

先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用 ^{1 2} ('高度医療に係る費用')	保険給付される費用 ² ('保険外併用療養費')	総評	その他
010	パクリタキセル腹腔内反復投与療法	胃切除後の進行胃がん(Stage / の肉眼型分類3型又は4型であるもの、又は腹膜転移を有するものに限る)	一般名:パクリタキセル 製品名:タキソール注射液 ブリストル・マイヤーズ(株)製	15万5千円 ³ (7回)	108万8千円	適	別紙1
011	生体内吸収性高分子担体と塩基線維芽細胞増殖因子(bFGF)による血管新生療法	慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病(他の治療法による改善が困難なものに限る。)	一般名:トラフェルミン(遺伝子組換え) 製品名:フィブラストスプレー(トラフェルミン(遺伝子組換え)) 科研製薬(株)製	110万9千円 ⁴ (1回)	61万2千円	適	別紙2
012	経胎盤的抗不整脈薬投与療法	胎児頻脈性不整脈(持続して胎児心拍数180bpm以上となる心房粗動又は上室性頻拍に限る。)	一般名:ジゴキシン、 製品名:ジゴシン注0.25mg、ジゴシン錠0.25mg、 中外製薬製 製品名:ジゴキシン錠0.25mg、 京都薬品工業製 一般名:ソタロール、 製品名:ソタコール錠80mg、 ブリストル・マイヤーズ製 一般名:フレカイニド 製品名:タンボコール錠50mg エーザイ製	7万3千円~9万2千円 ⁵	79万8千円	適	別紙3
013	低出力体外衝撃波治療法	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。)	一般名:体外衝撃波治療装置 製品名:Modulith SLC STORZ MEDICAL AG製	30万2千円 ⁶	78万6千円	適	別紙4

- 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。
- 3 患者負担は7回投与で約7万1千円であり、差額は企業が負担予定。
- 4 患者負担は約11万5千円であり、差額は医療機関が研究費にて負担予定。
- 5 対象疾患、薬剤投与量により患者負担は異なる。
- 6 患者負担は約26万6千円であり、差額は医療機関が研究費にて負担予定。

備考]

「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： パクリタキセル腹腔内反復投与療法

適応症： 胃切除後の進行胃がん(Stage / の肉眼型分類 3 型又は 4 型であるもの、又は腹膜転移を有するものに限る。)(詳細は別添参照)

内容：

(先進性)

胃がんの腹膜転移は予後を規定する重要な因子であるが、手術単独による根治は不可能であり、S - 1やシスプラチンといった抗悪性腫瘍剤を用いる化学療法が標準的な治療法となっている。しかし、こうした化学療法を行っても腹膜転移の再発が多いこと、シスプラチンの副作用として嘔気や食欲不振があり、胃切除後の患者に対してシスプラチンを投与することが困難であるといったことから、より有効な治療法が求められている。

抗悪性腫瘍剤であるパクリタキセル(製品名:タキソール)は卵巣がん、乳がん及び胃がん等に対する静脈内投与が薬事法上承認されているが、現在、その腹腔内投与が注目されている。海外の臨床試験等では、胃がん同様に腹膜転移再発のリスクが高い卵巣がんについて、パクリタキセルの静脈内投与と腹腔内投与の比較試験で腹腔内投与の治療成績が優れているという結果が得られている。

本高度医療は、以上のような知見を踏まえ、パクリタキセルの腹腔内投与により腹膜転移のリスクが高い、又は腹膜転移を有する進行胃がんのさらなる有効な治療を目指すものである。

(概要)

まず、D2(第1群リンパ節及び第2群リンパ節)郭清を伴う幽門側胃切除術又は胃全摘術を行う。同時に腹腔内投与用の皮下埋め込み型腹腔用ポートを挿入し、また、閉腹時に1コース目(14日間)としてパクリタキセル(60mg/m²)を腹腔内投与する。

2、3コース目(28日間)は第1日目、第8日目及び第15日目にパクリタキセル(60mg/m²)を腹腔内投与し、終了とする。

なお終了後は、原則として標準療法である、S - 1単剤療法又はS - 1・シスプラチン併用療法を行う。

(効果)

抗悪性腫瘍剤の腹腔内投与により、経静脈投与と比較し、1,000倍以上の薬剤腹水中濃度が得られ、かつ、1回の投与で数日間にわたり経静脈投与で得られる最高値を上回る腹水中濃度が維持されることが確認されている。腹腔内又は腹膜表面に局限したがん細胞に対しては経静脈投与を上回る抗腫瘍効果が期待できる。

(高度医療に係る費用)

約15万5千円(計7回投与)

(注:パクリタキセルの費用は企業が負担するため、患者負担は7回投与で約7万1千円となる。)

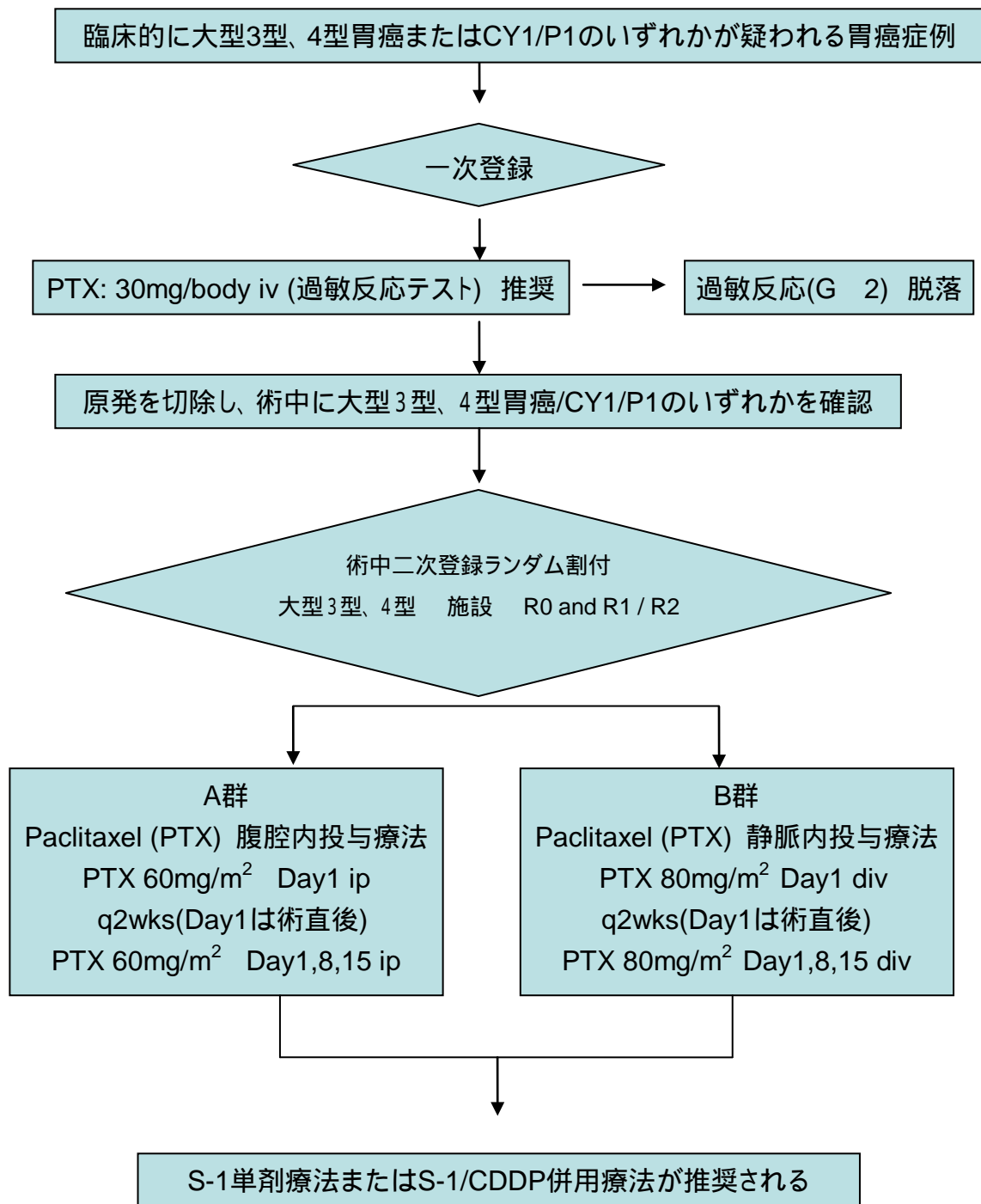
【別添】

「パクリタキセル腹腔内反復投与療法」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

- 1) 肉眼型分類にて3型、4型胃癌と診断されるもの。ただし、3型の場合は、内視鏡、上部消化管造影のいずれかの結果、腫瘍の最大径が8cm以上と診断されるもの。開腹時あるいは診断的腹腔鏡時にCY1あるいはP1と診断され、かつ主治医の判断で引き続き胃切除術を行うこととなった場合も含む。胃切除術を断念した場合には適応外とする。
- 2) 肉眼型分類や腫瘍径が上記の基準を満たさない場合で、開腹時あるいは診断的腹腔鏡時にCY1あるいは腹膜転移があると診断され、かつ主治医の判断で引き続き胃切除術を行うこととなった症例。

