

平成 26 年 6 月 25 日 中医協 指摘事項と回答

(指摘) FDG-PET 単独で感度が 83%で、CT を加えることで 98%に上昇する旨、記述されている(事務局注:届出書 p.7「3. 期待される適応症、効能及び効果」内の Dong らの報告の引用)が、この感度の上昇について、どのように解釈され、また、データの信頼度についてどのように考えるのか。

>対事務局

①FDG-PET/CT を、ガリウム SPECT と CT の組み合わせと比較する試験とのことであれば、その概要が正確に理解できるような資料とするべきではないか。

【回答】(申請医療機関:国立国際医療研究センター病院)

現在、わが国では FDG-PET 単独装置に代わって FDG-PET/CT 装置が主流となっていることから、本試験においては、FDG-PET 検査単独の感度ではなく、FDG-PET/CT 検査の感度をガリウム SPECT と比較することを目的として設計しております。ガリウム SPECT 検査の感度の評価については、FDG-PET/CT 検査で撮像した CT 画像を切り離して利用することで、両検査の CT による上乘せ効果を平等に判定できるよう工夫しております。したがって対照検査であるガリウム SPECT の感度が上昇することで、試験の検出力が低下する可能性はあるものの、FDG-PET/CT 検査に有利に結果が導かれることはありません。

なお、症例数の設定根拠については、試験実施計画書の「9.3 の目標症例数」にて、その根拠について説明しており、下記にその一部を抜粋します。

「FDG-PET/CT 検査の感度は、Kubota ら、Dong ら、Meller らによる先行研究を参考に、先行研究と同程度以上確保されるとすると 85~95%程度と予想される。」

また、ガリウム SPECT の感度は先行研究で多くの報告は 30%以下で、最も高いもので 68%と報告されていることから、本試験ではガリウム SPECT の感度を高くても 70%程度と想定しています。

以上のように、本試験においては保守的に FDG-PET/CT 検査の有効性を検証できるように目標症例数の設定を行なっています。データの信頼度に懸念されるような事項はないと考えます。

②FDGの集積データそのものは、FDG-PETそのものでも、FDG-PET/CTでも同じであるにもかかわらず、感度のほうが十数パーセント上がる理由如何。
(本試験における感度は、集積するという機能の評価であり、CTは画像的な形態データであることから、(特異度ではなく)なぜ感度が上がるのか。)

【回答】(申請医療機関：国立国際医療研究センター病院)

FDG-PET/CT 複合機では単にCTを融合させるだけでなく、FDG-PET 単独機と画像の作り方が異なります。結論を先に申しますと、複合機の方が原理的にノイズの少ない高精度の画像を作ることができるため、より集積の少ない病変でも検出でき、感度が上昇します。

体内に分布した放射性薬剤から陽電子が放出され、陽電子から発生する消滅光子(=ガンマ線)を検出し、放射能分布画像を作るところまではどちらも同じです。このままの放射能分布画像は、体の深部から出るガンマ線は体組織により強く吸収され、表面から出るガンマ線はほとんど吸収されないため、体表面の濃度が高く深部が低いというリング状のアーチファクトが発生します。これを補正し正確な放射能分布画像を作る吸収補正の方法が両者で異なります。

単独機では、ガンマ線を放出する棒状の密封線源を体の周囲に回転させ、反対側の検出器で体を透過するガンマ線の減弱係数を測定し、ガンマ線組織吸収画像を作成します。次いで放射能分布画像を、ガンマ線吸収画像で補正し、吸収補正された正しい放射能分布画像を作成します。

複合機では、密封線源の代わりにX線管球を体の周囲に回転させ、反対側の検出器でX線減弱係数を測定し、X線吸収画像すなわちCT画像を作成します。このCT画像をもとに、換算表を使用して陽電子由来のガンマ線吸収画像を作成し、放射能分布画像を補正します。

単独機のガンマ線吸収画像は、密封線源を使用する透過画像のため、どうしてもノイズの多い画像となり、これによる補正は画質の劣化につながります。最近のCT画像はノイズの非常に少ない極めて精度の高い画像で、これによる補正は画像を劣化させません。この吸収補正の方式の違いにより、CTと融合していないPET部分の画像を比べても、単独機と複合機では明らかに複合機のほうがノイズの少ない高精度の画質になり、病巣検出感度が上昇します。

さらに、解剖学的画像との融合が病巣診断の確信度を向上させ、感度の上昇にも貢献します。また、生理的な集積との識別が向上し、特異度も上昇します。

第18回先進医療会議(平成26年5月16日)における第3項先進医療(先進医療B)の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他(事務的対応等)
061	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫	・テモダール®カプセル20 mg ・テモダール®カプセル100 mg MSD株式会社	730万7千円 (薬剤費の713万3千円は企業より無償提供)	111万9千円	48万8千円	適	別紙4
062	FDG-PET/CTの不明熱診断への応用	不明熱	・FDG合成装置 住友重機械工業株式会社 ・FDGスキャン®注 日本メジフィジックス株式会社	7万3千円 (全額、病院研究費及び厚生労働省科学研究費で支出予定)	53万4千円	23万2千円	適	別紙5

