

第20回先進医療会議(平成26年7月3日)における第3項先進医療(先進医療B)の科学的評価結果

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」)	保険外併用療養費に 係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
063	FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断	アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症	・FDG合成装置 住友重機械工業株式会社 ・FDGスキャン [®] 注 日本メジフィジックス株式会社	【院内合成時】 9万円 (患者負担分は、2万3千円、残りの6万7千円は、病院研究費にて支出) 【医薬品FDG使用時】 12万3千円 (患者負担分は、2万3千円、残りの10万円は、病院研究費にて支出)	4万7千円	2万円	適	別紙1
064	全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療	全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症の発生抑制	・クロピドグレル硫酸塩 サノフィ・アベンティス株式会社 ・ピタバスタチンカルシウム 興和株式会社 ・トコフェロール酢酸エステル サンノーバ株式会社	4万9千円 (全額研究費負担)	268万4千円	117万1千円	条件付き適	別紙4
065	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周期バクリタキセル腹腔内投与併用療法	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌	・バクリタキセル注「NK」 日本化薬株式会社 ・バクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社	13万6千円 (患者負担分は、9万1千円、残りの4万5千円は、企業より無償提供)	116万8千円	50万2千円	適	別紙5

※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、当該検査薬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

- 3 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。)
- 4 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： 福田 敬 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 診断の精度だけでなく、適切な診断が行えることによるメリットを評 価して保険導入の議論をすべきである。 </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

【整理番号 063】

「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」

に対する福田構成員の指摘事項

1) 先進医療実施届出書中の「11.患者負担について」の項目の中で、「2)FDG-PET の患者負担額は試験参加施設と協議の上、参加施設毎に、別途定めるものとする。」という記載がありますが、その後の説明で、先進医療にかかる費用から患者負担を引いた残金を研究事務局が負担するとされています。ここでは例として、FDG-PET 検査代を 75,000 円とした場合の金額が書かれていますが、施設により FDG-PET 検査代が異なる場合に、患者の負担額も変わるのでしょくか。あるいは患者の負担額は一定で、研究事務局の負担額が変わるのでしょくか。また、患者に対する説明文書でも、FDG-PET 費用を 75,000 円とした説明がされていますが、施設により変わる部分をご提示いただくと良いと思います。

【回答】

FDG-PET 検査代が異なる場合の患者負担額は、施設毎に変わる可能性があります。

今年度については参加施設に対して 1 症例あたり 15 万円の研究費（内訳：PET 検査にかかる費用、被験者謝金、CRC などの人件費、脳脊髄液検査費用、神経心理検査費用等から算定）をお支払いさせていただき予定ですが、PET 検査にかかる費用については施設毎の条件（院内製造の場合の製造費用、PET カメラの償却費用など）に応じて算定するため、それを考慮して定める FDG-PET 検査代も変動する余地を残しています。そのため参加施設は研究事務局を通じて配分される研究費（1 症例につき 15 万円）をベースに、各施設における必要な支出と施設で負担可能な費用等を総合的に勘案して、FDG-PET 検査代と患者の負担額を決定します。長寿医療研究センターの場合は諸条件をもとに算定した PET 検査にかかる費用（先進医療にかかる費用）と施設で負担可能な費用を考慮して FDG-PET 検査代を 75,000 円としました。

同意説明文書の施設毎記載が異なる部分を下記に記します。異なる部分は、下記●、△及び下線の部分です。

【同意説明文書 P9 14.1)「先進医療に係わる費用」について】

「FDG-PET 費用（●円）については、約 3 割（△円）はあなたに負担していただき、残金（●-△円）は研究事務局あるいは当院が負担します。」

上記を踏まえて先進医療実施届出書を、下記の通り記載を変更致しました。

【先進医療実施届出書 P17 11.患者負担について 29 行目～】

長寿医療研究センターの場合は、先進医療にかかる費用から患者負担（保険診療の場合の FDG-PET 検査代 75,000 円をもとに、その約 3 割（23,000 円）を患者負担とした。但し、施設により患者負担は異なる）を引いた残金は研究事務局が負担する。研究事務局負担額は I.院内合成時は 66,839 円、II.医薬品 FDG 使用時は 99,687 円となる。臨床試験協力費は、1 来院あたり 7,000 円の 3 来院分、合計 21,000 円とした。そのため実際の患者負担は 2,000 円となる。