なお、適格基準を満たした症例はpaclitaxelの腹腔内投与と経静脈投与を比較するランダム化試験INPACT studyに登録される。そして、腹腔内投与群に割りつけられた場合限り、ここに申請する高度医療を行うこととする。INPACT studyの適格基準に基づき、被験者から研究参加に関する文書による同意を得た上で術前に一次登録がなされる。術中に腹膜転移等の術中所見と切除可能であることが確認された場合に二次登録が行われ、ランダム化割りつけがなされる。ただし、INPACT studyの最初の10例は忍容性試験の位置づけとなり、ランダム化はなされず、全例に腹腔内投与が行われる。また、INPACT studyにおいては、paclitaxelの腹腔内投与または経静脈投与は8週間行われ、その後は速やかに標準治療であるティーエスワン療法またはティーエスワンとシスプラチンの併用療法を開始することとする。INPACT studyの概要を次に示す。



なお、INPACT study の適格基準の詳細は以下に示す。

一次登録症例の適格基準

- 1) 組織診または細胞診で胃癌の確定診断が得られている。
- 2) 肉眼型分類にて 3 型、4 型胃癌と診断される。または身体所見、細胞診、CT などにより CY1 あるいは P1 が疑われる。

- 3) 肉眼的分類が 3 型の場合、内視鏡もしくは上部消化管造影所見より、腫瘍の最大径が 8cm 以上である。
注) 内視鏡・上部消化管造影いずれかで、腫瘍径が 8cm 以上と判断されていれば、厳密な計測は必要としない。
- 4) 胸部 CT、上腹部 CT および骨盤 CT にて以下のいずれも認めない。
縦隔リンパ節転移、頸部リンパ節転移、Bulky N2 (3.5. 参照)、肺転移、肝転移、胸水、骨盤腔を超える腹水、その他の遠隔転移。
- 5) 臨床的に遠隔転移がないと判断される。
- 6) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線療法の既往がない。
- 7) ECOG の Performance Status (PS) が 0 - 1 の症例。
- 8) 年齢 20 歳以上の症例。
- 9) 下記の主要臓器機能が十分保たれている症例 (1 週間以内の値)
 - ・ 白血球数 3,000/mm³ 以上
 - ・ 好中球数 1,500/mm³ 以上
 - ・ 血小板数 75,000/mm³ 以上
 - ・ AST、ALT 施設の正常値上限の 2 倍以下
 - ・ 総ビリルビン 1.5mg/dl 以下
 - ・ 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下
 - ・ 心電図 重篤な不整脈を心電図上認めない
- 10) 重篤な合併症、活動性の重複癌のない症例。
- 11) 文書による同意の得られている症例。

一次登録症例の除外規定

- 1) 重篤な合併症を有する。
 - ・ 治療を要する程度の虚血性心疾患、不整脈などの心疾患を有する (高血圧に伴う左室肥大や軽度の左室負荷、軽度の右脚ブロックなどは登録可)。
 - ・ 6 ヶ月以内に発症した、心筋梗塞の既往を有する。
 - ・ 肝硬変を合併する。
 - ・ 間質性肺炎、肺線維症の既往を有するまたは疑われる。
 - ・ 繰り返し輸血を要し、消化管新鮮出血を認める。
 - ・ コントロール困難な糖尿病を合併している。
 - ・ 臨床的に腸閉塞、もしくは重篤な亜腸閉塞と考えられる。
 - ・ その他、治療継続に重大な支障を来すと考えられる合併症を有する。
- 2) 活動性の重複がん (同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 3) 明らかな感染または急性炎症性疾患を有する。

- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 5) 妊娠中・妊娠の可能性（意思）がある、または授乳中の女性。
- 6) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 7) ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホール EL[®]含有製剤（シクロスポリン注射液等）
に対し過敏症の既往がある。
- 8) 重篤な薬剤過敏症の既往がある。
- 9) アルコール過敏症の既往がある。
- 10) 末梢神経障害を有する。
- 11) その他、担当医が本試験の規定する治療に耐えられないと判断する症例。

二次登録症例の適格基準

- 1) 原発巣切除の方針が決定している。
- 2) Paclitaxel の過敏反応テストを行った場合は、過敏反応テストにて CTC AE による Grade 2 以上の過敏反応が認められない。
- 3) 開腹時に CY1、P1 のいずれかが認められる（肉眼型分類にて大型 3 型・4 型胃癌であった場合を除く）。
- 4) ポート留置が可能である。

先進技術としての適格性

技術の名称	パクリタキセル腹腔内反復投与療法
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 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 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 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-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 10px;"> 標準的な術後補助化学療法との第 相比較試験の実施と 用量設定根拠の明確化 </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: 胃癌腹膜転移症例および腹膜転移高危険症例に対する胃切除術後の標準的な化学療法は確立していない。本申請の高度医療は、術後早期にパクリタキセルの腹腔内投与あるいは静脈内投与を行い、引き続き標準治療である全身化学療法(S-1 単独または S-1/CDDP 併用)へ移行する無作為化第 相試験である。 現時点でエビデンスのない腹腔内投与を静脈内投与との比較により検証する本試験は実施する価値があると評価する。安全性に関しては、腹腔内リザーバーによる合併症リスクが加わるため、投与コンプライアンスも含めて、詳細なモニタリングが必要である。 将来の保険収載・薬事承認に際しては、標準的な術後補助化学療法との第 相比較試験の実施および腹腔内投与量の設定根拠が求められる。次相では GCP 準拠の治験の実施が望ましい。

平成22年4月6日

「胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法
(高度医療整理番号 022)」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

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通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：胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法	
適応症：腹膜転移高リスク進行胃癌（Stage II/IIIの大型3型・4型胃癌および肉眼型を問わず腹腔内洗浄細胞診陽性の胃癌）および腹膜転移を有する進行胃癌	
内容： （先進性） 胃癌の腹膜転移を制御する目的で当該治療が本邦で臨床研究として行われた例はあり、理論的には効果が期待されるが、保険適用ではないために実地臨床では施行できない。医師主導型の臨床試験（腹腔内投与と経静脈投与のランダム化比較試験）を計画し、保険適用の申請に向けてエビデンスを得ようとしている点が先進的である。 現在腹腔内ポートの挿入のみが保健医療となっているが、実際に使用できる薬剤は胃癌治療でほとんど使用されなくなったマイトマイシンをはじめとする3剤のみであり、それらについてのエビデンスも乏しい。またポートからの反復投与についてまとめた報告は少なく、反復投与する方法論の確立も大切である。補助化学療法では反復投与後にポートの抜去が必要となるが、この抜去は保険医療の対象外である。ポートの挿入、反復投与からポートの抜去までを含めた治療体系を確立し、評価しようとする点も先進的である。 （概要） 少量の腹膜転移を有するか、腹膜転移再発のリスクが高い胃癌患者を対象とする。化学療法未施行の段階でD2郭清を伴う根治的胃切除に準じた手術を行い（ただし、胃全摘術になる場合に脾摘の省略は容認する。また、実際に腹膜転移を有する場合は姑息切除でも可とする）、同手術中に抗癌剤の腹腔内投与のためのリザーバーを挿入する。手術当日に腹腔内投与を行うほか、その2週間後から週1回のペースで3回投与して1回休む治療を2コース、すなわち総計7回の腹腔内投与を行う。抗癌剤としてはpaclitaxelを使用し、米国で卵巣癌患者に毎週1回投与する際に採用された用量により投与する。所定の回数の投与が終了した後は、原則としてリザーバーを摘出の上、標準的な全身化学療法に移行する。 （効果） 腹水を有する被験者に腹腔内投与を行うことにより、腹水中濃度として経静脈投与時の1000倍以上が得られ、かつ、1回の投与で数日間にわたり経静脈投与で得られる最高値を上回る腹水中濃度が維持されることが判明している。ゆえに、腹腔内、または腹膜表面に限局した癌細胞に対しては経静脈投与を上回る効果があることが予想されるが、これは胃癌腹膜転移モデルを用いた動物実験で証明され、また、卵巣癌においては米国における腹膜転移例を対象とした第3相比較試験で示されている。 （高度医療に係る費用） 通常 腹腔内投与時に22,100円（10,200円 paclitaxel費用を除く場合） 平均的コース7回投与 総計 22,100円×7回=154,700円 10,200円×7回=71,400円（paclitaxel費用を除く場合）	
申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2 . 高度医療評価会議における審議概要

第1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

平成22年3月31日付けで名古屋大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:腹膜転移高リスク進行胃癌(Stage II/IIIの大型3型・4型胃癌および肉眼型を問わず腹腔内洗浄細胞診陽性の胃癌)および腹膜転移を有する進行胃癌)について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

【臨床研究実施計画】

本申請では、最初の10例は認容試験と判断され、全ての10例はプロトコル治療の腹腔内投与療法が施され、プロトコル治療法(米国における卵巣癌の投与用量、60mg)の適切性(プロトコル治療の達成率、安全性等)が検討されます。試験が継続された際には、登録終了後1年目の時点で中間解析が実施されますが、中間解析の詳細な記載が必要であると判断します。

上記のコメントについて、実施計画書12.3.中間解析と試験の早期中止に以下の通り修正された。

目標症例数

当初10例の腹腔内投与療法のプロトコル治療が完了した時点にて1回目の定期モニタリングを実施し、安全上問題がないか効果安全性評価委員会にて検討を行い、腹腔内投与を4回以上行えた症例が10例中5例に満たない場合は試験中止、またはプロトコルの改正を行うものとする。その他、試験の継続に何らかの問題がある場合も同様に扱う。

中間解析は、登録終了1年目の時点でおこなう。全生存期間において、腹腔内投与群が静脈内投与群に比べ著しく劣っていないかどうか(futility)を解析する。静脈内投与群の2年生存率を35%とし、腹腔内投与群が10%以上劣る(ハザード比で1.321を超える)確率をベイズ流に事後確率として計算する。このfutilityに関するベイズ事後確率を含め、secondary endpointsのうち安全性のエンドポイント(有害事象)についての集計など中間解析結果を効果・安全性評価委員会で検討する。試験途中で重篤な有害事象発生割合が10%であることが確認された場合は、効果・安全性評価委員会の審査により、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。

