

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：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

日付 平成 26 年 5 月 12 日

所属 北海道大学大学院医学研究科

氏名 玉木 長良

1. 本研究では、対象者にFDG-PET検査、Met-PET検査を共に実施し、そのうち、外科的・放射線治療を受けた患者における採取組織の病理診断(Standard of Truth)で再発ありと診断されたものに絞った解析が行われるよう定められている。
目標被験者数設定にあたって、Met-PET診断の偽陰性症例が除外されること、一方で、Met-PET診断陽性症例の中にFDG-PET陰性例が十分に含まれることをもって、FDG-PET診断の感度が予想よりも高値となる可能性は低いと考える旨考察されている。検出力の観点からはこの考察は理解できるが、逆に、両診断方法が同じ感度であった時に誤ってMet-PET診断の感度が良いと結論づけてしまう可能性の高いことが懸念される。
 - ①登録された症例に占めるa: Met-Pet陽性かつFDG-PET陽性、b: Met-Pet陽性かつFDG-PET陰性、c: Met-PET陰性かつFDG-PET陽性、d: Met-PET陰性かつFDG-PET陰性のそれぞれの人数がどの程度となることを見込んでいるのか、それぞれの程度解析から除外される症例が含まれると見込んでいるのか説明されたい（申請医療機関では2/3が生検されなかった旨が記されているが、この内訳がどうであったのかを明らかにした上で回答すること。念のために補足するが、研究実施計画書p28 16.1有効性評価の項に記されている（病理検査陽性症例に絞った）A~Dの内訳の見込みを尋ねている訳ではない）。
 - ②また、それによってどの程度、誤ってMet-PETの感度がFDG-PETの感度より高いと判断してしまう可能性が生じ得ると考えているのかについて説明すること。
 - ③さらに、本研究のprimary endpointで統計学的に有意な差が示された場合にその結果が適切なものと解釈するための前提として、上記cのうち解析から除外される人数について事前に目安を設定しておく必要があるとも考えるが、

この点について申請者の見解を示すこと。

【回答】

1-①：登録された症例（目標被験者数）99例の内訳は、真に再発である症例が42例、真に再発でない症例が57例で、その内訳をそれぞれ表1、表2のように見込んでいる。

表1. 真に再発である（病理診断陽性）症例（42例）の内訳見込み

| | FDG-PET 陽性 | FDG-PET 陰性 |
|------------|------------|------------|
| Met-PET 陽性 | a:26例 | b:11例 |
| Met-PET 陰性 | c:1例 | d:4例 |

表2. 真に再発でない（病理診断陰性）症例（57例）の内訳見込み

| | FDG-PET 陽性 | FDG-PET 陰性 |
|------------|------------|------------|
| Met-PET 陽性 | a':1例 | b':3例 |
| Met-PET 陰性 | c':1例 | d':52例 |

なお、申請医療機関で生検されなかった2/3の症例の内訳の70%は放射線壊死の可能性がきわめて高いもの、残りが転移性脳腫瘍における原発巣の悪化を含む容態の悪化などであった。しかし、本試験では状態が悪く生検ができない症例は可能な限り除外され则认为られ、生検されない多くのケースは再発でない症例の可能性がきわめて高くなるものと推定される。今回は多施設共同研究であり放射線壊死が多くなる可能性も考慮し、上記症例数を見積もった。

本試験では[Met-PET 陽性かつ FDG-PET 陽性]、[Met-PET 陰性かつ FDG-PET 陽性]又は[Met-PET 陽性かつ FDG-PET 陰性]の場合は、可能な限り生検を行うよう主治医に要請する（この点を試験実施計画書に明示する）。つまり生検できない症例を、表1及び表2におけるd及びd'に該当する症例、並びに真に再発である症例における5例程度（全身状態の悪い症例、生検に同意がえられなかった症例等）を加えた61例と見込んでいる。なお、[Met-PET 陽性かつ FDG-PET 陽性]、[Met-PET 陰性かつ FDG-PET 陽性]又は[Met-PET 陽性かつ FDG-PET 陰性]のうち生検できない患者の内訳は表1（真に再発である症例）のaから3例、bから2例程度と考えている。

登録された症例99例は以上のように分類され、最終的な解析対象症例（病理検査陽性症例）の内訳は、表3に示すように、a*:23例（a:26例から3例を差し引いた数）、b:9例（b:11例から2例を差し引いた数）、

c*:1 例(=c)、d*:0 例(病理検査不実施)となると見込んでいる。

表 3. 除外される症例を考慮した再発症例の内訳見込み

| | FDG-PET 陽性 | FDG-PET 陰性 |
|------------|------------|------------|
| Met-PET 陽性 | a*:23 例 | b*:9 例 |
| Met-PET 陰性 | c*:1 例 | d*:0 例 |

