

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福田 敬 _____ 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断
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。 (診断の精度だけでなく、適切な診断が行えることによるメリットを評 価して保険導入の議論をすべきである。) <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

【整理番号 063】

「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」

に対する福田構成員の指摘事項

1) 先進医療実施届出書中の「11.患者負担について」の項目の中で、「2)FDG-PET の患者負担額は試験参加施設と協議の上、参加施設毎に、別途定めるものとする。」という記載がありますが、その後の説明で、先進医療にかかる費用から患者負担を引いた残金を研究事務局が負担するとされています。ここでは例として、FDG-PET 検査代を 75,000 円とした場合の金額が書かれていますが、施設により FDG-PET 検査代が異なる場合に、患者の負担額も変わるのでしょうか。あるいは患者の負担額は一定で、研究事務局の負担額が変わるのでしょうか。また、患者に対する説明文書でも、FDG-PET 費用を 75,000 円とした説明がされていますが、施設により変わる部分をご提示いただくと良いと思います。

【回答】

FDG-PET 検査代が異なる場合の患者負担額は、施設毎に変わる可能性があります。

今年度については参加施設に対して 1 症例あたり 15 万円の研究費（内訳：PET 検査にかかる費用、被験者謝金、CRC などの人件費、脳脊髄液検査費用、神経心理検査費用等から算定）をお支払いさせていただき予定ですが、PET 検査にかかる費用については施設毎の条件（院内製造の場合の製造費用、PET カメラの償却費用など）に応じて算定するため、それを考慮して定める FDG-PET 検査代も変動する余地を残しています。そのため参加施設は研究事務局を通じて配分される研究費（1 症例につき 15 万円）をベースに、各施設における必要な支出と施設で負担可能な費用等を総合的に勘案して、FDG-PET 検査代と患者の負担額を決定します。長寿医療研究センターの場合は諸条件をもとに算定した PET 検査にかかる費用（先進医療にかかる費用）と施設で負担可能な費用を考慮して FDG-PET 検査代を 75,000 円としました。

同意説明文書の施設毎記載が異なる部分を下記に記します。異なる部分は、下記●、△及び下線の部分です。

【同意説明文書 P9 14.1)「先進医療に係わる費用」について】

「FDG-PET 費用（●円）については、約 3 割（△円）はあなたに負担していただき、残金（●-△円）は研究事務局あるいは当院が負担します。」

上記を踏まえて先進医療実施届出書を、下記の通り記載を変更致しました。

【先進医療実施届出書 P17 11.患者負担について 29 行目～】

長寿医療研究センターの場合は、先進医療にかかる費用から患者負担（保険診療の場合の FDG-PET 検査代 75,000 円をもとに、その約 3 割（23,000 円）を患者負担とした。但し、施設により患者負担は異なる）を引いた残金は研究事務局が負担する。研究事務局負担額は I.院内合成時は 66,839 円、II.医薬品 FDG 使用時は 99,687 円となる。臨床試験協力費は、1 来院あたり 7,000 円の 3 来院分、合計 21,000 円とした。そのため実際の患者負担は 2,000 円となる。

*脳脊髄液検査 10,000 円、神経心理検査 9,000 円は研究事務局が負担し、診察料、原疾患並びに合併疾患に対する治療、MRI 検査、血液検査費用は保険診療の個人負担分は患者負担となる。

長寿医療研究センター以外の参加施設の場合は、先進医療にかかる費用（PET 検査にかかる費用）と患者負担が施設毎異なる可能性がある。平成 26 年度は参加施設に対して 1 症例あたり 15 万円の研究費（内訳：PET 検査にかかる費用、被験者謝金、CRC などの人件費、脳脊髄液検査費用、神経心理検査費用等から算定）を支払う予定である。ただし、PET 検査にかかる費用については施設毎の条件（院内製造の場合の製造費用、PET カメラの償却費用など）に応じて算定するため、それを考慮して定める FDG-PET 検査代も変動する余地を残している。参加施設は研究事務局を通じて配分される研究費（1 症例につき 15 万円）をベースに、各施設における必要な支出と施設で負担可能な費用等を総合的に勘案して、