3 . 高度医療評価会議での検討結果

名古屋大学医学部附属病院からの新規技術(胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法)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。その上で、上記コメントを反映した申請書を審査担当構成員に確認を行った結果、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 022)

評価委員 主担当：竹内
副担当：山口 副担当：佐藤

高度医療の名称	胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	少量の腹膜転移を有するか、腹膜転移再発のリスクが高い胃癌患者を対象とする。化学療法未施行の段階でD 2 郭清を伴う根治的胃切除に準じた手術を行い(ただし、胃全摘術になる場合に脾摘の省略は容認する。また、実際に腹膜転移を有する場合は姑息切除でも可とする)、同手術中に抗癌剤の腹腔内投与のためのリザーバーを挿入する。手術当日に腹腔内投与を行うほか、その2週間後から週1回のペースで3回投与して1回休む治療を2コース、すなわち総計7回の腹腔内投与を行う。抗癌剤としてはpaclitaxelを使用し、米国で卵巣癌患者に毎週1回投与する際に採用された用量により投与する。所定の回数投与が終了した後は、原則としてリザーバーを摘出の上、標準的な全身化学療法に移行する。

【実施体制の評価】 評価者：山口

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

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 本件が日常診療であると誤解されないように留意されたい。 ・ 予想される利益については、患者個人の利益と、それがもたらす(将来世代への)一般的な利益とは、分けて記載すべき。 ・ タキソールの一般的な副作用、また、本件で予想される副作用の種類と頻度とは記載すべき。その他、リザーバ留置に伴うリスク(計画書には2.5.2で記載あり)、ティーエスワン服用の遅れ(申請書3.3.1)も説明が必要であろう。 ・ 利益相反について、どのような利益相反があり得るか、わかりにくい。 ・ 患者相談について、「費用その他に関すること」となっていて、それ以外(「その他」に読み込むのかもしれないが)をどこに相談したらいいかわかりにくいので、この例示は削除すべきか。 		
(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。)

以上の点が改善されれば、適としてよいと判断します。

事務局より修正が依頼され、適切に修正されたので4.同意に係る手続き同意文書についても「適」とする。

【プロトコルの評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適

コメント欄：

9. 本申請では、二次登録時（術中時）に無作為化されるので、無作為化の方法の詳細な記述が必要であると判断します。腹腔内投与の手技に関して、ポート挿入法、腹腔内投与法の詳細については、事前に研修を開催し、標準化された方法の徹底化を図ることによって、医療機関のばらつきを最小に努力することは本臨床試験を実施することに対して不可欠であると判断します。

10. 本申請の評価項目は有効性として、2年生存割合、無増悪生存期間、全生存期間、安全性評価項目として有害事象発現割合になっております。プロトコル治療後に開始される、S-1または、S-1+シスプラチン併用治療は、腹膜転移巣の遺残の有無(R0/R1 vs R2)で決定されます。腹膜転移巣遺残の有無は無作為化の因子になっており、S-1、または、S-1+シスプラチン併用治療は両治療群に均等に分布すると考えられますが、有効性、安全性を評価する際には、交互作用を十分に検討する必要があると判断します。

11. 本申請では、最初の10例は認容試験と判断され、全ての10例はプロトコル治療の腹腔内投与療法が施され、プロトコル治療法（米国における卵巣癌の投与用量、60mg）の適切性（プロトコル治療の達成率、安全性等）が検討されます。試験が継続された際には、登録終了後1年目の時点で中間解析が実施されますが、中間解析の詳細な記載が必要であると判断します。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【総評】竹内

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 条件付き適 <input type="checkbox"/> 継続審議 <input type="checkbox"/> 不適		
予定症例数	60 症例	予定試験期間	2 年
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。)			
<p>コメント欄</p> <p>本申請は、卵巣がんで用法・用量が標準化されているパクリタキセルの腹腔内投与療法の予後不良な胃癌症例に対する安全性・有効性を検討するための無作為化第2相臨床試験での、プロトコル治療群です。そのため、目的を達成するためには、プロトコル治療群の用量＋後治療のS - 1＋シスプラチン併用療法の適切性を検討するために定期的なモニタリングが本試験でのカギになると判断します。</p>			

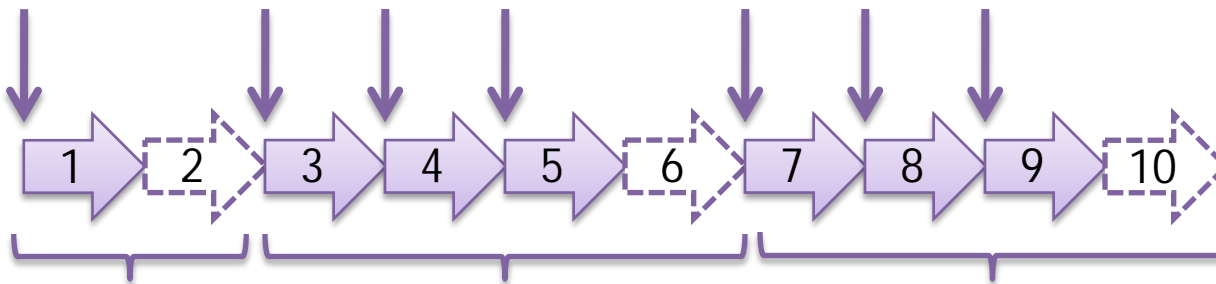
整理番号010

技術名	パクリタキセル腹腔内反復投与療法
適応症	胃切除後の進行胃がん(Stage / の肉眼型分類3型又は4型であるもの、又は腹膜転移を有するものに限る。)
高度医療に係る費用	約15万5千円(計7回投与)(注:パクリタキセルの費用は企業が負担するため、患者負担は7回投与で約7万1千円となる。)

パクリタキセル
60 mg/m² 腹腔内投与

標準療法

S - 1 単独
S - 1・シスプラチン併用



1コース目
計14日間

2コース目
計28日間

3コース目
計28日間

参考 第3項先進医療 告示番号18

技術名	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS - 1内服併用療法
適応症	腹膜播種又は進行性胃がん(腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)
高度医療に係る費用	投与1回当たり約1万8千円 (平均投与回数20回で約36万4千円)