*脳脊髄液検査 10,000 円、神経心理検査 9,000 円は研究事務局が負担し、診察料、原疾患並びに合併疾患に対する治療、MRI 検査、血液検査費用は保険診療の個人負担分は患者負担となる。

長寿医療研究センター以外の参加施設の場合は、先進医療にかかる費用（PET 検査にかかる費用）と患者負担が施設毎異なる可能性がある。平成 26 年度は参加施設に対して 1 症例あたり 15 万円の研究費（内訳：PET 検査にかかる費用、被験者謝金、CRC などの人件費、脳脊髄液検査費用、神経心理検査費用等から算定）を支払う予定である。ただし、PET 検査にかかる費用については施設毎の条件（院内製造の場合の製造費用、PET カメラの償却費用など）に応じて算定するため、それを考慮して定める FDG-PET 検査代も変動する余地を残している。参加施設は研究事務局を通じて配分される研究費（1 症例につき 15 万円）をベースに、各施設における必要な支出と施設で負担可能な費用等を総合的に勘案して、

FDG-PET 検査費用 (●) と患者の負担額 (△) を決定する。

尚、同意説明文書では、下記のような記載となる。施設毎に記載が異なる部分は、下記●と△の部分である。

【同意説明文書 P9 14.1)「先進医療に係わる費用」について】

「FDG-PET 費用 (●円) については、約 3 割 (△円) はあなたに負担していただき、残金 (●－△円) は研究事務局あるいは当院が負担します。」

2) FDG-PET によるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究実施計画書 (プロトコル) 中の「10.2.2.2 代諾者からの同意」の項目に「被験者が同意能力を有しない場合、代諾者として研究援助者からも被験者が本試験に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。」という記載があります。この「代諾者」と「研究援助者」は同じ方でしょうか。あるいは別の方を想定されているのでしょうか。また、「代諾者として研究援助者から『も』」となっていますので、別の方の同意を得ることを想定されていると思われませんが、これはどなたでしょうか。(「被験者が同意能力を有しない場合」ですので、被験者からは同意が得られないものと理解します。)

【回答】

代諾者と研究援助者は基本的には同じ方を想定していますが、被験者が施設入所の方等の場合、代諾者は家族の方、研究援助者は施設職員の場合といった例外も想定しているため、どちらかに限っているものではありません。

試験実施計画書を下記の通り記載を変更致しました。

【試験実施計画書 P34 10.2.2 代諾者からの同意】

被験者本人からの同意を原則とするが、被験者が同意能力を有しない場合、代諾者から被験者が本試験に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。

【整理番号 063】

「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」

に対する藤原構成員の指摘事項

1) 先進医療実施届出書 p 17 「12. 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」において、申請準備中とされている「医療技術実用化総合研究事業」については既に結果出ていると思いますが、採択されたのでしょうか？ 採択されていなかった場合、日本メジフィジクス社からの1千万円と長寿医療研究開発費で当該多施設共同臨床試験（全国7施設）をICH-GCP対応で実施可能なのでしょうか？ 臨床試験運営費用の収入と支出のプランを回答下さい。

