

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧18）

評価委員 主担当： 伊藤  
副担当： 柴田 技術専門委員：

先進医療 の名称	FDGを用いたポジトロン断層・コンピューター断層複合撮影による不明熱の診断
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	<p>○2週間以上発熱が継続し、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として、FDG-PET/CT検査による不明熱の熱源部位検出感度をガリウムSPECT検査と比較検討する試験。</p> <p>○主要評価項目： FDG-PET/CT検査及びガリウムSPECT検査による熱源部位検出感度の差</p> <p>○副次評価項目：</p> <p>1) 安全性評価基準：</p> <p>① 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</p> <p>② 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）までに発現した機器の不具合報告</p> <p>2) 有効性評価基準：</p> <p>① 中央判定結果に基づく下記項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・FDG-PET/CT検査により特定された画像陽性部位</li> <li>・FDG-PET/CT検査の感度、特異度、陽性的中率、正診率、貢献度</li> <li>・ガリウムSPECT検査により特定された画像陽性部位</li> <li>・ガリウムSPECT検査の感度、特異度、陽性的中率、正診率、貢献度</li> </ul> <p>② 担当医判断に基づく下記項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> <p>③ その他</p> <p>検査担当医判定による熱源部位と中央画像評価委員会判定による画像陽性部位の一致性</p>

	<p>○目標症例数：180人</p> <p>○試験期間：承認日～2019年3月（登録期間：～2017年9月）</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○安全性の評価結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例、試験薬（FDG）の投与中止を引き起こした有害事象はみられなかった。</li> <li>・有害事象は1例（0.70%）にみられた。発症事例は下部消化管内視鏡検査後の嘔吐であり、軽度と判断された。制吐剤を内服し、発症日翌日に回復した。担当医によってFDG及びGaとの因果関係はないと判断された。</li> <li>・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）までに発現した機器の不具合報告はなかった。以上から、FDG、FDG合成のための機器の安全性は高いと考えられた。</li> </ul> <p>○有効性評価結果：本試験の結果、FDG-PET/CT検査の検出感度（45%、95%信頼区間:33.1-58.2）はガリウムSPECT検査（25%、95%信頼区間:15.5-37.5）を上回り、統計学的優越性が示された（<math>p=0.0029</math>）。なお、事前の感度の見積もりはFDG-PET/CT検査、ガリウムSPECT検査でそれぞれ95%、70%であった。副次的に、本試験で定義された最終効果判定票におけるカテゴリ-Vと判定された症例を、偽陰性ではなく偽陽性として扱った場合においても、FDG-PET/CT検査の検出感度（57%、95%信頼区間:42.3-70.2）はガリウムSPECT検査（27%、95%信頼区間:16.9-40.2）を上回り、統計学的優越性が示された（<math>p=0.0047</math>）。</p> <p>○発生した有害事象：試験期間中の死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至るような有害事象は観察されなかった。有害事象は1例（0.70%）にみられた。本事例はFDG投与後14日目に発現し、下部消化管内視鏡検査後の嘔吐であり、軽度と判断された。担当医によってFDG及びGaとの因果関係はないと判断された。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）までに発現した機器の不具合報告はなかった。</p> <p>○結論：本試験結果は、FDG-PET/CT検査が不明熱の熱源検索においてガリウムSPECT検査よりも感度が高くかつ安全に使用可能であることが示された。</p>
臨床研究 登録ID	UMIN000014657

