

新規申請技術の評価結果

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	医薬品・医療機器情報	実施又は調整医療機関	審査担当構成員				総評
						主担当	副担当	副担当	技術委員	
007	EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術	高音急墜・漸傾型の聴力像を呈する両側性の感音難聴患者	未承認医療機器	メドエルジャパン株式会社 ・メドエル人工内耳（PULSAR FLExeas） ・スピーチプロセッサ（DUET 2） ・インターフェイス（DIB II）	国立大学法人信州大学医学部附属病院	川上	山口	佐藤	小川	適
017	胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与	胎児頻脈性不整脈	適応外医薬品	中外製薬 ・ジゴキシン（製品名：ジゴキシン注） 京都薬品 ・ジゴキシン（製品名：ジゴキシン錠） ブルストルマイヤーズ株式会社 ・ソタロール塩酸塩（製品名：ソタコール錠） 株式会社エーザイ ・フレカイニド塩酸塩（製品名：タンボコール錠）	国立循環器病センター	竹内	村上	田島	加藤	条件付き適
018	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植	重症インスリン依存状態糖尿病	適応外医薬品	ジェンザイム・ジャパン株式会社 ・抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（製品名：サイモグロブリン） ワイス株式会社、武田薬品工業株式会社 ・エタネルセプト（製品名：エンブレル） ノバルティスファーマ株式会社 ・バシリキシマブ（製品名：シムレクト） ・シクロスポリン（製品名：ネオーラル） アステラス製薬株式会社 ・タクロリムス水和物（製品名：プログラフ） ・タクロリムス水和物徐放性カプセル（製品名：グラセプター） 中外製薬株式会社 ・ミコフェノール酸モフェチル（製品名：セルセプト）	公立大学法人福島県立医科大学附属病院	柴田	猿田	田島	谷川原 松山	条件付き適

高度医療 評価表 (番号 007)

評価委員 主担当：川上
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：小川

高度医療の名称	EAS (補聴器・人工内耳併用型) 人工内耳挿入術
申請医療機関の名称	信州大学医学部附属病院
医療技術の概要	低音部に残存聴力を有するが、高音域の聴取能が極めて悪い、高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者に対し、残存聴力を温存させるため、EAS (補聴器・人工内耳併用型) 人工内耳を使用する医療技術。

【実施体制の評価】 評価者： 山口

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。)		

【実施体制の評価】 評価者： 小川

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。)		
<p>高度難聴者の聴覚リハビリテーションとして補聴器と人工内耳がある。補聴器は音響信号を増幅して残存する蝸牛有毛細胞を刺激するものであり、有毛細胞が残存していることが必要条件である。一方、人工内耳は有毛細胞をバイパスして直接、蝸牛神経のらせん神経節細胞を電氣的に刺激するものであり、有毛細胞をはじめとする蝸牛組織の機能を必要としない。人工内耳の適応基準(日耳鼻学会)としては90dB以上の聴力レベルで補聴器では言語聴取が困難な高度難聴者とされているが、特発性進行性感音難聴や一部の遺伝性難聴に特徴的な低音部に残存聴力があるが中～高音域は90dB以上の聴力レベルを高音急墜型または漸傾型感音難聴を呈する高度難聴者は適応にならなかった。また、このような高度難聴者に従来の人工内耳を埋込むと低音部の残存聴力は通常、犠牲になるという問題もあった。人工内</p>		

耳の電極は蝸牛2.5回転の内、基底回転から1~1.5回転までの挿入となり、頂回転までは到達しない。頂回転は低音部の聴覚を担当するため、もし、低音部の残存聴力を保存し、この残存聴力を補聴器で活用でき、かつ中～高音域を担当する基底回転から1.5回転は人工内耳を活用できれば、相乗効果が期待できることになる。本高度医療はこのようなコンセプトのEAS（補聴器～人工内耳併用型）人工内耳であり、画期的で効果が期待できる。EAS（補聴器～人工内耳併用型）人工内耳の適応聴力を中～高音域が85dB以上と（EUでの適応と同様）、従来の人工内耳の90dBよりやや甘くなっているが、本人工内耳電極の低侵襲性から、中～高音域の残存聴力も保存される可能性も高く、ここでも補聴器とのbi-modal効果が期待できると考えられ、問題はないといえる。なお、責任医師および実施施設はいずれも人工内耳手術の経験の多い施設であり問題ない。