パクリタキセル(第1日目及び第8日目)
50 mg/m² 静脈内投与
20 mg/m² 腹腔内投与



計21日間

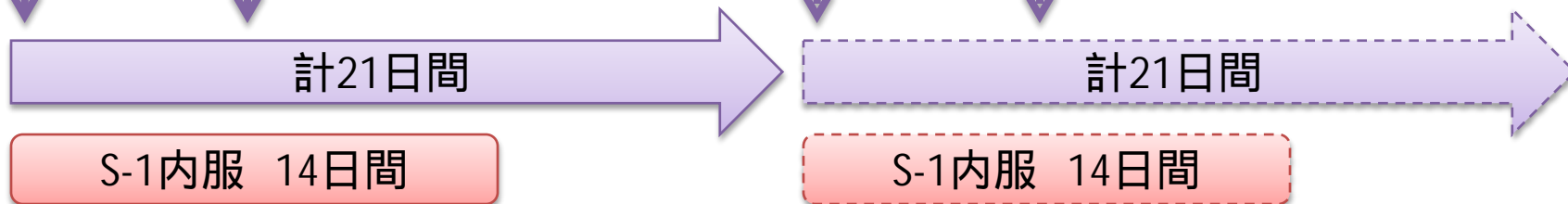
S-1内服 14日間

パクリタキセル(第1日目及び第8日目)
50 mg/m² 静脈内投与
20 mg/m² 腹腔内投与

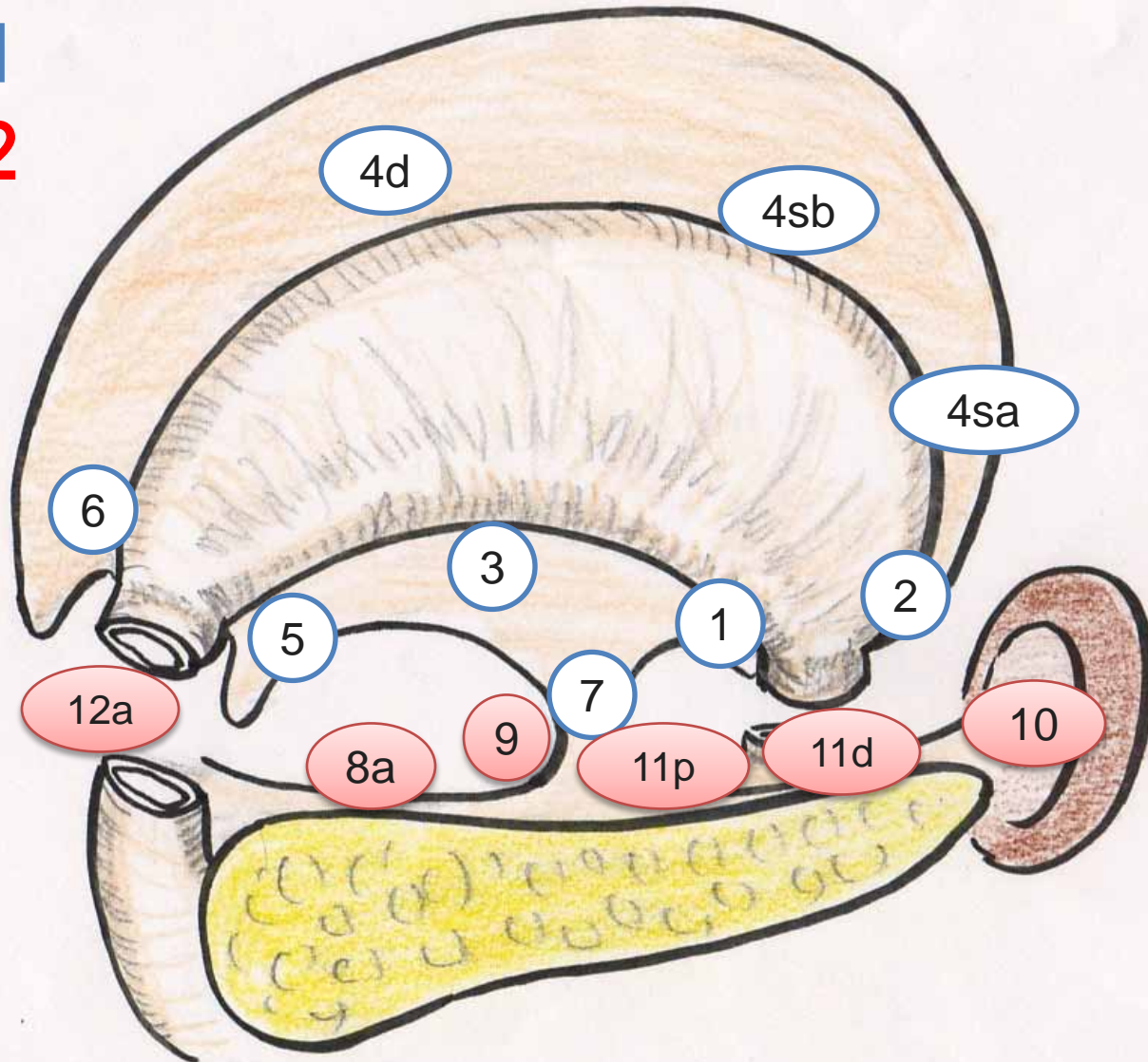
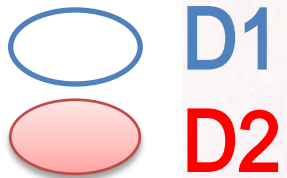


計21日間

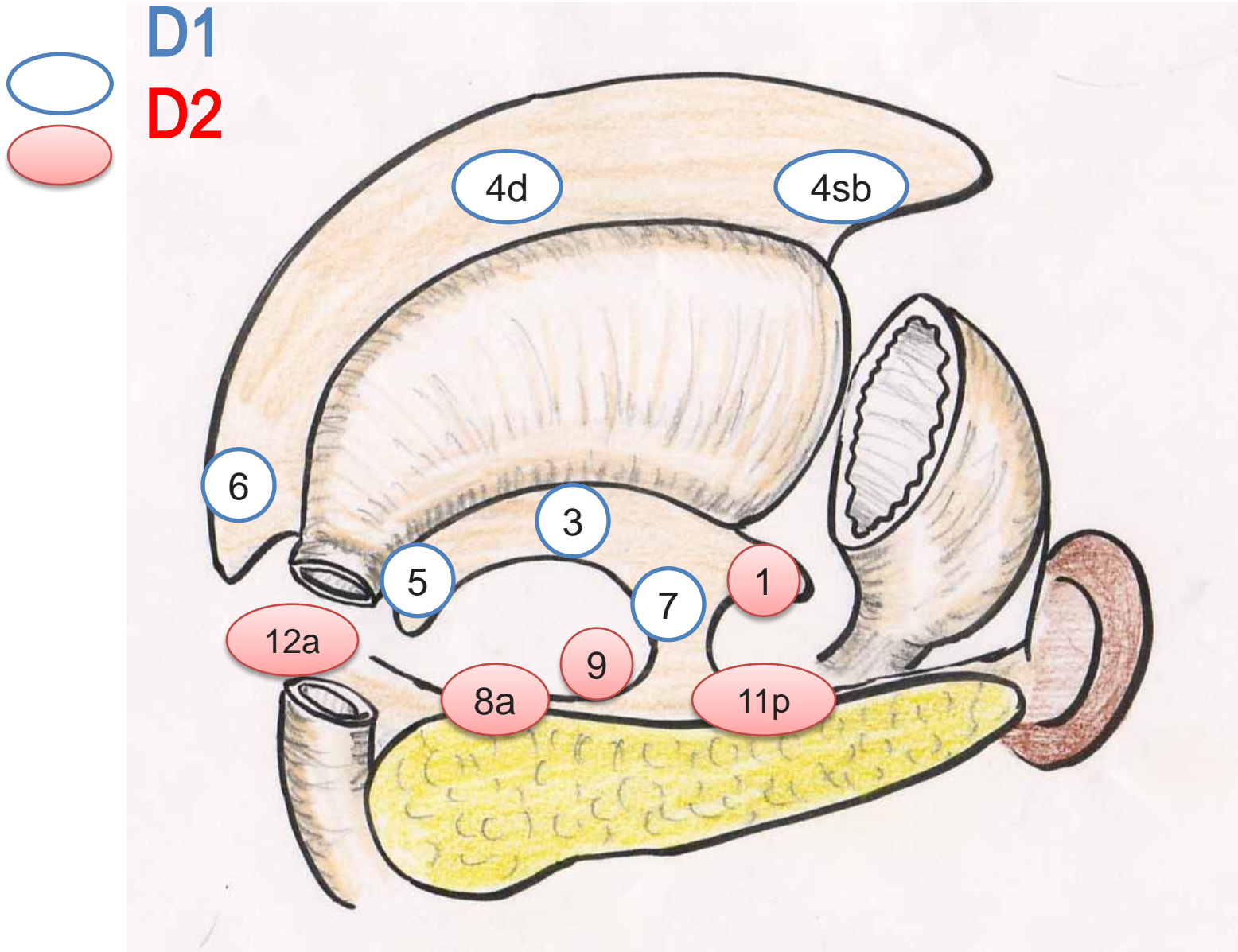
S-1内服 14日間



胃全摘術の郭清範囲

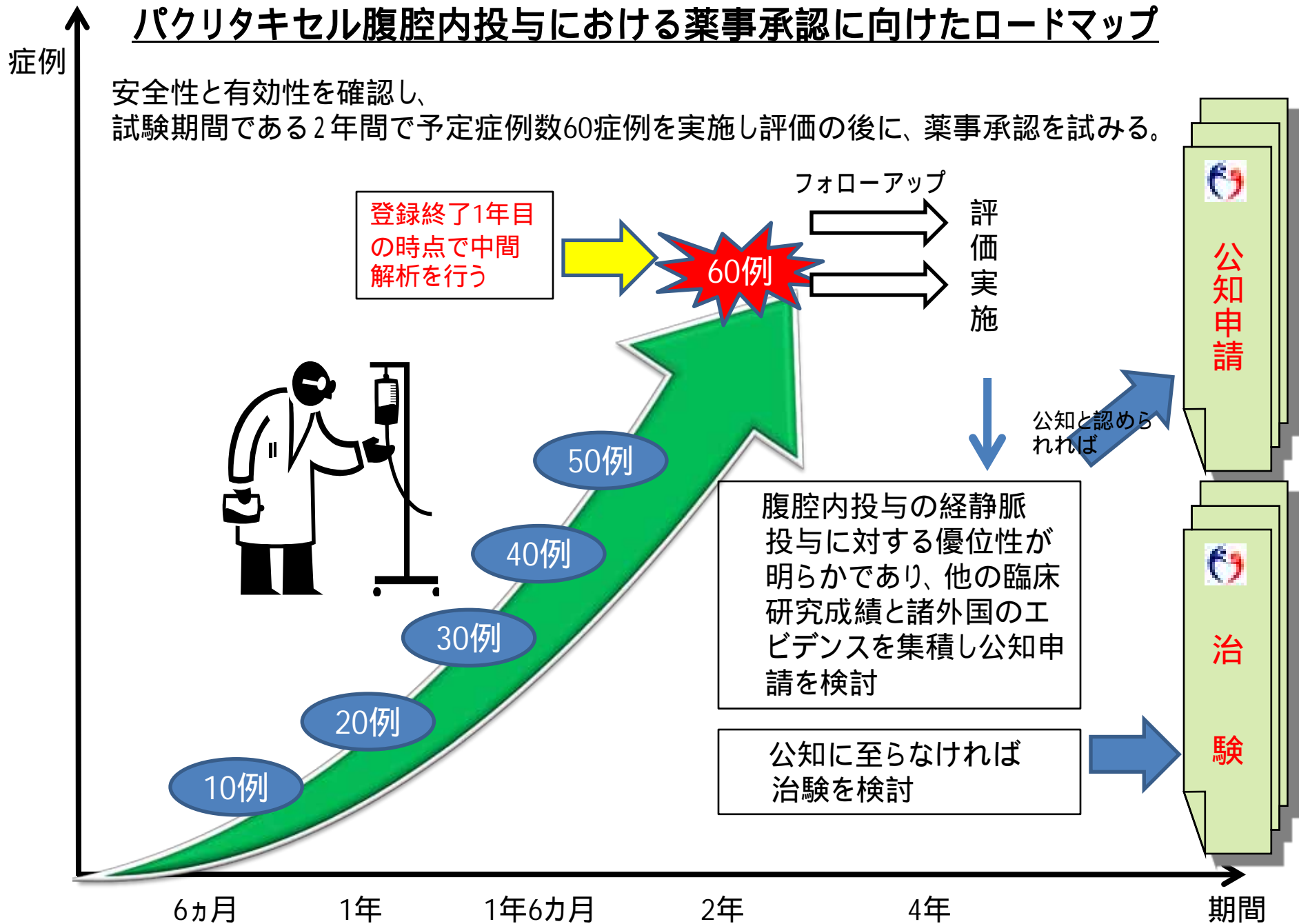


幽門側胃切除術の郭清範囲



パクリタキセル腹腔内投与における薬事承認に向けたロードマップ

安全性と有効性を確認し、試験期間である2年間で予定症例数60症例を実施し評価の後に、薬事承認を試みる。



高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 生体内吸収性高分子担体と塩基繊維芽細胞増殖因子 (bFGF) による血管新生療法