【回答】

「医療技術実用化総合研究事業」については、残念ながら不採択となりました。先進医療の承認が予想よりも遅れていることも勘案して、今年度は、まず長寿医療研究センターにおいて先進医療を開始する予定です。また、研究実施体制が充分整備されており、研究費の配分が比較的小なくても研究の実施が可能で2～3施設程度で年度の後半からでも先進医療を開始できればと考えています。具体的には、長寿医療研究開発費（1,500万円）を、主に長寿医療研究センターにおける検査費用と年度後半に参加する2～3施設程度の少数例の検査費用に充てる予定です。また、日本メジフィジクス社からの1,000万円で、長寿医療研究センター+2～3施設程度の限られた施設を対象としたモニタリングなどICH-GCPに対応した体制を構築できるようにCRO（(株)マイクロン）と調整して実施します。先進医療開始の遅れ、研究費の不足に対応し、全体としては症例の登録がスローダウンしますが、来年度は「医療技術実用化総合研究事業」に再度申請することも含め、長寿医療研究開発費及び企業からの追加支援と合わせて研究費を確保し、参加施設を増やして症例の登録のスピードアップを図る所存です。

2) 平成25年12月12日 第12回先進医療技術審査部会 資料1-5 先進医療B 実施計画等評価表（番号B021）の総合評価にある、「モニタリング、データ管理・解析・監査などの業務の委託先を選定する」との申請者は回答しておられますが、現状はどうなっていますでしょうか？ 委託先のCRO名をご回答下さい。

【回答】

委託先のCROですが、平成26年3月7日の先進医療技術審査部会 指摘事項回答1と試験実施計画書【P.39 試験実施組織】に記載のとおり、平成25年度中に(株)マイクロンにCRO業務の立案を発注しました。平成26年度にあらためてCRO業務本体の契約を行う予定です。

3) 平成25年9月6日付のPMDA医薬品戦略相談の記録p5にある、申請者が作成した「GCP省令要求事項への対応可否の一覧」を先進医療会議構成員へ示すとともに、PMDAからの指摘「ICH-GCPに則り本研究を実施するのであれば、倫理委員会により対応を予定している医療機関のみでなく、施設IRB（構成員注 ここでIRBは治験審査委員会のことを指している）により対応を予定している機関についても、ICH-GCPへの準拠状況に問題がないか再確認する必要がある。」とあり、当該確認状況を先進医療会議にご報告下さい。さらに前述の文章に引き続き「ICH-GCP準拠状況に関して判断に迷う点や対応困難な点があれば、具多的に状況・理由等を整理した上で、別途薬事戦略相談の事前面談等にて相談してほしい。」とPMDAは述べているが、その現状（把握されている問題点も含め）も教えて下さい。

【回答】

PMDA 医薬品戦略相談時に参考資料として使用した、「GCP 省令要求事項への対応可否の一覧」を添付します。なお、この参考資料ですが医薬品戦略相談前に作成したものです。そのため IRB ではなく倫理委員会での審議の可能性を含めた内容となっています。(○)は対応可能、(△)は部分的に対応可能、(―)は非該当を意味します。医薬品戦略相談時の助言を受けて ICH-GCP に準拠するとともに本試験は全て IRB で審議をすることに致しました。そのため参考資料中の対応の可否を示す記号が (△) の第 26 条の 2. 5. 1) 以外は全て (△) → (○) に、非該当記号 (―) については第 15 条の 4. 1. 13) ~14)、第 15 条の 4. 3. 1) ~4)、第 26 条の 2. 1. ~4.、第 26 条の 5. 1. ~3.、第 26 条の 10. 3.、第 27 条の 1. 2) ~2.、第 29 条の 1. 1)、第 46 条の 2.、第 48 条の 2.、第 55 条の 1. ~2. 以外は全て (―) → (○) に現状の実施体制では変更しております。なお、効果安全性評価委員会については設置しないということで PMDA の了解を得ております。

ICH-GCP への準拠状況の確認方法は、参加施設の治験における標準業務手順書等で、試験実施手順が ICH-GCP を準拠しているか、IRB の委員構成が ICH-GCP で規定された構成要件を満たしているか等を確認します。申請医療機関である長寿医療研究センターは IRB で審議行い、かつ ICH-GCP への準拠状況に問題はありませぬ。参加予定施設ですが、弘前大学医学部附属病院、東京都健康長寿医療センター、浜松医療センター、近畿大学医学部附属病院、川崎医科大学附属病院、広島西医療センターにおいては、本試験は IRB にて審議する予定であり、上記確認方法により確認し、準拠状況に問題はありませぬ。