FDG-PET 検査費用 (●) と患者の負担額 (△) を決定する。

尚、同意説明文書では、下記のような記載となる。施設毎に記載が異なる部分は、下記●と△の部分である。

【同意説明文書 P9 14.1) 「先進医療に係わる費用」について】

「FDG-PET 費用 (●円) については、約 3 割 (△円) はあなたに負担していただき、残金 (●-△円) は研究事務局あるいは当院が負担します。」

2) FDG-PET によるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究実施計画書 (プロトコル) 中の「10.2.2.2 代諾者からの同意」の項目に「被験者が同意能力を有しない場合、代諾者として研究援助者からも被験者が本試験に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。」という記載があります。この「代諾者」と「研究援助者」は同じ方でしょうか。あるいは別の方を想定されているのでしょうか。また、「代諾者として研究援助者から『も』」となっていますので、別の方の同意を得ることを想定されていると思われませんが、これはどなたでしょうか。(「被験者が同意能力を有しない場合」ですので、被験者からは同意が得られないものと理解します。)

【回答】

代諾者と研究援助者は基本的には同じ方を想定していますが、被験者が施設入所の方等の場合、代諾者は家族の方、研究援助者は施設職員の場合といった例外も想定しているため、どちらかに限っているものではありません。

試験実施計画書を下記の通り記載を変更致しました。

【試験実施計画書 P34 10.2.2 代諾者からの同意】

被験者本人からの同意を原則とするが、被験者が同意能力を有しない場合、代諾者から被験者が本試験に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。

【整理番号 063】

「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」

に対する藤原構成員の指摘事項

1) 先進医療実施届出書 p 17 「12. 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」において、申請準備中とされている「医療技術実用化総合研究事業」については既に結果出ていると思えますが、採択されたのでしょうか？ 採択されていなかった場合、日本メジフィジクス社からの1千万円と長寿医療研究開発費で当該多施設共同臨床試験（全国7施設）をICH-GCP対応で実施可能なのでしょうか？ 臨床試験運営費用の収入と支出のプランを回答下さい。

【回答】

「医療技術実用化総合研究事業」については、残念ながら不採択となりました。先進医療の承認が予想よりも遅れていることも勘案して、今年度は、まず長寿医療研究センターにおいて先進医療を開始する予定です。また、研究実施体制が充分整備されており、研究費の配分が比較的小なくても研究の実施が可能で2～3施設程度で年度の後半からでも先進医療を開始できればと考えています。具体的には、長寿医療研究開発費（1,500万円）を、主に長寿医療研究センターにおける検査費用と年度後半に参加する2～3施設程度の少数例の検査費用に充てる予定です。また、日本メジフィジクス社からの1,000万円で、長寿医療研究センター+2～3施設程度の限られた施設を対象としたモニタリングなどICH-GCPに対応した体制を構築できるようにCRO（(株)マイクロン）と調整して実施します。先進医療開始の遅れ、研究費の不足に対応し、全体としては症例の登録がスローダウンしますが、来年度は「医療技術実用化総合研究事業」に再度申請することも含め、長寿医療研究開発費及び企業からの追加支援と合わせて研究費を確保し、参加施設を増やして症例の登録のスピードアップを図る所存です。

2) 平成25年12月12日 第12回先進医療技術審査部会 資料1-5 先進医療B 実施計画等評価表（番号B021）の総合評価にある、「モニタリング、データ管理・解析・監査などの業務の委託先を選定する」との申請者は回答しておられますが、現状はどうなっていますでしょうか？ 委託先のCRO名をご回答下さい。

【回答】

委託先のCROですが、平成26年3月7日の先進医療技術審査部会 指摘事項回答1と試験実施計画書【P.39 試験実施組織】に記載のとおり、平成25年度中に(株)マイクロンにCRO業務の立案を発注しました。平成26年度にあらためてCRO業務本体の契約を行う予定です。

3) 平成25年9月6日付のPMDA医薬品戦略相談の記録p5にある、申請者が作成した「GCP省令要求事項への対応可否の一覧」を先進医療会議構成員へ示すとともに、PMDAからの指摘「ICH-GCPに則り本研究を実施するのであれば、倫理委員会により対応を予定している医療機関のみでなく、施設IRB（構成員注 ここでIRBは治験審査委員会のことを指している）により対応を予定している機関についても、ICH-GCPへの準拠状況に問題がないか再確認する必要がある。」とあり、当該確認状況を先進医療会議にご報告下さい。さらに前述の文章に引き続き「ICH-GCP準拠状況に関して判断に迷う点や対応困難な点があれば、具多的に状況・理由等を整理した上で、別途薬事戦略相談の事前面談等にて相談してほしい。」とPMDAは述べているが、その現状（把握されている問題点も含め）も教えて下さい。