適応症： 慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病(他の治療法による改善が困難なものに限る。)(詳細は別添参照)

内容：

(先進性)

近年、糖尿病患者や高齢者の増加に伴い動脈硬化を原因とする下肢の閉塞性動脈硬化症は増加しており、血行改善薬等の内科的治療や下肢の血管拡張術・血栓除去術、動脈血栓除去術、血管移植術、バイパス移植術等の外科的治療はその治療に大きく貢献している。しかしながら、閉塞性動脈硬化症やバージャー病のために下肢切断を余儀なくされる患者も多く、現存の治療法が十分であるとは言い難い。

近年、新たな治療法として、虚血部周辺組織からの血管新生及び側副血行の発達を促し虚血組織の血流を確保するという血管新生療法が注目されている。この治療法には主として血管新生タンパクを投与する「タンパク治療」、血管新生タンパクを発現する遺伝子を投与する「遺伝子治療」、血管新生を促す細胞を移植する「細胞移植治療」があるが、「タンパク治療」は血管新生タンパクを全身へ大量・反復投与を必要とすることによる副作用、「遺伝子治療」には安全性に対する懸念や遺伝情報の発現コントロールが十分ではないという問題、「細胞移植治療」には移植細胞採取の侵襲性、手技的煩雑さ、倫理問題、高額な費用等の問題が存在していることから新たな方策の開発が求められている。

そこで本治療は「タンパク治療」の問題点であった全身への大量反復投与による副作用を解決すべく、ドラッグデリバリーシステムである生体吸収材料(ゼラチンハイドロゲル)を開発し、血管新生タンパクを十分かつ必要期間及び必要部位に作用させることを可能とした。このゼラチンハイドロゲルは血管新生タンパクの生理活性を保ったままで固定化包含できること、また血管新生タンパクを含んだゼラチンハイドロゲルが生体内で分解される期間を調整できることから、1回の局所投与にて、必要部位における血管新生タンパクの濃度維持が可能である。また、「遺伝子治療」や「細胞移植治療」と比較し、患者投与までの手技が非常に簡便であり低コストであることも特徴である。

(概要)

トラフェルミン(塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF¹))を生理食塩水で溶解し、濾過滅菌後にゼラチンハイドロゲルに浸潤させ、注射剤を用時調整する。

腰椎麻酔下に、この塩基繊維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲル 1ml ずつを虚血下肢の腓腹筋に 40 箇所(計 40ml、bFGF として計 200 µg)注射する。

¹ basic fibroblast growth factor

(効果)

従来下肢切断を選択せざるを得なかった重症下肢虚血患者の QOL の改善される。

申請医療機関における 7 例の先行試験では、潰瘍を有した 6 例中 3 例で潰瘍の消失、1 例で縮小を認め、また疼痛の軽減も認めた。さらに重篤な有害事象は認めなかった。

(高度医療に係る費用)

約 110 万 9 千円

(注：医療機関が研究費にて約 99 万 4 千円を負担するため、患者負担は約 11 万 5 千円となる。)

【別添】

「生体内吸収性高分子担体と塩基繊維芽細胞増殖因子（bFGF）による血管新生療法」の適応症（申請書類より抜粋）

適格基準

- 1) 下肢末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病）と診断されている。（「4.1 下肢末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病）の定義」参照）
- 2) 対象側について、以下すべてを満たす下肢末梢性血管疾患である。
 - 下肢虚血による潰瘍、限局性の壊疽、安静時疼痛のいずれかの症状がある。
 - Rutherford 慢性虚血肢臨床分類の 4 群～5 群と判定される。
 - 骨・腱の露出した深部潰瘍または広範な壊疽いずれも認めない。（「4.2 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類」参照）
- 3) あらゆる内科的治療（血管拡張剤、抗血小板剤、経皮的血管形成術）または外科的治療（バイパス血行再建術等）を施行した後も、臨床症状の改善が得られない患者である。
- 4) 治療開始 4 週間以内に下肢大切断（足関節以上）を受ける可能性がないと判断される。
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満である。
- 6) 骨髄、肝機能が保持されている。（登録前 4 週間以内の最新の検査）

ヘモグロビン量	10.0 g/dL
血小板数	7.0 万/ μ L
AST (GOT)	100 IU/L
ALT (GPT)	100 IU/L
- 7) 試験参加について、患者本人から文書による同意が得られている。

除外基準

- 1) 下肢血行再建術（外科的バイパス術、PTA）後 3 か月以内である。
- 2) 冠動脈バイパス術または経皮的冠動脈形成術（PCI）施行後 3 か月以内である。
- 3) 以下の薬剤を投与中で、症状悪化の可能性のために中止することが困難である。
 - アルプロスタジル（リプル®、パルクス® 等）
 - アルプロスタジルアルファデクス（プロスタンディン® 等）
 - アルガトロバン（ノバスタン®、スロンノン® 等）

ただし、試験治療開始（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与）1 週間前から、本試験の観察期間（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与後 24 週まで）終了まで中止可能と判断できる場合は登録可とする。

- 4) 以下のいずれかの合併症を有する。
 - コントロール不良な虚血性心疾患・心不全・不整脈
 - 臨床的に問題となる感染症（蜂窩織炎・骨髄炎を含む）
 - コントロール不良の糖尿病患者（HbA1c > 10%）
 - 余命が 1 年以内と考えられる合併症
- 5) 以下のいずれかの既往を有する。

- 過去 6 か月以内に発症した心筋梗塞・脳梗塞・脳出血・一過性脳虚血発作
 - 重度の薬剤アレルギー
 - 過去 1 年以内に治療を要するアルコール依存または薬物依存を認めた
- 6) 現在、慢性腎不全により維持透析中である。
- 7) 糖尿病性網膜症（増殖前糖尿病性網膜症または増殖糖尿病網膜症）で治療中である。
ただし、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与までに糖尿病性網膜症の治療が終了予定の患者については、眼科医が本試験の参加に問題がないと判断した場合は、登録可とする。
- 8) ゼラチンハイドロゲル細粒の皮内反応が陽性である。
- 9) 過去、以下の臨床試験・治験に参加している。
- bFGF に関する試験
 - 遺伝子治療に関する試験
- 10) 活動性の悪性腫瘍（無病期間が 3 年以内の悪性腫瘍）を有する。
ただし、carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌は活動性の悪性腫瘍に含めない。
悪性腫瘍による難治性潰瘍の可能性のある患者については、事前に生検等により投与部位に悪性腫瘍のないことを確認すること。
- 11) 喫煙者である、または禁煙期間が 1 か月未満である。
- 12) 妊娠中または妊娠の可能性のある女性。妊娠を希望している女性。授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
- 13) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。
- なお、被験者が候補から選定になるまでの方法の詳細は、試験計画書に記載。

先進技術としての適格性

技術の名称	生体内吸収性高分子担体と塩基繊維芽細胞増殖因子(bFGF)による血管新生療法
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 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 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。 [有効であれば保険収載を検討できるが、現時点での判断はできない。] <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: エンドポイントとしてTcO ₂ が用いられているが、患者のQOLをより反映する指標も必要と考えられる。

平成22年4月13日

「下肢末梢性血管疾患に対する、生体内吸収性高分子担体と塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)を用いた血管新生療法 (高度医療整理番号 023)」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

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通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：下肢末梢性血管疾患に対する、生体内吸収性高分子担体と塩基線維芽細胞増殖因子 (bFGF)を用いた血管新生療法	
適応症：慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病、糖尿病性下肢壊疽	
内容： (先進性)下肢切断に至る可能性の高い下肢末梢性血管疾患に対する血管新生療法には、血管新生因子の遺伝子を利用する「遺伝子治療」ならびに、血管新生を促す細胞を移植する「細胞移植治療」があるが、遺伝子治療は安全性に対する懸念が存在し、かつ遺伝情報の発現コントロールが十分ではない。また細胞移植治療は、移植細胞採取の侵襲・手技的煩雑さ・免疫反応・倫理問題・コストなど多くが解決されていない。当研究の先進性は遺伝材料や移植細胞を用いず、かつ血管新生因子を十分かつ必要期間・必要部位に作用させるドラッグデリバリーシステムである「ゼラチンハイドロゲル」を開発し、より安全かつ有効な新規血管再生術を行うことにある。ゼラチンハイドロゲルは生体吸収性であり基材が生体内に残ることはない。またゼラチンハイドロゲルは、増殖因子の放出期間や濃度を維持でき、シート状・ディスク状・粒子状などの成形が可能で応用範囲が広く、さらに様々な増殖因子を組み合わせた投与が可能である。さらに遺伝子治療・細胞移植治療に比べて投与手技が非常に簡便で低コストである点が画期的である。 (概要)京都大学医学部附属病院にて、閉塞性動脈硬化症またはバージャー病による重症下肢虚血患者10名に対して、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲル200 µgを腰椎麻酔下に虚血下肢に40箇所筋肉内投与を行い、4週および24週後に安全性および下肢血流改善・救肢状況の評価を行う。7例の先行試験では、難治性潰瘍の治癒や疼痛の消失を認め、重篤な有害事象は認めなかった。 (効果)本新規の血管再生術の有効性が確認されれば、従来下肢切断を選択せざるを得なかった重症下肢虚血患者の多くが救済され、患者QOLが格段に改善され、労働生産性の向上にも繋がり、医療に対する波及効果は大きい。 (先進医療に係る費用) 1,135,000円 (但し一部を研究費にて993,000円を負担するため、患者負担については142,000円)	
申請医療機関	京都大学医学部附属病院
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

