

先進医療会議の審査結果について

先 - 2
26.11.6

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他 (事務的対応等)
							担当構成員 (敬称略)	総評	
071	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	脳腫瘍(放射線治療後の再発の検出)	・メチオニン合成装置 住友重機械工業(株)	13万7千円 (患者負担額7万5千円、 研究費負担額6万2千円)	4千円	2千円	福井 次矢	適	別紙2
072	高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツマブ併用化学療法	HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌(術前のCT検査で胃領域リンパ節に短径15mm以上の腫大リンパ節がみられる、あるいは傍大動脈領域リンパ節に短径10mm以上の腫大リンパ節がみられる、非治癒因子を有さないHER2陽性胃癌患者)	・ハーセプチン注射用60 ・ハーセプチン注射用150 中外製薬株式会社	64万8千円 (薬剤費50万9千円は企業より無償提供、患者負担は14万円)	66万8千円	29万2千円	藤原 康弘	条件付き適	別紙3

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 2 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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	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
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-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 従来の検査法(FDG-PET)に比べて、感度、特異度が優れていることが実証された場合には、保険収載を行うことが妥当と考えます。 </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：

「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（整理番号B029）」
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：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

適応症：脳腫瘍（放射線治療後の再発の検出）

内容：

（先進性）

2002 年、FDG による PET 診断が保険収載され、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）

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に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。試験期間：先進医療承認～平成 28 年 10 月 31 日。病理診断は第 3 者による中央読影とし、画像診断は第 3 者読影機関による部分盲検化を行う。また、病理組織を採取しない内科的治療が選択された患者に対しては早期に外科的・放射線的治療が追加された場合がないかどうかを追跡調査し検討する。

（効果）

従来の FDG-PET で診断に問題があった疾患や病状に対して、炭素 11 標識メチオニン-PET でより精度の高い機能画像診断を提供する。これにより、治療の適正化、正しい治療評

価と方針の決定が可能になる。たとえば、脳腫瘍の放射線治療後に発生した MRI 検査上の異常影が、再発かどうかを正しく診断することにより、手術・放射線治療など侵襲的な治療をおこなうべきか、内科的治療でよいかを科学的根拠に基づいて意思決定することができるようになり、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)

典型的な症例の場合、総費用は142,700円、先進医療に係る費用は137,000円である。先進医療に係る費用のうち、患者負担は75,000円、研究費負担は62,000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26年5月22日(木) 16:00~17:05

(第17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「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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17回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B029に対する第17回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答 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。

第17回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成26年5月22日

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、 ¹¹ 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えます。			
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はやむを得ない)。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。)				

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、それぞれど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ると考えられ、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ぼないと考えている。

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

先進医療B029に対する第17回先進医療技術審査部会における指摘事項

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

平成26年7月4日

北海道大学大学院医学研究科 玉木長良

1. 11C-METの製造について2014年の日本核医学会院内製剤基準を満たしている施設で実施すること

【回答】

11C-METの製造について2014年の日本核医学会院内製剤基準を満たしている施設で実施します。

2. 同意説明文書の内容が依然として分かりにくく不適切です。

2-1. 「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。

2-2. 「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やす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。

2-3. 「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。

2-4. 「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。

(4) FDG-PET検査で予想される副作用

被ばく線量がおよそ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。

2-5. 「6. 予想される利益と不利益」

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。

2-6. 「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。

2-7. 「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。

2-8. 「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。

【回答】

2-1

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文章としました。(以下の下線部分)

<変更後>

「あなたは脳の腫瘍に対して放射線治療をおこないました。その後に病気の再発が疑われる病変が、みつかっています。病気の再発か放射線の副作用による壊死なのかはまだわかっていません。」

【回答】

2-2

「研究の目的」の記載内容が一致するよう変更し、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、記載しました。また、FDG-PET検査との対比も含めて記載しました。なお、メチオニン-PET（検査）や炭素11標識メチオニンについての説明は、「4. 研究で使用する薬剤について」で詳しく記載しました。(以下の下線部分)

<変更後>

「本研究の第一の目的は、メチオニン専用合成装置(C-MET100)を使用して北海道大学病院で製造した炭素11標識メチオニンがPET検査薬として期待される診断性能(フッ素18標識FDGと比較して脳腫瘍の再発を感度よく診断できるかどうか)と安全性(注射薬として患者さんに使用して安全かどうか)を確認することです。本研究の第二の目的は、この臨床試験で得られたデータをC-MET100の薬事承認を得るために厚生労働省に提出する資料として活用することです。」

【回答】

2-3

薬剤及び機器についての説明を加え、全面的に記載を変更しました。(以下の下線部分)

<変更後>

「4. 研究で使用する薬剤等について
この研究では、次の試験薬剤と試験機器を使用します。

試験薬剤

- ・炭素11標識メチオニン（炭素11標識メチオニンを含む生理食塩水）
- ・FDG スキャン®注（フルデオキシグルコース（18F）注射液）

フルデオキシグルコースはフッ素18標識FDG-PET診断に使用する薬剤です。がん細胞に良く取り込まれるため、病変部にごがん細胞が存在するかどうか

かを診断することができ、厚生労働大臣が承認した医薬品として市販されています（商品名：FDG スキャン®注、日本メジフィジックス株）。しかし、フルデオキシグルコースは正常の脳細胞にも良く取り込まれる性質があるため、脳においてはがんと正常組織の区別が難しいという特徴があります。この研究では FDG スキャン®注は、炭素 11 標識メチオニンの有用性を検証するための対照薬として使用します。

一方、炭素 11 標識メチオニンは炭素 11 標識メチオニン PET 診断に使用する薬剤です。がん細胞に良く取り込まれますが、正常の脳細胞にはほとんど取り込まれないため、脳腫瘍の診断に有用となることが期待されています。しかし、検査薬としての効果は約 20 分毎に半減していくので、製造後直ちに検査に使用することが必要です。そのため、炭素 11 標識メチオニンは北海道大学病院にて製造され、品質試験に合格したものを使用します。

これらの試験薬剤の使用方法は 4 ページの「5. 研究の方法の（2）検査方法」に、副作用は 7 ページの「（4）メチオニン-PET 検査で予想される副作用」及び「（5）FDG PET 検査で予想される副作用」に詳しく説明してあります。

試験機器

炭素 11 標識メチオニン専用自動合成装置（C-MET100）

C-MET100 は炭素 11 標識メチオニン注射液を製造するための専用の合成装置です。この機器を用いて適正な品質を有する試験薬剤を北海道大学病院において製造することにより、炭素 11 標識メチオニン PET 診断が可能となります。この機器は現在開発中で市販されていないことから、この研究のために製造企業から貸与されたものを使用します。この研究で得られたデータを活用してこの装置の承認を得ることを目指しています。厚生労働大臣の承認が得られれば医療機器として企業による市販が可能となるため、炭素 11 標識メチオニン PET 診断の普及が期待されます。」

【回答】

2-4 （1）

選択基準と除外基準について、追記しました。（以下の下線部分）

<変更後>

「北海道大学病院放射線治療科・脳神経外科・核医学診療科に通院または入院中の患者さんで、脳病変の放射線治療後半年以上経過し、一般的な脳の画像検査（CT や MRI）にて診断が困難で、再発の診断が必要と判断された方を対象とします。ただし、試験薬の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者さん、妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある女性、他の治験に参

加している患者さん、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さん、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。」

【回答】

2-4 (2)

PET-CT についての説明、及び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を追記しました。また、FDG-PET 検査全体の所要時間及び注射の前に血糖値の測定を行うことを記載しました。(以下の下線部分)

<変更後>

「患者さんは FDG PET 検査およびメチオニン-PET 検査の両方を受けていただくこととなります。」

メチオニン-PET 検査は、3 時間以上絶食の後、炭素 11 標識メチオニン 100-400 メガベクレルを静脈内注射し、20 分後から頭部を PET-CT*にて撮像します。撮影時間は 25 分くらいで、その間はベッドに横になっているだけです。通常、検査全体では 1 時間程度の時間を要します。また注射の前に体温、血圧、脈拍数および呼吸数（バイタルサイン）を測定し、血液検査と尿検査を行い、患者さんの具合などを聞きますので担当医師の質問に答えてください（問診といえます）。検査後 30 分経った後にもバイタルサインの測定、血液検査、尿検査、問診を行います。

FDG PET 検査は、5 時間以上絶食の後、採血を行い血糖値のチェックをします。その後 FDG 約 185 メガベクレルを静脈内注射し、約 60 分後から頭部を PET-CT にて撮像します。撮影時間は 25 分くらいで、その間はベッドに横になっているだけです。通常、検査全体では 1 時間半程度の時間を要します。

炭素 11 標識メチオニンと FDG PET による PET 検査の順番は状況によって変わりますが、両 PET 検査は 1 週間以内に実施します。

治療方針については、メチオニン-PET 検査やほかの検査などの結果を総合的に判断し主治医が決定いたします。

*：PET-CT は、PET 検査と CT 検査を組み合わせた検査方法です。PET 検査で得られた検査薬の位置を示す画像と、CT 検査で得られた臓器の画像を重ねることにより、病変のある場所がわかります。

【回答】

2-4 (3)

(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しました。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を記載しました。(以下の下線部分)

<変更後>

「メチオニン-PET 検査前後には以下の観察、診察および検査を実施し、この研究のデータとして活用します。

- ① 血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数）
- ② 血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、電解質 (Na、K、Cl)、Ca、総コレステロール、アミラーゼ
- ③ 尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血）
- ④ バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）（(2) 検査方法で説明したものです）

また、患者さんの背景情報（年齢、性別、病歴、診断名、治療歴など）に加え、外科的・放射線治療が選択された場合には、手術や生検で採られた組織の情報を活用させていただきます。内科的な治療が選択された場合は、経過観察の情報などを活用させていただきます。メチオニン PET 検査や FDG PET 検査などを含めた総合的な判断により、再発の可能性が高い場合は外科的・放射線治療が選択されますが、全身状態などにより内科的治療が選択される場合もあります。また、再発の可能性が低い場合は内科的治療が選択されます。」

【回答】

2-4 (4)

被ばく線量がおよそ 3.5 ミリシーベルトであるのは FDG として訂正しました。(以下の下線部分)

<変更後>

「FDG には、ポジトロン断層撮影 (PET) 装置で撮像できるようにごく微量の放射線を放出する物質が含まれています。ただし、この量はごくわずかであり、FDG の投与による被ばく線量は、およそ 3.5 ミリシーベルトです。この検査によって受ける放射線の量は、X線CT検査よりも少ない程度です。なお、年間の自然放射線被ばく（宇宙線や地殻などから）は約 2 ミリ

シーベルト/年です。」

また、血管穿刺時の迷走神経反射の対応については、メチオニン-PET 検査、FDG-PET 検査のいずれにおいても、内科医1名を置いております。「(6) その他の予想される副作用」の項目を起こし、「血管穿刺時の迷走神経反射に対する対応」について記載しました。

【回答】

2-5

診断精度に関する記載に加え、診断後の病気治療に関わる利益を追記しました。(以下の下線部分)

<変更後>

「放射線治療後の脳腫瘍再発の検出診断が高い精度で受けられ、その後の治療方針が的確に選択されることが期待されます。」

【回答】

2-6

他の検査方法について追記しました。(以下の下線部分)

<変更後>

「通常の検査 (MRI/CT 等) にて再発か放射線による副作用の壊死であるかわからない場合は手術や針をさして組織をとってくる方法があります。メチオニン-PET 検査はそのような方法と比較して体への侵襲度は低くなっています。

また、経過を見るという方法もありますが、再発であった場合治療の開始時期が遅れる場合があります。」

【回答】

2-7

62,000円を公的資金、病院の負担等で賄われる旨の記載としました。(以下の下線部分)

<変更後>

「先進医療である「炭素11標識メチオニンによるPET診断」は有料です。標準的な総費用は142,700円で、そのうち先進医療に係る費用は1

37,000円です。先進医療に係る費用のうち、厚生労働大臣より認可を受けた先進医療制度に基づき承認された検査費用（検査に必要な機器・お薬・人件費などを含む）として75,000円をあなたご自身にご負担いただきます。残り62,000円は公的資金、病院の負担等でまかなわれます。その他FDG PET/CTや血液検査等の費用のご負担については、通常の保険診療と同じ扱いになります。」

【回答】

2-8

北海道大学病院では治験外の臨床試験においては臨床試験を実施する担当医師が責任をもって被験者の相談等に対応することとなっていますので、本試験においては担当者以外の相談窓口を設けることはしていません。

3. 臨床試験実施計画における規定には、以下の改善を検討すべき点がある。
なお、回答時には、データ管理の専門家・生物統計学の専門家にも確認をとること。

3-1. 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はやむを得ない）。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。

