

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	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
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-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 40px; margin: 5px 0;"></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:

「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（整理番号B053）」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

北海道大学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：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

適応症：臨床症状・経過及びMRI検査から初発の神経膠腫が疑われ、生検又は摘出術を予定している患者

内容：

（先進性）

2002年、FDGによるPET診断が保険承認され、糖代謝を指標とする機能画像診断が実用化した。しかし経験を重ねるにつれFDGによる糖代謝画像のみでは限界があることが明らかになった。アミノ酸代謝は細胞の増殖や機能発現などの分子機構と密接にかかわっており、炭素11標識メチオニン-PETによりタンパク合成やメチル基転移反応を反映した画像が得られる。これにより、新たな分子イメージングの臨床研究を展開し、FDG-PETの弱点を補完するのが本先進医療のねらいであり、きわめて先進性に富む。

（概要）

本研究では、炭素11標識メチオニンによるPET診断が、造影MRIへの上乗せ検査として高い臨床的有用性を示すことを検証する。また、併せて有害事象、血液および生化学的変化を判断指標とし総合的に安全性を評価する。造影MRIで造影されずMet-PET検査陽性の部位が存在した場合は同部位からNavigation system等を用い正確な生検部位を記録した上で生検を行う。病理診断は第三者による中央判定とし、腫瘍細胞「陽性」・「陰性」の判断を行う。生検部位に関しては第三者読影委員会により造影MRI陰性かつMet-PET検査陽性であるかを「適正」「不適正」の判断を行う。病理中央判定委員会、第三者読影委員会の結果を基に造影MRI陰性かつMet-PET検査陽性部位におけるPPVを算出し有用性を検証する。

（効果）

神経膠腫を疑われる患者において造影 MRI の上乘せ効果により腫瘍部位の適切な予測を行う事ができる。これにより、生検部位の決定や手術範囲の決定等の方針の決定が可能になる。正しい病理診断や術前における治療計画の適正化などにおいて患者に大きな利益をもたらす可能性がある。

(先進医療にかかる費用)

本技術に要する費用は総額 1 4 2, 7 2 0 円、そのうち先進医療に係る部分の費用は、1 3 7, 0 0 0 円である。先進医療に係る費用のうち、医療機関（研究費）から 6 2, 0 0 0 円負担するため、患者負担は 7 5, 0 0 0 円となる。

申請医療機関	北海道大学病院
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 27 年 11 月 19 日（木） 16:00～17:15

(第 35 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

北海道大学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「適」として了承し、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 35 回先進医療技術審査部会資料 1 - 2、1 - 3、机上配布資料
参照

(本会議での指摘に基づく事務局からの確認事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B 053 に対する第 35 回先進医療技術審査部会における
確認事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

北海道大学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。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B053)

評価委員 主担当：藤原
副担当：田代 副担当：山中 技術委員：新井

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	北海道大学病院
医療技術の概要	<p>本研究では、経過及びMRI検査から初発の神経膠腫を疑われ、生検又は摘出術を予定している患者を対象に、炭素11標識メチオニンによるPET診断が、造影MRIへの上乗せ検査としてその局在判断及び切除領域決定に関し高い臨床的有用性を示すことを検証する。また、併せて有害事象、血液および生化学的変化を判断指標とし総合的に安全性を評価する。造影MRIで造影されずMet-PET検査陽性の部位が存在した場合は同部位からNavigation system等を用い正確な生検部位を記録した上で生検を行う。病理診断は第三者による中央判定とし、腫瘍細胞「陽性」・「陰性」の判断を行う。生検部位に関しては第三者読影委員会により造影MRI陰性かつMet-PET検査陽性であるかを「適正」「不適正」の判断を行う。病理中央判定委員会、第三者読影委員会の結果を基に造影MRI陰性かつMet-PET検査陽性部位におけるPPVを算出し有用性を検証する。</p> <p>主要評価項目は病理組織診断を基準診断とした場合の造影MRI検査陰性かつMet-PET検査陽性部位におけるMet-PET検査の陽性的中率(PPV)、副次評価項目は①造影MRI検査で造影される部位とMet-PET検査陽性部位が同一であった症例の全体に対する割合、②造影MRI検査陽性かつMet-PET検査陰性の腫瘍部位が認められる症例の全体に対する割合である。</p> <p>予定症例数は46例(高悪性神経膠腫23例、低悪性神経膠腫23例)、予定試験期間は2年間である。ただし、高悪性度または低悪性度神経膠腫の少なくとも一方が予定症例数に達する前に合計の予定症例数46に達することが予測される場合は、事前に試験実施計画書を改訂し、実施医療機関の倫理審査委員会および先進医療会議の承認を経た後、予定症例数を変更することとする。</p>

