や程度が軽減し、患者のQOLが向上することが期待される。 (高度医療に係る費用) 約30万円	
申請（調整）医療機関	東北大学病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

開催日時：平成 21 年 5 月 12 日(火) 10:00~12:00 (第7回高度医療評価会議)

議事概要

東北大学病院から申請のあった新規高度医療技術（対象疾患：重症虚血性心疾患）について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、本会議より指摘された条件を適切に反映し、再度高度医療評価会議にて審議することとした。

本会議での指摘事項

1. 倫理面に関する指摘事項

- 患者相談等の対応に関する記載を修正すること。
- 説明同意文書の必須項目に定める、②・⑥・⑧～⑩・⑫及び⑬を追加または的確に記載すること。
- CCS 分類に関する説明を同意書内で記載すること。
- 補償内容に関する記載を適切に修正すること。

2. 研究計画に関する指摘事項

- 新しい計画として研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得るのが適切であること。
- 申請書には研究デザインの記載がないため、どの様なデザインで試験を行うのかについて記載すること。
- 有効性・安全性の評価方法について主要評価項目を適切に設定すること。
- 有効性・安全性を確認するために必要な症例数を、生物統計学的設定根拠に基づいて設定する必要があること。

3. その他実施体制などに関する指摘事項

- データのモニタリングに関して具体的に記載すること。
- 補償について倫理面でも指摘されているが、適切な補償(医療行為を含む)がなされる旨を申請書にも記載すること。
- 利益相反について、試験機器の開発に、本研究者が関与しているのかどうかなどについて記載すること。

第1回審議を踏まえた申請書の変更内容

別紙新旧対応表参照。

2) 第2回審議

開催日時：平成22年2月25日(木) 15:00～17:00 (第14回高度医療評価会議)

議事概要

東北大学病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患：重傷虚血性心疾患)について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

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

本会議での指摘事項

【倫理的観点からの評価】

- 倫理審査委員会に関する説明が抜けている。
- 患者相談等の対応整備が十分でない。

【プロトコールの評価】

- 対照群をおかない single arm trial デザインであり、主要及び副次評価項目は治療前の状態と治療後 3 ヶ月目以降の状態の比較とされている。本デザイン及び評価項目については妥当と考える。しかし、症例数設定は以前に実施された 15 例の試験における治療群と対照群との差を基に計算されており、本試験における効果判定とは異なる推定方法である。本試験の場合、治療前の状態におけるニトログリセリン使用量の信頼区間をベースに症例数を設定すべきではないか。(その結果、症例数が減少すれば非常に望ましい)
- 本試験は、これから新たに始められるもののため、今までの経験症例数を本試験に追加して解析することは望ましくない。従って、実施症例数は、症例数設定の人数とすべきである。
- 症例報告書に、主要評価項目であるニトログリセリン使用量、副次評価項目である CCS クラススコアを記載する箇所が見あたらない。また、身体所見の中の「その他の所見」や 6 分間歩行の中の「その他の症状」が具体的にどのような内容を指すのかが漠然としているなど、データが適切に収集できない可能性がある。少なくとも主要および副次評価項目に関わるデータについては適切に収集できるよう改訂の必要性がある。
- 有害事象発生報告に使用する様式を作成すること。

第 2 回審議を踏まえた申請書の変更内容

別紙回答文書及び新旧対応表参照。

3. 高度医療評価会議での検討結果

東北大学病院からの新規技術（重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 008)

評価委員 主担当：山本
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：

高度医療の名称	重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法
申請医療機関の名称	東北大学病院 (協力医療機関は括弧で記載。)
医療技術の概要	薬物抵抗性の重症虚血性心疾患患者(カテーテルインターベンションや冠動脈バイパス術の非適応患者)に対して、心筋の虚血領域に体外より低出力衝撃波を照射することにより、心筋血流の改善・症状の改善を期待する治療。

【技術の評価】 評価者：猿田

1. 安全性	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 有用性	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
4. 期待される適応症、効能及び効果	<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。)	

【実施体制の評価】 評価者：山本

5. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
6. 緊急時の対応が可能な体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 医療安全対策に必要な体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 臨床研究に関する倫理指針に適合する体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 医薬品・医療機器の管理体制、入手方法等	<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。) H17年に倫理審査委員会の承認を得ているため、H20年7月改訂告示以前の「臨床研究に関する倫理指針」への適合性を検討し、「適」と評価した。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島 _____

1 0. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 1. 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。） 説明文書に記入すべき必須項目に欠落がある。説明内容に分かりにくい点がある。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 説明文書の必須項目中、②、⑥、⑧～⑩、⑫及び⑬を追加または的確に記載する。治療対象者の適格基準の4項目目について、「Class II～IV」の内容が分かるように記載する。 同意文書に補償内容の項目を追加する。	