3-2. 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）。

3-3. 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っては、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。

【回答】

3-1

以下のように試験実施計画書に新たに項を設け、治療法を選択方針における考え方を具体的に示すこととしました。

13. 8. 1. 治療法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は、内科的治療を選択する。

- 1) 生検により、病変部位が壊死であると判明した場合
- 2) 全身状態悪化などの理由により外科的治療が不能と判断される場合
- 3) 炭素 11 標識メチオニン-PET 検査、FDG PET 検査、その他の検査結果から、「再発ではない」と判断された場合

【回答】

3-2

以下のように試験実施計画書に新たに項を設け、組織採取の選択方針における考え方を具体的に示すこととします。

13. 7. 1. 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。

- 1) 炭素 11 標識メチオニン-PET 検査「陽性」
- 2) FDG PET 検査「陽性」
- 3) PET 検査結果に関わらず、再発が疑われる場合

【回答】

3-3

上記、3-1 及び 3-2 に対する試験実施計画書への追加の他、試験実施計画書全体を見直し、試験責任医師、試験分担医師等が取るべきアクションが具体的になるように、より詳細な内容の追加又はより妥当な表現への変更を加えました（詳細は新旧対照表に記載のとおりです）。

以上

先進医療B029 に対する第17回先進医療技術審査部会における指摘事項

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

平成26年8月25日

北海道大学大学院医学研究科 玉木長良

回答3-2に対する追加指摘事項

- ① まず、事前照会事項14の回答(2014/5/12)において、症例報告書「検査：観察期間・PET検査」の記載欄を5つ設ける旨の回答がなされている。それを踏まえ、13.7.1には、上限を5としていることが判るように明示すべきである。
- ② また、そもそも同照会事項9にも記したことであるが（再度記すが）、PMDAとの相談時に組織採取部位の決定に関して「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」旨指摘をされているにもかかわらず、対応が取られていないために、対応するよう求めるものである。今回の回答でも、その指摘に込えているとは考えがたい（例えば、複数の病変部位が存在する場合に一部の病変部位のみ採取ができないケースもありえるが、現在の規定では、そのような病変部位が医学的に理由があつて採取されなかったのか、計画書の規定の曖昧さから単に1箇所のみ採取すれば良いと担当医が考えて採取されなかったのかの区別がつかない）。そのため、以下に対応すること。
 - (1) 条件1)～3)を満たす部位が複数ある場合、「ただし・・・その限りではない」との例外規定に合致する場合以外は、採取可能な部位は全て採取するのか否かを明記すること（現状では1箇所採取すれば良いのか否かの判断が担当医によって異なり得る）。
 - (2) もしも採取可能な部位の全てを採取する必要は無く一部のみ採取すれば良いと考えているのであれば、どういう基準で候補となる採取部位から実際の採取部位を決定するのか、その方針を明示すること。
 - (3) 「ただし・・・その限りではない」との規定は妥当と考えるが、そのように規定するのであれば、病変部位の各々について採取しなかつ

た理由が記録されるべきで有り、その旨計画書・省令報告書の記載を整備すること。

【回答】

①

指摘事項②-(1)に対して回答した様に病変の上限を2病変としたうえで、2病変あった場合でも各々の病変からの組織採取が5カ所可能となるように、症例報告書「検査：観察期間・PET検査」の項に最大10カ所の病変に対応できるような第3者読影委員会・病理中央判定委員会の判定結果記載欄を設けることとした。また、13.7.1.には以下の様に明示した（以下の下線部分）。

＜変更後＞

13.7.1. 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。また、組織採取は病変が1つまたは2つに関わらず上限を10カ所とする。

【回答】

②-(1) および (2)

条件1)～3)を満たす病変が複数ある場合、「ただし・・・その限りではない」との例外規定に合致する場合以外は、可能な限り全ての病変から組織を採取することとし、試験実施計画書の13.7.2.には以下の様に明示した（以下の下線部分）。なお、対象とする病変が3箇所以上独立して存在する場合は再発の可能性がきわめて高いと考えられることから、本計画書の6.2.には除外基準⑨およびその設定根拠として以下の項目を追加した（以下の下線部分）。

＜変更後＞

13.7.2. 対象組織

MRIで再発が疑われ本試験で解析対象としている病変。

なお、on-site open readingの結果、[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。また、独立した2つの病変が存在した場合は、可能な限り各々の病変より1つ以上組織を採取する。組織採取不可能な病変があった場合は症例報告書に理由を病変毎に記載する。

6.2. 除外基準

⑨腫瘍再発が疑われる病変が照射野内または照射野外に独立して3カ所

以上に多発性に出現した場合

<設定根拠>

⑨従来の画像診断にて十分診断可能と考えられるため。

【回答】

②-（3）

病変部位の各々について採取しなかった理由を記録するため、計画書 13.7.1. の最初の文言を以下の様に訂正した（以下の下線部分）。

<変更後>

13.7.1. 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。また、組織採取は病変が1つまたは2つに関わらず上限を10カ所とする。

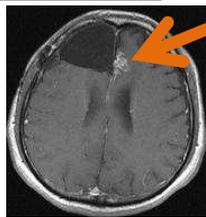
以上

炭素11メチオニンPET診断による放射線治療後の脳腫瘍再発の検出



対象患者:
放射線治療後半年以上経過した後
に生じた放射線治療後の再発が疑われる患者

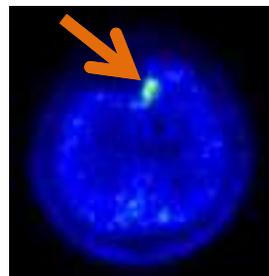
脳腫瘍再発の疑い



脳のMRI画像で異常が見つかって、再発か、放射線壊死かの区別が困難。

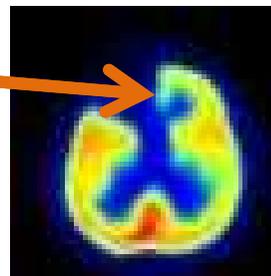
放射線治療後の「脳腫瘍の再発」と「放射線壊死」では、その後の治療方針が異なり、再発であれば積極的な治療を行わなければなりません。

炭素11メチオニンPET診断 FDG-PET診断(従来法)



脳腫瘍だけが、光るため再発の判断が容易になる。

左の画像と同じ部分が光っているが他の場所も光るため区別が困難



脳全体が光ってしまうため、再発かどうか判断できないことが多い。



PET診断のイメージ図

同一患者での脳のPET画像の違い

匿名化画像

第三者読影委員の判断

治療方針の決定

内科的治療(抗がん剤など)

経過観察

外科的(手術)・放射線治療

組織採取

病理中央判定委員の判断

炭素11メチオニンPETの診断性能を検証する

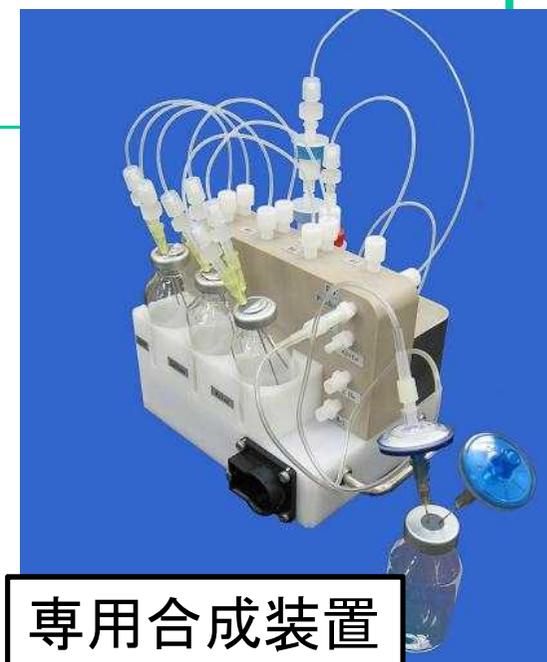
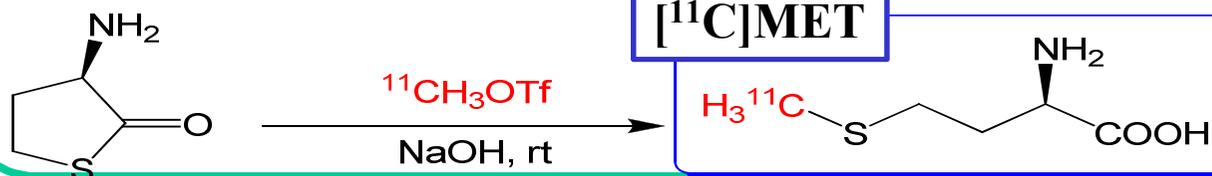
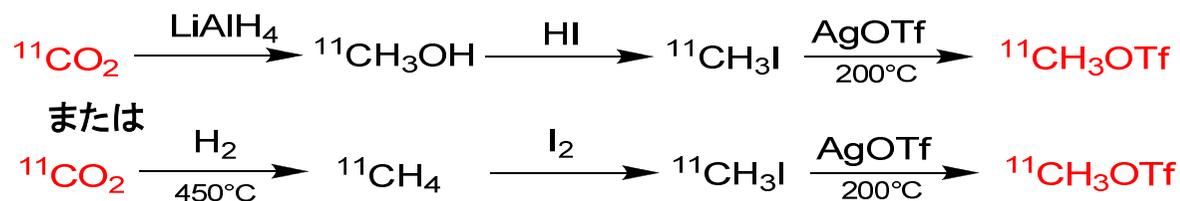
炭素-11メチオニン

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
- 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。



- 試験名：炭素11標識メチオニンによるPET診断
- 試験デザイン：**検証的試験**
- 期間：先進医療承認～2016年
- 被験者数：99例
- 評価項目：MET-PETの診断精度（感度、特異度など）を算出し既報の値、他の画像診断との比較検討。
- 対象患者：放射線治療後の脳腫瘍再発が疑われる患者
- 選択基準：
 - ① 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
 - ② 一般的な画像診断（CT・MRI）では十分な診断情報が得られない患者
 - ③ 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患者
- 除外基準：
 - ① 試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女性
 - ③ 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。

【別添 1】「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. 参加予定医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

【別添 2】「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：脳腫瘍（放射線治療後の再発の検出）

効能・効果：疾患の治療前評価、治療評価・再発診断において従来の FDG-PET で診断が不十分な点、正常集積とコントラストが付かない、あるいは炎症への集積のために紛らわしい所見になる点、などが解消され、診断精度の向上が期待できる。

本試験実施の背景

悪性の脳腫瘍および転移性脳腫瘍の多くには、放射線治療が必要である。放射線治療は、高い治療効果が期待できるが、晩発性の副作用として放射線による壊死（放射線壊死）が起こることがある。放射線壊死は、放射線治療後半年から 3 年程で起こり、再発との鑑別は、CT (Computed Tomography)・MRI (Magnetic Resonance Imaging) などの従来の画像では非常に困難である。

その後の治療方針は、再発と放射線壊死ではまったく異なる。再発であれば再手術・追加の化学療法・放射線治療が必要になる。一方放射線壊死では、腫瘍に対する追加治療は必要ではない。放射線壊死では周辺に生じた浮腫により麻痺・痙攣などが生じることがある。症候性となった場合には壊死部の切除が必要であったが、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブ投与が放射線壊死に伴う浮腫に著効する事が現在ではわかってきている。Gonzalez らは 8 例の放射線壊死の症例でベバシズマブ投与により浮腫が低減したことを報告しており、Lavin らは 14 例の症例でランダマイズドトライ

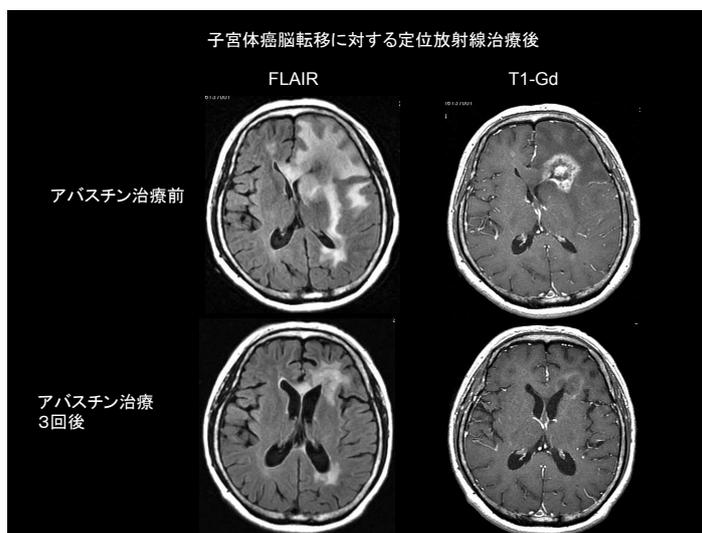


図 1

アルを行いベバシズマブ投与群全てにおいて神経症状の改善を認めたとの報告をしている。Mutushek らはベバシズマブ投与の放射線壊死における有用性を自身の症例と 30 例におよぶ以前の報告のレビューを行い示している。図 1 は子宮体癌転移に対する低放射線治療後の放射線壊死に対してベバシズマブ治療を行った症例である。ベバシズマブ治療により浮腫は著明に改善している。放射性壊死は内科的に治療できる時代になってきており、侵襲的な治療を要する放射線治療後の再発を感度良く検出することが重要になってきている。