1-②:①の説明のとおり、解析から除外される症例は Met-PET 陰性かつ FDG-PET 陰性症例及び上述した生検できなかった症例であることから、誤って Met-PET の感度が FDG-PET の感度より高いと判断してしまう可能性はほとんどないと考えている。

1-③: Met-PET 陰性かつ FDG-PET 陽性の症例の場合には、その病変が再発であることが強く疑われることから、解析から除外されることは想定されない。さらに、①で説明した通り、c の症例は多くても 1 例であることと見込んでいることから、ご指摘の目安を設定する必要はないと考える。

2. 本研究では、同一個人から複数の病変領域の組織の採取が行われるようであるが(研究実施計画書 p21 13.7)、感度、陽性的中率を解析する際に同一個人内の複数データがどのように扱われるのかが定められていない。これを定める必要がある。

【回答】

主要評価項目である「感度」および副次評価項目である「陽性的中率」については、患者ごとに評価することから、同一個人から複数の病変領域の組織採取が行われた場合には、1 組織でも PET 検査陽性であれば、陽性と判断する。

以上を試験実施計画書で明示する。

3. 内科的治療を受けた被験者がその後、外科的治療を受け、病理診断結果が得られた場合、感度の解析・陽性的中率の解析には含まれるのか否かを明確にすること。含まないのであれば、追跡調査で収集する病理組織診断結果(研究実施計画書 p23 13.9) の情報はどのように用いるのか説明すること。

【回答】

当該症例については、感度の解析・陽性的中率の解析対象には含まない。追跡調査で収集する病理組織診断結果は、当該被験者が偽陰性症例であったか否かの判断材料とする。

4. 副次評価項目に陽性的中率が含まれているが、これを算出する際、内科的治療を受けて SOT の情報が得られなかった被験者はどのように扱われるのか。また、もし病変単位での集計をするのならば組織採取が行われなかった病変はどのように扱われるのか。解析対象をどのように定めるのか、明示的に記す必要がある。

【回答】

外科的・放射線治療あるいは内科的治療を受けた被験者の両群で陽性的中率を以下のように算出する。病理組織情報が得られないものは d および d' 及び [Met-PET 陽性かつ FDG-PET 陽性]、[Met-PET 陰性かつ FDG-PET 陽性] 又は [Met-PET 陽性かつ FDG-PET 陰性] のうち生検ができなかった症例である。分子の a*b* は a+b より小さいためこの式で求められる陽性的中率は真の陽性的中率より低くなる。この低く見積もられた陽性的中率が十分高ければ Met-PET の有用性は高いと考えられる。

$$PPV = \frac{a * + b *}{a + b + a' + b'}$$

$$= \frac{\text{病理組織が採取できた症例における病理診断陽性かつMet-PET陽性症例数}}{\text{すべての症例におけるMet-PET陽性症例数}}$$

以上の計算式を試験実施計画書で明示する。

5. 副次評価項目の③として「(略) 外科的・放射線治療に変更となる症例を評価する」と記されているが(研究実施計画書 p24)、評価するとは何をどうすることかを記すべきである。内科的治療が選択された症例のうち、3ヶ月以内に外科的・放射線治療を行った症例の割合を算出するつもりなのであれば、そのように明示すべきである。またその値がどの程度であれば許容しうるものなのか、説明すること。

【回答】

「(略) 外科的・放射線治療に変更となる症例を評価する」の部分は記載の誤りのため、「(略) 外科的・放射線治療に変更となる症例数を評価する」(「数」を追記)に修正する。

当該評価項目については、治療法が内科的治療から3ヶ月以内に外科的・放射線治療に変更になった症例数の割合を以下のように算出することとする。

$$\text{治療法変更症例数の割合} = \frac{\text{内科的治療から外科的・放射線治療へ変更になった症例}}{\text{内科的治療が選択された症例}}$$

以上を、試験実施計画書に明示する。

なお、治療法変更症例数の割合がどの程度であれば許容しうるものかについては、規制当局が判断する事項と考えているが、実際には当該症例はほとんど生じない（1%未満）と想定している。

6. PMDA との相談時には、第三者読影委員会の評価者間の診断一致度を評価項目に追加することを検討するようコメントがされているが、これを評価項目に含めなかった理由を説明すること。

【回答】

指摘を踏まえ、第三者読影委員会の評価者間の診断一致度を副次評価項目に追加する

上記を試験実施計画書に規定する。

7. 選択基準として「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に生じた腫瘍再発が疑われる患者」という条件があるが（研究実施計画書 p14）、症例報告書を見る限り、この2つの状態のいずれであるのかを特定する情報は得られないようである。
PMDA との相談ではこの内訳が予測と乖離した場合は主要評価項目の判定に支障が生じる可能性があることを指摘されている点でもあり、結果の考察に必要となる情報であることからデータを収集するように定めるべきである。

