

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】 富山大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 50 ハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建術

【適応症】 再発翼状片（増殖組織が角膜輪部を超えるものに限る。）

【試験の概要】

再発翼状片（増殖組織が角膜輪部を超えるものに限る。）を切除した部位にハイパードライヒト乾燥羊膜（HD 羊膜）を添付し、再発（角膜輪部を超えて角膜に侵入）を抑制する。Historical control に対して比較し、有用性および安全性を探索的に検証する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

- ・ハイパードライヒト乾燥羊膜（HD 羊膜）[院内製剤]・・・未承認
- ・マイトマイシンC 注用 2mg[協和発酵キリン]・・・適応外

（適応：下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解：慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、膵癌、肝癌、子宮頸癌、子宮体癌、乳癌、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍（以上））

【実施期間】 2016年1月～2020年3月

【予定症例数】 40 症例

【現在の登録状況】 9 症例（2018年3月1日現在）

【主な変更内容】

- 1) レシピエントの患者負担額の変更
- 2) 輸送容器の明記
- 3) 温度の項目明記
- 4) 保管冷蔵庫の機種変更
- 5) モニタリングのタイミングを明記
- 6) ドナー（羊膜の提供者）の同意取得のタイミングを変更
- 7) 登録期間の明記
- 8) データの二次利用について具体的に明記
- 9) 適応外のマイトマイシンCについて詳細に明記

10) 健康危険情報についての報告フォーマットの追加

【変更申請する理由】

1) レシピエントの患者負担額の変更

AMED の支援が得られなくなり、先進医療費をまかなう費用がなくなったため、各施設の定めた金額に戻すこととしました。[※詳細は後述]

2) 輸送容器の明記

輸送容器が詳細でなかったため明記しました。

3) 温度の項目明記

温度の項目に触れておりませんでした。12℃以下に設定しました。保管冷蔵庫の設定が4～10℃のため、短い時間に保冷される容器内の温度として設定いたしました。

4) 保管冷蔵庫の機種変更

保管冷蔵庫の更新で機種が変更になったため型番を変更しました。温度設定を10℃から4～10℃に変更しました。冷蔵庫の設定温度は実際にはその温度を中心に上下しているため、冷蔵庫が1点の表示温度をキープすることはあり得ないため現実的な表記としました。

5) モニタリングのタイミングを明記

「1ヶ月に1回以上」となっておりますが、「原則として1回/月以上が好ましいが状況により適宜対応する」に変更します。富山大では新規の患者様、登録の患者様が1人もいらっしゃらない月もあります。他施設も人口比率によると、新規登録が平均1-3名/年ですので、同じ状況が考えられます(0-1名/年ということもあります)。すなわち、新規の登録患者様の来院頻度が1ヶ月単位では正確には予測できないため、現状に即して「適宜対応する」といたしました。

6) ドナー(羊膜の提供者)の同意取得のタイミングですが、「1日たってから」となっているのを「1日たってからが好ましい」に変更いたします。ドナー13人中全員で説明当日に同意を頂いております。主治医が簡易に説明してから我々が説明する日までを「1日たってから」に解釈しております。ドナーがその場で理解・判断可能であれば、来院の都合もあり、試験をスムーズにすすめるために同日でも良いように変更し、時刻を記入することとします。また、HD 羊膜を製造する際の、『羊膜取扱いガイドライン 2014』に準拠する』としておりますので、その中の言葉「提供者の意思確認は、説明後一定期間(原則翌日以降)をおいてから行うこと。」に近い意味にいたしました。

7) 登録期間の明記

実施期間を「承認日開始 2020 年 3 月終了予定」のように表記していたのを「承認日開始～2020 年 3 月終了予定（登録期間 2019 年 3 月）」

※登録から実施までに 1 週～2 ヶ月程のタイムラグがあるため」と登録期間を明記した。登録期間を一目瞭然にするためです。

8) データの二次利用について具体的に明記

トレーサビリティの確保のため、「日本組織移植学会公認羊膜バンク」に準じて一部個人情報管理することとし、具体的には、情報の授受自体の記録については記録を残し、レシピエントの感染等の有害事象に関連する可能性が出た場合に、ドナー側の 1) 検査結果等の利用、2) その分析に必要と思われる情報・保管物等の利用が考えられるので明記しました。一方、レシピエント側では、1) 感染等の有害事象が HD 羊膜によるものかどうかを分析する際に必要と思われる情報の利用、2) 再発等に関連する（52 週以降の追跡調査を含む）で必要と思われる情報の利用が考えられるので明記しました。

9) マイトマイシン C について詳細に明記

強膜軟化症のことしか触れていなかったため、ショック、アナフィラキシーという重要な副作用についても明記し、適切な処置を行うこととしました。

10) 健康危険情報についての報告フォーマットの追加

52 週以降で因果関係が否定できないものの報告についても報告することとし、「健康危険情報」の報告フォーマットがなかったため作成しました。

【試験実施計画の変更承認状況】

試験実施計画書の改訂は、2018 年 2 月 15 日の富山大学附属病院の倫理審査委員会で承認済みである。

1) レシピエントの患者負担額の変更について

①2018 年 3 月 2 日現在、どの施設においても『先進医療費の患者負担分を研究費で負担する』という説明（IC）をした症例は 1 例もありません。

②前回 2 月の先進医療技術審査部会に『先進医療費の患者負担分を研究費で負担する』として変更申請したものを今回『先進医療費の患者負担分の額を元に戻す』と申請することになった経緯は、2017 年 10 月に AMED の医療機器開発推進研究事業の採択内定を頂いたため、先進医療費の患者負担分を当該研究費から負担する方針としました。そのため、富山大学倫理委員会に諮り、『先進医療費の患者負担分を研究費で負担する』（含 IC の変更）の許可を受けました。

一方、当該 AMED 事業では、共同開発企業との連携が必須の事業であり、提案時通りの方針で契約手続きを進めていたところ、提案していたスケジュールと企業の開発戦略の食い違いが生じてしまいました。

そのため、2月7日に AMED の当該事業の契約締結に至ることができないことが決定いたしました。本事項が確定した段階で、速やかに厚労省に連絡する必要がありました。本当に申し訳ございません。

-経緯概要-

H29年10月	・AMED 採択
12月6日	・富山大学倫理委員会変更承認：『AMEDによる患者負担の軽減』
12月12日	・企業からの参加拒否。富山大学は AMED とともに交渉。
12月25日	・富山大学附属病院長（倫理委員会）から許可証発行：『AMEDによる患者負担の軽減』
H30年2月2日	・厚労省への変更届：『期間延長』『AMEDによる患者負担の軽減』〔書類不備あり〕
2月7日	・書類不備のあった変更届を修正し厚労省へ再提出 ・AMEDへの返答期限
2月8日	・富山大学倫理委員会への変更申請：『患者負担の額を元に戻すこと』
2月15日	・先進医療技術審査部会が変更を認める ・富山大学の倫理委員会変更承認：『患者負担の額を元に戻すこと』
2月27日	・富山大学附属病院長（倫理委員会）から許可証発行：『患者負担の額を元に戻すこと』 ・厚労省へ電話連絡

③今後の見通し

先に提出しておりますロードマップが大きく変わることはございません。本探索的臨床試験の結果を踏まえて、次相の試験として、検証的臨床試験を治験として実施する予定です。その結果に応じて企業治験又は医師主導治験を実施するように交渉を続けていきます。