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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	<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>自由診療で行われている炭素 11 標識メチオニン PET 診断の価格は 5 万円程度であり、今回の申請者のものは高い印象を与える。</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>	

【実施体制の評価】 評価者：新井

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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	<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>実施責任医師等の体制、実施医療機関の体制に特段の問題はないと考える。ただし、本医療技術にはサイクロトロンが必須のため、将来的にこの技術をそのまま一般化することを想定すると若干の問題が予測される。一方で、本研究の遂行により神経膠腫の診断・治療における新たな知見の導入が期待されるので、その有用性については適と判断する。</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>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

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
<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>説明同意文書に記載すべき事項は網羅されており、全体的にわかりやすく記載されていると思います。なお本研究では、研究対象者に同意能力を欠く患者が含まれていますが、その必然性とアセント取得等の対応状況については、事前照会事項への回答により明確化されたと判断いたしました。</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>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

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
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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
指摘事項については、回答していただきました。基本的に了解します。		
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。）		
画像評価等にかかる第三者委員会についてはすでに設置されていること、中間解析を実施する予定がないこと、の2点から、独立データモニタリング委員会を設置しない旨の回答がありました。しかし、臨床試験において、独モ委員会は、中間解析以外にも、試験進捗や新たな外部情報等を考慮した上で試験の中止可否を判断したり、さらに定期モニタリングにより不測の事態が判明した場合の評価を行ったり、といった重要な役割を担います。独モ委員会を設置した方がよいと考えます。独モ委員会を設置しないのであれば、上記の点はどこが担うのか明確にすること。		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	46例（高悪性神経膠腫23例、低悪性神経膠腫23例）	予定試験期間	2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。）				
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】

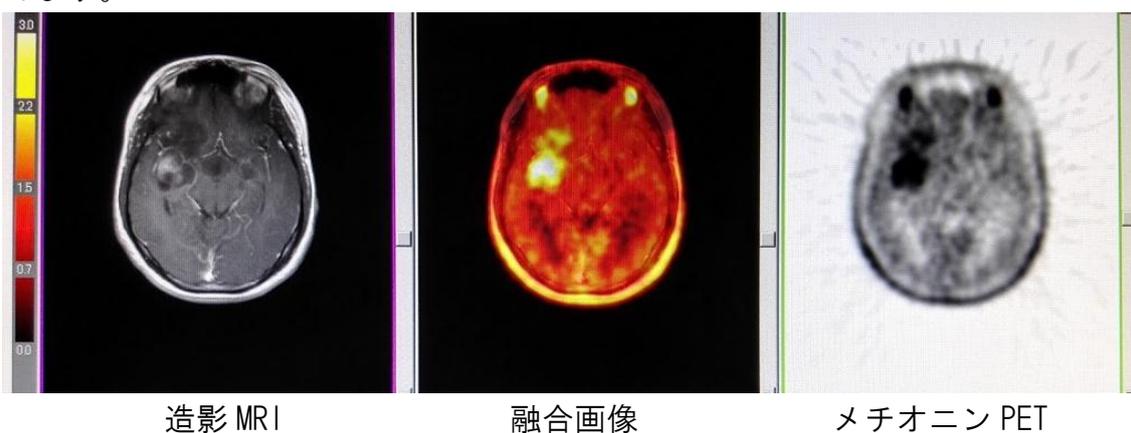
日本脳神経外科学会の REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (1984-2000) 12th Edition Part 1 p. 13 では未成年(0-19)の神経膠腫は全体の 18.7%を占め、また、テント上に限っても全神経膠腫症例の 8.8% (= (365+297+393+415)/16739) となり、神経膠腫の中で無視できない割合になります。

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。



造影 MRI

融合画像

メチオニン PET

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おりませんが、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。プロトコール上は、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ール」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。

先進医療審査の事前照会事項（山中構成員）に対する回答 4

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 18 日

所属：北海道大学病院 核医学診療科

氏名：玉木 長良

1. 画像評価等にかかる第三者委員会についてはすでに設置されていること、中間解析を実施する予定がないこと、の 2 点から、独立データモニタリング委員会を設置しない旨の回答がありました。しかし、臨床試験において、独立データモニタリング委員会は、中間解析以外にも、試験進捗や新たな外部情報等を考慮した上で試験の中止可否を判断したり、さらに定期モニタリングにより不測の事態が判明した場合の評価を行ったり、といった重要な役割を担います。独立データモニタリング委員会を設置した方がよいと考えます。独モ委員会を設置しないのであれば、上記の点はどこが担うのか明確にしてください。

