

先進医療審査の事前照会事項（田代構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：臨床症状・経過及び MRI 検査から初発の神経膠腫を疑われ生検又は摘出術を要する症例における炭素 11 標識メチオニン PET 診断

2015年 11月 4日

所属・氏名：北海道大学病院 核医学診療科長
 玉木 長良

1. 本研究では研究対象者の選択基準に年齢制限が設けられていないのですが、その理由について、北大での過去の実績なども含めて教えていただければと思います。また併せて、本人に同意能力がない成人患者（小児ではなく）の本研究への参加が必要となる場合について教えていただければと思います（実際にこれまでどのようなケースがあったのかも含め）。

【回答】

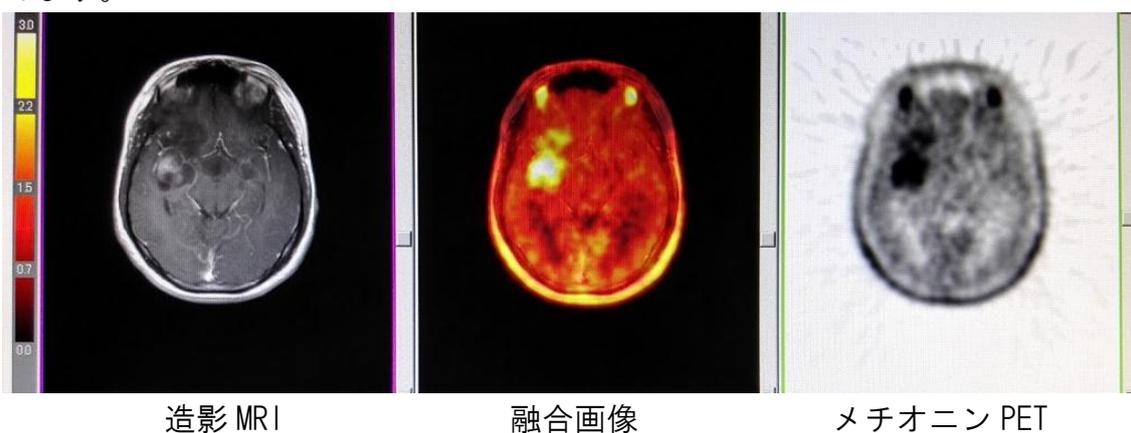
日本脳神経外科学会の REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (1984-2000) 12th Edition Part 1 p. 13 では未成年(0-19)の神経膠腫は全体の 18.7%を占め、また、テント上に限っても全神経膠腫症例の 8.8% (= (365+297+393+415)/16739) となり、神経膠腫の中で無視できない割合になります。

2) All Glioma

age	supra-	infra-	supra- and infra-	total	others	unknown
0 - 4	365 (2.6)	529 (20.2)	28 (11.0)	922 (5.5)	10 (6.0)	4 (4.3)
5 - 9	297 (2.1)	543 (20.7)	19 (7.5)	859 (5.1)	19 (11.4)	3 (3.2)
10-14	393 (2.8)	342 (13.1)	18 (7.1)	753 (4.5)	15 (9.0)	4 (4.3)
15-19	415 (3.0)	168 (6.4)	23 (9.0)	606 (3.6)	13 (7.8)	3 (3.2)
20-24	485 (3.5)	127 (4.9)	17 (6.7)	629 (3.8)	9 (5.4)	2 (2.1)
25-29	607 (4.4)	109 (4.2)	12 (4.7)	728 (4.4)	11 (6.6)	3 (3.2)
30-34	726 (5.2)	87 (3.3)	13 (5.1)	826 (4.9)	15 (9.0)	3 (3.2)
35-39	911 (6.6)	103 (3.9)	13 (5.1)	1,027 (6.1)	9 (5.4)	4 (4.3)
40-44	1,066 (7.7)	84 (3.2)	13 (5.1)	1,163 (7.0)	8 (4.8)	13 (13.8)
45-49	1,120 (8.1)	91 (3.5)	19 (7.5)	1,230 (7.4)	14 (8.4)	7 (7.5)
50-54	1,266 (9.1)	77 (2.9)	15 (5.9)	1,358 (8.1)	15 (9.0)	8 (8.5)
55-59	1,386 (10.0)	101 (3.9)	16 (6.3)	1,503 (9.0)	11 (6.6)	12 (12.8)
60-64	1,493 (10.8)	73 (2.8)	14 (5.5)	1,580 (9.4)	8 (4.8)	3 (3.2)
65-69	1,346 (9.7)	79 (3.0)	18 (7.1)	1,443 (8.6)	5 (3.0)	13 (13.8)
70-	1,988 (14.3)	107 (4.1)	17 (6.7)	2,112 (12.6)	5 (3.0)	12 (12.8)
total	13,864 (100.0)	2,620 (100.0)	255 (100.0)	16,739 (100.0)	167 (100.0)	94 (100.0)
unknown	106	28	2	136	1	2