放射線治療の方法に関して 1990 年以前は、対向 2 門などの比較的単純な照射方法が

用いられていたが、定位放射線治療や強度変調放射線治療（IMRT）、サイバーナイフなどの周囲の正常神経細胞への傷害が少なく、局所に高線量照射が可能な照射方法が現在では多く用いられできている。比較的古い研究では、フッ素 18 標識 FDG（Fluorodeoxyglucose）を用いて放射線壊死と再発が鑑別できるとの報告が多くなされてきた。フッ素 18 標識 FDG は、糖代謝を反映する薬剤であり正常の大脳皮質に強く集積し、局所脳代謝を推定するのにも用いられる。対向 2 門などの比較的単純な照射方法では、周囲の大脳皮質にもある程度の放射線線量が照射され同部の大脳皮質の代謝が低下し、再発部位へのフッ素 18 標識 FDG 集積が少なくともコントラストが付き診断ができるが、現在の改良された放射線治療の方式では、皮質の機能および代謝が保たれることが多くフッ素 18 標識 FDG を使用した PET（Positron Emission Tomography）検査

ではコントラストがつかず診断ができなくなってきた。

一方、メチオニンは必須アミノ酸の一つでありタンパク合成に関与し、炭素 11 標識メチオニンの集積はタンパク合成の程度を反映するとされている。正常大脳皮質には、ほとんど取り込まれない。後述する様に日本での様々な研究がされており、炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断により、放射線治療後の再発を感度 75 - 93%、特異度 73 - 100%と精度よく検出できる事がわかっている（表 1）。図 2 は脳腫瘍術後放射線治療後 1 年後の再発症例であるが、フッ素 18 標識 FDG-PET では再発かどうかの鑑別は困難であるが、メチオニンでは強い集積を認め再発であると診断が容易に可能である。有用性が高いとわかっている炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断

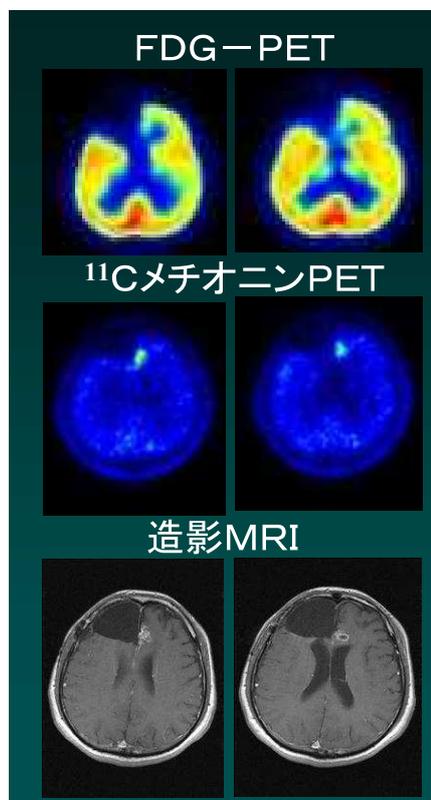


図 2

だが、いくつかの問題点がある。ひとつは、日本以外の国で現在までに FDA の認可や保険適応等になっていない事、今までの研究が単施設で行われた研究であり安全性に関するきちんとしたデータが無い事等である。炭素 11 標識メチオニンは、放射性診断薬であり、かつ放射性物質の半減期が約 20 分と短いのが特徴である。半減期が短く院内での製造が必須となっており、炭素 11 標識メチオニン-PET 検査を広めるためには、メチオニン専用合成装置の薬事承認が必要となっている。今回、薬事承認申請可能な信頼性の高いデータ取得を目指して、メチオニン専用合成装置（C-MET100）を用いて合成した炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断がフッ素 18 標識 FDG-PET 診断と比較し、再発を感度良く診断できるのかおよび安全であるかにつき検討することとした。

本試験は、先進医療制度に則って実施するもの（先進医療 B）であるが、薬事承認申請可

能な信頼性を確保するため ICH-GCP を遵守する。

非臨床試験及び先行する臨床試験から得られた重要な所見の要約

主な臨床使用成績：脳腫瘍に対して放射線化学療法がおこなわれるが、その後の再発の判定は、その後の治療や生命予後を見る上で極めて重要である。その目的で MRI 検査が施行されるが、従来の方法では放射線壊死と再発との鑑別が困難なことが多い。Dooms らの 55 例の患者を用いた研究でも再発と放射線壊死の鑑別の信頼性は乏しいと報告しており、最近の研究においても Stockham らは 51 例の症例にて従来の MRI 撮像では再発と放射線壊死の鑑別の信頼性は乏しいと報告している。一方炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断は、脳腫瘍の放射線治療後の放射線壊死と再発の鑑別診断に多くの論文で有用であることが報告されている（表 1）。放射線壊死と再発の鑑別については、感度 75 - 93%、特異度 72.7 - 100%と高い値を示している。判定方法は、視覚的判定、腫瘍内の SUV (Standardized Uptake Value) の最大値を測定する方法、病変と対側正常皮質とのカウントの平均値の比および対側正常皮質の最大値の比を測定するなど多くの報告があるが、SUV そのものよりも対側健常皮質との平均値の比が、鑑別能が高いと報告されている。また、フッ素 18 標識 FDG-PET 診断と直接比較した研究では放射線治療後再発の感度はフッ素 18 標識 FDG-PET 診断で 57%、炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断で 93%と報告されている。

表 1：放射線治療後の再発における炭素 11 標識メチオニン PET の論文のまとめ

筆者	Tsuyuguchi	Terakawa	Nakajima	Kim	Okamoto	Laere	Yamane
雑誌	J Neurosurg	JNM	Neurol Med Chir	Clin Neurol Neurosurg	Ann Nucl Med	Eur J Nucl Med Mol Imaging	Eur J Nucl Med Mol Imaging
発表年	2003	2008	2009	2010	2011	2005	2010
症例数	21	88	18	10	29	30	69
がん種	転移性脳腫瘍	神経膠腫 転移性脳腫瘍	神経膠腫	神経膠腫	神経膠腫 転移性脳腫瘍	神経膠腫	神経膠腫 転移性脳腫瘍 髄膜腫等
診断方法	L/N SUV	L/N L/N	L/N	L/N	L/N SUV	視覚的方法	視覚的方法
SOT	病理診断 経過観察	病理診断 経過観察	病理診断 経過観察	病理診断 経過観察	病理診断 経過観察	病理診断	病理診断 経過観察
感度	77.8 77.8	79 75	85.7	75	86.4 68.2	93	89.2
特異度	100 75	75 75	100	100	90.9 72.7	-	81.8

研究の目的

本研究の目的はメチオニン専用合成装置（C-MET100）の薬事承認申請可能な信頼性の高いデータ取得を目指して、メチオニン専用合成装置（C-MET100）を用いて合成した炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断がフッ素 18 標識 FDG-PET 診断と比較し、再発を感度良く診断できるのかおよび安全であるかにつき検討することである。

**【別添3】「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

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

B) 選定基準

以下の条件を全て満たすことを選択基準とする。

- ① 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
- ② 一般的な画像診断（CT・MRI）では十分な診断情報が得られない患者
- ③ 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 試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女性
- 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 転移性脳腫瘍で照射野以外にも転移が出現した患者
- ⑦ 転移性脳腫瘍で原発巣及び他の転移巣が著しく増悪を来した患者
- ⑧ 原発性脳腫瘍で照射野以外に多発性に転移が出現した患者
- ⑨ 腫瘍再発が疑われる病変が照射野内または照射野外に独立して3カ所以上に多発性に出現した場合
- ⑩ その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

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、主治医が本人に、検査の趣旨を説明する。
4. 承諾を書面で得た後、核医学検査室で検査予定を立て、実施する。

【別添4】「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：

病理検査陽性症例における炭素 11 標識メチオニン-PET およびフッ素 18 標識 FDG-PET の患者ごとの「感度」を McNemar 検定により比較し、炭素 11 標識メチオニン-PET の優位性を証明する。

設定の根拠：外科的・放射線治療は侵襲性が高い治療法であり、その選択の正しさを証明することは重要である。病理検査陽性症例はその侵襲性の高い治療法が妥当であった集団と考えられる。したがって、その集団のみを解析対象とし、その集団における PET 診断の感度が最も重要な評価指標であると考えた。

副次評価項目：

- ① 炭素 11 標識メチオニン-PET 及びフッ素 18 標識 FDG-PET の画像所見それぞれについて、病変領域のごとの病理組織検査結果との一致性を評価する。病理組織検査結果との一致が認められない場合は臨床的意義なしと判定する。
- ② 炭素 11 標識メチオニン-PET 診断の患者ごとの陽性的中率（PPV）を算出し評価する。算出式は以下を用いる。

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

- ③ 炭素 11 標識メチオニン-PET 検査陰性で内科的治療が選択される症例を 3 か月間追跡し、治療方針が外科的・放射線治療に変更となる症例を評価する。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計算式により算出することとする。

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

- ④ 第三者読影委員会の評価者間の診断一致度

第三者読影委員が行った画像診断の結果について、κ 検定により評価者間の一致度を評価する。

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、試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、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)	・ 試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)	・ 試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

**【別添5】「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
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：先進医療承認～平成 28 年 10 月 31 日

予定症例数：99 例（内病理検査陽性症例 33 例（北海道大学 18 例、大阪大学：15 例）

うち、既に実績のある症例：なし（専用合成装置 C-MET100 で製造した薬剤での実績）

なお、第 8 回 先進医療会議（2013 年 7 月 19 日開催）では「先進医療 B の申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化について」が議論され、

- 早期・探索的臨床試験拠点整備事業または臨床研究中核病院整備事業の対象病院（早期・探索的臨床試験拠点整備事業等医療機関）では、数例以上の臨床使用経験がない場合であっても、先進医療への申請が可能であることとする
- また、この場合、協力医療機関もまた早期・探索的臨床試験拠点整備事業等医療機関であることとする

の方針が認められたことを踏まえ、臨床研究中核病院整備事業の対象病院である北海道大学病院が先進医療 B への申請を行う。さらに、早期・探索的臨床試験拠点整備事業の対象病院である大阪大学医学部附属病院が協力医療機関として参加する。

先進医療 B の実施にあたっては、北海道大学病院においては高度先進医療支援センターが、大阪大学医学部附属病院においては未来医療開発部が全面的に支援し、被験者の安全性の確保と収集データの信頼性確保等を図ることとする。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

炭素 11 標識メチオニン-PET、フッ素 18 標識 FDG-PET の診断能を直接比較した報告はほとんどない。唯一フッ素 18 標識 FDG PET と炭素 11 標識メチオニン PET を直接比較した論文では 30 症例の神経膠腫の患者を対象とし、病理組織での診断を基に炭素 11 標識メチオニン PET、フッ素 18 標識 FDG-PET の感度を算出している。フッ素 18 標識 FDG-PET の再発診断の感度は 57%、炭素 11 標識メチオニン PET の感度は 93%であった。転移性脳腫瘍におけるフッ素 18 標識 FDG の感度が 75%で、転移性脳腫瘍と原発性脳腫瘍の割合が 1:1 であると仮定し、検出力を 80%とした場合、症例が 33 例必要である（有意水準両側 0.05 の McNemar 検定による）。

また、以前の北大での研究にて診断がつかなかった症例も含め、メチオニン検査を受けた症例の 2/3 が生検されていなかった事を考え症例を $33 \div (1/3) = 99$ 例（炭素 11 標識メチオニン及びフッ素 18 標識 FDG による両 PET 検査を受けた被験者数として）とした。

典型的な症例を下記に示す。

区 分	病 名	期 間	転 帰	治 療 経 過
整理番号 1	肺がん脳転 移	(自) 2008年4月2日 (至)	現病の悪 化により 死亡	肺がん脳転移放射線治療後 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、診 断が確定した。
年齢 70 歳 性別 男・女		2008年4月2日		
整理番号 2	肺がん脳転 移	(自) 2001年6月13日 (至)	手術	肺がん脳転移放射線治療後 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 54 歳 性別 男・女		2001年6月13日		
整理番号 3	肺がん脳転 移	(自) 2006年2月22日 (至)	経過観察	肺がん脳転移放射線治療後 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、放 射線壊死の診断となり経過 観察となった。
年齢 80 歳 性別 男・女		2006年2月22日		
整理番号 4	乳癌脳転移	(自) 2001年4月4日 (至)	経過観察	乳癌脳転移放射線治療後に 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、放射線 壊死の診断となり経過観察 となった。
年齢 63 歳 性別 男・女		2001年4月4日		
整理番号 5	Glioblastoma 再発疑い	(自) 2003年10月2日 (至) 2004年5月1日	手術	Glioblastoma 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、再手術となった