主担当：伊藤構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
-----	--

コメント欄：本試験は 141 例の不明熱患者の中から、最終診断がなされた 103 例のうち、最終効果判定委員会で重大な逸脱があると判定された 11 例（施設監査によって原資料の確認ができなかったなど）を除いた FAS 92 例を対象に解析された。PET/CT とガリウム SPECT の比較は熱源が特定された被験者 66 例を対象としている。有効性評価指標は最終効果判定委員会において純粋に画像のみで判定した結果に基づいた「不明熱症例を対象とした熱源の同定に関する感度・特異度を PET/CT とガリウム SPECT で比較した結果」である。従って、不明熱患者に対する PET/CT の感度・特異度を検討したというよりも、熱源の同定された不明熱患者における PET/CT とガリウム SPECT の性能比較試験である。熱源の同定については PET/CT の方が感度が高く（PET/CT 30/66=45% vs ガリウム SPECT 17/66=26%）特異度が低い（判断保留症例を偽陰性とした場合 10/25=40% vs 18/25=72%）ことが示された。しかしながら、従来から報告されてきた PET/CT が 70%以上の感度を示しているのに比して、低い結果となった。自然治癒などで熱源が同定されなかった被験者も含めた不明熱 141 例についてのクリニカルインパクト（治療方針の変更につながる大きな影響を及ぼした群と最終診断に対する確信度の向上に寄与した群との合計）は PET/CT が 70.2%（28 例+71 例）、ガリウム SPECT が 44.7%（11 例+52 例）であり、ガリウム SPECT は検査期間が 4 日、さらに下剤の投与も必要なのと比べると PET/CT の方が検査費用は高額であるが患者負担が少ない点も考慮すると臨床的有用性はあると判断した。

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
-----	---

コメント欄：本試験では大きな安全性の問題は検出されていない。

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： PET/CT は悪性腫瘍の診断として普及しており、検査の利用しやすさは高いと考えられるが、正診率が 44%なので、結果の解釈にあたっては不明熱診療全般の知識が必要であると思われる。</p>	

総合的なコメント欄	<p>不明熱の3大原因は感染症、腫瘍、膠原病である。発熱が持続する患者に対しては感染症では心内膜炎などを念頭に血液培養、膠原病では抗核抗体、ANCA抗体、成人Still病を念頭にしたフェリチンなどを測定し、リンパ腫や腎がんなどの腫瘍や深部膿瘍の検索のために、全身の造影CTを撮像し、臨床的診断に至ることが多いので、ガリウムSPECTを実施することは多くはない。しかしながら、臨床医の思考からすると、ガリウムSPECTやPET/CTの検査結果がネガティブであっても、リンパ腫や腫瘍ではなさそうだと示唆してくれる点で有益だと考えるため、クリニカルインパクトが高くなる可能性はある。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>ガリウムSPECTに比べ、撮像前下剤処理が不要で検査期間の短いことから、検査費用を除けば不明熱診療におけるPET/CTの意義は示されたと思われる。</p>
--	--

副担当：柴田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p>
-----	--

	<p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>まず、診断能（本試験では臨床情報をマスクし、純粹に画像のみで判断した中央判定結果に基づく成績で、最終効果判定委員会による最終評価をゴールドスタンダードとして算出したもの）のうち主要評価項目である感度では、事前の設定通りガリウム SPECT 検査に対する優越性を検証できている。ただし、感度の値が事前の想定と比して著しく低いこと、特異度がガリウム SPECT 検査に劣る傾向であること（本検査 40%、ガリウム SPECT 検査 72%）、などの問題がある。一方で、臨床情報を知る担当医による最終診断に対する本検査結果のクリニカルインパクトの評価では、ガリウム SPECT 検査に対して本検査実施により診断に貢献している傾向の結果が得られている。</p> <p>以上を総合すると、本検査は従来の医療技術を用いるよりも相対的には有効であることが推察される。ただし、この結論は担当医の主観的な判断の情報に大きく依存していること、さらにより重要な点として、多様な疾患に対して、本検査を有意義に用いるための使用法や他の診断・検査等とどのように組み合わせて使えば良いのかという点については本研究結果のみからは明らかには出来ないため、大幅に有効と評価するまでの情報は得られていないと判断した。</p>	

<p>安全性</p>	<p><input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本研究の範囲内では大きな問題は観察されていない。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p><input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p>
---------------	--

	C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>事前の照会事項に対する回答からは、各々の疾患に対する診断プロセスを熟知している医師であれば、本検査の特性を活かした診断ができるものと推察される。ただし前述の通り、本検査を多様な疾患を対象として既存の診断・検査方法とどのように組み合わせて活用すべきかについては根拠に基づき明文化出来ている状況ではないため、現時点では一定の経験を積んだ医師により実施されるべきものと判断した。</p>	