※1 医療機関は患者に自己負担額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。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 _____ 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	FDG-PET/CT の不明熱診断への応用
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本試験でガリウム SPECT 検査に比べて検査性能が優れていることが証明されれば、保険収載を行うことが妥当と考えますが、費用効果分析を行うことが勧められます。 </div> <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用（整理番号 B020）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立国際医療研究センター病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：FDG-PET/CTの不明熱診断への応用
適応症：不明熱
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>不明熱の熱源探索に用いられる画像診断には既保険適応のガリウムシンチグラフィが使われる。ガリウムシンチグラフィの不明熱診断における診断精度に関しては、感度67%、特異度78%であったとする報告もあるが、多くの報告では感度は30%以下である。さらに、ガリウムシンチグラフィは、薬剤を注射後、72時間後の撮影が標準で、結果が出るまでに時間がかかる。そのため、医療現場ではガリウムシンチグラフィに代わる、より高精度で結果が早く出る画像診断法が望まれている。</p> <p>FDGは腫瘍細胞のみならず、活動性の炎症組織にとりこまれ、活動性の炎症病巣を鋭敏に検出することができる。不明熱をきたす原因疾患の主要なものとして、悪性腫瘍、感染症、肉芽腫性炎症、膠原病などが知られている。すなわちFDG-PET/CTでは、保険適用のある悪性腫瘍以外にも種々の炎症性疾患も不明熱の原因になる疾患も、活動性があれば、非常に鋭敏に検出することができ、全身の病巣検索が容易に実施できる。不明熱の患者にとって、FDG-PET/CTは安全に全身をスクリーニングし、活動性の高い病変を速やかに検出することができ、しかも世界でまだ組織的な研究は行われておらず、極めて先進性に富むと考える。</p> <p>（概要）</p> <p>“38℃以上の発熱が3週間以上繰り返し出現し、3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかない”という従来の定義から、現在の医療水準を鑑み2週間以上発熱が継続し、新たに設定した胸部腹部CT等の検査項目を施行したにも関わらず診断のつかない不明熱患者を対象にFDG-PET/CTの有用性を検討するために主要評価項目をFDG-PET/CT及びガリウムSPECTによる熱源部位検出感度の差を比較する試験。予定症例数は180例である。</p> <p>不明熱とは、構成疾患は極めて多岐にわたるため、いかに速やかに高い精度で正しい診断にたどり着けるかが治療の成否を分ける。一般的な画像診断や血液検査で診断がつかないとき、FDG-PET/CTにより全身の活動性の病変の有無を検索し、既存のガリウムシンチと比較する。病巣が特定されれば、生検や穿刺などで検体を取り、病理診断や細菌検査などで確定診断に到達することができる。</p> <p>（効果）</p>

不明熱の原因病巣診断では、FDG-PET の感度は 83%、特異度は 58%。FDG-PET/CT では、感度 98%、特異度 86%と報告されている。診断精度の向上により、早期に適切な治療方針が決定されるため患者の予後および QOL の改善が望める。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は839,738円、先進医療に係る費用は73,250円である。先進医療に係る費用は、研究費などで補てんするため患者負担は無い。

申請医療機関	国立国際医療研究センター病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 25 年 12 月 12 日（木）16:30～18:05
(第 12 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立国際医療研究センター病院から申請のあった新規医療技術について、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、本会議において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、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 12 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B020 に対する第 12 回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立国際医療研究センター病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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先進医療として妥当であると判断した。

第 12 回先進医療技術審査部会	資料 1-2
平成 25 年 12 月 12 日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B020)

評価委員 主担当：柴田 _____
副担当：伊藤 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員： _____

先進医療の名称	FDG-PET/CTの不明熱診断への応用
申請医療機関の名称	国立国際医療研究センター病院
医療技術の概要	2週間以上発熱が継続し、新たに設定した胸部腹部 CT 等の諸検査を施行したにも関わらず診断のつかない不明熱患者を対象に FDG-PET/CT の有用性を検討するために主要評価項目を FDG-PET/CT 及びガリウム SPECT による熱源部位検出感度の差を比較する試験。予定症例数は 180 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 _____

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。)			
通常診断手法で原因の特定が困難であった症例に対して 2nd step として用いられる Gas キャンを対照とすれば PDG-PET/CT の有効性はより有効であることが期待される。海外の教科書には通常診療範囲に結核のインターフェロン γ 遊離試験なども入っており、考慮されてはどうか。また、HIV 陽性患者とそれ以外の患者で結論が変わるようであれば、対象患者毎にサブグループ解析をする必要がないかを検討していただきたい。			
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 checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<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。)			
1. 説明文書「8. 本研究に参加した場合に予想される不利益」において、「両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されているため、臨床研究のための保険や補償の契約はありません。」と記載されていますが、契約の有無に			

拘わらず、仮に臨床試験に参加したことにより健康被害が生じた場合は補償がなされるべきもので、補償の準備を整えた上で補償することを記載しなければなりません。

2. 同「9. 本研究に参加しない場合について」において、その他の方法で不明熱の原因を調べると記載されていますが、「その他の方法」を総て具体的に記載して下さい。

3. 同「12. 費用について」において、FDG-PET/CTの費用の金額を73,250円と記載して下さい。

4. 同「15. 担当者の連絡先、相談窓口」に、研究代表者の連絡先のみならず、研究担当者の氏名と連絡先も記載して下さい。

(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。)
上記コメント欄に記載した問題点が修正されれば適として良いと考えます。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田_____

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 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 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。)

本申請に係る診断性能を評価する際、何をもって正しい診断とするかについてはいくつかの考え方があり得るため、感度等の定義には複数の方法がありえる。この点については、申請者自身が先行研究の事例も含め検討した上で複数の方法の相違点を整理し、また、PMDA との間でも薬事戦略相談を経てすりあわせがなされ、最終的に主要評価項目の定義は明確となっているため問題ない。結果が公表される際に、単に診断性能の数値を示すだけでなく、その定義を採用した経緯、(可能であれば)異なる定義における診断性能についても参考情報として提示されれば、本申請の診断性能に対する理解が深まるものとする。

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。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	180 例		予定試験期間	～2015 年 12 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。）				
倫理的観点からの評価に係わる事項への対応がなされれば適として良いと考える。				
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。）				

