

**先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B029）**

評価委員 主担当：伊藤  
副担当：柴田 副担当：田島 技術委員：一

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	北海道大学病院
医療技術の概要	メチオニン合成装置（C-MET100）を用い製造した炭素 11 標識メチオニンを用いた PET 検査が、先行する医薬品であるフッ素 18 標識 FDG を用いた PET と比較し有用性が高いことを検討するために、原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後半年以上経過した後生じた放射線治療後の再発が疑われる患者で CT・MRI では十分な診断情報が得られない患者を対象として、両画像の感度を比較する多施設一部盲検単群試験。予定組み込み症例は 99 例。

**【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。） サイクロトロンのある施設では実施経験のある技術と思いますが、 <sup>11</sup> C-MET の製造について 2014 年の日本核医学会院内製剤基準（第 2 版）を満たしている施設で実施することが必要だと思います。			
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。）			

**【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 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。） 説明文書の内容が分かりにくく不適切です。具体的には以下のような問題点があります。 ○「2. あなたの病気について」 説明が簡略過ぎて不十分です。脳の病気について具体的に説明し、病気の再発が			

疑われる病変についても、脳腫瘍の再発と放射線治療の副作用として起こる壊死の二つの可能性があることを説明する必要があります。

○「3. 研究の目的」

先進医療の実施計画（様式第3号）10頁及び試験実施計画書3頁記載の「研究の目的」と、記載内容が一致していません。メチオニン専用合成装置の薬事承認申請を行う前提の臨床研究であることも、記載する必要があります。

また、メチオニン-PET（検査）や炭素11標識メチオニンについて分かり易く説明しなければ理解出来ない上、全体として説明が抽象的かつ簡略過ぎて、分かりにくいものになっています。この項目で、臨床研究の全体像が理解出来るように、FDG-PET検査との対比も含めて丁寧に説明しておく必要があります。

○「4. 研究で使用する薬剤について」

全体的に説明内容が分かりにくくなっていますが、特に\*1の記載内容が理解出来ません。何を説明しようとしているのか、一読して分かるように記載する必要があります。また、「認可」という用語の使い方が正しいか否かも検討が必要です。

本臨床試験では、薬剤の外に機器についても説明が必要です。

○「5. 研究の方法」

（1）対象となる患者さん

選択基準と除外基準について、より丁寧に詳しい説明が必要です。

（2）検査方法

PET-CTについての説明と、一人の患者さんがメチオニン-PET検査とFDG-PET検査の両方を受けなければならないことの説明が必要です。また、FDG-PET検査についても検査全体の所要時間を記載する方が分かり易くなります。FDG-PET検査の場合、注射の前に血糖値の測定を行うことが漏れています。

（3）検査及び観察項目

（2）でメチオニン-PET検査の前後に行うことを説明したバイタルサイン等の検査項目と、ここで説明する検査項目とが同じものであることが分かるように記載する必要があります。また、メチオニン-PET検査後に外科的・放射線治療を選択する場合と内科的治療を選択する場合の篩い分けの方法と理由の記載も必要です。

（5）FDG-PET検査で予想される副作用

被ばく線量がおおよそ3.5ミリシーベルトであるのは炭素11標識メチオニンでなくFDGの筈なので、訂正が必要です。また、メチオニン-PET検査においては内科医1名を血管穿刺時の迷走神経反射に対応するため置くこととされていますが、FDG-PET検査の場合は何故置かないのでしょうか？異なる対応とする理由を教えてください。

○「6. 予想される利益と不利益」

（1）予想される利益

診断精度のみならず、それによる診断後の病気治療に関わる利益も追記した方が、臨床試験参加の誘因になります。

○「7. 他の検査方法等について」

他の検査方法についての記述が簡略過ぎます。総てを丁寧に説明する必要があります。

ます。

○「15. 費用負担、研究資金などについて」

62,000円を研究者が負担すると記載すると、研究者個人の拠出金と受け取られかねません。公的資金で賄われると説明すべきです。

○「研究担当者と連絡先（相談窓口）」

担当者以外の病院の患者相談窓口も記載する必要があります。

（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。）

コメント欄に記載した問題点が総て解消された場合は適としてよい。

【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 checked="" 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。）

(1)本試験では、Met-PET 検査も、FDG-PET 検査も、いずれも真の感度よりも過大な値が得られることになるため、あくまで両者の相対的な関係を調べるための指標を算出しているに過ぎないことに注意する必要がある。

さらに、Met-PET 検査が FDG-PET 検査と大差ない場合であっても、生検されない被験者の選択のされ方によってはMet-PET 検査の感度をFDG-PET 検査よりも過大に評価してしまう可能性がある。そのため、primary endpoint で有意な差が得られた場合であっても、内科的治療を選択した被験者の中で外科的治療・放射線治療に変更となった方の割合が想定より大きくなっていないか、主たる解析から除外される患者における両検査の陽性・陰性の構成が想定から大きく外れていないか、等の確認が必要である。

以上に留意した上で結果がまとめられるのであれば、現在のデザインでの実施は許容すべきと考える（デザインの面では現在の計画でやむを得ないことは十分に理解できる）。

(2)一方で、臨床試験実施計画における規定には、以下に挙げる点など、改善を検討すべき点がある。

①内科的治療を選択する基準等を明示的に設けるべきである(事前照会に記した通り、その条件に合致せずに内科的治療を選択する被験者が生じることがやむを得ない)。本試験は選択基準が広く多様な被験者が登録されることが予想されるため、「主治医に要請する」のみで統一的な対応がとれるとは考えがたい。

②組織採取の選択方針についてはより具体的に記す必要がある(事前の照会事項に対する回答を見る限り、申請者はPMDAからの指摘の趣旨・事前照会事項の趣旨を誤解しているように見受けられる。事前照会事項では組織の採取部位を予め規定することを求めている訳ではない)。

③手順書等の文書管理を厳密にすることは望ましいことであり問題はない。しかし、試験責任医師又は試験分担医師等が臨床試験下で取るべきアクションが試験実施計画書に定められず曖昧になることは不適切である。モニタリング等の体制を設けて試験を実施したとしても、その試験遂行のためのそもそもの規定が曖昧であれば、試験の科学性・倫理性を担保すること、限られたリソースで試験の質を保つことが困難となってしまうため。

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。)

上述の問題点等について試験実施計画書が適切に改訂されれば「適」とし得る(「10. 有効性及び安全性の評価方法」を「不適」としたが、本申請そのものの意義を否定するものではない)。

#### 【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	99例		予定試験期間	先進医療承認～平成28年10月31日
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。) 同意説明文書、試験実施計画書等の修正が適切に行われること。 施設追加にあたっては11C-METの製造について2014年の日本核医学会院内製剤基準(第2版)を満たしている施設で実施すること。				
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。)				