【回答】

選択基準としての「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に生じた腫瘍再発が疑われる患者」との表現は誤解を招くと考えられるため、選択基準①を「原発性脳腫瘍、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に生じた腫瘍再発が疑われる患者」に改め、試験実施計画書を修正する。

また、これに伴い症例報告書の様式については上記の3つの状態のいずれであるかを選択できるような様式に修正する。

8. 登録された患者が内科的治療を受けるか否かは本研究の根幹に係わるポイントであるが、どのような状況であれば内科的治療を選択するのかについて、まず、具体的な治療選択方針を規定するべきである。当然例外は生じ、かつ、それは許容するべきであるが、一旦治療選択方針を明示したうえで、規定通りの選択がなされなかった場合にはその具体的理由を記録するべきである。いかなる理由で内科的治療が選択されたのかを明らかにすることで、漫然と

内科的治療を選択したものでは無いことを担保する必要があると考える。

【回答】

照会事項1にて回答したとおり、解析に用いる症例にdおよびd'は含まれないことにより、本試験の根幹は生検が施行されたか施行されなにかにかかっている。よって症例報告書に生検不実施の理由を記録する欄を設けることとする。

9. PMDAとの相談時に、組織採取部位の決定にあたって、主治医の判断によるばらつきを最小限に抑えるようにその判断基準をあらかじめ規定する必要がある旨の指摘がなされている。しかし、現研究実施計画書からはそれが伺われない。それを規定しない理由を説明すること。

【回答】

本試験の対象患者は、既に外科治療および、あるいは放射線治療後であり、組織採取の経路が限られることが想定されることから、あらかじめ組織の採取部位を規定することは困難である。したがって、組織採取部位を後から追跡し、採取した組織との紐付けができるよう、試験実施計画書に「13.7.2 対象組織の採取法」を規定している。

10. 研究実施計画書 p26 14.1.1 に重篤な有害事象等の他の実施医療機関への報告方法として、「別途作成する標準業務手順書に従って実施する」とあるが、研究実施計画書内に手順を明示するべきである。特に本研究は単施設で実施する試験ではなく、複数施設で実施するものであり、各々がどのような手順を採用しているかが相互に把握できないこととなり、現行の規定は混乱を招きかねず不適切である。

なお、本項に限らず「別途作成する文書」が臨床試験に参加する各担当医等の行う手順を定めるものである場合、その内容は研究実施計画書内に記されていないければ担当医の取るべき手順が曖昧になり問題である。仮に別文書の形にするのであれば、文書名を特定すると共に、研究実施計画書の別添として研究実施計画書と一体的に管理されるような体裁が取られるべきである。

【回答】

重篤な有害事象等の他の実施医療機関への報告方法については、「試験責任医師は、13.11.1 ②に該当する有害事象について自施設の長に報告した報告書の写しを治験調整事務局を経由して速やかにFAX（PDFファイル化した報告書電子メールの送付も可）で他の実施医療機関の試験責任医師に速やかに送付する。」こととしている。

以上の手順を試験実施計画書に明示する。これに伴い、「別途作成する標準業務手順書に従って実施する」との記述は削除する。

また、この項を含め「別途作成する手順書等は研究実施計画書の別添として研究実施計画書と一体的に管理されるような体裁が取られるべきである。」との旨のご指摘を受けている。本試験は、試験実施計画書のp2の「1.1. 本試験実施の背景」の最後の部分（p2）に記載のとおりICH-GCPを遵守して実施する。従って治験での方法に倣い、標準業務手順書を試験実施計画書の別添文書とはしないが、改訂に伴う厳密な版管理、試験従事者への手順書及びその改訂内容の周知徹底等を行うこととし、実質的に試験実施計画書と一体的に管理されるような体制の下、試験を実施する。

11. 研究実施計画書の p26 14. 2. 2 に重篤な有害事象等の厚生労働大臣等への報告の項には、ある事象が既知であるか未知であるかの判断が必要となる条件があるが、症例報告書にはその情報を記す欄がない。また、他の実施医療機関への報告対象となる事象、厚生労働大臣等への報告対象となった事象の全てを本研究全体として一元的に管理する主体がない（あるいは明確になっていない）が、運用上問題は生じないと考えているのか。申請者の見解を示されたい。