先進医療B020に対する第12回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：FDG-PET/CTの不明熱診断への応用

平成26年3月20日

国立国際医療研究センター病院 核医学科、窪田和雄

1. HIV陽性患者とそれ以外の患者で診断精度について結論が変わるようであれば、対象患者毎に部分集団解析を実施する必要があるかを検討すること。

【回答】 免疫抑制状態にある HIV 陽性患者の感染症に対するリスクが他の患者より高いことは周知のとおりです。しかし、HIV 陽性患者においても、不明熱の原因疾患は他の患者と同様であり、海外の2編の報告(1, 2)でも我々の先行研究(3)でも HIV 感染の有無で診断精度に差異は生じておりません。この理由として以下のようなことが考察されます。

例えば、HIV 患者に多い感染症であるニューモシスチス肺炎は CT や血液検査等の既存の診断法にて容易に診断が付き、本先進医療の対象となる不明熱の原因として想定されません。一方、肺外結核は HIV 陽性か否かにかかわらず診断が容易でなく不明熱としての検索対象になることが想定されます。このように、HIV 感染という免疫不全状態が、既存の検査にて診断確定できないことを定義とする不明熱の原因疾患に対して大きく影響はしないと考えます。

さらに、今回の主な研究目的は不明熱の原因疾患（疾患名）を特定することではなく、不明熱の熱源部位（臓器）を特定することに対して評価を行うことにあります。主要評価項目である診断精度は不明熱の原因疾患に影響されるというよりは、より直接的な不明熱熱源部位に影響されると考えており、試験実施計画書には熱源部位ごとの診断能評価を副次的解析項目として記載しております。この解析により、万が一先行研究と異なり HIV 患者に特異的熱源部位が存在し、それにより診断精度が変わることがあってもその変化をとらえることが可能であることから、対象患者毎の部分解析を行う必要性は乏しく、現状の試験実施計画書に沿った解析で十分と考えます。

<参考文献>

1. Castaigne C, et al. Nucl Med Commun 2009;30:41-47.
2. Martin C, et al. HIV Medicine 2013;14:455-465.
3. Kubota K, et al. Ann Nucl Med 2011;25:355-364.

2. 海外の教科書には通常の診療範囲に結核のインターフェロン γ 遊離試験なども入っており、考慮してはどうか。

【回答】 インターフェロン γ 遊離試験（IGRA）は結核の診断法としてツベルクリン反応に代わって最近行われるようになっていきます。その特徴として、ツベルクリン反応のようにBCGの影響を受けて陽性になることがなく、非定型抗酸菌症でも陽性にならない等、結核菌感染に特異的であることが利点です。一方でIGRAは結核の既感染でも陽性となり、検査時に、活動性の結核か非活動性であるのかを区別することはできません。このため、米国など結核の罹患率が極めて低い国（2010年人口10万人あたり3.6人）ではIGRA陽性であれば活動性結核として結核治療が行われますが、日本のような高罹患率（同18.2人）の国では過去の結核感染者も多く、不明熱の原因診断としてのIGRAの意義は大きくありません。また、現在、IGRAは保険適用上、D015 血漿蛋白免疫学的検査として「結核菌特異蛋白刺激性遊離インターフェロン γ 産生能は、診察又は画像診断等により結核感染が強く疑われる患者を対象として測定した場合のみ算定できる」とされ、既に画像診断等にて結核が疑われる場合の診断法の位置づけであり、熱源部位が不明である患者が対象である本先進医療では、保険適応にはなりません。

以上のような理由で、現状の日本における不明熱診断の最初のスクリーニングとしてIGRAは必須とまでは言えず、本研究の登録基準には含めておりません。しかしながら、個々の患者において臨床上IGRAが必要であれば担当医の判断により保険診療内で実施されるものであり、それを否定するものではありません。また、例えIGRAが陽性であっても画像診断にて不明熱の熱源部位としての診断が確定されていなければ、本試験に登録することができます。

本試験の試験実施計画書の登録基準についてはIGRAを含んでおりませんが、既にPMDAと議論をした上で決定しており、新たに必須の検査項目として追加することが本試験の評価項目である診断精度に大きく影響するとは考えにくく、保険診療上の問題もあることから、現状のままIGRAを登録の基準には設定せずに実施したいと考えます。

3. 同意説明文書の「8. 本研究に参加した場合に予想される不利益」において、「両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されているため、臨床研究のための保険や補償の契約はありません。」と記載されているが、契約の有無に拘わらず、仮に臨床試験に参加したことにより健康被害が生じた場合は補償がなされるべきもので、補償の準備を整えた上で補償することを記載すること。

【回答】 必要な補償を行うよう、以下のように修正します。

<修正前>

両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されているため、臨床研究のための保険や補償の契約はありません。

<修正後>

両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されていますが、万一健康被害が生じた場合は万全の診療体制で誠意をもって診療し、対応いたします。万一、健康被害への補償が必要な事態が生じたときには、医法研被験者の健康被害補償に関するガイドラインに倣って、誠意をもって対応いたします。

4. 同意説明文書の「9. 本研究に参加しない場合について」において、その他の方法で不明熱の原因を調べると記載されているが、「その他の方法」が具体的に記載されていない。「その他の方法」を総て具体的に記載すること。

【回答】 他の疾患と異なり、不明熱は病名ではなく病態です。患者さんにより病状が全く異なる場合が少なくありません。当然、その他の方法もケースバイケースで異なってきます。このためすべてを具体的に記載するのは不可能ですが、どのような方法があるのか、なるべく具体的になるように、下記の通り記載を修正します。