北海道大学病院では年間10名－15名の小児脳腫瘍の患者さんの治療を行っております。そのうちグリオーマは4-5名とと思われますが、治療介入に当たってはメチオニン PET は極めて重要な診断方法になると考えております。北海道大学での症例を示します。

症例は10歳代男性高悪性度神経膠腫の症例です。図は造影MRI、造影MRIとメチオニン PET の融合画像、メチオニン PET の画像です。造影MRIで造影される領域を超えてメチオニン PET の集積がある事がわかります。小児例においても今回の臨床研究で対象としている造影MRI陰性メチオニン PET 陽性部位を認めます。



また、成人の場合でも脳腫瘍の局在により失語症状や意識障害が出現していたため、同意能力がないことが今までもありました。この場合、ご家族に検査の必要性や有用性等を十分に説明した上で、同意を取得し、検査を行っていました。本研究でも同様であり、患者本人から同意が取得できないケースも想定されます。同様に、ご家族に本研究への参加同意を頂くこととなります。

2. アセントフォームを3種類作成されているのですが、アセントの位置づけについて実施計画書に記載が無いように思いました。どのように用いるのかについて追記が必要ではないでしょうか。

【回答】

アセントの運用については添付の「アセントの運用について」をアセント作成時に同時に作成しており、これに従って未成年の同意取得を行うこととしております。現状の試験実施計画書には規定していませんが、この文書に従えば適正なアセントの運用が可能と考えております。

3. アセントフォーム C (中学生用だと思われます) ですが、ここに記載されている内容は実臨床で既に患者本人に伝えられていることが前提の内容

だと思うのですが、2 頁にあるように「脳に腫瘍がある」との説明が一般的だと考えてよいでしょうか。臨床現場において、現在どのような病名や病状の説明が中学生に対して一般的なのかがわかりませんので、確認させていただきます。

【回答】

中学生に対しては、「脳に腫瘍がある」ということを実臨床でも告げて診断、治療にあたるのが一般的です。

4. 現在の説明書には相談窓口として研究者の連絡先のみが記載されていますが、研究者以外で相談対応が可能な連絡先を追記して下さい。（相談内容によっては研究者には直接言いにくいこともあるように思いますので）。そのような対応が不可能な場合はその理由も述べて下さい。

【回答】

PET 検査に関する事項は現状記載している研究者が相談窓口となりますが、それ以外の事項（例えば、先進医療制度に関する事項、費用に関する事項等）は病院の医事課が窓口を対応することとし、その旨を同意説明文書に記載いたします（具体的な記載内容は添付の新旧対照表のとおり）。

以上

アセント運用について

臨床試験「先進医療：炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断 - 神経膠腫を疑われた患者における有用性 -」（HTC-MET-01）におけるアセントに関し、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集（Q&A）について」（厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡 平成 13 年 6 月 22 日）を参考に、以下のとおり運用する。

【アセントの対象者】

- ・ 原則、小学校就業以上の未成年者を対象とする。
- ・ 小学校就業以上であっても本人の状況により説明の理解や同意を示すことが無理と担当医師が判断した場合は、対象から除外する。
- ・ 対象者に対してアセントを行わなかった場合、および対象者から除外した場合は、担当医師はその理由を診療録に記録する。

【アセント説明文書】

- ・ 以下の 3 パターンのいずれかを用いる。
アセント文書 A：主に小学校低学年を想定
アセント文書 B：主に小学校高学年を想定
アセント文書 C：主に中学生以上を想定
- ・ 被験者本人の理解力に合わせ、最適と思われる説明文書を 3 パターンの中から担当医師が選択する。

【同意取得の記録方法】

- ・ 同意の記録として、アセント文書に添付した意志確認書に本人の署名を記載してもらう。
- ・ 口頭で同意を取得したが本人の署名が取得できなかった場合は、その旨を診療録に記載する。