第1回審議

開催日時：平成22年3月26日(金) 16:30~18:30
(第15回 高度医療評価会議)

議事概要

平成22年3月19日付で京都大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患：慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病、糖尿病性下肢壊疽)について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

【臨床研究実施計画】

既に第 - 相臨床試験が行われて有効性、安全性が示唆されている。今回は更に客観的に評価を行おうとするものであり、実施体制には問題はない。

臨床研究であること、この方法の(予想される)効果および副作用、この方法以外の治療法、補償内容、など、きちんと説明されている。また、補償内容も適切である。さらに、患者相談の対応についても、CRCが上げられており、適切である

研究計画は全般に適切に記載されている。実施体制やモニタリング体制についても、適切に整備されている。患者負担に関して、申請書と研究計画書の記載に齟齬があるため、訂正すること(申請書では、高度医療にかかる費用を患者負担と記載されているが、研究計画書及びIC文書には、研究費で負担と記載されている)。

事務局の指摘により、上記の齟齬は申請者により適切な形に修正された。

3 . 高度医療評価会議での検討結果

京都大学医学部附属病院からの新規技術(下肢末梢性血管疾患に対する、生体内吸収性高分子担体と塩基線維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いた血管新生療法)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 023)

評価委員 主担当：山本 _____
副担当：金子 _____ 副担当：佐藤 _____

高度医療の名称	下肢末梢性血管疾患に対する、生体内吸収性高分子担体と塩基線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を用いた血管新生療法
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	京都大学医学部附属病院にて、閉塞性動脈硬化症またはバージャー病による重症下肢虚血患者 10 名に対して、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 徐放化ゼラチンハイドロゲル 200 µg を腰椎麻酔下に虚血下肢に 40 箇所筋肉内投与を行い、4 週および 24 週後に安全性および下肢血流改善・救肢状況の評価を行う。

【実施体制の評価】 評価者：金子

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 既に第 - 相臨床試験が行われて有効性、安全性が示唆されている。今回は更に客観的に評価を行おうとするものであり、実施体制には問題はない。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 臨床研究であること、この方法の(予想される)効果および副作用、この方法以外の治療法、補償内容、など、きちんと説明されている。また、補償内容も適切である。さらに、患者相談の対応についても、CRC が上げられており、適切である。		
(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。)		

【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	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適

10 . 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
11 . モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" 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"/>	・ 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"/>	・ 不適
14 . 患者負担の内容	<input checked="" 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"/>	・ 不適
16 . 個人情報保護の方法	<input checked="" 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。) 研究計画は全般に適切に記載されている。実施体制やモニタリング体制についても、適切に整備されている。患者負担に関して、申請書と研究計画書の記載に齟齬があるため、訂正すること(申請書では、高度医療にかかる費用を患者負担と記載されているが、研究計画書及びIC文書には、研究費で負担と記載されている)。 事務局の指摘により、上記の齟齬は申請者により適切な形に修正された。		
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。)		

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/>	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	10例	予定試験期間	登録期間 2年 試験期間 6ヶ月	
実施条件 : (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)				
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)				

ゼラチンハイドロゲルの製造から患者への投与までの流れ

薬剤部

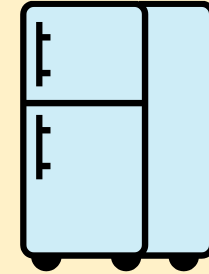
無菌特殊製剤室(治験薬GMP施設)



ゼラチンハイドロゲルを製造



凍結乾燥後バイアルに充填



冷蔵庫にて治験薬と同等
に保管管理
5 ± 3



手術室



1時間前に生理食塩水に溶解した
b-FGFを加えゼラチンハイドロゲルを
膨潤させる



患者の搬入



1mLずつ40か所に投与

bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルによる血管新生療法

難治性潰瘍の治癒

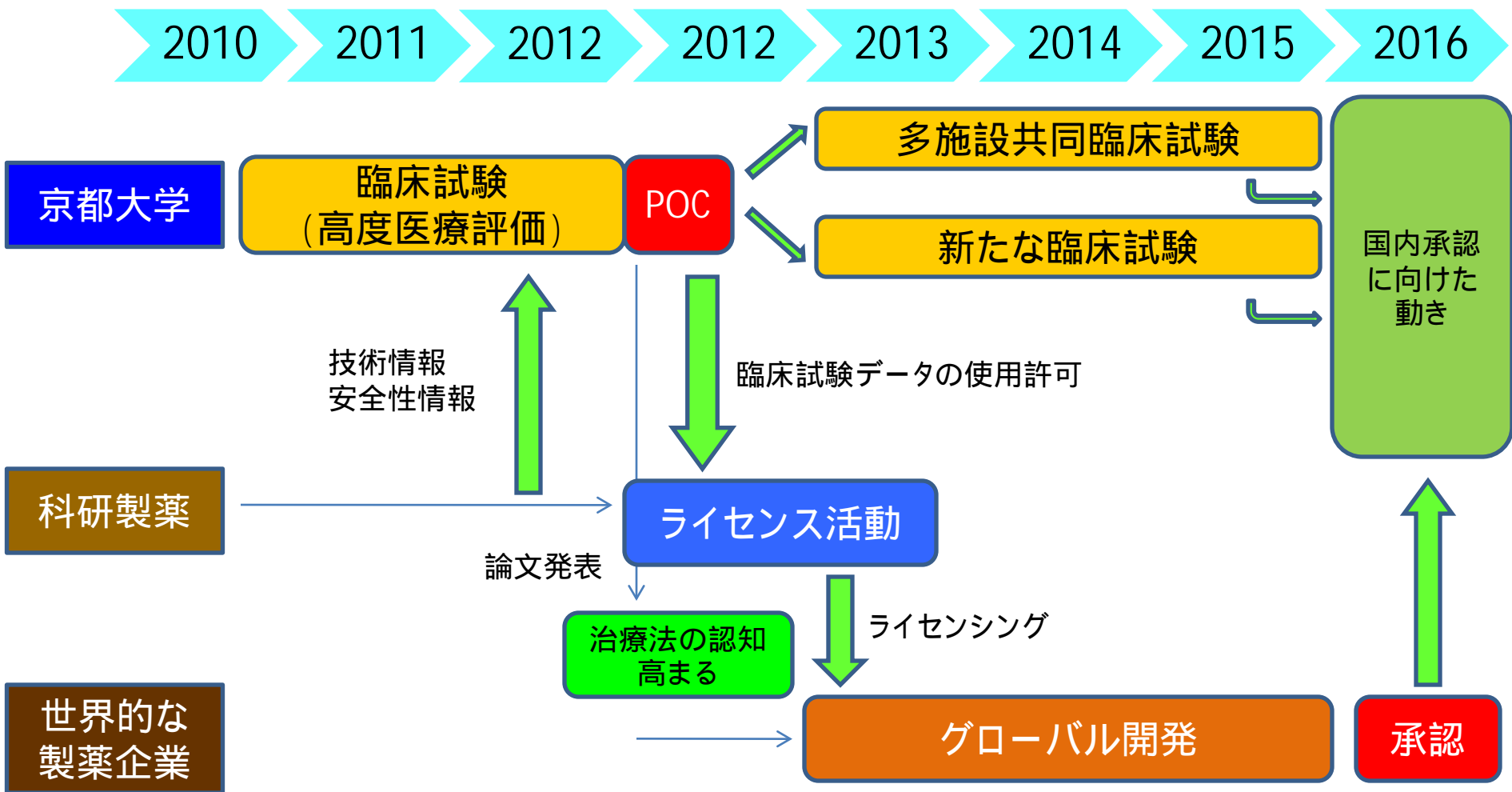


Pretreatment

4 weeks

12 weeks

b-FGFゼラチンハイドロゲル開発ロードマップ



高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 経胎盤的抗不整脈薬投与療法

適応症： 胎児頻脈性不整脈(持続して胎児心拍数 180bpm 以上となる心房粗動又は上室性頻拍に限る。)(詳細は別添参照)

内容：

(先進性)

胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約 0.1%に認め、その多くは上室性頻脈又は心房粗動である。胎児頻脈性不整脈による胎児の予後は、自然軽快する場合もあれば心不全、胎児水腫、胎児死亡に至る場合もあり様々である。このうち、胎児水腫は30～40%に発症し、特に頻脈が12時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高いといわれている。胎児水腫に進行した場合は早期娩出等の対応をすることとなるが、その場合でも胎児死亡率は35%と高率である。

従来から、こうした胎児頻脈性不整脈に対しては、母体に対し抗不整脈薬を投与することで治療を行ってきたが、近年になりエビデンスが徐々に構築されてきている。具体的には、胎児水腫非合併例に対しては80%以上で洞調律への変更を認め、胎児水腫合併例であっても有効である報告が多いこと、また、平成20年に取りまとめられた本邦における経胎盤的抗不整脈薬投与に関する全国調査では、全41例のうち、37例で頻脈の改善を認め、また胎児水腫発症の11例においても9例で改善を示していたことなどである。だが、報告により薬剤の使用量や使用量が異なっていること等から、十分な実施体制の下で安全性・有効性を評価していくことはエビデンスを構築する上で重要である。