<修正前>

本研究に参加しない場合は、FDG-PET/CT を受けることはできません。ガリウム SPECT を含むその他の方法で不明熱の原因を調べ、最適な治療を行います。

<修正後>

本研究に参加しない場合は、FDG-PET/CT を受けることはできません。ガリウム SPECT、超音波、または造影 MRI などの検査を組み合わせ、必要な場合は造影 CT 検査を再度行います。これらに加え、よりの絞った血液検査の追加などにより、不明熱の原因を調べ、最適な治療を行います。

5. 同意説明文書の「12. 費用について」は、費用の金額を具体的に 73,250 円とし、患者さんがどれくらいの費用が必要かを理解できるように記載すべきである。また、同文書には「患者さんの負担はない」と記載されている一方、先進医療実施届出書、13 ページの様式 3 号において、「平成 25 年度分は国立国際医療研究センターからの研究費にて賄い、次年度以降は、厚労省科学研究費の取得を目指している」と記載されている。さらに、同 17 ページの

様式5号でも、(先進医療にかかる費用)として、「研究費などで補てんするため患者負担は無い予定」と記載されていて、費用負担について不確定な記載内容になっている。説明文書に「患者さんの御負担はなし」と記載する以上は、仮に予定された研究費等が取得できない場合でも、患者さんへの費用負担が発生しないよう何らかの手当の必要がある。もし、費用の手当てができずに患者さんの負担となる場合には、その旨と金額も記載する必要がある。

【回答】 本試験の患者負担は研究費から支払い、患者負担はないものとします。先進医療実施届出書の不確定な記載について整備いたします。

<修正前 同意説明文書>

先進医療である FDG-PET/CT の費用は研究費から支払われます。健康保険の対象であるガリウム SPECT、および他の不明熱の診療の費用は、通常の診療と同じく、健康保険の負担割合に基づいて請求されます。

<修正後 同意説明文書>

先進医療である FDG-PET/CT には 73,250 円の費用がかかります。この費用は研究費から支払われますので、通常診療以外の患者さんへの負担はありません。健康保険の対象であるガリウム SPECT、および他の不明熱の診療の費用は、通常の診療と同じく、健康保険の負担割合に基づいて請求されます。

<修正前 先進医療実施届出書 様式第3号 11. 患者負担について>

FDG/PET 撮像にかかる費用 73,250 円が先進医療として生じるが、研究費より支給するため、患者負担は生じない。平成 25 年度については国立国際医療研究センターからの研究費にて賄い、次年度以降は、厚労省科学研究費の取得を目指している。

<修正後 先進医療実施届出書 様式第3号 11. 患者負担について>

FDG/PET 撮像にかかる費用 73,250 円が先進医療として生じるが、国立国際医療研究センターからの研究費より支給するため、患者負担は生じない。

<修正前 先進医療実施届出書 様式第5号 (先進医療にかかる費用)>

先進医療として 73,250 円とする。なお、研究費などで補てんするため患者負担は無い予定。

<修正後 先進医療実施届出書 様式第5号 (先進医療にかかる費用)>

先進医療として 73,250 円とする。なお、研究費などで補てんするため患者負担は無い。

6. 同意説明文書の「15. 担当者の連絡先、相談窓口について」について、研究代表者の氏名と連絡先のみが記載されているが、研究担当者の氏名と連絡

先も追記すること。

【回答】 同意説明文書にある担当医欄に、担当者の氏名および連絡先を記載するようにいたします。

7. 臨床研究の倫理指針では、臨床研究機関の長は、倫理審査委員会の委員になること並びに審議及び採決に参加することはできない。と定められており、当該施設の倫理審査委員会の構成が適切でないと考えられる。

【回答】 国立国際医療研究センターとは、理事長の下に、センター病院、国府台病院、研究所、看護大学校等が配属されている組織であり、臨床研究機関の長に該当するのは理事長（総長）です。独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会規程 第2条および第4条にあります通り、国立国際医療研究センターの倫理委員会は総長が臨床研究機関の長として設置し、センター病院、国府台病院、研究所、看護大学校等のすべての臨床研究課題について倫理審査を行っております。

従いまして、倫理委員会の委員には臨床研究機関の長である総長は含まれておらず、審議や採決にも参加しておりません。倫理委員会の構成は適切と考えます。

なお、現在進められております臨床研究の倫理指針の見直しの検討状況を踏まえつつ、当センターでは倫理委員会委員及びその構成を検討しているところであり、来年度（4月頃を目途）に規程の改正を行なう予定です。