【別添6】「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 治療計画（申請書類より抜粋（一部修正））

6. 治療計画

被験者登録のながれ

被験者登録は以下により行う。電子情報システムへの登録方法は「eClinical Base 症例登録・症例報告書入力マニュアル」に従う。当該マニュアルに規定されたシステム要件に合致したコンピュータを用い、指定のアドレス（URL）にアクセスし、登録を行う。

- ① 試験責任医師又は試験分担医師は被験者に予定する患者に本試験の内容について説明し同意を得る。
- ② 同意を得た試験責任医師又は試験分担医師は当該医療機関の試験責任医師および CRC（Clinical Research Coordinator）に連絡する。
- ③ 試験責任医師又は試験分担医師は被験者の登録に必要な情報を収集し、本試験で症例報告書として用いる電子情報システムに入力し、被験者としての条件を満たすことを確認する。
- ④ 登録事務局は電子情報システムに入力された症例情報の内容が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。被験者としての条件に問題がないことが確認できた場合は、その旨を当該医療機関の試験責任医師及び CRC に連絡する。この確認が問題なく終了した時点を登録完了とし、それまでは PET 検査を実施してはならない。
- ⑤ 症例登録に関し何らかの問題がある場合は、登録事務局は研究責任者に連絡し対応を要請する。

登録症例数が目標症例数に到達した場合は、登録事務局は全実施医療機関の研究責任者に新規登録を行わないよう通知する。

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ール」に準拠する。

投与前処置 : 投与 3 時間前から試験終了まで、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 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。

フッ素 18 標識 FDG による PET 検査

検査方法は日本核医学会監修の「FDG PET、FDG PET/CT 診療ガイドライン 2012」に準拠する。

投与前処置 : 投与 5 時間前から試験終了まで絶食とする。飲水は可とする。

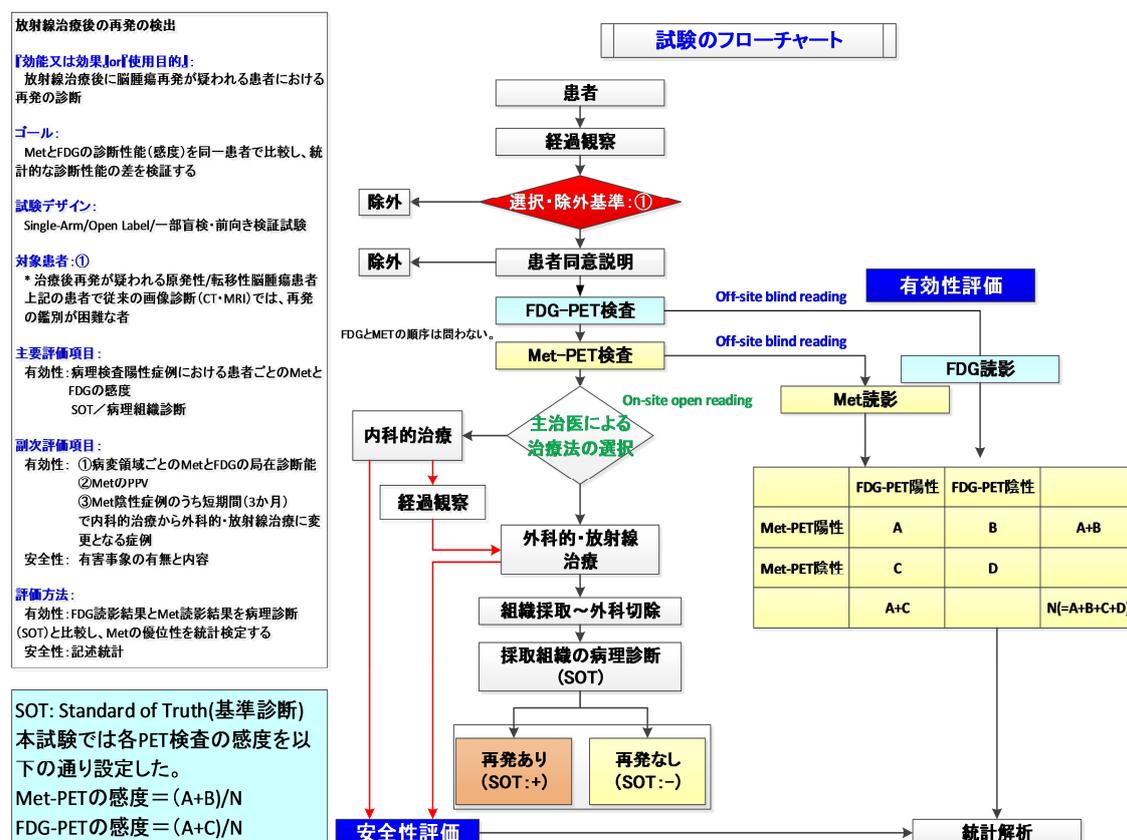
投与回数 : 単回

投与経路 : 静脈内投与

投与量 : 185 MBq ± 100 MBq

検査方法 : 絶食確認ののち、血糖値を測定し、フッ素 18 標識 FDG を静脈内投与する。薬剤投与後 60 分±10 分の時点からエミッション撮影を行う。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。再構成方法は炭素 11 標識メチオニン PET と同一とする。

本試験のフローチャートを以下にしめす。



また、試験参加者の検査スケジュールを以下にしめす。

炭素 11 標識メチオニン-PET 検査後、外科的・放射線治療が選択された患者の観察及び検査スケジュール

実施時期	メチオニン PET 検査前	メチオニン PET 当日 検査前	メチオニン PET 検査 30 分後	メチオニン PET 検査 1 週間後
同意	○			
患者背景	○			
バイタルサイン		○	○	
血液生化学検査		○	○	

尿検査		○	○	
問診		○	○	
有害事象		← ○ →		

炭素 11 標識メチオニン-PET 検査後、内科的治療が選択された患者の観察及び検査スケジュール

実施時期	メチオニン PET 検査前	メチオニン PET 当日 検査前	メチオニン PET 検査 30 分後	メチオニン PET 検査 1 週間後	メチオニン PET 検査 3 ヶ月後
同意	○				
患者背景	○				
バイタルサイン		○	○		
血液生化学検査		○	○		
尿検査		○	○		
問診		○	○		
MRI 検査					○
有害事象		← ○ →			

【別添7】「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：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 脳腫瘍（放射線治療後の再発の検出）	
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 checked="" type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 〔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）	従来機器（C-MET100 とは異なる研究用機器）で製造された炭素 11 標識メチオニン PET 薬剤を用いた PET 診断の経験を有する。
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）・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
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
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 checked="" type="checkbox"/>
看護配置	要（ 対 1 看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/>
当直体制	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/>
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
院内検査（24 時間実施体制）	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 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 checked="" type="checkbox"/>
その他（上記以外の要件例；遺伝カウンセリング実施体制が必要等）	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の医療機関であること。

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）・ 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。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：藤原 康弘 技術委員：_____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法
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="text-align: center;">()</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： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 否 コメント： JCOG1301 試験のプロトコールタイトルならびに適格基準では「胃癌」を対象としているのに、本先進医療Bでは、「食道・胃接合部腺癌」を対象に追加している。追加となった経緯の説明が必要である。また、追加となっているのであれば JCOG1301 試験のプロトコール改訂も必要とも考える。なお、現在の先進医療の名称案「胃・食道接合部腺癌」では胃癌と食道・胃接合部腺癌の両者を指すのか、食道・胃接合部腺癌を意味するのかがわかりにくい、修正が必要である。 施設要件は「がん治療認定医」ではなく、「外来化学療法加算の算定を受けている施設」に変更されたい。

先進医療会議構成員（藤原康弘委員）指摘事項に対する回答

2014年10月29日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)
静岡県立静岡がんセンター 胃外科
寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）
静岡県立静岡がんセンター 胃外科
徳永 正則

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）
静岡県立静岡がんセンター 胃外科
町田 望

1. JCOG1301 試験のプロトコールタイトルならびに適格基準では「胃癌」を対象としているのに、本先進医療Bの技術名称では、「食道・胃接合部腺癌」を対象に加えている。現在の先進医療の名称案「胃・食道接合部腺癌」が胃癌と食道・胃接合部腺癌の両者を指すのか、食道・胃接合部腺癌のみを意味するのかがわかりにくいため、明らかにされたい。

(答)

ご指摘ありがとうございます。

JCOG1301 試験及び本先進医療Bの申請では当初より食道胃接合部腺癌を含む胃癌を対象としておりますので、両者に対象範囲の違いはありません。

本試験の対象は食道胃接合部腺癌のみではなく、試験実施計画書の「4.1. 適格規準-1)」で規定のとおり「胃癌」であり、次に示す理由から、食道胃接合部腺癌を含みます。すなわち、「食道胃接合部腺癌」に関しては「4.1. 適格規準-6)」の規定により（3 cm以上の食道浸潤を有する対象は除外されますが）「食道胃接合部腺癌」の一部が含まれることとなります。

今回、本試験の対象に含まれる「食道胃接合部腺癌」は従来わが国では「胃癌」として取り扱われてきた対象であることから、適格規準をこのように定めたところです。また、試験実施計画書のタイトルではシンプルに「胃癌」と記載しておりました。しかしながら、技術名称と試験実施計画書タイトルの書きぶりに整合性を取った方が良いでしょう。試験実施計画書のタイトルを変更いたします。

また、ご指摘いただきましたように、技術名称の表現に判りにくい部分があ

りました。より明確に対象を特定できるよう、ご指摘を踏まえ先進医療の技術名称中の「胃・食道接合部腺癌」を「胃癌または食道胃接合部腺癌」といたします。なお、この修正に伴い、先進医療申請書本文中で「胃・食道接合部」と記載しておりましたところを、「胃・食道胃接合部」と修正いたしました。

2. 本技術の内容を考えると、「がん治療認定医」ではなく、「外来化学療法加算1」の施設基準で引用されている「化学療法の経験を有する専任の常勤医師が勤務していること」を用いることが適切と考えるが、申請医療機関の見解如何。

(答)

ご指摘に従い、本技術の「II. 医療機関の要件」を、

実施診療科の医師数：・・・がん治療認定医1名以上

から、

その他：化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤医師が勤務している。

に修正しました。

2014年10月29日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局 (申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局 (申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

申請課題名：高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法
文 書 名：先進医療届出書 別紙 1

新旧対照表

(取消線箇所~~の削除~~、下線部箇所の追加)

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
様式第 1-1 号	先進医療技術の名称/先進医療技術名/先進医療の名称	先進医療技術の名称/先進医療技術名/先進医療の名称	より適切な表現に修正
様式第 2 号			
様式第 3 号	高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道	高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃 <u>癌また</u>	
様式第 4 号	接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法	<u>は</u> 食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療	
様式第 5 号		法	
様式第 6 号			

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
様式第 7-1 号			
様式第 8-1 号			
様式第 9 号			
様式第 3 号 2-2. 海外での承認に 関する情報 3. 期待される適応 症、効能及び効果 16. 社会的妥当性	<p>・・・HER2 陽性の胃・食道接合部腺癌・・・</p> <p>・・・切除可能(な)進行胃・食道接合部腺癌・・・</p> <p>・・・「HER2 陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌」・・・</p>	<p>・・・HER2 陽性の胃・食道胃接合部腺癌・・・</p> <p>・・・切除可能(な)進行胃・食道胃接合部腺癌・・・</p> <p>・・・「HER2 陽性切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌」・・・</p>	より適切な表現に修正
様式第 5 号	・・・切除可能進行胃・食道接合部腺癌・・・	・・・切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌・・・	より適切な表現に修正
様式第 8-1 号	<p>2 実施体制(実施責任医師及び実施者)</p> <p>※ 先進医療技術の臨床使用実績を示す。 ※※トラスツズマブの使用経験[単独使用を含む]を示す。</p> <p>3 関連する学会等</p> <p>日本消化器外科学会、日本がん治療認定医機構</p>	<p>2 実施体制(実施責任医師及び実施者)</p> <p>※ 先進医療技術の臨床使用実績を示す。 ※※トラスツズマブの使用経験[単独使用を含む]を示す。 #化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤医師</p> <p>3 関連する学会等</p> <p>日本消化器外科学会</p>	医療機関の要件の見直しに伴う修正
様式第 9 号	<p>II. 医療機関の要件</p> <p>実施診療科の医師数</p> <p>具体的内容:日本消化器外科学会専門医 1 名以上 かつがん治療認定医 1 名以上</p>	<p>II. 医療機関の要件</p> <p>実施診療科の医師数</p> <p>具体的内容:日本消化器外科学会専門医 1 名以上</p>	医療機関の要件の見直し