【回答】

症例報告書に有害事象の未知・既知の情報を記す欄がないとの指摘に対しては、症例報告書を修正し、未知・既知の情報を入力する項目を設けることとする。

他の実施医療機関への報告対象となる事象、厚生労働大臣等への報告対象となった事象の全てを本研究全体として一元的に管理する主体がないとの指摘に対しては、他の医療機関の試験責任医師への報告及び厚生労働大臣への報告を試験調整事務局を經由して行うこととすることで、本研究全体として一元的に管理することとし、試験実施計画書にその旨を明示する。

12. 登録方法について、システムへのアクセス方法（アドレス）、登録のタイミング（検査実施後の登録は認められない、等）は研究実施計画書内に明示的に記すべきである。システムの操作方法に係わる詳細は別途作成する文書を参照する形であっても良いが、その場合であっても各担当医が参照する文書が「別途作成する標準業務手順書」という曖昧な形で記されることは不適切である。具体的に文書名を記すと共に、研究実施計画書の別添とするなど、研究実施計画書と一体的に管理されるように定めること。

なお、現在の登録の流れとして「④登録事務局は（略）被験者としての条件を満たしていること、及び当該時点での症例登録数を確認する」と記されているが、本研究における登録手続きが完了するタイミングはいつであるのか明確でない。③が終わった時点で、担当医は各PET検査を実施して良いのか、④の登録事務局の確認を経る必要があるのか、等を明確にすること。

【回答】

登録方法については、「別途作成する標準業務手順書」という表現を、具体的な手順書名である「eClinical Base 症例登録・症例報告書入力マニュアル」に修正するとともに、システムへのアクセス方法に関しては、本手順書に記載のシステム要件に合致したコンピュータにより指定のアドレス(URL)にアクセスし、登録を行う旨を試験実施計画書に明示する。なお、具体的なURLを試験実施計画書に明示した場合、本システムの管理者側における本試験の実施とは関係のない事情によりURLが変更される可能性があり、その場合試験実施計画書の改訂手続きが必要となるため、試験実施計画書の中に具体的なURLを記載することはしない。URLが変更となった場合は「eClinical Base 症例登録・症例報告書入力マニュアル」を改訂し、関係者への周知を行うことで対応する。

登録完了のタイミングについては、登録事務局の確認が終了した時点とし、それまではPET検査を実施してはならない旨を実施計画書に明示する。

13. 症例報告書の作成及び記入上の注意（研究実施計画書 p32）について、システムへのアクセス方法（アドレス）、症例報告書に係わる問い合わせ先、並びに各情報の提出のタイミングを研究実施計画書上に明示するべきである。なお、それ以外について別途作成する手順書による詳細の提示をするのであれば、これは各担当医が参照するものである以上、本研究実施計画書の中に文書名を明示すると共に、別添として当該文書を研究実施計画書と一体的に管理されるようにするべきである。

【回答】

システムへのアクセス方法及び参照する手順書については前項の回答と同様の趣旨で実施計画書に明示する。

症例報告書に係わる問い合わせ先は治験調整事務局とし、試験実施計画書に明示する。

各情報の提出のタイミングについては以下のとおりとし、試験実施計画書に明示する。

- システムへのデータ入力、データ変更又は修正
入力、変更又は修正に必要なデータが得られてから1ヶ月を超えない範囲でできるだけ速やかに行う。
- 症例報告書の記名・捺印又は署名
予定したすべてのデータが入力された後1週間を超えない範囲でできるだけ速やかに行う。

14. 症例報告書「検査：観察期間・PET 検査」のフォームには病変領域を特定する情報を入力する欄がないが、複数領域を採取する場合にどのようにデータ

を収集することを想定しているのか説明すること。

また、このフォームに「第三者読影委員会の判定」を入力する欄があるが、担当医が入力するのか？ 委員会の判定をデータベースにws入力する手順を詰めておく必要がある。

【回答】

症例報告書「検査：観察期間・PET検査」のフォームに病変領域を特定する情報を入力する欄がないとの指摘に対しては、複数領域を採取する場合を想定し、現状1つしか設けていない「第三者読影委員会の判定」欄を修正し、組織採取部位の識別番号と第三者読影委員会の判定を対応させた記載欄を5つ（同一被験者で組織採取部位は最大でも5と想定）設ける。

組織採取部位の識別番号と第三者読影委員会の判定の入力は、盲検性を確保するため、試験責任医師又は試験分担医師が第三者読影委員会の判定記録を受領し、データベース（システム）への入力を行うこととする。なお、判定記録の作成を含めた第三者読影委員会による読影に関する業務の詳細は、「第三者読影委員会の運営に関する標準業務手順書」として試験開始までに作成することとする。

以上