【回答】

検討した結果、以下の任務を担う独立データモニタリング委員会を設置することとしました。

- 症例進捗を管理し、試験の継続の適否を判断する。
- 被験者における重篤な有害事象や試験機器の重大な不具合の発生、その他本試験の継続に重大な影響を及ぼすと考えられる不測の事態が発生した場合、その評価と対策について検討し、試験の継続の適否、試験実施計画の変更の要否等について判断する。

以上の任務を遂行するため、独立データモニタリング委員会は核医学専門医、生物統計専門家、安全管理の専門家等からなる複数名で構成します。

以上

(別紙 2)

先進医療審査の照会事項（事務局）に対する回答 5

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 25 日

所属：北海道大学病院核医学診療科

氏名：玉木長良

1. 試験実施計画書の 20.9 において、独立データモニタリング委員会の代表者、委員ともに「未定」となっているが、具体的なメンバーを示されたい。

【回答】

検討の結果、以下を独立データモニタリング委員会の委員として決定しました。

代表者：服部 直也（医療法人新産健会 LSI 札幌クリニック）

委員：大野 浩太（北海道大学病院臨床研究開発センター）

中井 祥二（北海道大学病院臨床研究開発センター）

2. 同意説明文書の 5. (3)②において、) の位置が誤記だと思われる箇所があるため、修正されたい。

【回答】

ご指摘の通り修正しました。

3. 同意説明文書の 6. (2)において、「(中略)『5. 研究の方法 (4) この 検査で予想される副作用』に」とあるが、実際の表記と異なる様なので、修正されたい。