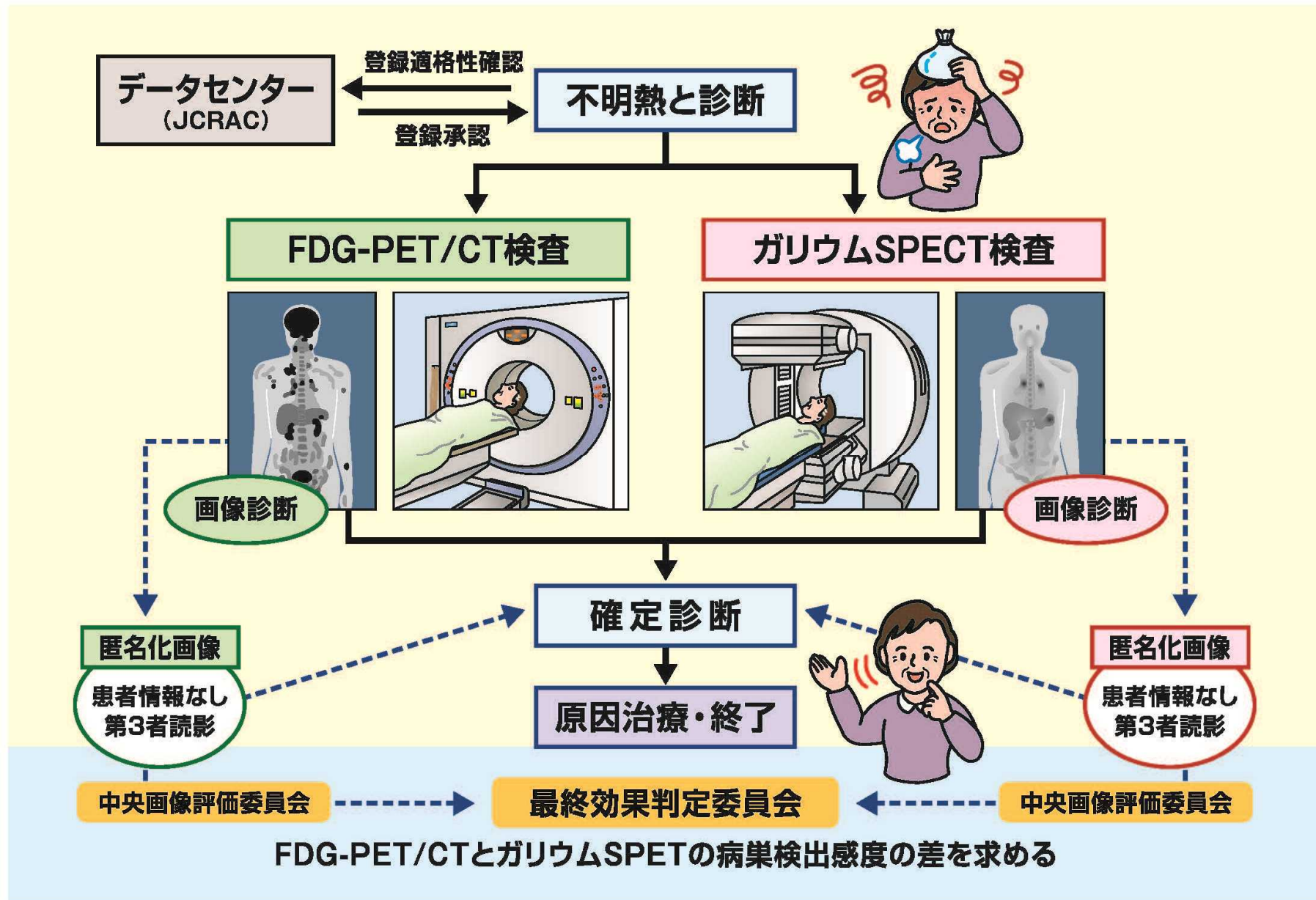
8. プロトコールの規定の中で、画像委員会やモニタリング担当者の具体的名が未確定である。試験開始までに確定し、試験実施計画書等に明記すること。

【回答】 プロトコールの「11 試験実施組織」において、画像委員会やモニタリング担当の責任者の氏名は既に記載しております。

各担当者は申請時点で決定しており、指名書の発行は先進医療としての承認を得てから試験開始までに行う予定でした。しかしながら今回のご指摘を受け、再検討いたしました結果、指名書を発行することといたしました。担当者は手順書の作成時点で決定しておりましたので、手順書と同一の日付にて指名書を作成し、提出いたします。また、今後追加される担当者につきましては、順次指名書を発行いたします。

なお、国立国際医療研究センターにおけるモニタリングおよび監査の担当者は上記の責任者がかねております。

FDG-PET/CTの不明熱診断への応用



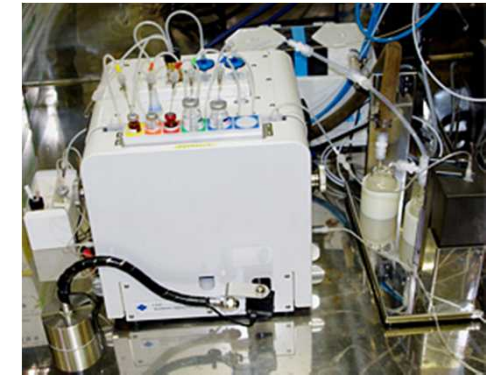
薬事承認申請までのロードマップ

医療機器（複数使用についてPMDA了承済み）

- ①: FDG合成装置 H100、F200、F300（住友重機械工業株式会社）
- ②: FDG合成装置 AMFG01（JFEテクノス株式会社）
- ③: FDG合成装置 TRACER1ab MX FDG（ジーイーヘルスケア・ジャパン株式会社）

医薬品

- ①: FDGスキャン注(日本メジフィジックス株式会社)
- ②: FDGスキャンーMP注射(財団法人先端医学薬学研究センター)



先進医療での適応疾患:

不明熱の熱源診断

先行臨床研究

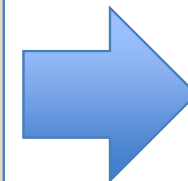
- 試験名: FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study
- 試験デザイン: 後ろ向き多施設調査(自施設)
- 期間: 2006年7月～2007年12月
- 被験者数: 76例
- 結果の概要: 感度63～91%、特異度60～86%

Ann Nucl Med (2011) 25:355–364

先進医療B

- 試験名: FDG-PET/CTの不明熱診断への応用ーガリウムSPECTとの比較研究
- 試験デザイン: 前向き多施設共同クロスオーバー試験
- 期間: 2014年1月～2015年12月
- 被験者数: 180例
- 主要評価項目: FDG-PET/CT及びガリウムSPECTによる熱源部位検出感度の差(優越性)

国内外の文献、教科書、およびガイドライン



薬事承認申請

ICH-GCPに準拠した先進医療Bを行い、本試験を評価資料としてFDG合成装置の薬事承認を目指す。(PMDA薬事戦略相談にて了承済み)