以上

先進医療審査の事前照会事項（山中構成員）に対する回答 2

先進医療技術名：臨床症状・経過及び MRI 検査から初発の神経膠腫を疑われ生検又は摘出術を要する症例における炭素 11 標識メチオニン PET 診断

2015 年 11 月 11 日

所属：北海道大学病院核医学診療科

氏名：玉木長良

1. 上乗せ効果の評価という意味では、造影 MRI 陰性かつ Met-PET 陽性の部位を対象とした、Met-PET の PPV が主要評価項目で良いが、本医療技術の臨床的有用性を評価する上では、造影 MRI 陽性かつ MET-PET 陰性の腫瘍部位に対する評価も重要となる。この割合が高いと、MET-PET の臨床的意義を説明することが困難になる。このような部位が認められる症例の全体に対する割合％は副次評価項目としているが、臨床的有用性を前向きに評価する上で、評価上の目安（何％程度までなら許容されるか）を検討し、事前にプロトコールに記載されたい。

【回答】

現在までに北大では汎用型合成装置を使い 200 例を超える脳腫瘍患者に炭素 11 標識メチオニン PET を行ってきましたが、治療前の神経膠腫においては腫瘍細胞が存在し MRI の造影される領域でメチオニンが陰性になった症例は 1 例もありません。

この試験は造影 MRI の上乗せ効果を狙ったものであり、造影 MRI の置き換えを狙ったものではありません。造影 MRI と Met-PET 陽性の重なりが小さくとも臨床的有用性は示せると考えています。

ただし、造影 MRI 陽性かつ MET-PET 陰性の腫瘍部位の割合が少ないにこした事はないと考えます。神経膠腫の手術時に 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) の蛍光発色を目印にして腫瘍の切除範囲を決定する事があります。5-ALA の国内第 3 相試験では、非蛍光領域には腫瘍が認められないことを確認する目的で、被験者に対するリスクが排除される場合のみ採取された蛍光近接領域（非蛍光）及び腫瘍からの遠隔領域（非蛍光）での生検組織毎の腫瘍細胞ありと判定された割合（陽性率）（被験者数：38 例）を検討した結果、それぞれ 44/72 検体 (61.1%、95%信頼区間:[48.9, 72.4]) 及び 29/61 検体 (47.5%、95%信頼区間:[34.6, 60.7]) でした。神経膠腫術中に切除範囲を決定するために用いられている 5-ALA の 95%

信頼区間の下限を参考として、造影 MRI 陽性かつ MET-PET 陰性の腫瘍部位の割合も 34.6%以下である事が望ましいと考えます。

2. 低悪性度と高悪性度について結果が異なることも予想される。そのため、それぞれの悪性度について、一定のサブグループ解析の評価ができるような症例数が望ましいと考える。プロトコル上は、高悪性度例を 23 例集積し、生検可能な症例が 30%いる、つまり、 $23 \times 0.3 = 7$ 例の高悪性度例が解析対象というように読めるが、この例数では高悪性度に対する評価が難しいように思える。

【回答】

試験実施計画書の「18. 目標被験者数」に記載された以下の文は誤記であったため削除します。19 例にて解析予定です。

高悪性度神経膠腫においては Miwa らの報告によれば全ての症例において造影 MRI 陽性部位より Met-PET 陽性部位が広がったが、造影 MRI 陽性部位と Met-PET 陽性部位の距離が、確実に生検可能である 25mm 以上離れている症例が 30%のみであった[16]。よって高悪性度神経膠腫では 30%の症例にて造影 MRI 陰性かつ Met-PET 陽性部位を生検できると仮定した。

3. 対面助言の記載にあるように、2 施設で実施されることに伴い、施設間のバイアスが起りえるが、その低減のための方法について、対応策を説明されたい。

【回答】

本試験は撮像装置・撮像条件の影響を最小にするため、以下の 2 つを定めている。

- 1) 日本核医学会の PET 撮像施設認証「11C-メチオニンによる脳 PET 撮像」を受けている施設で行われる事。
- 2) 検査方法は日本核医学会・分子イメージング戦略会議監修の「11C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のための標準的なプロトコル」に準拠すること。

上記を満たす事より一定水準以上の高い検査画質を担保している。

また、生検部位の適格性に関しては第 3 者読影委員会により造影 MRI 陰性かつ Met-PET 検査陽性であるかについて「適正」または「不適正」の判断を行い、施設間差をなくしている。