【回答】

ご指摘の通り修正しました。

以上

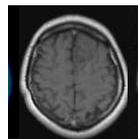
神経膠腫を疑われた患者におけるメチオニンPET診断の有用性

脳腫瘍

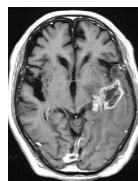
臨床症状、経過、CT・MRI

対象患者：
神経膠腫を疑う
初発の患者

神経膠腫を疑う

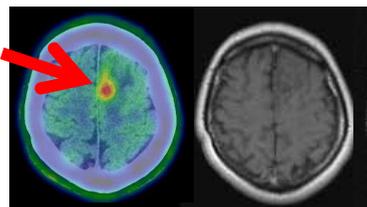


低悪性度神経膠腫：造影MRIで所見がなく腫瘍どこにあるか評価困難

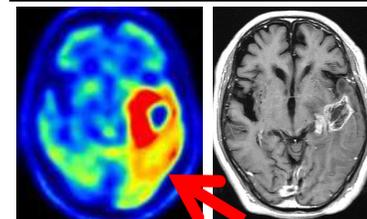


高悪性度神経膠腫：腫瘍が造影MRIを超えてどこまであるか評価困難

炭素11メチオニンPET診断



腫瘍の部位だけが光るので腫瘍の部位が明瞭化する



腫瘍の部位だけが光るので広がりが明確になる



PET診断のイメージ図

匿名化画像

第三者読影委員の判断

生検部位の決定・手術範囲の決定

造影MRIで造影されない部位での組織採取

病理中央判定委員の判断

炭素11メチオニンPETの造影MRIの上乗せ効果としての有用性を検証する

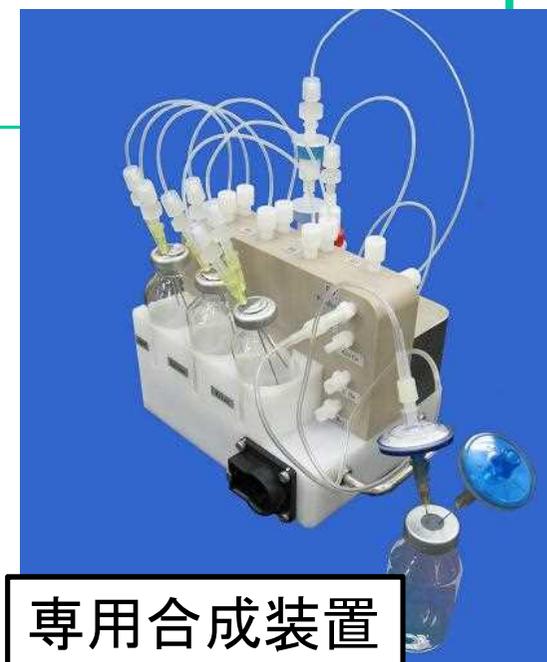
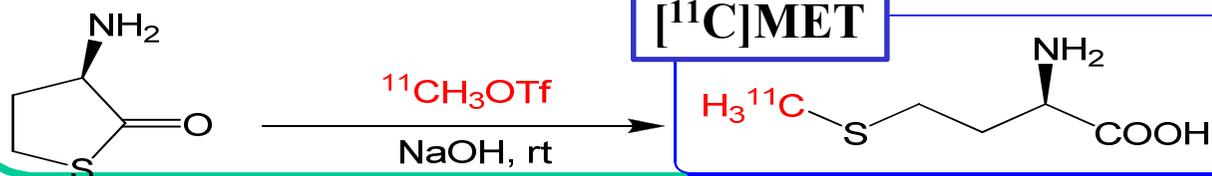
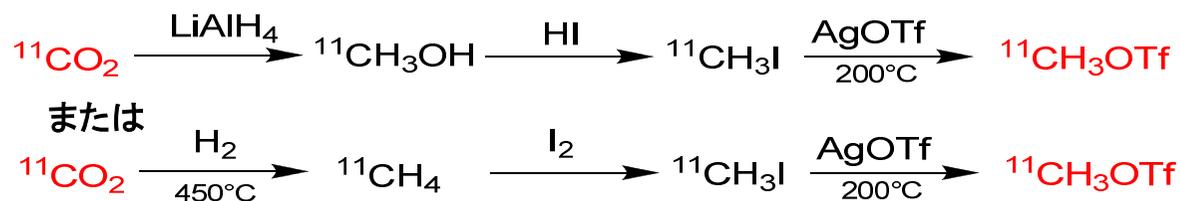
炭素-11メチオニン

L -[methyl- ^{11}C]methionin($[^{11}\text{C}]$ MET)

炭素-11メチオニンPET検査の概要

- アミノ酸のプローブ → 蛋白合成に基づく腫瘍イメージング
- 炭素-11メチオニンの合成（炭素-11の物理的半減期:20分）
 - ・院内サイクロトロン、自動合成装置を用いて合成
 - ・合成時間:約15-20 min
- 検査法
炭素-11メチオニンを静脈内投与し、10分後からPETやPET-CTで全身を撮像（検査時間10-20分）
- 日本での現状
北大病院、国際医療センターなど20か所前後で臨床応用

合成法(C-11メチルトリフレートを利用)



専用合成装置

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：炭素11標識メチオニン専用合成装置（識別名：C-MET100）

海外での薬事承認状況
米国・欧州：未承認

- 1) 日本核医学会の強い要望
- 2) 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会にて対象機器として選定



C-MET100による先進医療

従来機器による臨床研究（現在）

- 試験名：
L-[¹¹C]メチオニンによるポジトロン断層撮影検査
- 試験デザイン：
探索的試験
(前向きオープンラベル試験)
- 期間：
2000年～現在
- 被験者数：
約900例（脳腫瘍：200例）
- 結果の概要：
試験薬投与による重篤な健康被害は一度も生じていない。本検査により診断の確定、治療効果の判定に寄与。



- 先進医療技術の名称：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
- 試験デザイン：検証的試験（多施設共同前向き単群オープンラベル試験）
- 期間：先進医療承認～2016年
- 被験者数：46例
- 主要評価項目：病理診断結果を基準診断とし、造影MRI検査陰性かつ炭素11標識メチオニンによるPET検査陽性部位における陽性的中率
- 対象患者：臨床症状・経過およびMRI検査から初発の神経膠腫と疑われ摘出術を予定している患者
- 選択基準：
 - ① 臨床症状・経過及びMRI検査から初発の神経膠腫と疑われ生検または摘出術を予定している患者
 - ② 患者本人もしくは代諾者により本試験の参加について文書による同意が得られている入院または外来患者
- 除外基準：
 - ① 被験薬の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
 - ② 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある患者
 - ③ 造影MRIを実施できない患者
 - ④ 他の治験に参加している患者 など



薬事承認申請

PMDA薬事戦略相談にて、本試験計画はC-MET100により製造したPET薬剤の診断性能を検証する科学的妥当性を有していることが了承された。また、ICH-GCPに則って試験を実施する。
薬事承認申請は、本先進医療および先行して実施中の先進医療「炭素11標識メチオニンPET診断による放射線治療後の再発の検出」の成績を併せて行う。