【別添 1】「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：不明熱

効能・効果：

CT 等の画像診断を行ったにも関わらず診断のつかない不明熱の熱源診断

不明熱（Fever of unknown origin, FUO）とは、1961年に Petersdorf & Beeson による古典的な定義では、「38.3度以上の発熱が何度か認められる状態が3週間を超えて続き、1週間以上の入院精査でも原因が不明のもの」と定義された。「3週間を超えて」と規定された理由は、急性ウイルス性疾患を除外するためである。発熱の基準とされた 38.3℃は、元の定義で使われている米国の高熱基準である 101°F（舌下温）を℃に単純換算した数字である。このいわゆる「古典的不明熱」の定義に対し、その後の医療技術の進歩等を勘案して、1991年に Durack & Street により、「38.3℃以上の発熱が3週間以上持続し、3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかないもの」とする改定案が提唱された。また、患者背景を考慮した下表のような新たな分類が提唱され、従来の「古典的な不明熱」に加え、新たに3タイプの不明熱、すなわち急性期疾患で入院中の患者や術後患者の不明熱、化学療法による好中球減少を背景に持つ患者の不明熱、HIV感染者の不明熱が追加された。

不明熱のタイプ	定義
古典的不明熱 (Classical FUO)	38.3℃（101°F）以上の発熱が3週間以上持続 3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかない
院内発症不明熱 (Nosocomial FUO)	入院時には感染症は存在しない 入院中に 38.3℃（101°F）以上の発熱が3日間以上持続 潜伏感染も否定的 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性
好中球減少患者の不明熱 (Neutropenic FUO)	好中球数<500/μL 38.3℃（101°F）以上の発熱が3日間以上持続 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性
HIV感染者の不明熱 (HIV-associated FUO)	HIV感染患者 38.3℃以上の発熱が外来患者では4週間以上、入院患者では3日以上持続 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性

不明熱をきたす疾患として、悪性腫瘍、感染症、非感染性炎症性疾患が多いとされてきた。加えて、近年は人や物の移動が広範かつ高速になり、新興感染症や再興感染症を含む疾患の多様化がみられていることもあり、原因疾患の特定がより困難な状況になってきている。不明熱に対しては、いかに速やかに正確な診断を下せるかが治療の成否を分けるため、原因病巣を的確に特定できる診断法として、従来から存在する種々の血液検査に加え、鋭敏に全身をスクリーニングできる画像診断の重要度が高まってきてい

る。

不明熱の熱源探索に用いられる画像診断には既保険適応のガリウムシンチグラフィが使われる。ガリウムシンチグラフィの不明熱診断における診断精度に関しては、感度 67%、特異度 78%であったとする報告もあるが、多くの報告では感度は 30%以下である。さらに、ガリウムシンチグラフィは、薬剤を注射後、72 時間後の撮影が標準で、結果が出るまでに時間がかかる。そのため、医療現場ではガリウムシンチグラフィに代わる、より高精度で結果が早く出る画像診断法が望まれている。

FDG には癌組織のみならず炎症巣にも高い集積を示す特性があることを我々は以前報告した(1)。最近、FDG-PET/CT を炎症性疾患の診断や治療・評価に応用する試みが行われるようになってきており、FDG-PET/CT の不明熱診断における有用性が強く示唆されている。Dong らは、FDG-PET の不明熱診断における感度は 83% (95%信頼区間：73-90%)、特異度は 58% (95%信頼区間：49-67%) であり、さらに FDG-PET/CT を用いると感度 98% (95%信頼区間：94-99%)、特異度 86% (95%信頼区間：75-93%) に大幅に向上したと報告している(3)。

我々が行った多施設共同研究において有効解析対象 76 例で、FDG-PET/CT の感度 81%、特異度 75%という好成績を報告している(5)。

本試験では、上記の 4 つの不明熱の分類中の古典的不明熱および HIV 感染者の不明熱を対象とし、5 に述べる基準で患者選択を行う。古典的不明熱では舌下温を基準にしていることから、本試験では腋窩温として 38℃度以上の発熱を対象とし、現在の医療水準を考慮し 2 週間以上の発熱が継続し、一定の検査を施行しても診断が確定しない患者を対象とすることとした。適格基準や主要評価項目等については平成 25 年 6 月 3 日に行った医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談の対面助言（薬機審長発第 0708003 号 平成 25 年 7 月 3 日）と、その後の追加の事前面談（平成 25 年 7 月 29 日）にて合意を得ている。

【別添 2】「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

（医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談において適格基準は合意を得ている。）

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を本臨床試験の対象とする。

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
（設定根拠：放射線被曝を伴うこと、および小児では熱性疾患のリスクが異なる点を考慮した。）
2. 同意取得前の 14 日間に 38℃以上（腋窩体温）の発熱が週 2 回以上繰り返していた患者（設定根拠：米国の基準 38.3℃は舌下温で設定されている。日本で一般的な腋窩温は舌下温よりも 0.3～0.5℃低いとされているため、日本では腋窩温 38℃以上と設定した。また、3 週間以上という以前からの定義は急性ウイルス性感染症を除くための設定であった。前ページの定義から 20 年以上経て、高度化した日本の医療水準を考え、14 日間で急性ウイルス感染は除外できると考え設定した。）
3. 発熱の出現後、同意取得前 3 週間以内に実施した髄液検査が正常、もしくは臨床症状として項部硬直及び意識障害のいずれも認めなかった患者
（設定根拠：原因疾患が髄膜炎など、緊急治療を要する患者が含まれないようにするため。）
4. 発熱の出現後、同意取得前 3 週間以内に胸腹部 CT 検査及び下記検査を行ったにもかかわらず、発熱の原因の診断がつかなかった患者。なお、発熱の原因が敗血症であっても、感染巣が不明の場合は発熱の原因の診断がつかないと判断する。
 - － 血算検査（RBC、Hb、WBC、好中球数（桿状核球＋分節核球）、Plt）
 - － 血沈検査
 - － 生化学検査（T-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、血糖）
 - － 血清学検査（CRP、TP、血清アルブミン、フェリチン、抗核抗体、RF）
 - － 甲状腺機能検査（F-T3、F-T4、TSH）
 - － ウイルス抗体価検査（HIV Ab、CMV-IgM、EB VCA IgM）
 - － 尿一般検査（pH、比重、蛋白定性、糖定性、ケトン体、潜血反応、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿沈渣）
 - － 血液培養検査 1 セット
 - － 心臓超音波検査
5. 文書による本人同意が得られている患者