【回答】

PMDA 医薬品戦略相談時に参考資料として使用した、「GCP 省令要求事項への対応可否の一覧」を添付します。なお、この参考資料ですが医薬品戦略相談前に作成したものです。そのため IRB ではなく倫理委員会での審議の可能性を含めた内容となっています。(○)は対応可能、(△)は部分的に対応可能、(―)は非該当を意味します。医薬品戦略相談時の助言を受けて ICH-GCP に準拠するとともに本試験は全て IRB で審議をすることに致しました。そのため参考資料中の対応の可否を示す記号が (△) の第 26 条の 2. 5. 1) 以外は全て (△) → (○) に、非該当記号 (―) については第 15 条の 4. 1. 13) ~14)、第 15 条の 4. 3. 1) ~4)、第 26 条の 2. 1. ~4.、第 26 条の 5. 1. ~3.、第 26 条の 10. 3.、第 27 条の 1. 2) ~2.、第 29 条の 1. 1)、第 46 条の 2.、第 48 条の 2.、第 55 条の 1. ~2. 以外は全て (―) → (○) に現状の実施体制では変更しております。なお、効果安全性評価委員会については設置しないということで PMDA の了解を得ております。

ICH-GCP への準拠状況の確認方法は、参加施設の治験における標準業務手順書等で、試験実施手順が ICH-GCP を準拠しているか、IRB の委員構成が ICH-GCP で規定された構成要件を満たしているか等を確認します。申請医療機関である長寿医療研究センターは IRB で審議行い、かつ ICH-GCP への準拠状況に問題はありませぬ。参加予定施設ですが、弘前大学医学部附属病院、東京都健康長寿医療センター、浜松医療センター、近畿大学医学部附属病院、川崎医科大学附属病院、広島西医療センターにおいては、本試験は IRB にて審議する予定であり、上記確認方法により確認し、準拠状況に問題はありませぬ。

現状、判断に迷う点や対応困難な部分はないため、医薬品戦略相談以降に事前面談は行っていません。

4) 技術審査部に提出されていた先進医療実施届出書 p 7 2-2. 「海外での承認に関する情報」の米国での薬事承認の状況の記載にある、米国 CMS の保険償還に関する情報は、正確さを欠いているので、再調査下さい。

すなわち判断文書 (National Coverage Determination (NCD))

([http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCID=288&ncdver=3&NCAId=64&NcaName=Positron+Emission+Tomography+\(FDG\)+for+Alzheimer%2527s+Disease%2FDementia&IsPopup=y&bc=AAAAAAAAAAAA%3D%3D&](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCID=288&ncdver=3&NCAId=64&NcaName=Positron+Emission+Tomography+(FDG)+for+Alzheimer%2527s+Disease%2FDementia&IsPopup=y&bc=AAAAAAAAAAAA%3D%3D&)) を読むと、FDG-PET によりアルツハイマー病と F T D との鑑別診断が保険償還 (研究的要素以外の部分のみ) されるのは日本の先進医療 B と同様の制度である Coverage with Evidence Development (CED) という制度下で行っている 1 つの臨床試験 (Metabolic Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MCI-ID) ; 臨床試験登録番号 NCT00329706) に参加している 6 つの医療機関でのみではないでしょうか？

(<http://www.cms.gov/Medicare/Medicare-General-Information/MedicareApprovedFacilities/PET-for-Dementia-Trials.html>)

【回答】

米国 CMS の保険償還についてですが、

<http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCID=288&ncdver=3&bc=AgAAgAAAAAAAAA%3D%3D&> の記述の通りです。

「B. Nationally Covered Indications」には、「1. FDG PET Requirements for Coverage in the Differential Diagnosis of AD and FTD」と「2. FDG PET Requirements for Coverage in the Context of a CMS-approved Practical Clinical Trial Utilizing a Specific Protocol to Demonstrate the Utility of FDG PET in the Diagnosis, and Treatment of Neurodegenerative Dementing Diseases」とあり、これはそれぞれ米国 CMS が保険償還を決定した当時の結論、1) AD と FTD の鑑別診断には有用性の根拠あり、2) 早期 AD および軽度認知障害の段階での早期診断についてはまだ有用性の根拠が不十分を反映しています。

ご指摘の「Metabolic Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MCI-ID)」は、MCI の名称が示すとおり、MCI (軽度認知障害) 段階での早期診断を対象としており、AD と FTLD の鑑別診断の内容ではあり

ません。このため有用性の根拠が不十分であるに相当するので、Coverage with Evidence Development (CED)の仕組みで行う必要があり、UCLAのSilverman教授を主任研究者として限られた施設で実施されています。(http://clinicaltrials.gov/show/NCT00329706)

一方、ADとFTDの鑑別診断は、有用性の根拠ありということで通常の保険診療となり、特にCEDでの実施のしぼりはなく、MCI-IDの参加施設以外でも保険診療として実施中であることを米国の研究者にも確認しております。