【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・北海道大学病院

2. 協力医療機関

・なし

3. 予定協力医療機関

・大阪大学医学部附属病院

【別添 2】「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」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：臨床症状・経過及び MRI 検査から初発の神経膠腫が疑われ、生検又は摘出術を予定している患者

効能・効果：神経膠腫の治療前に造影 MRI 陰性な病変の存在を推定でき、生検や手術範囲の決定への有用性が期待できる。

実施中の先進医療 B（大臣告示番号 53）において、上記適応症ではないが、以下の 2 例において炭素 11 標識メチオニン自動合成装置（C-MET100）にて合成された炭素 11 標識メチオニンを使用し PET 検査を施行した。

区 分	病 名	期 間	転 帰	治 療 経 過
整理番号 1	神経膠腫再発	(自) 2015年2月10日 (至) 2015年2月10日	手術	神経膠腫術後放射線治療後にMRIにて造影される腫瘍を認めた。再発壊死の鑑別ができず炭素11標識メチオニン・PETを施行し、手術となった。
年齢 52 歳 性別 男・女				
整理番号 2	神経膠腫再発	(自) 2015年2月17日 (至) 2015年2月17日	手術	神経膠腫術後放射線治療後にMRIにて造影される腫瘍を認めた。再発壊死の鑑別ができず炭素11標識メチオニン・PETを施行し、手術となった。
年齢 41 歳 性別 男・女				

【別添 3】「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」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

A) 疾患・病状

神経膠腫が疑われた初発の患者

B) 選択基準

以下の条件を全て満たすことを選択基準とする。

- ① 臨床症状・経過および MRI 検査の所見から当該実施医療機関の放射線診断専門医および脳神経外科専門医が初発の神経膠腫を疑い生検または摘出術を予定している患者（他の医療機関から紹介された患者も含む）
- ② 患者本人もしくは代諾者により本試験の参加について文書による同意が得られている入院または外来患者

C) 除外基準

以下の条件の何れかに合致する場合は被験者から除外する。

- ① 被験薬の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- ② 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある患者
- ③ 他の治験に参加している患者
- ④ 同意取得前 90 日以内に炭素 11 標識メチオニン-PET 診断を受けている患者
- ⑤ 全身状態等により外科的治療の適用が困難と想定される患者
- ⑥ 造影 MRI を実施できない患者
- ⑦ その他、研究責任者が被験者として不相当と判断した患者

具体的な選定方法

- ① 主治医より、候補者を核医学検査室に連絡する。
- ② 核医学検査室は、患者の病状、画像情報をレビューし、候補者の適格性・除外規定について検討する。
- ③ その結果を、主治医と協議し、適格と結論された場合は、主治医が候補者本人に、検査の趣旨を説明する。
- ④ 候補者本人の同意を書面で得た後、核医学検査室で検査予定を立て、実施する。

【別添 4】「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」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

有効性の評価

有効性評価項目

主要評価項目：

病理組織診断を基準診断とし、造影 MRI 検査陰性かつ Met-PET 検査陽性部位における Met-PET 検査の陽性的中率（PPV）が 70%を超える事を証明する。

設定の根拠：手術中に 5-アミノレブリン酸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現在行われている。悪性神経膠腫の患者を対象として手術時に 5-アミノレブリン酸の蛍光発色を目印にして腫瘍の切除範囲を検討した国内第 3 相臨床試験においては、組織毎の弱蛍光部位での組織陽性診断率の 95%信頼区間の下限值が 68.4%であった。PPV が 70%を有する検査であればその結果を基に陽性部位の切除や、生検を行うことが容認されるものと考えた。

副次評価項目：

- ① 造影 MRI 検査で造影される部位と Met-PET 検査陽性部位が同一であった症例の全体に対する割合
- ② 造影 MRI 検査陽性かつ Met-PET 検査陰性の腫瘍部位が認められる症例の全体に対する割合

安全性の評価

安全性評価項目

有害事象の定義

本試験における有害事象を以下のように定義する。

- ① 有害事象：試験薬を適用した被験者に生じたあらゆる意図しない、且つ医学的に好ましくない事象（臨床的に異常と判断されるバイタルサインおよび臨床検査値の変動を含む）で、被験薬との因果関係は問わない。
- ② 重篤な有害事象：有害事象のうち以下のいずれかに該当するもの
 - 1) 死亡
 - 2) 死亡につながるおそれのある症例
 - 3) 治療のために病院または診療所への入院、または入院期間の延長が必要される症例
 - 4) 障害
 - 5) 障害につながるおそれのある症例
 - 6) 上記に掲げる症例に準じて重篤である症例
 - 7) 後世代における先天性の疾病または異常