【プロトコールの評価】 評価者：山本 _____

1 2. 倫理審査委員会の承認	(コメント参照)
1 3. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 4. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 5. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 6. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 7. モニタリング体制及び実施方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 8. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 9. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2 0. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2 1. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2 2. 個人情報保護の方法	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。） H17年倫理審査委員会承認時の実施計画書と今回の申請書の記載に若干の齟齬がみられる。実施計画書には有効性評価項目が明記されていない。今回の申請書には明記されているが、その根拠が示されていない。実施計画書では、封筒法を用いたクロスオーバー法で予定症例数を30名としているが、申請書には研究デザインの記載がなく、予定症例数は115名（うち16名が既に実施）とされている。また、実施計画書には「補償はない」と記載されている（申請書にも「賠償責任保険による補償」と記載されているため、補償はないのかもしれない）。有効性、安全性の評価方法に関しては、クロスオーバー法での実施を踏まえた統計解析方法を含めた評価方法の記載が必要（生物統計家へのコンサルトが望ましい）。有害事象発現時の対処と補償（賠償？）に関する具体的記載も必要。データのモニタリング及び保存管理をどのように実施するのか、個人情報保護の観点も含め、具体的な記載が必要。利益相反についても記載が必要。	

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. 上記「不適」項目について実施計画書の整備を行うこと。
2. 改訂された実施計画書を倫理審査委員会に提示し、承認を得ること。

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	適 ・ 条件付き適* ・ 不適		
予定症例数	115名	予定試験期間	H17年10月～H22年9月末まで
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。) 「倫理的観点の評価」および「プロトコールの評価」の実施条件を参照のこと。			
コメント欄(不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。) 重症虚血性心疾患患者に対する低侵襲の新規医療技術であり、これまでの検討を見る限り、一定の効果が期待される。予定症例数も多数であり、確実に実施できれば有効性・安全性の評価を十分行える可能性が高いため、質の高い研究成果を得るために、実施計画書の整備を十分に行って頂きたい。			

※審議の結果、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。

高度医療 再評価表 (番号 008)

評価委員 主担当：山本
副担当：猿田 副担当：田島

高度医療の名称	重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法
申請医療機関の名称	東北大学病院
医療技術の概要	薬物抵抗性の重症虚血性心疾患患者(カテーテルインターベンションや冠動脈バイパス術の非適応患者)に対して、心筋の虚血領域に体外より低出力衝撃波を照射することにより、心筋血流の改善・症状の改善を期待する治療。

【実施体制の評価】 評価者：猿田

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。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 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。)	
○ ⑱の倫理審査委員会に関する説明が抜けている。	
○ 患者相談等の対応整備が十分でない。 (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	
○ ⑱の倫理審査委員会に関する説明を記入する。	
○ 患者相談等の対応窓口として、担当医の連絡先のみならず、事務局の窓口も設置して記入する。	

【プロトコールの評価】 評価者：山本 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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 checked="" 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。）

- 対照群をおかない single arm trial デザインであり、主要及び副次評価項目は治療前の状態と治療後3ヶ月目以降の状態の比較とされている。本デザイン及び評価項目については妥当と考える。しかし、症例数設定は以前に実施された15例の試験における治療群と対照群との差を基に計算されており、本試験における効果判定とは異なる推定方法である。本試験の場合、治療前の状態におけるニトログリセリン使用量の信頼区間をベースに症例数を設定すべきではないか。（その結果、症例数が減少すれば非常に望ましい）
- 本試験は、これから新たに始められるもののため、今までの経験症例数を本試験に追加して解析することは望ましくない。従って、実施症例数は、症例数設定の人数とすべきである。
- 症例報告書に、主要評価項目であるニトログリセリン使用量、副次評価項目であるCCSクラススコアを記載する箇所が見あたらない。また、身体所見の中の「その他の所見」や6分間歩行の中の「その他の症状」が具体的にどのような内容を指すのかが漠然としているなど、データが適切に収集できない可能性がある。少なくとも主要および副次評価項目に関わるデータについては適切に収集できるよう改訂の必要性がある。
- 有害事象発生報告に使用する様式を作成すること。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上記の指摘を修正すること。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

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	130 例	予定試験期間	5 年間	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 上記で指摘された内容を修正すること。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 前回の指摘に対しておおむねよく改訂されている。症例数設定については、統計家とよく相談していただきたい。症例報告書については、データ収集に関わる重要な点であり、本試験が5年間という長期にわたって実施されるため、データ収集に不備がでないためにも、研究開始前に十分整えて頂きたい。				

重症虚血性心疾患に対する 低出力体外衝撃波治療法

○ 代替治療法のない重症虚血性心疾患が対象

低出力の衝撃波を虚血心筋に照射 → 血管新生



虚血の改善



薬事承認までのロードマップ

「重症虚血性心疾患に対する
低出力対外衝撃波治療法」

臨床研究

有効性・安全性の評価

治 験

薬事承認

高度医療
実施期間

平成22～
26年度

平成27
年度以降