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
	<p>その他</p> <p>トラスツズマブの使用経験[単独使用を含む]を1例以上有する医師を1名以上実施者として含む。</p>	<p>その他</p> <p>トラスツズマブの使用経験[単独使用を含む]を1例以上有する医師を1名以上実施者として含む。</p> <p><u>・化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤医師が勤務している。</u></p>	

文 書 名：添付資料（文献リスト、文献抄録和訳、概要図、ロードマップ、サマリーシート）

新旧対照表

（取消線箇所の削除、下線部箇所の追加）

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
文献リスト	先進医療技術名：	先進医療技術名：	先進医療技術名の修正に伴う変更
文献抄録和訳	高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道	高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃 <u>癌</u> また	
概要図	接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法	<u>は食道胃</u> 接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法	
サマリーシート		法	
文献抄録和訳	・・・胃・食道接合部腺癌・・・	・・・胃・食道 <u>胃</u> 接合部腺癌・・・	より適切な表現に修正
概要図			
ロードマップ			
サマリーシート			

「高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法（整理番号B036）」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

静岡県立静岡がんセンター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有効性・安全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

<p>先進医療の名称：高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法</p>
<p>適応症等：HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌（術前のCT検査で胃領域リンパ節に短径15 mm以上の腫大リンパ節がみられる、あるいは傍大動脈領域リンパ節に短径10 mm以上の腫大リンパ節がみられる、非治癒因子を有さないHER2陽性胃癌患者）</p>
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>本邦での高度リンパ節転移を有する切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する標準治療は手術＋術後1年間のS-1内服であるが、より進行した症例に対しては術前化学療法（S-1＋シスプラチン）が行われることもある。</p> <p>従来の胃癌に対する化学療法では、HER2発現の有無は考慮されていなかったが、ToGA試験（HER2陽性の切除不能進行胃・食道接合部腺癌を対象とした国際共同試験。化学療法に対するトラスツズマブの上乗せ効果が示された）の結果をうけて、現在はHER2陽性切除不能進行胃・食道切望部腺癌に対する標準治療はトラスツズマブ併用化学療法となり、治療開発もHER2陰性胃癌とは別立てで行われている。</p> <p>切除可能な進行胃・食道接合部腺癌においても、HER2陽性であればトラスツズマブを併用することで、高い治療効果が期待される。術前のS-1＋シスプラチン＋トラスツズマブ併用化学療法は現時点で最も期待できるレジメンであると考えており、試験治療の実施によりHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌患者の全生存期間の延長が期待される。</p> <p>（概要）</p> <p>HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌に対するトラスツズマブ併用術前化学療法（S-1＋CDDP＋トラスツズマブ併用療法）が、術前化学療法（S-1＋CDDP併用療法）に対してprimary endpointである全生存期間において有意に上回るかどうかを判</p>

断する。

(効果)

全生存期間（3年生存割合で10%の上乗せ効果）の延長

(先進医療に係る費用)

本先進医療での総額は1,607,933円である。保険者負担額は667,760円であり、被保険者負担額は940,173円である。被保険者負担額の内訳は、先進医療にかかる費用が648,453円、保険外併用療養費分に係る一部負担金が276,900円、その他[食事患者負担]が14,820円である。先進医療にかかる費用（648,453円）のうち、薬剤費508,678円については、中外製薬株式会社より無償提供を受けて実施する。よって患者負担額は、先進医療にかかる費用として139,775円、保険外併用療養費分に係る一部負担金として276,900円、その他[食事患者負担]として14,820円を合わせた431,495円である。

申請医療機関	静岡県立静岡がんセンター
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26年8月21日（木） 16:00～17:25
(第20回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

静岡県立静岡がんセンターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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20回先進医療技術審査部会 資料1-6、1-7 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B036 に対する第20回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

静岡県立静岡がんセンター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。

第 20 回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成 26 年 8 月 21 日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B036)

評価委員 主担当：山口 _____
副担当：竹内 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員：— _____

先進医療の名称	高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法
申請医療機関の名称	静岡県立静岡がんセンター
医療技術の概要	<p>本邦での高度リンパ節転移を有する切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する標準治療は手術＋術後 1 年間の S-1 内服であるが、より進行した症例に対しては術前化学療法 (S-1+シスプラチン) が行われることもある。</p> <p>従来 of 胃癌に対する化学療法では、HER2 発現の有無は考慮されていなかったが、ToGA 試験 (HER2 陽性の切除不能進行胃・食道接合部腺癌を対象とした国際共同試験) の結果をうけて、現在は HER2 陽性切除不能進行胃・食道接合部腺癌に対する標準治療はトラスツズマブ併用化学療法となり、治療開発も HER2 陰性胃癌とは別立てで行われている。そこで HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌に対するトラスツズマブ併用術前化学療法 (S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法) が、術前化学療法 (S-1+CDDP 併用療法) に対して primary endpoint である全生存期間において有意に上回るかどうかを判断する。</p> <p>Primary endpoint：全生存期間 予定登録患者数：各治療群 65 名、計 130 名。 予定試験期間：登録：3 年、追跡：登録終了後 3 年。</p> <p>主たる解析以降 (先進医療制度下の臨床試験として終了以降) も、より正確な二次がんの発現頻度を把握するため、患者登録終了後 5 年間追跡を行う。</p>

【実施体制の評価】 評価者：山口 _____

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。)		

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	・ 不適
5. 補償内容	<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。） 指摘事項に従い適切に修正がなされたので適とした。 患者相談等の対応も整備されている。 （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。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内 _____

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。） プロトコルは非常によく書かれております。本試験は、unblind 試験であるため、各施設で、手術者は、blind されているのでしょうか？second endpoint, PFS の判定は、中央での判定にしては如何でしょうか？		
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。）		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	130 例	予定試験期間	総試験期間：6 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。）				

先進医療審査の指摘事項（竹内構成員）に対する回答

先進医療技術名：高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道
接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

氏名 2014年8月7日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

1. 本試験は、unblind 試験であるため、各施設で、手術者は、blind されているのでしょうか？second endpoint, PFS の判定は、中央での判定にしては如何でしょうか？

【回答】

術前化学療法（A 群：S-1 + CDDP 併用療法、B 群：S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法）は unblind で実施され、手術者にも当該患者がどちらの治療を受けたのかが伝わり得ます。しかしながら、手術可能かどうかの判断は事前に内科、外科など複数の診療科医師を含めたカンファレンスで決定されますし、高度に術式が標準化されている胃癌の場合は特に、術前化学療法の内容によって手術者が手術内容を変える（余分に切除したり、手術を手控えたりする）といったことは生じません。

また、PFS についてもご指摘のとおり評価者によるバイアスが入り得ますが、Dodd LE らの報告（J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3791-6.）でも、PFS のイベントの中央判定を行うことについては informative censoring が避けられないことをはじめとして様々な方法論的な問題が指摘されており、それ自体が新たにバイアスを生じることが指摘されています。そのため、PFS の中央判定は必ずしも推奨されているわけではありません。

また、PFS が primary endpoint であれば中央判定等の手段によりバイアスを減らす工夫をすべきかと思いますが、PFS はあくまで secondary endpoint であり参考としての位置づけとなります。本試験の結果に基づく意思決定には、よ

りハードなエンドポイントである全生存期間 (Overall Survival:OS) を primary endpoint として用います。

以上のことから、second endpoint PFS は施設判定で実施したいと考えております。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道
接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

2014年8月7日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

1. 説明文書の20頁の1行目にSP療法の費用についてのみ書かれている部分に、SP-T療法の費用を加え、全体では3ないし4コース行われるので費用はそれぞれ3又は4倍になることが分かるように記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

11. 費用について

・・・

・術前化学療法：SP療法にかかる費用は、1コースで約33万円（自己負担額は3割負担で約10万円）です。SP-T療法ではさらに先進医療Bの人件費、材料費として約5万円かかります。3コース実施した場合の費用は、SP療法では約98万円（自己負担額として約29万円）、SP-T療法では約112万円（自己負担額として約43万円）です。

2. 相談窓口に、病院全体の患者相談窓口も追加記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を修正しました。

先進医療B036に対する第20回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道
接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

2014年9月9日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局(申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局(申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

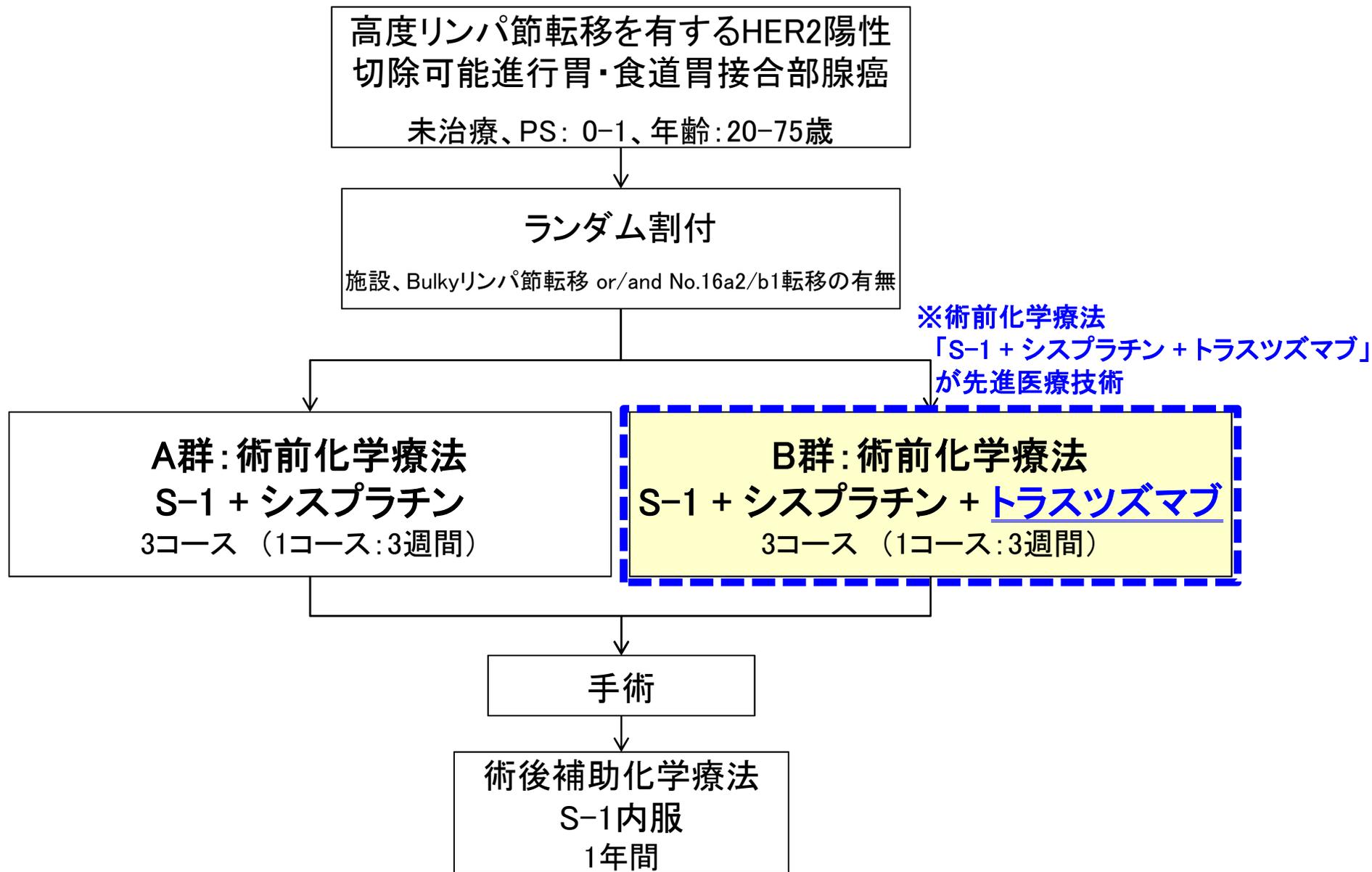
1. 様式第9号先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの、Ⅱ医療機関の要件、実施診療科の医師数、具体的内容の日本消化器外科学会専門医1名以上かつ日本内科学会認定医1名以上の記載内容についてバランスを欠くものという印象を受ける。先進医療技術が抗がん剤治療であるため化学療法に関する認定資格またはそれに相当する経験を求めるのが妥当ではないか。