有害事象の調査項目

自覚症状、他覚所見、研究担当者が臨床的に異常と判断したバイタルサインおよび臨床検査値の変動で、事象名、発現年月日、重症度、行った処置、転帰および試験薬との因果関係評価結果を記録する。

有害事象の重症度

重症度は、以下の3つの区分に分類する。判断に際しては、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年6月29日 薬安第80号 厚生省薬務局安全課長通知、以下「基準」)を参考とする。

重症度	分類の考え方
軽度	日常生活に及ぼす影響が小さい（ほとんど支障がない）もの 「基準」のグレード1にほぼ相当
中等度	軽度、重度いずれにも該当しないもの 「基準」のグレード2にほぼ相当
重度	日常生活に及ぼす影響が極めて大きい（著しい支障がある）もの 「基準」のグレード3にほぼ相当

有害事象と試験薬の因果関係の評価

全ての有害事象に関して、試験薬との因果関係について評価し、以下のいずれかの判定を行う。

因果関係	判定に際しての主な考え方
あり (否定出来ない)	・ 被験薬との間に合理的な因果関係があると考えられる場合 ・ 有害事象の原因が不明の場合
なし (否定できる)	・ 被験薬投与との前後関係、時間間隔などから、試験薬との合理的な因果関係が認められない場合 ・ 試験薬の他に合理的な原因が特定できる場合

初頭実施例数例に関する安全性評価について

本先進医療は実施例数なしで開始するため、初頭実施例数例の結果による安全性評価の必要性について検討した結果、現在実施中である先進医療B53に倣い、以下のとおり実施する。

- ①申請医療機関である北海道大学病院において初頭2症例を実施した時点で新規症例の実施を一旦中断し、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の安全性評価を受ける。評価の対象はPET検査実施前後のバイタルサイン、臨床検査値および有害事象の有無/内容とする。
- ②安全性に問題がないことが確認されたらその結果を先進医療会議に報告する。
- ③先進医療会議の評価が終了し安全性に問題がないことが確認された後、新規症例の実施を再開する。

【別添5】「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」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：2 年間

予定症例数：46 例（高悪性神経膠腫 23 例、低悪性神経膠腫 23 例）

既の実績のある症例数：なし

なお、予定症例数の設定に際しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談を行った結果、主要評価項目の評価に最低限必要な症例数として高悪性度および低悪性度神経膠腫の各 19 症例、脱落症例を加味して予定症例数各 23 症例とした。ただし、高悪性度または低悪性度神経膠腫の少なくとも一方が予定症例数に達する前に合計の予定症例数 46 に達することが予測される場合は、事前に試験実施計画書を改訂し、実施医療機関の倫理審査委員会および先進医療会議の承認を経た後、予定症例数を変更することとする。

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		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

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		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

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：

目標被験者数は、主要評価項目を評価するために必要な症例数が得られる登録症例数とした。

高悪性度および低悪性度神経膠腫では MRI/CT にて造影されない部位かつ Met-PET 陽性部位からの生検より組織学的に腫瘍があったことが報告されている[4-6]。また低悪性度神経膠腫患者 32 例を対象とした Ribom らの報告では、Met-PET により 30 例(94%)で集積が認められたことが報告されている。

上記の文献を参考に、造影 MRI 陰性かつ Met-PET 陽性部位の陽性的中率を 95%と仮定した。一方、悪性神経膠腫の患者を対象として手術時に 5-アミノレブリン酸の蛍光発色を目印にして腫瘍の切除範囲を検討した国内第 3 相臨床試験においては、組織毎の弱蛍光部位での組織陽性診断率の 95%信頼区間の下限値が 68.4%であった。よって、本試験の PPV の達成基準を 70%と設定した。また、PPV が 70%を有する検査であればその結果を基に陽性部位の切除や、生検を行うことが容認されるものと考えられる。以上のことから PPV の下限値を 70%とし、 $\alpha = 0.025$ 、検出力 0.8 として、主要評価項目の評価に必要な症例を求めるために、Fleming の single-stage procedure の推定式に当てはめると 19 例となった。しかし、造影 MRI 陰性かつ Met-PET 陽性部位を有していても医学的に安全に生検で組織採取できない症例が 20%程度存在すると推定されるため、上記算出式で算出した必要症例数 19 例を確保するためには 23 例必要である。