【除外基準】

以下の基準のいずれかに抵触する患者は本臨床試験の対象としない。

1. 同意取得直前の 1 カ月以内に外科手術を受けた患者
（設定根拠：外科手術後に特有の感染症等のリスクがあるため。）
2. 妊婦及び授乳中の患者

3. コントロール不良の糖尿病患者
(設定根拠：血糖値が上昇すると、FDG の体内分布が変化し、同時に熱源部位への集積も低下し、正確な検査結果が得られないと考えられるため。)
4. 同意取得前 2 週間以内に好中球数が $< 500/\mu\text{L}$ であった患者
(設定根拠：好中球減少不明熱は本試験の対象外であるため。)
5. 同意取得前 3 週間以内に FDG-PET/CT またはガリウム SPECT 検査を受けた患者
(設定根拠：患者の被曝にたいする配慮から。)
6. 精神的または法律的な観点から自由意思による適切な同意が疑われる患者

【別添3】「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

（医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談において合意を得ている。）

主要評価項目

FDG-PET/CT 及びガリウム SPECT による熱源部位検出感度の差

副次評価項目

いずれも中央判定結果に基づく下記項目

- FDG-PET/CT 検査により特定された画像陽性部位
- FDG-PET/CT 検査の感度、特異度、陽性的中率、正診率、貢献度
- ガリウム SPECT 検査により特定された画像陽性部位
- ガリウム SPECT 検査の感度、特異度、陽性的中率、正診率、貢献度

担当医判断に基づく下記項目（なお、最終診断を得るまでの経過観察は3カ月を目標、6カ月まで延長可）

- 最終診断に対する FDG-PET/CT 検査結果のクリニカルインパクト
- 最終診断に対するガリウム SPECT 検査結果のクリニカルインパクト

加えて、下記項目についても副次的に評価する。

- 検査担当医による熱源部位と中央画像判定委員会による画像陽性部位の一致性

②安全性

FDG-PET/CT 検査実施日（第1日）から第18日（ガリウム SPECT 撮像日の14日後）までに発現した有害事象を調査する。

【別添4】「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2014年1月～2015年12月

予定症例数：180例

既の実績のある症例数：81例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 65歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	大動脈炎 症候群	(自) 2011年7月8日 (至) 2011年7月26日	治癒	6カ月に及ぶ37~38℃の発熱。CT検査で原因不明、血液培養陰性、頸動脈の圧痛あり、CRP2.0。6/29PETにて大動脈炎の診断。プレドニゾロン20mg投与にて寛解。
整理番号2 年齢 74歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	人工血管 感染	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	治癒	腹部大動脈瘤置換術から1年後に発熱。2007/5/10PETで熱源確定、抗生剤にて一旦改善したが熱が再発し、再手術となった。
整理番号3 年齢 78歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	化膿性脊 椎炎、 腸腰筋膿 瘍	(自) 2007年7月2日 (至) 2007年9月13日	治癒	肝癌、肝硬変、食道静脈瘤にて治療後発熱つきCTにて原因不明。07/8/1PETの後MRIにて病巣確認し、抗生剤で治療を続け、改善した。

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 36歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	深部アス ペルギル ス症	(自) 2007年1月23日 (至) 年 月 日	死亡	血友病、HIV感染、生体肝移植後、C型肝炎治療中に発熱し原因不明。07/1/31PETにて所見なし。血液・客痰検査で確認、抗菌剤にて一旦改善。
整理番号2 年齢 42歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	AIDS 熱源は不 明	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	寛解	HIV感染、食道カンジダ、カリニ肺炎治療後。発熱、07/5/8PETでは腸炎が疑われたが、精査で否定、熱源は不明のまま対症療法で改善。
整理番号3 年齢 45歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	関節炎 大腿骨頭 壊死	(自) 2007年5月8日 (至) 年 月 日	不変	先天性赤芽球癆にてステロイド、免疫抑制剤使用中。07/5/28PETにて殿部軟組織炎疑い、しかし臨床的には関節炎と考えられた。

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

有効性の検討はマクネマー検定統計量によって行われるため、本試験では、Schork と Williams による正確な方法に基づいて例数設計を行った。

<算出式>

$$\text{Power} = \sum_{x=r}^M \sum_{y=0}^I \frac{M!}{(M-x)!y!(x-y)!} (1-D)^{M-x} (D+\delta)^y (D-\delta)^{x-y} \dots \quad (9.3.1)$$