【回答】

ご指摘に従い、化学療法に関する要件を見直し、様式第9号Ⅱ医療機関の要件、実施診療科の医師数、具体的内容を以下のように規定することとしました。

日本消化器外科学会専門医1名以上かつがん治療認定医1名以上

医療技術の概要図



薬事承認又は保険収載までのロードマップ

- 試験薬または試験機器:トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤〔製品名:ハーセプチン®60/150〕
- 適応疾患:HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌(根治切除可能例)*
*胃癌患者全体の0.3-0.4%

申請医療機関における実施例

- 対象:HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌(根治切除可能例)
- 治療レジメン:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法
→手術
→術後補助化学療法(S-1内服1年間)
- 患者数:3名(1名:手術終了
1名:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法終了
1名:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法中)
- 有効性*:いずれも画像効果判定はPR(RECIST ver 1.1)
- 安全性*:CTCAE Grade 2以上の有害事象を認めず
*有効性、安全性はS-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法が終了している2名のデータ。

先行研究(国際共同試験)

- 対象:HER2陽性切除不能進行再発の胃癌・食道胃接合部癌
- 試験名:HER2陽性進行胃癌または食道胃接合部癌治療としてのトラスツズマブ(T-mab)+化学療法 vs 化学療法単独の比較(ToGA試験)
- 患者数:584名
- 有効性:生存期間中央値はT-mab+化学療法群で13.8か月、化学療法単独群で11.1か月であり、T-mab+化学療法群の優越性が示された(HR:0.74、95%CI:0.60-0.91、P=0.0046)。
- 安全性:Grade 3,4の有害事象発生割合(68% vs 68%)、心関連有害事象発生割合(6% vs 6%)に両群で差はみられなかった。

先進医療B

- 試験名:高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌に対する術前trastuzumab併用化学療法の意義に関するランダム化探索的試験(JCOG1301)
- 試験デザイン:ランダム化比較探索的試験
- 期間:2014~2020年(登録期間3年、登録終了3年で主たる解析を実施)
- 患者数:130例(各群65例ずつ)
- primary endpoint:全生存期間
- 選択規準:HER2陽性で高度リンパ節転移を有する進行胃癌
- 除外規準:活動性の重複がん、全身的治療を要する感染症、血清HBs抗原陽性など
- 予想される有害事象:血液毒性、消化器毒性、心毒性、アレルギー反応など

欧米での現状

- 根治切除可能例に対する補助化学療法としての有用性を示した報告はない。
- 薬事承認:米国 無、欧州 無*
*HER2陽性切除不能・再発胃・食道胃接合部腺癌に対しては承認あり
- ガイドラインの記載:無**
** NCCNガイドラインには、根治切除不能例に対しては以下のような記載あり
「HER2過剰発現を示す対象に対しては、化学療法に加えトラスツズマブを投与することができる。」
- 進行中の臨床試験:有(スペイン、トルコ、ドイツで探索的試験を実施)
HER2陽性胃・食道胃接合部腺癌(根治切除可能例)に対する周術期化学療法としてのトラスツズマブの有効性評価を目的とした臨床試験が進行中である。
試験結果は未公表。

国内での現状

- 薬事承認:無*
*HER2陽性切除不能・再発胃・食道胃接合部腺癌に対しては承認あり
- ガイドラインの記載:無**
** ToGA試験に関する胃癌ガイドライン速報版には、根治切除不能例に対しては以下のような記載あり
「本試験の結果、HER2陽性胃癌(切除不能な進行再発)に対してトラスツズマブを含む化学療法が新たな標準治療となることが示された。」
- 進行中の臨床試験:無

結果に応じて、実施を検討

先進医療B
ランダム化検証的試験

または

企業/医師主導治験
ランダム化検証的試験

状況に応じて、日本胃癌学会など、学会からの要望提出を申し入れ

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

【別添1】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・静岡県立静岡がんセンター

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

医療機関名
函館厚生院函館五稜郭病院
恵佑会札幌病院
岩手医科大学附属病院
国立病院機構仙台医療センター
宮城県立がんセンター
山形県立中央病院
栃木県立がんセンター
防衛医科大学校病院
埼玉県立がんセンター
国立がん研究センター東病院
国立がん研究センター中央病院
がん・感染症センター都立駒込病院
東京医科歯科大学医学部附属病院
がん研究会有明病院
虎の門病院
都立墨東病院
神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター
北里大学病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター
新潟県立がんセンター新潟病院
新潟県厚生連長岡中央総合病院
燕労災病院
富山県立中央病院
石川県立中央病院
岐阜大学医学部附属病院
岐阜市民病院
静岡県立総合病院
愛知県がんセンター中央病院
名古屋大学医学部医学部附属病院
国立病院機構京都医療センター
大阪大学医学部附属病院
近畿大学医学部附属病院
大阪府立病院機構大阪府立成人病センター
国立病院機構大阪医療センター
大阪医科大学附属病院
市立豊中病院
市立堺病院

関西医科大学附属枚方病院
神戸大学医学部附属病院
関西労災病院
兵庫医科大学病院
兵庫県立がんセンター
市立伊丹病院
天理よろづ相談所病院
和歌山県立医科大学附属病院
島根大学医学部附属病院
岡山大学病院
広島市立広島市民病院
広島市立安佐市民病院
福山市民病院
国立病院機構四国がんセンター
高知医療センター
大分大学医学部附属病院

【別添2】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」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： HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌

効能・効果： HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌における全生存期間（3年生存割合で10%の上乗せ効果）の延長

1) 従来の標準治療と当該技術の有効性

本邦での高度リンパ節転移を有する切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌に対する標準治療は手術＋術後1年間のS-1内服であるが、より進行した症例に対しては術前化学療法（S-1＋シスプラチン）が行われることもある。

従来の胃癌に対する化学療法では、HER2発現の有無は考慮されていなかったが、ToGA試験（HER2陽性の切除不能進行胃・食道胃接合部腺癌を対象とした国際共同試験。化学療法に対するトラスツズマブの上乗せ効果が示された）の結果をうけて、現在はHER2陽性切除不能進行胃・食道胃接合部腺癌に対する標準治療はトラスツズマブ併用化学療法となり、治療開発もHER2陰性胃癌とは別立てで行われている。

切除可能な進行胃・食道胃接合部腺癌においても、HER2陽性であればトラスツズマブを併用することで、高い治療効果が期待される。術前のS-1＋シスプラチン＋トラスツズマブ併用化学療法は現時点で最も期待できるレジメンであると考えており、試験治療の実施によりHER2陽性切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌患者の全生存期間の延長が期待される。

2) 申請医療機関等における実績

本試験と同一の対象に対して試験治療と全く同一の治療レジメンを、術前化学療法として用いた経験は3名である。

一方、HER2陽性の切除不能・再発進行胃癌に対しては、S-1（あるいはカペシタビン）、CDDPとの併用でのトラスツズマブの投与は日常診療として行われており、十分な経験を有している。

3) 文献等において示された有効性

HER2過剰発現が確認された（HER2陽性）高度リンパ節転移を有する切除可能胃癌に対する術前化学療法としてトラスツズマブを用いた場合の有効性に関する報告は2013年12月時点で論文化されたものは存在しない。

切除不能胃癌に対するトラスツズマブの有効性に関してはToGA試験の結果が報告されている¹⁾。ToGA試験は、HER2陽性（IHC 3+またはFISH+）の切除不能進行再発の胃癌・食道胃接合部癌の初回治療例を対象に、primary endpointを全生存期間として、コントロール群である（カペシタビン（Cap[®]）＋CDDP）療

法に対するトラスツズマブの上乗せ効果を検証することを目的した第 III 相国際共同治験である。全生存期間中央値は化学療法群 11.1 か月、化学療法+トラスツズマブ群 13.8 か月であり、化学療法+トラスツズマブ群の化学療法群に対する優越性が検証された（ハザード比 0.74、95%信頼区間 0.60-0.91、 $p=0.0046$ ）、わが国ではこの治験の結果をもって 2011 年 3 月 10 日に「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発胃癌」に対する効能追加が承認された。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドラインでは、HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌に対しては、トラスツズマブとシスプラチンおよびフッ化ピリミジンの併用療法が推奨されている。

欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology : ESMO) の治療ガイドラインでも、HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療は、トラスツズマブとシスプラチンおよびフッ化ピリミジンの併用療法であると掲載されている。

【別添3】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋（一部修正））

5. 被験者の適格基準及び選定方法

登録の手順

対象患者が以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

登録に際しての注意事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1 の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- ⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号、割付群）を採用する。
- ⑧ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ⑨ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式（Dubois 式：体表面積（m²）＝体重（kg）^{0.425} x 身長（cm）^{0.725} x 71.84 ÷ 10,000）と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②大動脈周囲リンパ節（No.16a2/b1）転移 and/or Bulky リンパ節転移（なし vs. あり）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

■ 適格規準

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に胃癌（組織型分類の一般型のいずれか）であることが確認されている。
- 2) HER2 陽性である（IHC3+、または IHC2+かつ ISH+）。
- 3) 登録前 28 日以内に行った上腹部造影 CT（造影が施行出来ない場合単純 CT も許容）にて以下のいずれかを 1 つ以上を満たす病変を認める（①②では壁深達度は問わず、③では cT2-4 とする）。
 - ① 大動脈周囲の No.16a2/16b1 リンパ節転移（any T）
 - ② Bulky リンパ節転移（any T）（3.8.参照）
 - ③ 短径 15 mm 以上の領域リンパ節（cT2-4）
- 4) 登録前 28 日以内に行った胸部造影 CT、上腹部造影 CT および骨盤造影 CT（造影が施行出来ない場合単純 CT も許容）にて大動脈周囲の No. 16a2/16b1 リンパ節以外の遠隔転移を認めない。
- 5) 肉眼型が 4 型あるいは大型（上部消化管内視鏡による肉眼診断で腫瘍径が 8 cm 以上）の 3 型ではない。
- 6) 食道浸潤がない、または食道浸潤が 3 cm 以内と診断される。
- 7) 残胃癌でない。
- 8) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法・内分泌療法の既往がない。
- 9) 胃癌に対して一切の手術療法の既往がない。ただし、胃のバイパス手術及び内視鏡的粘膜切除を除く。
- 10) 登録前 28 日以内に行った腹腔鏡検査またはバイパス手術時の開腹所見にて、肝転移、腹膜転移がなく、かつ腹腔洗浄細胞診陰性である。
- 11) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 12) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である（PS は必ずカルテに記載すること）
- 13) 登録前 28 日以内に行った心エコーにて左室駆出率（LVEF）が 50%以上である。
- 14) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （登録用の採血前 14 日以内に輸血を行っていないこと）
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ クレアチニンクリアランス $\geq 60 \text{ mL/min}$
クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値で 60 mL/min/body 以

上であること。推定値で 60 mL/min/body 未満の場合、実測値で 60 mL/min/body 以上であることが確認されれば適格とする。

男性： $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性： $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

15) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

■ 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない）。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 7) HBs 抗原が陽性である。
- 8) フルシトシン、フェニトイン、ワーファリンカリウムの継続使用が必要である。
- 9) 胸部 CT で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、または複数を合併。
- 10) 登録日より 6 か月以内に、心筋梗塞または不安定狭心症の既往を有する。
- 11) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 12) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。

【別添4】「高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」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

【主要評価項目（プライマリーエンドポイント）】

全生存期間

【副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）】

無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合（RECIST v1.1）、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

1) 術前化学療法中の安全性評価項目

(1) 1コース目に週1回評価する安全性評価項目

1コース目の開始前（前日または当日）に検査を行う。1コース目は、day 8、day 15の検査を必須とする。

- i) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、ALP、 γ GTP
- iii) 自覚症状（CTCAEv4.0-JCOG）
 - ・全身障害および投与局所様態：疲労、発熱
 - ・一般・全身障害および投与部位の状態：注入に伴う反応（B群のみ）
 - ・心臓障害：心不全
 - ・耳および迷路障害：聴覚障害、耳鳴
 - ・胃腸障害：便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
 - ・神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
 - ・代謝および栄養障害：食欲不振、高血糖
 - ・眼障害：流涙
 - ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ・感染：上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
 - ・その他のGrade3以上の非血液毒性

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOGにおける下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4リンパ球減少」

(2) 2コース目以降にコースごとに評価する安全性評価項目

2コース目以降はコース開始前（前日または当日）に検査を行う。コース中の検査は、必要に応じて追加する。

- i) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、ALP、 γ GTP
- iii) 自他覚症状（CTCAEv4.0-JCOG）
 - ・全身障害および投与局所様態：疲労、発熱
 - ・一般・全身障害および投与部位の状態：注入に伴う反応
 - ・心臓障害：心不全
 - ・胃腸障害：便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
 - ・神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
 - ・代謝および栄養障害：食欲不振
 - ・眼障害：流涙
 - ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ・感染：上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
 - ・その他の Grade3 以上の非血液毒性