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。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。一方、これまでの臨床での経験から、低悪性度神経膠腫では 95%で造影 MRI 陰性かつ Met-PET 陽性部位を生検可能と推定される。また、臨床における高悪性度神経膠腫と低悪性度神経膠腫の割合はほぼ同等と考えられる。これらの条件を加味して主要評価項目の解析に必要な 19 例を確保できるように、高悪性度神経膠腫 23 例、低悪性度神経膠腫 23 例の計 46 例を目標症例数として設定した。

**【別添 6】「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」の治療計画
(申請書類より抜粋)**

6. 治療計画

炭素 11 標識メチオニンによる PET 検査

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。

投与前処置：投与 3 時間前から PET 検査終了まで、絶食とする。飲水は可とする。

投与回数：単回

投与経路：静脈内投与

投与量：100-400 MBq/検査

投与後の処置内容：撮像開始まで安静を保つ

検査方法：炭素 11 標識メチオニンを投与 20±5 分後からエミッション撮像を開始する。

撮像時間・撮像方法は手順書に定められた方法を用い撮像する。再構成方法も手順書に定められた方法にて行う。

病理学的検査

病理組織診断については、採取部位の腫瘍細胞の有無に関しては病理中央判定委員会にて中央診断を行い、均一性を確保する。また、低悪性度神経膠腫か高悪性度神経膠腫かの診断は実施医療機関の病理診断担当部署により行う。

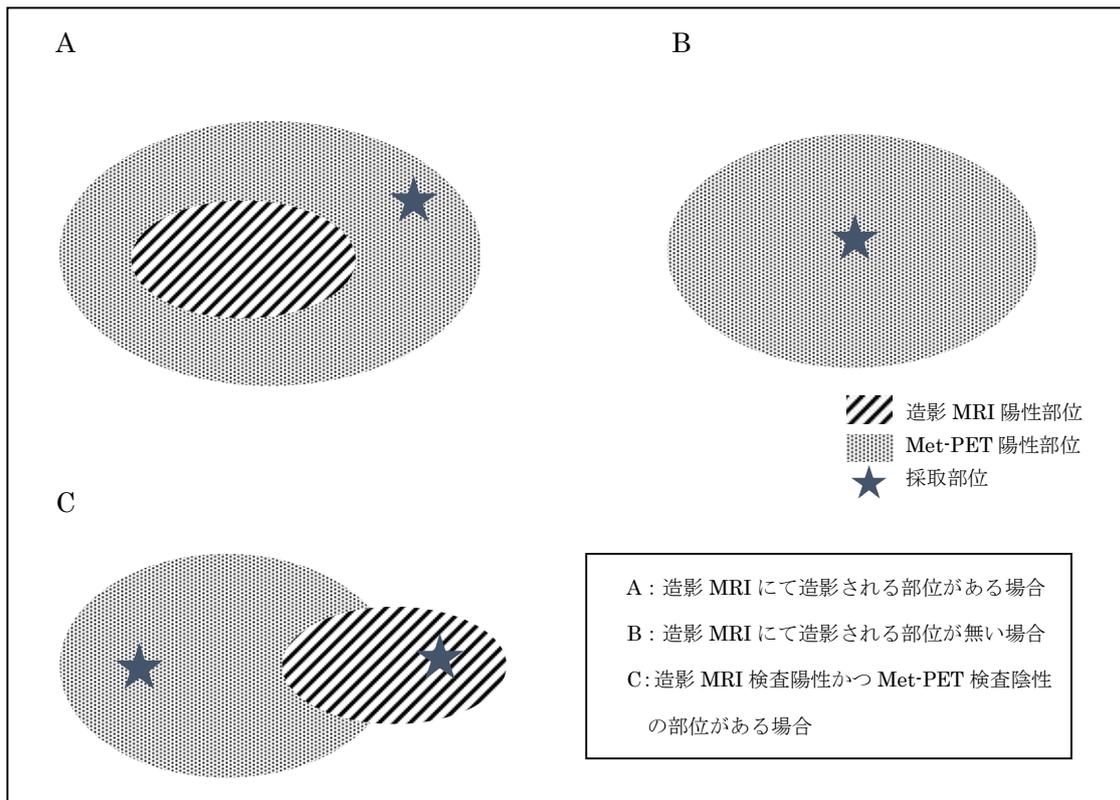
組織採取の選択方針における考え方

以下の基準のいずれかに該当する場合に病変部位の組織を採取する。ただし、病変部位あるいは患者の全身状態悪化などの理由により組織採取が不能である場合にはその限りではないが、組織採取が不能であった理由を病変毎に症例報告書に記載する。