本高度医療は、母体を介し経胎盤的に胎児へ抗不整脈が移行することを機序とした、胎児頻脈性不整脈を治療するほぼ唯一の治療法であり、早期のエビデンスを構築を目指すものである。

(概要)

本治療は入院、24時間の安全性管理のもとで行われる。

まず、胎児心エコーにて、上室性頻脈、心房粗動等の頻脈性不整脈の分類を行う。各胎児診断と胎児水腫の有無により、抗不整脈薬であるジゴキシン、ソタロール、フレカイニド又はその組み合わせの中から使用薬剤及び投与量を選択する。胎児心拍モニタリング下で、母体に対し経口又は経静脈的に抗不整脈薬を投与し、胎盤を介した胎児への効果を期待する。

(効果)

母体を介し経胎盤的に胎児へ抗不整脈薬が移行することで、胎児頻脈性不整脈の消失、早期娩出の減少及び胎児死亡率の低下等が期待される。

(高度医療に係る費用)

本高度医療に係る費用は、母体を介して胎児に投与される抗不整脈薬と薬物血中濃度測定のコストになる。

約7万3千円～約9万2千円

(対象疾患、薬剤投与量により患者負担は異なる。)

【別添】

「経胎盤的抗不整脈薬投与療法」の適応症（申請書類より抜粋）

適格基準

- 1) 胎児心拍 180bpm 以上が持続するもののうち、以下と診断されるもの
心房粗動 (atrial flutter AFL)
上室性頻拍 (supraventricular tachycardia SVT)
(洞性頻脈や上室性期外収縮 (PAC)、心室性期外収縮 (PVC) は除く)
- 2) 妊娠 22 週以降 37 週未満
- 3) 単胎
- 4) 試験参加について、患者本人 (母体) から文書で同意が得られている。

除外規準

- 1) 母体が精神病または、精神症状を合併しており本治療への理解が困難である。
- 2) 母体に対する抗不整脈薬投与が禁忌 (アレルギー等) である。
- 3) 母体に重篤な合併症があり本治療への協力が不可能である。または他に優先すべき治療がある。
- 4) それ以外に主治医が不適格と判断した症例 (生命を脅かす重篤な合併奇形など)。

先進技術としての適格性

技術の名称	経胎盤的抗不整脈薬投与療法
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 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。 コメント: 比較できる保険医療技術は無い。 <input 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 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-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">母体に対する安全性の検討は必要。</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: 稀少ではあるが、致死率が高い疾患に対する治療法であり、予後の改善が期待出来る。 胎児を対象とする薬物の治療法であるところから、先進性が高く、一方胎児に対する初めての薬物療法であるところから、特に母体の安全性には十分留意が必要。

平成22年4月26日

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与（高度医療整理番号017）」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

国立循環器病研究センターから申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通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：胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与
適応症：胎児頻脈性不整脈 なお胎児頻脈性不整脈とは胎児心拍180bpm以上が持続するもので、洞性頻脈を除いたものと定義する。具体的には40分間の胎児心拍数モニタリングや、30分間の胎児エコーにて50%以上に180bpm以上の頻脈が持続する状態と定義し、具体的には 心房粗動（AFL） 上室性頻拍（SVT）とする。
内容： （先進性） 胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約0.1%に認める。多くはSVT AFLであり、予後は自然軽快から心不全、胎児水腫、胎児死亡に至るまで様々である。胎児水腫は30-40%に発症し、その死亡率35%である。特に頻脈が12時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高いといわれる。従来、こうした胎児頻脈性不整脈に対して、母体に対する抗不整脈薬投与を行なう事でこれをコントロールするという治療が古くより行なわれてきた。近年、こうした症例に対する報告が散見され、徐々にエビデンスが構築されつつある。治療のメカニズムは母体を介した胎児への経胎盤的抗不整脈薬投与であり、母体の不整脈治療とは切り離された、胎児自体への薬物治療であることが明白となった。更に、胎児水腫非合併例には80%以上で洞調律への変更を認め、胎児水腫合併例であっても有効である報告が多い。昨年度施行された、本邦における初の胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する全国調査では、41例の治療例のうち、37例が頻脈の改善を示している(参考文献(3))。また、胎児水腫11例においても9例改善を示した。つまり、本治療は、胎児頻脈性不整脈患者を治療するほぼ唯一の方法でかつ有効性も確認されているが、同時に、胎児を対象とする特殊性より、現時点では、適応される医療制度が存在せず、さらに高度の専門性を要する施設でのみ可能な先進的医療であると言える。 （概要） 胎児の重症頻性不整脈（上室性頻脈（shortVA type, longVA type）、心房粗動）に対し経胎盤的抗不整脈薬投与を行なう。治療は入院、24時間の安全性管理のもと行なわれ、母体に対し経口または、静脈投与により抗不整脈薬を投与し、胎盤を介した胎児への効果を期待する。使用薬剤は、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニド、またはその組み合わせで行なわれ、各胎児診断と、胎児水腫の有無によってその薬剤を選択する。 （効果） 本高度医療の主要有効性評価項目は胎児頻脈性不整脈の消失率である。なお、胎児頻脈性不整脈の消失とは洞調律への変更、あるいは、胎児平均心拍数180bpm以下、とする。さらに、副次有効性評価項目としては、胎児頻脈に起因すると考えられる子宮内胎児死亡、流早産率、胎児頻脈に起因すると考えられる帝王切開率、治療開始前後の心拍数、水腫の改善、新生児不整脈、新生児中枢神経合併症、1ヶ月時の児生存、1ヶ月時の不整脈、1歳半時点での発達、発育、3歳時点での発達、発育とする。これらの、評価項目の詳細についても、研究計画書に記載された。 （高度医療に係る費用） 当該治療に必要な経費として、母体を介して胎児に投与される抗不整脈薬の金額と、血中濃度測定料金（ジゴキシンのみ）によって決定される。他、費用（人件費、設備費等）は発生しない。各患者が使用すると考えられる薬剤量の平均を当先進医療の患者負担とした。医療機関の負担分は発生しない。従って、患者負担となる金額の詳細については以下の通りである。各金額は以下の通りである ジゴキシン注 2,638円 ジゴキシン・ジゴキシン錠 6,049円 ソタロール錠 23,924円 タンボコール錠 26,751円

申請医療機関	国立循環器病研究センター
協力医療機関	大阪府立母子保健総合医療センター 久留米大学病院

2. 高度医療評価会議における審議概要

第1回審議

開催日時：平成21年12月9日(水) 10:30～12:30

(第12回 高度医療評価会議)

議事概要

国立循環器病研究センターから申請のあった新規高度医療技術(対象疾患：胎児頻脈性不整脈。なお胎児頻脈性不整脈とは胎児心拍180bpm以上が持続するもので、洞性頻脈を除いたものと定義する。)について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」として了承し、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。

3. 本会議および会議終了後におけるコメント

1. 「実施責任医師等の体制」使用経験のある施設との連携体制、小児循環器医を実施者に加える事(村上構成員)
2. 「医療技術の有用性等」ジゴキシンの早期適応拡大について、ジゴキシ単独、ソタロール単独の臨床試験を先行させる事について(村上構成員)
3. 「患者同意説明文書」の上室性頻拍 心房粗動などの用語をわかりやすく変更(田島構成員)
4. 「患者同意説明文書」スケジュール表にある縦軸、横軸をわかりやすく記載(田島構成員)
5. 「患者同意説明文書の」別紙を本文にくみこむ(田島構成員)
6. 「患者同意説明文書の」保険適応 保険適用等の記載を修正する(田島構成員)
7. 「予期される安全性情報について」禁忌薬剤について(会議内：補償について、母体の副作用モニタリングについて)(竹内構成員)
8. 「治療計画の内容」各治療域 症例数設定(竹内構成員)
9. ソタロール、フレカイニドの使用上に注意点として、「使用中に胎児が死亡したという報告がある」という記載がある事に対し、両薬剤を使用中にどのような安全対策を施すのかを研究計画書に具体的かつ明確に記載する必要があると考えます。(村上構成員)
10. 本試験計画(適格規準)に従うと、ジゴキシ単独無効例において、ソタロールあるいはフレカイニドを投与する時期が正期産である妊娠37週以降となる症例が生じることになります。適格規準あるいは除外規準の見直しが必要であると考えます。(村上構成員)

4. 指摘事項を踏まえた申請書の変更内容

別紙、回答文書及び新旧対照表参照。

5 . 高度医療評価会議での検討結果

国立循環器病研究センターからの新規技術(胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与)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 017)

評価委員 主担当：竹内
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：加藤

高度医療の名称	胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与
申請医療機関の名称	国立循環器病センター
医療技術の概要	重症で胎児水腫への進行が考えられる胎児頻脈性不整脈に対し、母体に抗不整脈剤を投与することで、母体、胎児とも嚴重にモニタリングしつつ、経胎盤的に胎児の不整脈をコントロールする方法。

【実施体制の評価】 評価者：村上

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

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

「実施責任医師等の体制」について

実施責任医師等はフレカイニドの使用経験がない。Long-VA SVT に対するソタロールの使用経験も1例のみである。

使用経験の薬剤に限るとともに、経験を有する医療機関との連携体制が必要である。

また、小児循環器科医を体制に加える必要あり。

「医療技術の有用性等」について

胎児頻脈性不整脈に対するジゴキシンの経母体投与は通常、第一選択薬として使用され、多くの症例が蓄積されている。安全性については、使用実績からみて問題ないと考える。有効性に関するエビデンスも揃いつつある。特に胎児水腫でない症例についての有効性は十分確保できると考える。