ただし、

$$D = \text{Pr}(B) + \text{Pr}(C)$$

$$\delta = \text{Pr}(B) - \text{Pr}(C)$$

とする。また、

M : 最終診断で局所性炎症ありと診断された症例のうち、どちらかの検査で TP または FN と判断された症例数

R : $(1/2)^r \leq \alpha$ をみたす最小の整数

I : $\sum_{j=0}^I \binom{x}{j} \left(\frac{1}{2}\right)^x \leq \alpha$ をみたす最大の整数

M が有病数であることから、(9.3.1) 式より M について逆推定し、必要な症例数 N は計算式 $N=M/P$ (P は有病割合) により計算できる。先行研究結果より、ガリウム SPECT 検査の感度は高くても 70% 程度であることが予想される。また、FDG-PET/CT 検査の感度は、Kubota ら、Dong ら、Meller らによる先行研究を参考に、先行研究と同程度以上確保されたとすると 85~95% 程度と予測される。有病割合 (全対象者の中で局所熱源ありと最終診断される割合) については、Kubota ら、Bleeker-Rovers ら、Keidar ら、Pedersen らの先行研究より 40~70% と予想されるが、本研究の選択基準及び除外基準を考慮すれば、最も低い 40% と想定するのが妥当と判断した。さらに設定が必要となる 2 つの検査の不一致率 D については、先行研究での目安が得られないため、両検査が完全に独立であると想定したときの期待不一致割合

$$E(D) = SE1(SE2) + SE2(1-SE1)$$

(ただし、SE1 : ガリウム SPECT 検査の感度、SE2 : FDG-PET/CT 検査の感度)

を用いると、FDG-PET/CT 検査の感度がそれぞれ 85%、90%、95% の場合に必要となる例数は次の通り算出される。

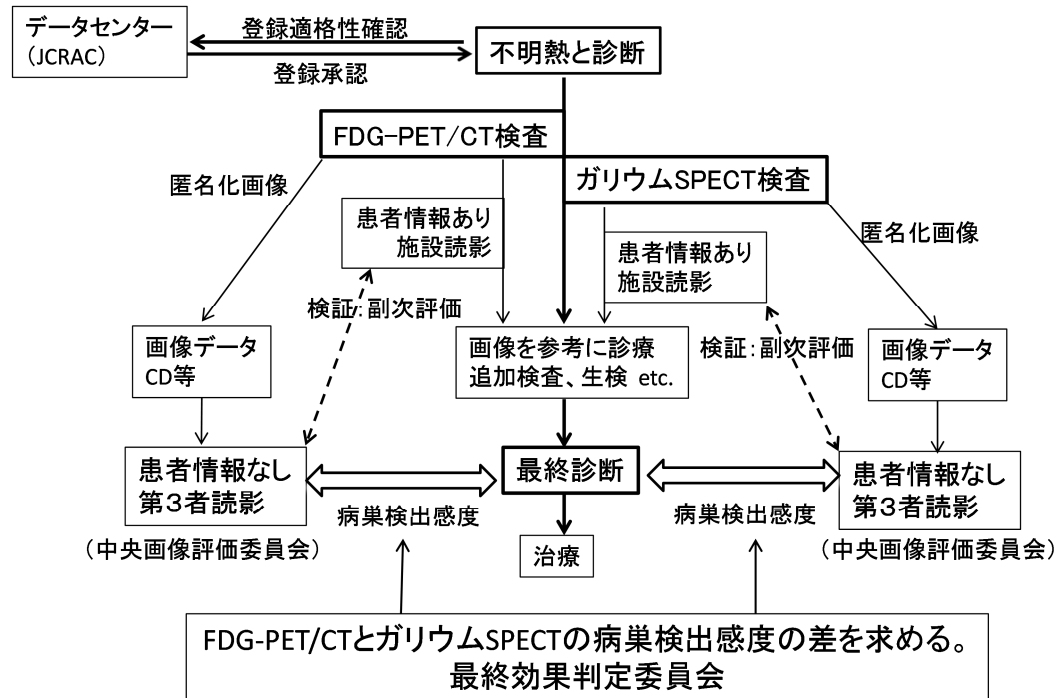
PET-CT 感度	D	N
0.85	0.36	377
0.9	0.34	203
0.95	0.32	117

FDG-PET/CT 検査の感度を 90%、ガリウム SPECT 検査の感度を 70%、有病割合を 40%、期待不一致割合を、両検査が完全に独立であるという設定が現実的ではないことから、独立と仮定した場合よりも少し低い 30% とした場合、有意水準 0.05 で 152 例の集積があれば検出力 80% を確保できる。そこで、本試験では、最終診断の得られる患者の割合を 90% と仮定し、更に脱落例も考慮の上、目標登録例数を 180 例と設定した。最終解析に 150 例が用いられた場合、FDG-PET/CT 検査の感度が 0.85 程度しか達成されなかった場合においても、ガリウム SPECT 検査の感度が 0.6 以下であれば D の値にかかわらず検出力 75% 以上が確保される。

【別添5】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

不明熱患者を対象として、熱源部位探索のためFDG-PET/CT検査（評価対象の検査）及びガリウムSPECT検査（対照となる既承認の検査）の両検査を実施する。撮影されたそれぞれの検査画像は、中央判定方式により読影評価される。この中央判定による読影結果及び担当医による最終診断結果を用いて、最終効果判定委員会がFDG-PET/CT検査及びガリウムSPECT検査それぞれの診断精度を判定する。



【別添6】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」の中央判定による画像の読影
(試験実施計画より一部抜粋)

・中央判定による画像の読影

7.2.6.2 中央判定による画像の読影

中央判定方式によるFDG-PET/CT及びガリウムSPECT画像それぞれの読影評価は、以下の手順にて中央画像評価委員会が実施する。本委員会の委員長及び委員は核医学の専門の医師とし、本臨床試験の参加施設以外から選出する。

- ・3名の評価者が独立して読影評価を行い、不一致の場合は多数決により最終判定を行う。
- ・読影に際して、評価者は当該患者の臨床情報を使用してはならない。ただし、比較評価の公平性を期すため、ガリウムSPECT画像の読影に際しては、FDG-PET/CT検査のCT画像のみ参照する(PET画像の参照は不可)。