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(3) 3 コース終了後手術前に評価する安全性評価項目

以下の検査は 3 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに行う。

- i) 心エコー検査（B 群のみ）

2) 術前化学療法中の有効性評価項目

1 コース目の S-1 投与終了日から次コース開始当日までの間、3 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに以下の検査を行う。

4 コース目を実施した場合は、4 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに以下の検査を行う。

1 コース目あるいは 2 コース目で術前化学療法が中止となった場合は、試験実施計画書 8.2.2.2) に準じて効果判定を行う。

総合効果の判定は、試験実施計画書「11.1.効果判定」の手順に従って 3 コース終了後のみ行う。

有効性評価時の CT スライス厚は登録前評価と同じ CT スライス厚を用いる。

(1) 1 コース目の S-1 投与終了日から 2 コース目開始当日までに行う検査

- i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT※
- ii) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- iii) 胸部単純 X-P

(2) 3 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに行う検査

- i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT※
- ii) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- iii) 胸部単純 X-P

(3) （4 コース目を実施した場合）4 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに行う検査

- i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT※
- ii) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- iii) 胸部単純 X-P

※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、喘息を有する場合は単純 CT を許容する。

3) 手術前に評価する安全性評価項目

手術前 14 日以内に行う。

- i) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- iii) 自他覚症状：疲労、下痢、肺臓炎

4) 手術の評価項目

- (1) 手術日、手術時間、出血量（開腹から閉腹まで）、他家輸血の有無（開腹から翌朝まで）
- (2) 手術術式、合併切除臓器、開胸の有無、リンパ節郭清度、再建法
- (3) 肉眼型、腫瘍径
- (4) 腫瘍主占居部位、腫瘍占居部位
- (5) 手術所見：深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、腹腔細胞診、遠隔転移、切除近位断端、切除遠位断端、手術的腫瘍遺残度、手術的進行度
- (6) 各リンパ節の郭清の有無
- (7) **Grade 3 以上の術中合併症（CTCAE v4.0-JCOG）**：開腹より閉腹まで。治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- i) 急性冠動脈症候群、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷（膵、総胆管、門脈）、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷（食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸）、術中脾臓損傷

- ii) 上記以外の **Grade 3 以上の術中合併症**

5) 手術後入院中の評価項目

- (1) 術後初回退院日
- (2) 術後 3 日目のドレーン排液中 AMY 値（ドレーン留置例のみ）、術後出血の有無
- (3) 再手術の有無
- (4) 病理組織所見

組織型、深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、遠隔転移、腹腔洗浄細胞診、リンパ管侵襲、血管侵襲、近位断端、遠位断端、腫瘍遺残度、進行度、各リンパ節の転移の有無、組織学的治療効果

- (5) 術後早期合併症：手術終了後より術後初回退院まで。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。

JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）v2.0

評価項目	CTCAE v4.0-JCOG	Clavien-Dindo 分類
臍液瘻	臍瘻	臍液瘻
術後出血	術後出血	術後出血
腹腔内膿瘍	腹部感染	腹腔内膿瘍
消化管縫合不全	胃腸吻合部漏出 ^{※1}	消化管縫合不全
消化管吻合部狭窄	傷害・中毒および処置合併症 -その他（吻合部狭窄）	消化管吻合部狭窄
胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
ダンピング症候群	胃腸障害-その他（ダンピング症候群）	ダンピング症候群
胃排出遅延	胃腸障害-その他（胃排出遅延）	胃排出遅延
逆流性食道炎	胃食道逆流性疾患	逆流性食道炎
閉塞性イレウス	小腸閉塞	閉塞性イレウス
麻痺性イレウス	イレウス	麻痺性イレウス
血栓症/塞栓症	血栓塞栓症	血栓症/塞栓症
術後肺炎	肺感染	術後肺炎
術後胸水	胸水	術後胸水
乳び腹水	胃腸障害-その他（乳び腹水）	乳び腹水
術後創感染	創傷感染	術後創感染
創し開	創し開	創し開
	その他の Grade 3 以上の非血液毒性 ^{※2}	

※1 本試験においては吻合に伴う漏出は部位によらず、「胃腸吻合部漏出」として Grading する。

※2 非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

- 6) 術後補助化学療法開始前の評価項目（術後補助化学療法施行例のみ）

- i) 体重
- ii) PS (ECOG)
- iii) 末梢血算：白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- iv) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- v) クレアチニンクリアランス（推定値または実測値）

- 7) 術後補助化学療法中の安全性の評価項目（術後補助化学療法施行例のみ）

術後補助化学療法中は、コース開始前 7 日以内に下記の項目を評価する。1 コース終了までは 2 週間に 1 回、2 コースからプロトコル治療終了までは 3 週間に 1 回、下記の 2) -4) の項目を評価する。ただし、2 投 1 休へのスケジュール変更を行うことなく、4 投 2 休で連続して 2 コース以上スキップ・減量規準に該当せずに継続できた場合は（用量は減量して

いてもよい)、以降のコースでは、6週間に1回以上の評価でも構わない。

- i) 全身状態：PS (ECOG)
- ii) 末梢血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- iii) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- iv) 自覚症状 (CTCAE v4.0-JCOG)：Grade 1 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- ・ 全身障害および投与局所状態：発熱、疲労
- ・ 胃腸障害：腹痛、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
- ・ 眼障害：流涙
- ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・ その他の Grade 3 以上の有害事象 (非血液毒性※)

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

8) 治療終了後の検査と評価項目

プロトコール治療終了後 (術後補助化学療法の終了) または、プロトコール治療中止後は、下記の検査を定期的に行い、再発の有無について評価する。

なお、以下の項目には、術直後や術後補助化学療法中の検査等、プロトコール治療中の検査も一部含まれる。

※再発があった場合には、再発時の全身状態 (PS) を記録する。

(1) 手術終了後およびプロトコール治療終了後の安全性評価

① 術後初回退院より半年毎に術後 5 年まで

術後晩期合併症：手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。

JCOG 術後合併症規準 (Clavien-Dindo 分類) v2.0

評価項目	CTCAE v4.0-JCOG	Clavien-Dindo 分類
腹腔内膿瘍	腹部感染	腹腔内膿瘍
消化管吻合部狭窄	傷害・中毒および処置合併症 -その他 (吻合部狭窄)	消化管吻合部狭窄
胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
ダンピング症候群	胃腸障害-その他 (ダンピング症候群)	ダンピング症候群
逆流性食道炎	胃食道逆流性疾患	逆流性食道炎

閉塞性イレウス	小腸閉塞	閉塞性イレウス
麻痺性イレウス	イレウス	麻痺性イレウス
術後肺炎	肺感染	術後肺炎
術後創感染	創傷感染	術後創感染
腹壁癒痕ヘルニア	創合併症	腹壁癒痕ヘルニア
	その他の Grade 3 以上の非血液毒性※1	

※1 非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

② 術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

i) 全身状態：体重、PS (ECOG)

ii) 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、ヘモグロビン、血小板数

iii) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

(2) 手術終了後およびプロトコール治療終了後の有効性評価

登録日を起算日とし登録後 5 年間は以下の検査を定期的に行い、再発の有無について評価する。

5 年目以降は、年 1 回は、再発の有無につき理学的所見を評価する。再発を疑う場合には、血液検査/画像検査で評価する。

① 術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

i) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

② 術後 3 年間は 6 か月に 1 回、以降 2 年間は 1 年に 1 回

i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT (造影剤アレルギー等により施行出来ない場合単純も許容)

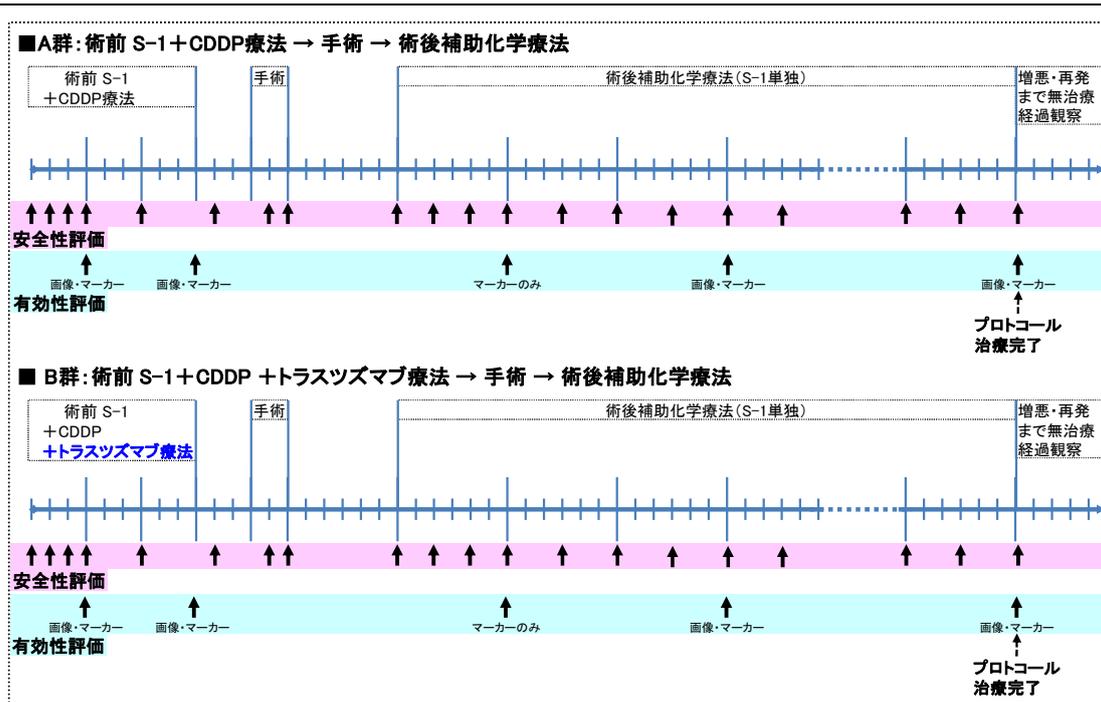
注：有効性評価時の CT スライス厚は登録前評価の CT スライス厚と同じものを用いる。

③ 術後、手術日より 1 年ごとに術後 5 年まで

i) 胸部単純 X-P

ii) 上部消化管内視鏡：幽門側胃切除の場合のみ

※安全性評価、有効性評価を実施するタイミング



【中間解析の目的と時期】

本試験の登録途中で予想したよりも有効性が優れていることが示唆される結果が得られた場合であっても、本試験は検証的試験ではなく、すなわち、通常よりも大きな α (20%)によって第III相試験への移行の可否を判断するスクリーニングデザインによるランダム化第II相試験であること、ならびに、次の第III相試験のために安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから、中間解析による有効中止は行わない。

逆に、登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合には登録を中止する必要があることから、無効中止の是非を判断する目的で登録中に1回の中間解析を行う。

試験治療の有効性が著しく低いと判断された場合は試験を無効中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

中間解析は、予定登録数の半数 (65例) の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う。

原則として中間解析中も登録は停止しない。なお、試験進捗が予定どおり進んだ場合、試験実施計画書12.2に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第1回中間解析が登録開始後1.5年時点で行われるとした場合、4となることが予想される。

本試験では標準治療群の予後が想定通りであった場合、予定している中間解析の時点では前述の通り十分なイベント数が観察されないが、事前の想定通りとならない状況も考えられ得ることから無効中止の判断を行う目的での中間解析を実施することとする。ただし、情報時間が25%以下 (予定登録数が130例の場合、観察されたイベント数が10例以下) であり、かつ中間解析結果の効果・安全性評価委員会での審査が行われる時点で累積登録数が予定登録数の90%以上 (予定登録数が130例の場合、117例以上) であることが見込まれる場合、無効中止の是非を判断するために十分な情報は無いと判断し、中間解析を行わない。

【エンドポイントの定義】

エンドポイント	イベント（いずれか早いもの）	打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	あらゆる死亡	最終生存確認日
無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)	あらゆる死亡、増悪/再発	臨床的に増悪がないことが確認された最終日

1) 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

2) 無増悪生存期間（PFS：Progression-free survival）

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、再発や新病変の発現が認められた日、またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

(1) イベントおよびイベント日

- ・あらゆる原因による死亡。
- ・増悪。「増悪（progression）」は、試験実施計画書「11.1.9.総合効果」における画像診断に基づくPD（進行）と画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。
- ・腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えばPDとなるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従ったPDを優先して増悪とする（この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。
- ・効果判定規準に従えばPDではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認め、かつ腫瘍切除術を行わなかった場合は腫瘍の増大や臨床的増悪と判断された日をもって増悪とする（手術にてsalvageできない増悪をイベントとするため）。
- ・術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認め、腫瘍切除術を試みたがR0/1切除不能と判断された場合は、手術日をもって増悪とする。
- ・術前化学療法開始後に画像上の腫瘍の増大や臨床的増悪を認めず、腫瘍切除術を試み