フレカイニド、ソタロールについては、ジゴキシンの治療不応例の第二選択薬として使用され、臨床効果が認められた症例の報告も多い。しかし、使用方法、使用量が報告によって異なったり、催不整脈作用によると思われる胎内死亡の報告があったりして、評価は未だ定まっていない。

一方で、妊娠週数の関係で胎内での治療が優先され、かつジゴキシンの臨床効果が得られない場合には、他の抗不整脈薬の臨床効果に期待せざるをえないのが現状である。そこで薬剤ごとに症例を選び、十分な実施体制のもと、安全性・有効性を評価し、早期適応拡大につなげることは大切であると考えます。

以上から、高度医療として臨床試験を実施するのであれば、早期適応拡大の観点から、第一選択薬としてのジゴキシンの単独（胎児水腫合併及び Long-VA SVT を除く）、ソタロール単独（Long-VA SVT を対象）の安全性、有効性を評価するための臨床試験を優先するのがよい。ただし、ソタロールについては、未だ評

<p>価が定まっていない状況であることから、まず本邦での使用経験について1症例ごとの十分な検討を早急に求める。</p>
<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。) 上記「不適」項目について、コメントに沿って研究計画書が修正されるのであれば「適」とする</p>

【実施体制の評価】 評価者：加藤

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 経胎盤による薬剤投与であり胎児治療としては侵襲が低く、また今までの報告から治療の有効性が高いと推測される。 頻脈性不整脈は継続すると、胎児心不全、胎児水腫、胎児死亡に至ります。 胎児水腫の発症は約40%といわれており、胎児水腫が発症した場合、胎児治療をしない場合は早期娩出となり、その場合の死亡率は35%といわれております。 胎児治療による奏効率は80-90%といわれており、この治療により死亡率は80-90%軽減できると考えられています。しかし、現在それぞれの施設がそれぞれのプロトコルで少数例に行っているため、治療成績が出せず、治療法として確立できていません。 今回の申請はこの問題を解決する意味できわめて重要です。 可能であれば、治療しないコントロールをおくランダム化比較試験が望ましいですが、治療する有益性については専門家の一致した意見があり、また今までの後方視的研究結果から、治療しないコントロールをおくランダム化比較試験は倫理的に許されないと考えます。 薬剤を用いた胎児治療であり、胎児のみならず母体に対する副作用には十分留意して施行することを望みます。</p>		
<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。)</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 本高度医療の対象となる胎児頻脈の分類に関する説明が不十分。 説明文書を本文と別紙に分けているが、その必要は無く、却って別紙を付け忘れる可能性もあって不適切。 (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。)</p>		
<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。) 【治療方法】の項目にある、上室性頻拍の2種類及び心房粗動のそれぞれについて、一般人にも分かり易く説明すること。 【スケジュール表】の項目にある、2つのスケジュール表の縦軸と横軸が、そ</p>		

それぞれ評価項目と評価時期を表したものであることを、表内に明記する。
別紙「高度医療制度とは」を本文に組み込む。
「医療保険が適応されない」「保険適応外」「高度医療適応分」といった用語があるが、これらは「適用」が正しいのではないかと。

【プロトコルの評価】 評価者： 竹内

6 . 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7 . 予測される安全性情報	適	・ 不適
8 . 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9 . 治療計画の内容	適	・ 不適
10 . 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11 . モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12 . 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13 . 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14 . 患者負担の内容	適	・ 不適
15 . 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適	・ 不適
16 . 個人情報保護の方法	適	・ 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

7 . 予期される安全性情報について：提出された書類、医薬品インタビューフォームによれば、タンボコール錠は妊婦または妊娠している可能性のある婦人には禁忌となっており、胎児頻脈性不整脈治療と母体への安全性の是非については、高度医療評価会議の意見を仰ぎたい。

9 . 治療計画の内容：ジゴキシン、ソタロール、タンボコールの3剤とも現時点においては、海外でも適応外使用となっており、これら3剤の胎児頻脈性不整脈治療に対する治療方法は、国内外で確立はされていない。本申請では、胎児水腫の有無に関して、short VA SVT, long SVT, AFLの疾患分類について、1PstP lineにおけるジゴキシン、ソタロール単剤、併用療法が定義されており、適応される用法・用量が妥当か否かを判断するために、各6治療域（胎児水腫の有無x3疾患分類）において、3例+3例で判断しながら、1PstP lineの治療方法確立のためのエビデンスを構築することが適切であると判断します。2PndP line治療方法は、薬剤の増量、レジメンの変更、(7.でのタンボコール使用も含めて)は各参加施設の判断によるとされていますので、何らかの基準を設け、2PndP line治療確立のエビデンスを構築することが重要であると判断します。または、1PstP line治療のエビデンス構築に焦点をあて、2PndP line治療へのデータを収集し、新たな高度医療申請へのデータ構築かを、申請されたプロトコルに明記すべきであると判断します。症例数設定に関しては、仮説検定に重点をおくのか、不整脈改善率の推定に重点を置くのかを検討すること。

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「不適」となった項目が、コメントにそってプロトコルに反映されていれば「適」とする。

【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	50 症例	予定試験期間	承認日より 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。) 実施体制の評価、倫理体制の評価、プロトコールの評価で、「不適」とされた項目について、各コメントを考慮に入れ、「適」とすれば、総評としても「適」とする。			
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。)			

胎児不整脈治療

胎児心拍数↑



胎児仮死へ

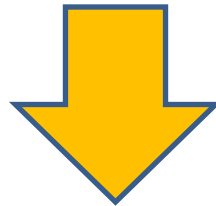
→ そうなる前に...

抗不整脈剤(母体)

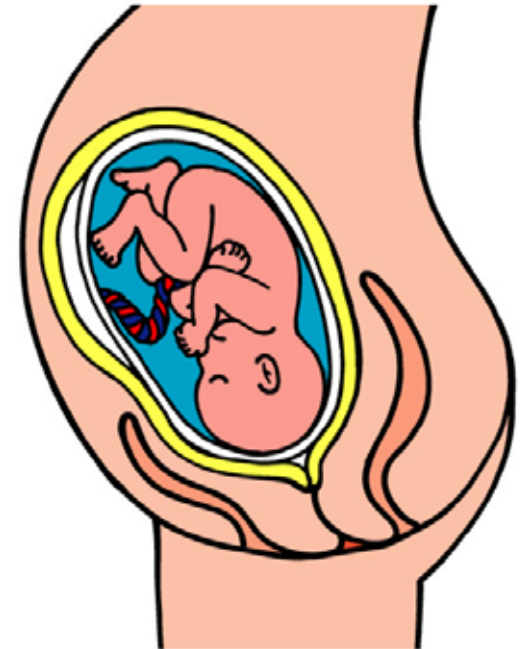


経胎盤的に胎児へ
心拍数↓

胎児を対象としての
開発はされていない



新しい医療技術であり、
すべて適応外になる。
治験困難(リスクが高い)
禁忌薬も含まれる。



薬事申請に向けてのロードマップ(ジゴキシン, ソタロール)

平成19-21年

平成21-22年

平成22-27年

平成27-30年

平成30-

厚生労働省科学研究費
「科学的根拠に基づく胎児治療に関する臨床研究」
(主任:左合治彦(H19-21))

全国調査
後方視的アンケート調査
「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査」

国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター

臨床研究計画
プロトコール作成
説明同意文書作成
CRF作成
施設倫理委員会承認

承認後

高度医療
評価制度
申請・審議

多施設共同
臨床研究

関連学会のサポート
日本産婦人科学会
新生児・周産期学会
胎児治療学会
小児循環器学会
など

ガイドライン作成

公知申請
(臨床試験結果、
海外文献等を元に)

薬事申請
(適応拡大)

薬事申請に向けてのロードマップ(フレカイニド*)

平成19-21年

平成21-22年

平成22-27年

平成27-30年

平成30-

厚生労働省科学研究費
「科学的根拠に基づく胎児治療に関する臨床研究」
(主任:左合治彦(H19-21))

全国調査
後方視的アンケート調査
「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査」

国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター

臨床研究計画
プロトコール作成
説明同意文書作成
CRF作成
施設倫理委員会承認

承認後

高度医療
評価制度
申請・審議

多施設共同
臨床研究

関連学会のサポート
日本産婦人科学会
新生児・周産期学会
胎児治療学会
小児循環器学会
など

禁忌取り扱いの
見直し*

ガイドライン作成

A

治験

or

B

公知申請

(臨床試験結果、
海外文献等を元に)

薬事申請
(適応拡大)

* 妊婦禁忌薬剤であり、学会の呼びかけのもと、禁忌取り扱いの見直しが必要となる。

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ラ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 ~ 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ヶ月经過していない場合。
- 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 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 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 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 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、
・ ・ ・ ・ ・ 及び 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、どのよう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	適・不適
2. 有用性	適・不適
3. 成熟度	適・不適
4. 期待される適応症、効能及び効果	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	適・不適
6. 緊急時の対応が可能な体制	適・不適
7. 医療安全対策に必要な体制	適・不適
8. 臨床研究に関する倫理指針に適合する体制	適・不適
9. 医薬品・医療機器の管理体制、入手方法等	適・不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 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 _____

10 . 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11 . 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、 、 、 ～ 、 及び 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 ~ 」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 _____

12 . 倫理審査委員会の承認	(コメント参照)
13 . 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14 . 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15 . 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16 . 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
17 . モニタリング体制及び実施方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
18 . 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
19 . 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
20 . 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
21 . 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
22 . 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。)	

【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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。) 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。) 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。)

- Y 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)
- Y 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。
- Y 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。
- Y 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	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