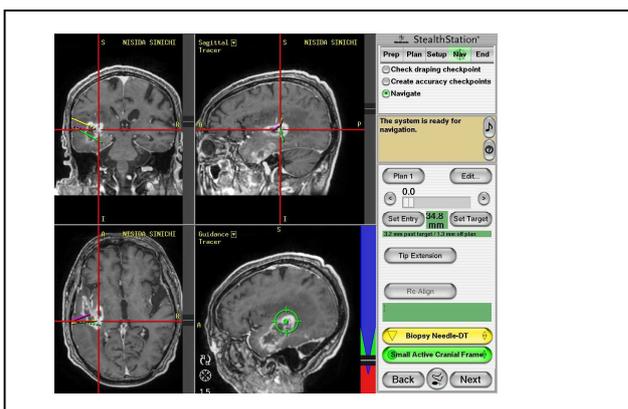
- 1) 造影 MRI 検査陰性かつ Met-PET 検査陽性の部位
- 2) 造影 MRI 検査陽性かつ Met-PET 検査陰性の部位

対象組織及び採取法

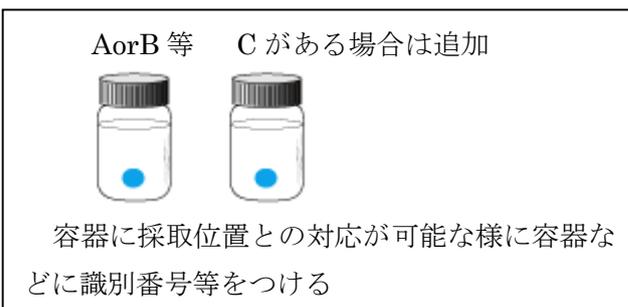
試験分担医師・主治医等は MRI、Met-PET 画像、臨床症状、予想される神経障害等の全ての情報を総合的に判断し組織採取部位を決定する。1 症例につき造影 MRI 検査陰性かつ Met-PET 検査陽性の部位から組織を 1 か所採取する（下図 A、B）。この組織が採取不可能である場合は、主要評価項目の解析から症例を外し、安全性の評価のみ行う。また、造影 MRI 検査陽性かつ Met-PET 検査陰性の部位（下図 C）が認められた場合は、当該部位からも組織を 1 か所採取する



定位的脳生検システムおよび術中ナビゲーションシステムを用い病変からの組織を採取する。採取する際には採取部位がわかるように定位的脳生検システムまたは術中ナビゲーションシステムの採取時の画面を保存する。採取した組織は採取部位と対応が可能となるように番号・記号等をつけ管理する。



①定位的脳生検システムまたは術中ナビゲーションシステムの採取時の画面を保存



②採取した組織は採取部位と対応が可能となるように番号・記号等をつけ管理する。

- ③病理標本と採取時の画面が対応する様に中央診断するための病理組織染色標本の作成を各病院病理部等に依頼し、番号・記号などを記載する。
- ④中央診断用に作成された病理組織染色標本は、病理中央判定の後、研究責任医師の管理下で本試験にかかる他の記録と共に保管する。

病理学的な評価法

HE 染色を基本とし、必要に応じ、免疫染色を追加する。腫瘍細胞存在の有無に関する病理診断は病理中央判定とする。また、悪性度に関しては、実施医療機関の病理診断担当部署において「高悪性度神経膠腫」または「低悪性度神経膠腫」のいずれであるかを評価する。

【別添 7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：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 臨床症状・経過及び MRI 検査から初発の神経膠腫が疑われ、生検又は摘出術を予定している患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (放射線科または核医学診療科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本核医学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (3) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者 [術者] として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (放射線科または核医学診療科、および脳神経外科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本核医学会専門医 1 名以上、放射線診断専門医 1 名以上、脳神経外科医 1 名以上。ただし日本核医学会専門医および放射線診断専門医は兼任可とする。
他診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：針刺しに伴う迷走神経反射に対応可能な内科医 1 名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師および診療放射線技師各 1 名以上)・不要
病床数	要 () 床以上・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	要 (対 1 看護以上)・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	要 ()・ <input type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要・ <input type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：原則、月に 1 回開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	日本核医学会の炭素 11 標識メチオニン PET 薬剤製造施設認証済み。

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	特になし

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。