4. 独立データモニタリング委員会（IDMC）の設置を検討されたい。

【回答】

独立データモニタリング委員会（IDMC）の持つべき主たる任務として、①臨床試験の質が確保されているか監視すること、②有効性及び安全性の観点から必要に応じて試験実施中に中間解析等の結果を基に試験の継続の適否について判定すること、等が考えられます。①に関しては、本技術はICH-GCPに則った臨床試験として実施することとしており、治験と同等のモニタリングおよび監査を行うこと、評価に重要となるPET画像読影および採取組織の病理診断は、それぞれ試験担当医師から独立した第三者読影委員会および病理中央判定委員によって行うこととしていることから、試験の質は確保されると考えています。また、②に関して有効性の観点からは、中間解析は実施しません。また、安全性の観点からは、本技術において患者に投与される薬剤の主成分は天然型アミノ酸の一つであるメチオニンであり、かつ極めて微量であることから、安全性上の懸念は低いものと考えられます。以上のことから独立データモニタリングを設けなくても適正に臨床試験を実施できるものと判断しており、現状ではIDMCの設置は予定していません。

5. プロトコール本文中のエンドポイントの定義の箇所に、PPV、NPV、感度、特異度等の用語は、あらためて定義されたい。PPVを用いる理由についても記載すること。

【回答】

試験実施計画書の「13. 10. 有効性評価項目」に以下を追記します。

【用語の定義】

感度 (Sens) : $a / (a+c)$

特異度 (Spec) : $d / (b+d)$

陽性的中率 (PPV) : $a / (a+b)$

陰性的中率 (NPV) : $d / (c+d)$

検査 \ 基準診断	病理：陽性	病理：陰性	
Met：陽性	a	b	PPV
Met：陰性	c	d	NPV
	感度	特異度	

以上

先進医療審査の事前照会事項（藤原構成員）に対する回答 3

先進医療技術名：臨床症状・経過及び MRI 検査から初発の神経膠腫を疑われ生検又は摘出術を要する症例における炭素 11 標識メチオニン PET 診断

2015 年 11 月 11 日

所属：北海道大学病院 核医学診療科

氏名 玉木 長良

1. メチオニンPETは自由診療として多くの施設で既に多数、実施されています。それらの価格は5万円前後と該当施設HPにも公開されており、一方で今回の北海道大学病院（以前審議済みの大臣告示番号53の時も同様。）での先進医療に係る自己負担額はそれらよりかなり高額な設定になっています。自由診療より先進医療Bでの患者負担が高く設定されている点に関し違和感を覚えますので、その積算根拠およびそのような差異を生じる理由についてご説明ください。

【回答】

先進医療メチオニンPET検査の患者負担額は、貴省から発せられている、先進医療届出書に係る記載要領に沿って計算を行ない、得られた額となっております。具体的には、

1. 医療機器使用料（機器損料） 2. 人件費 3. その他消耗品等といった費用を積算しております（医療材料等については該当品なし）。具体的な金額については、先般提出致しました届出書の「先進医療に係る費用の積算根拠（その1）（その2）」（様式第7-1号）に記載のあるとおり、患者一人当たり医療機器使用料として24,810円、人件費として30,559円、その他として81,694円を積算しております。なおその他は、炭素11標識メチオニンの製造に係る費用となっております。

自由診療における徴収額積算の方法は、医療機関毎に異なっておりますが、一般的には、機器損料や消耗品といった実際的に支出される費目のみを元に積算され、人件費を算入しないことが多いと聞いております。

こちらの方法では、本来は自由診療に係る人件費を、他の付随する診療料によって充当する扱いとなるため、設定する額が低く抑えられるのではないかと考えております。

また、自由診療では、先行して実施している施設がある場合は、先行施設を参考として徴収額を決定することが多く、結果同程度の徴収額で並んでしまうものと考えております。

しかし、先進医療は、今後の保険収載を見据え、安全な実施及び確実なデータが得られることを求められており、ICH-GCP に則った厳格なプロトコールの元を実施されております。さらに本技術においては、メチオニンPET検査に用いる薬剤を日本核医学会の基準（分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準）に適合した体制（医薬品製造におけるGMPに準じたレベル）の下で製造するなど、自由診療におけるPET薬剤製造に比較しコストがかかるという事情があります。また、そのため製造能力には自ずと限界があり、現状では1回の薬剤製造あたり2件のPET検査が上限です。さらに、先進医療で対象としている患者に限られ症例も少なくなるため費用対効果が出しにくいという側面もあります。

このことから、今回申請しているメチオニンPET検査と同じメチオニンを核種としたPET検査であっても、全く同じ検査とはいえず、自由診療の徴収額を参考とすることは、適切ではないと考えております。

今回、届出書に記載した患者負担額は、記載要領に則って得られた額ではありますが、安全性や確実なエビデンスを作るためのデータ管理が求められ、保険収載を目指している先進医療においては、要する費用を適切に評価することが、必要と考えております。