現状、判断に迷う点や対応困難な部分はないため、医薬品戦略相談以降に事前面談は行っていません。

4) 技術審査部に提出されていた先進医療実施届出書 p 7 2-2. 「海外での承認に関する情報」の米国での薬事承認の状況の記載にある、米国 CMS の保険償還に関する情報は、正確さを欠いているので、再調査下さい。

すなわち判断文書 (National Coverage Determination (NCD))

([http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCID=288&ncdver=3&NCAId=64&NcaName=Positron+Emission+Tomography+\(FDG\)+for+Alzheimer%2527s+Disease%2FDementia&IsPopup=y&bc=AAAAAAAAAAAA%3D%3D&](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCID=288&ncdver=3&NCAId=64&NcaName=Positron+Emission+Tomography+(FDG)+for+Alzheimer%2527s+Disease%2FDementia&IsPopup=y&bc=AAAAAAAAAAAA%3D%3D&)) を読むと、FDG-PET によりアルツハイマー病と F T D との鑑別診断が保険償還 (研究的要素以外の部分のみ) されるのは日本の先進医療 B と同様の制度である Coverage with Evidence Development (CED) という制度下で行っている 1 つの臨床試験 (Metabolic Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MCI-ID) ; 臨床試験登録番号 NCT00329706) に参加している 6 つの医療機関でのみではないでしょうか？

(<http://www.cms.gov/Medicare/Medicare-General-Information/MedicareApprovedFacilities/PET-for-Dementia-Trials.html>)

【回答】

米国 CMS の保険償還についてですが、

<http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCID=288&ncdver=3&bc=AgAAgAAAAAAAAA%3D%3D&> の記述の通りです。

「B. Nationally Covered Indications」には、「1. FDG PET Requirements for Coverage in the Differential Diagnosis of AD and FTD」と「2. FDG PET Requirements for Coverage in the Context of a CMS-approved Practical Clinical Trial Utilizing a Specific Protocol to Demonstrate the Utility of FDG PET in the Diagnosis, and Treatment of Neurodegenerative Dementing Diseases」とあり、これはそれぞれ米国 CMS が保険償還を決定した当時の結論、1) AD と FTD の鑑別診断には有用性の根拠あり、2) 早期 AD および軽度認知障害の段階での早期診断についてはまだ有用性の根拠が不十分を反映しています。

ご指摘の「Metabolic Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MCI-ID)」は、MCI の名称が示すとおり、MCI (軽度認知障害) 段階での早期診断を対象としており、AD と FTLD の鑑別診断の内容ではあり

ません。このため有用性の根拠が不十分であるに相当するので、Coverage with Evidence Development (CED)の仕組みで行う必要があります。UCLAのSilverman教授を主任研究者として限られた施設で実施されています。<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00329706>

一方、ADとFTDの鑑別診断は、有用性の根拠ありということで通常の保険診療となり、特にCEDでの実施のしぼりはなく、MCI-IDの参加施設以外でも保険診療として実施中であることを米国の研究者にも確認しております。

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	総評	その他 (事務的対応等)
063	FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断	アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症	・FDG合成装置 住友重機械工業株式会社 ・FDGスキャン [®] 注 日本メジフィジックス株式会社	【院内合成時】 9万円 (患者負担分は、2万3千円、残りの6万7千円は、病院研究費にて支出) 【医薬品FDG使用時】 12万3千円 (患者負担分は、2万3千円、残りの10万円は、病院研究費にて支出)	4万7千円	2万円	条件付き適	別紙4

※1 医療機関は患者に自己負担額を定めることができる。

※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、当該検査薬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