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	<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。）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意手続および同意文書は適切であると考える。 ・ 患者相談の対応については、信州大学においては適切である。他施設においては、同意書の連絡先の欄が修正されることになろうが、この際に、相談や苦情等の連絡先について適宜対応されることを望む。 		
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： 川上

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

1 1. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 2. 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
1 3. 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
1 4. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 5. 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
1 6. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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。） 実施にあたって特段の支障はないものと考えます。 微細な指摘事項ですが、 いままでに信州大学医学附属病院にて一例の実施例があるようですが、他の参加医療施設での実績はどうなのでしょう。同様の技術での手術実施例はあるようですので実施に支障はないと考えて差し支えはないでしょうか。</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>	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	不適
予定症例数	24 症例	予定試験期間	平成 25 年 3 月 1 日
<p>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。） 実施にあたり特段の問題はないと考えます。</p>			
<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。）</p>			

「経カテーテル大動脈弁留置術」および「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」についての倫理面からのコメント

高度医療評価会議構成員
神戸学院大学法学部 佐藤 雄一郎

本日の高度医療会議を欠席いたしますので、審査にあたりました上記2案件について、書面にてコメントをさせていただきます。

コメント：

「経カテーテル大動脈弁留置術」について

本申請は、既に承認済みのものについて、対象となる患者の範囲を拡大するものですが、特に倫理的に問題はないものと考えます（とりわけ、本変更によって、同意書および同意取得手続、補償内容、苦情相談には影響はないものと考えました）。

「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」について

本申請については、まず、補償について、PLによる賠償など、いくつかの点について事前に確認し、問題がないものと判断いたしました。その他、同意書および同意取得手続、苦情相談についても問題はないものと考えます。

以上

意見書（番号 007 EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術）

国立循環器病センター臨床研究開発部

山本晴子

高度医療実施申請書第3号7. 1有効性及び安全性の評価における7-1-4安全性評価項目の中に、手術に伴うと思われる有害事象のみが挙げられている件について、高度医療実施申請書第3号4. 予測される安全性情報における4-3人工内耳機器に関する事項の項目で、発生頻度は少ないものの機器の不具合の発生の可能性が記載しており、医療機器なので、有害事象だけでなく機器の不具合についても収集すべきと思われる。

できれば、7-1-4の小項目に機器の不具合を追加することを望む。

なお、症例報告書の方は、有害事象に不具合が含まれると読み替えれば特段、変更する必要はないと思われる。

2009年12月4日

EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術についての意見書

高度医療評価会議構成員

金子 剛

1. 高音急墜型難聴に対しては、人工内耳への橋渡しまたは代替として、既に周波数圧縮型補聴器が用いられており、最近では進歩が著しいようです。これについて実施計画書では全く記載されておらず、患者説明書においても同様に記載されておられません。患者に代替医療のあること（可能性）を説明することが必要と考えます。
2. 参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして1844070円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と思われませんが、この費用負担が不明確です。周波数圧縮型補聴器が患者本人負担で用いられている現状を考えると、少なくとも同等の費用負担がなければ、手術に誘導する可能性を危惧するものです。

以上

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 ・ <input type="checkbox"/> 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	適 ・ <input 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>○「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-VT 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。</p> <p>○「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。</p> <p>フレカイニド、ソタロールについては、ジゴキシン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。</p> <p>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。</p>	

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。

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

【実施体制の評価】 評価者：加藤 _____

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。）
 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ー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。

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 checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。）</p> <p>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。）</p> <p>①【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。 ②【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。 ③別紙「高度医療制度とは」を本文に組み込む。 ④「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。</p>	

【プロトコールの評価】 評価者： 竹内 _____

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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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
<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>7. 予測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、フレカイニド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。</p> <p>9. 治療計画の内容：ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドの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</p>	

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、1st 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、1st 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。2nd line治療方法は、薬剤の増量、レジメンの変更、（7. でのフレカイニド使用も含めて）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、2nd 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、1st line治療のエビデンス構築に焦点をあて、2nd line治療へのデータを採集し、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。）			