たが R0/R1 切除不能と判断された場合、あるいは原発巣の切除後に閉腹前に非治癒因子が判明した場合は、手術日をもって増悪とする。

- ・術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認めても、R0/R1 の腫瘍切除が行えた場合は「増悪」とせず、術後に、画像上または臨床上「再発」（手術にて残存腫瘍なしの場合）または「増悪」（手術にて残存腫瘍ありの場合）と判断された日をもって増悪とする。
- ・再発や新病変の発現の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。

術前化学療法の効果判定と腫瘍の遺残、イベントとの関係

術前化学療法の効果判定	腫瘍の遺残	イベント日
CR、PR、SD、NE	R0	術後の増悪または再発日
	R1	
	R2	手術日
PD	R0	術後の増悪または再発日
	R1	
	R2	手術日
	手術非実施	術前化学療法の増悪日

(2) 打ち切りおよび打ち切り日

- ・増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。
- ・画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする。

(3) イベントとも打ち切りともしないケース

- ・二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

3) 術前化学療法の奏効割合（奏効率）Response proportion（Response rate）

全登録例のうち、試験実施計画書「11.1.9.総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

4) 根治切除割合

全登録例を分母として、組織学的な腫瘍遺残度が R0 と判断された患者数を分子とする割合を根治切除割合とする。参考として非治癒因子が CY1 のみであった患者数も分子に加えた根治切除割合も算出する。

5) 手術までの治療完遂割合

全登録例を分母とし、術前化学療法が完了かつ組織学的な腫瘍遺残度が R0 であった患者数を分子とする割合。ただし、規定通りのリンパ節郭清が行われていない患者は分子から除く。

6) 術後補助化学療法までの治療完遂割合

全登録例を分母とし、プロトコール治療完了と判断された患者数を分子とする割合。試験実施計画書「11.3.5.手術までの治療完遂割合」と同様に、規定通りのリンパ節郭清が行われていない患者は分子から除く。

7) 組織学的奏効割合

全登録例を分母とし、手術が行われかつ試験実施計画書「11.1.10.組織学的治療効果」が Grade 1b、Grade 2、Grade 3 のいずれかである患者数を分子とする割合を組織学的奏効割合とする。

8) 有害事象（有害反応）発生割合

(1) 術前化学療法中の有害事象発生割合

術前化学療法施行例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

- ・臨床検査：白血球減少、好中球数減少、貧血（ヘモグロビン）、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミントランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症
- ・全身障害および投与局所様態：疲労、発熱
- ・一般・全身障害および投与部位の状態：注入に伴う反応（B群のみ）
- ・心臓障害：心不全
- ・耳および迷路障害：聴覚障害、耳鳴
- ・胃腸障害：便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
- ・神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
- ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- ・代謝および栄養障害：食欲不振、高血糖
- ・眼障害：流涙
- ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・感染：上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
- ・その他の Grade 3 以上の有害事象（非血液毒性※）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(2) 術中合併症発生割合

全手術例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による最悪の grade の頻度を求める。

i) 術中合併症：開腹より手術終了（閉腹）まで

- ・ 急性冠動脈症候群、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷（膵、総胆管、門脈）、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷（食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸）、術中脾臓損傷

上記以外の合併症については、Grade 3 以上の非血液毒性※および予期されない Grade 2 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(3) 術後合併症発生割合

全手術例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類による最悪の grade の頻度を求める。

i) 術後早期合併症：手術終了より術後初回退院まで

CTCAE v4.0 -JCOG /Clavien-Dindo 分類

- ・ 膵瘻/膵液瘻
- ・ 術後出血/術後出血
- ・ 腹部感染/腹腔内膿瘍
- ・ 胃腸吻合部漏出/消化管縫合不全
- ・ 傷害・中毒および処置合併症-その他（吻合部狭窄）/消化管吻合部狭窄
- ・ 胆嚢炎/胆嚢炎
- ・ 胃腸障害-その他（ダンピング症候群）/ダンピング症候群
- ・ 胃腸障害-その他（胃排出遅延）/胃排出遅延
- ・ 胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎
- ・ 小腸閉塞/閉塞性イレウス
- ・ イレウス/麻痺性イレウス
- ・ 血栓塞栓症/血栓症・塞栓症
- ・ 肺感染/術後肺炎
- ・ 胸水/術後胸水
- ・ 胃腸障害-その他（乳び腹水）/乳び腹水
- ・ 創傷感染/術後創感染
- ・ 創し開/創し開

ii) 術後晩期合併症：術後初回退院より術後 5 年まで

CTCAE v4.0 -JCOG /Clavien-Dindo 分類

- ・ 腹部感染/腹腔内膿瘍
- ・ 傷害・中毒および処置合併症-その他（吻合部狭窄）/消化管吻合部狭窄
- ・ 胆嚢炎/胆嚢炎
- ・ 胃腸障害-その他（ダンピング症候群）/ダンピング症候群

- ・ 胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎
- ・ 小腸閉塞/閉塞性イレウス
- ・ イレウス/麻痺性イレウス
- ・ 肺感染/術後肺炎
- ・ 創傷感染/術後創感染
- ・ 創合併症/腹壁癒痕ヘルニア

上記以外の合併症については、**Grade 3** 以上の合併症（非血液毒性※）が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(4) 術後補助化学療法中の有害事象発生割合

術後補助化学療法施行例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

- ・ 全身障害および投与局所様態：発熱、疲労
- ・ 胃腸障害：腹痛、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・ 眼障害：流涙
- ・ 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、貧血（ヘモグロビン）、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症
- ・ その他の Grade 3 以上の有害事象（非血液毒性※）

上記以外の有害事象については、**Grade 3** 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ CRF に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

9) 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

(1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

(3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。

【別添5】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」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：登録期間：3年、追跡期間：登録終了後3年。

本試験の主たる解析は、登録期間3年 + 追跡期間3年 = 6年の時点で実施するが、主たる解析以降（先進医療制度下の臨床試験として終了以降）も、より正確な二次がんの発現頻度を把握するため、患者登録終了後5年間追跡を行う。

予定症例数：臨床試験に登録される全130例のうち、B群（S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法）に割り付けられる65例。

既の実績のある症例数：3例

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	年齢 66歳 性別 男 胃癌	<ul style="list-style-type: none"> 2014/01/27 ~ 2014/02/03 2014/02/17 ~ 2014/02/20 2014/03/10 ~ 2014/03/13 （以上は化学療法目的の入院）	無再発生存	2014/01/27 から術前化学療法開始。 有害事象は Grade 1 の皮膚乾燥のみ。 3コース終了後の効果判定は PR。 2014/05/06 幽門側胃切除術施行。 術後経過は順調であり 2014/05/17 退院（術後合併症なし）。病理効果判定は grade Ib（原発巣）
		<ul style="list-style-type: none"> 2014/05/07 ~ 2014/05/17 （手術目的の入院）		
整理番号2	年齢 61歳 性別 男 胃癌	<ul style="list-style-type: none"> 2014/03/10 ~ 2014/03/17 2014/03/31 ~ 2014/04/03 2014/04/21 ~ 2014/04/24 （以上は化学療法目的の入院）	無再発生存	2014/03/10 から術前化学療法開始。 有害事象は Grade 1 の疲労および Grade 1 の味覚異常。 3コース終了後の効果判定は PR。 2014/06/09 幽門側胃切除術施行。 術後経過は順調であり 2014/06/19 退院（術後合併症なし）。
		<ul style="list-style-type: none"> 2014/06/06 ~ 2014/06/19 （手術目的の入院）		

整理番号 3		・ 2014/04/28 ～2014/05/06		2014/04/28 から術前化学療法化学療法施行。 有害事象は Grade 1 のしゃっくり、Grade 2 の便秘のみ。 3 コース終了後の効果判定は PR であり、2014/07/02 現在手術待機中。
年齢 73 歳 性別 男	胃癌	・ 2014/05/19 ～2014/05/22 ・ 2014/06/16 ～2014/06/19 (いずれも化学療法目的の入院)	無再発生存	

他 0 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：

本試験は、試験治療 (術前 S-1+CDDP+トラスツズマブ療法+手術) の HER2 陽性の高度リンパ節転移陽性胃癌に対する安全性、有効性を検討することを目的としたスクリーニングデザインによるランダム化第 II 相試験である。

A 群 (術前 S-1+CDDP 療法+手術) の 3 年生存割合を 70%と仮定し、B 群 (術前 S-1+CDDP+トラスツズマブ療法+手術) のそれが 10%上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 3 年、追跡 3 年、 $\alpha=20\%$ (片側)、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 63 例、両群計 126 例 (必要イベント数 43) となる。なお、標準治療群の 3 年生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数 (必要イベント数) は下表のようになる。

両群の 3 年生存割合と検出力に対応する必要解析対象数

3 年生存割合	検出力		
	70%	75%	80%
65.0% vs 76.4%	88 (35)	108 (43)	134 (53)
70.0% vs 80.0%	102 (35)	126 (43)	154 (53)
75.0% vs 83.5%	122 (35)	150 (43)	184 (53)

※ () 内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群 65 例、両群計 130 例

(主たる解析は登録終了 3 年後、最終解析は 5 年後)

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

【別添6】「高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の治療計画（申請書類より抜粋（一部修正））

6. 治療計画

- 1) 登録とランダム割付
- 2) 術前化学療法

① A群では術前化学療法として「S-1+CDDP併用療法」を行う。

以下のレジメン（S-1+CDDP）を3週1コースとして3コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
S-1	80-120 mg/body	経口	day 1-14
CDDP	60 mg/m ²	点滴静注	day 1

② B群では術前化学療法として「S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法」を行う。

以下のレジメン（S-1+CDDP）を3週1コースとして3コース繰り返す。

トラスツズマブは3週毎に投与し、最大4回投与する。トラスツズマブは1回目は8 mg/kg、2回目以降は6 mg/kg投与する。

・ S-1+CDDP

薬剤	投与量	投与方法	投与日
S-1	80-120 mg/body	経口	day 1-14
CDDP	60 mg/m ²	点滴静注	day 1

・ トラスツズマブ

薬剤	投与量	投与方法	投与日
トラスツズマブ	8 mg/kg（1回目） 6 mg/kg（2回目以降）	点滴静注	S-1+CDDP 1コース目のday1 以降は3週毎に投与

3コース後の有効性評価（画像診断）で「R0の手術が可能」と判断された場合は、術前化学療法は3コースで終了する。「R0の手術が不可能と判断、かつリンパ節転移の縮小がわずかでも認められる」と判断された場合は、術前化学療法をもう1コース追加して終了する（計4コース実施する。その場合B群ではトラスツズマブ投与も1回追加）。「R0の手術が不可能と判断、かつリンパ節転移の縮小がまったく認められない」と判断された場合は、プロトコール治療を中止する。

術前化学療法は計5コース以上実施しない。

- 3) 手術

最終コース終了後に有効性評価のための画像診断および、術前評価を行い、手術適応規準をすべて満たす事を確認する。

画像評価により R0 手術が可能と判断された場合は、最終コースの S-1 最終投与日から 56 日以内に（最終投与日を 0 日目として 56 日目までに）（28 日以内を推奨）に手術を行う。これまでに手術が行えない場合にはプロトコール治療中止とする。
本試験での術式は、開腹による胃全摘術もしくは幽門側胃切除術である。

4) 術後化学療法

手術により組織学的な腫瘍遺残度 R0 が得られた場合、S-1 による 1 年間の術後補助化学療法を行う。

ただし、組織学的な腫瘍遺残度 R0 であっても、術前化学療法の各コース後の画像検査で明らかな増悪と判定され、かつ組織学的効果判定が Grade 0 の場合は、組織学的効果判定結果の判明（手術日）をもってプロトコール治療中止とし、後治療自由とする。

【別添 7】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」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： 先進医療の名称：高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法 適応症：HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (外科 もしくは 内科) ・ 不要
資格	要 () ・ <input type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 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 ・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (外科、内科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容：日本消化器外科学会専門医 1 名以上
他診療科の医師数 注 2)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
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、看護師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100 床以上) ・ 不要
看護配置	要 (対 1 看護以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (外科 もしくは 内科) ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" 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	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 か月に 1 回以上
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)	・ トラスツズマブの使用経験 [単独使用を含む] を 1 例以上有する医師を 1 名以上実施者として含む。 ・ 化学療法の経験を 5 年以上有する専任の常勤医師が勤務して

	いる。
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）	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。