- 3 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。)
- 4 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： 福田 敬 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 診断の精度だけでなく、適切な診断が行えることによるメリットを評価して保険導入の議論をすべきである。 </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 <input type="radio"/> 否 コメント：以下の点につき、ご回答いただければと思います。 ○先進医療実施届出書中の「11.患者負担について」の項目の中で、「2)FDG-PET の患者負担額は試験参加施設と協議の上、参加施設毎に、別途定めるものとする。」という記載がありますが、その後の説明で、先進医療にかかる費用から患者負担を引いた残金を研究事務局が負担するとされています。ここでは例として、FDG-PET 検査代を 75,000 円とした場合の金額が書かれていますが、施設により FDG-PET 検査代が異なる場合に、患者の負担額も変わるのでしょうか。あるいは患者の負担額は一定で、研究事務局の負担額が変わるのでしょうか。また、患者に対する説明文書でも、FDG-PET 費用を 75,000 円とした説明がされていますが、施設により変わる部分をご提示いただけると良いと思います。 ○FDG-PET によるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究実施計画書(プロトコル)中の「10.2.2.2 代諾者からの同意」の項目に「被験者が同意能力を有しない場合、代諾者として研究援助者からも被験者が本試験に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。」という記載があります。この「代諾者」と「研究援助者」は同じ方でしょうか。あるいは別の方を想定されているのでしょうか。また、「代諾者として研究援助者から『も』」となっていますので、別の方の同意を得ることを想定されていると思われそうですが、これはどなたでしょうか。(「被験者が同意能力を有しない場合」ですので、被験者からは同意が得られないものと理解します。)

「FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断(整理番号 B021)」
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

国立長寿医療研究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：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断
適応症：アルツハイマー病
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>アルツハイマー病 (AD) の診断において、SPECTやPETなどの機能診断法は、診断の確からしさを高める補助診断法とこれまで位置付けられてきた。画像診断技術の進歩により、ADの診断における画像診断の位置付けは大きく変化している。</p> <p>2011年に27年ぶりにADの臨床診断基準NINCDS-ADRDAが改訂されたが、新しいNIA-AAの診断基準においてMRI、FDG-PET、アミロイドイメージングが髄液 (CSF) のAβ、τとともにバイオマーカーとして診断基準に組み入れられることとなった。FDG-PETは神経障害のバイオマーカーとして位置付けられているが、現在広く用いられている脳血流SPECTと比較してPETの持つ高い空間分解能と画像の定量性 (吸収補正、散乱線補正) が利用できることから診断能の一層の向上が期待できる。しかし、新たに導入されたバイオマーカーの有用性についてはFDG-PETを含めてまだ検討に不十分な点があり、臨床研究による検討が引き続き行われるべきであるとされている。本先進医療では、ADの新しい診断基準を踏まえ、ADと前頭側頭葉変性症 (FTLD) の鑑別診断におけるFDG-PET の臨床的有用性を検証するものである。</p> <p>(概要)</p> <p>ADとFTLDの診断精度向上を目的にこれらの症例を対象に1年間の経過観察後に再評価した最終的な臨床診断結果をゴールドスタンダードとして、FDG-PETの画像所見 (中央読影所見および関心領域による定量解析) とCSF中のp-tau181のADとFTLDの鑑別診断における診断能感度の差を主要評価項目として検討を行う。同意取得ができたAD、FTLDの被験者に対し、臨床検査、神経心理検査、MRI検査を行い、登録可能であれば、登録後4週間以内にFDG-PET検査、CSF検査を行い、12ヵ月後に神経心理検査、MRI検査を再評価する。登録時のFDG-PETについて、臨床診断、FDG-PET以外の検査結果、臨床経過を全て盲検化した上で、視察による画像評価、定量的関心領域 (ROI) 解析を行う。1年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断を基準診断として、FDG-PET検査の診断能とCSF中のp-tau181の診断能を比較検討して、FDG-PET検査の診断能がすでに保険収載されているCSF中のp-tau181よりも高いことを確認する。</p> <p>(効果)</p> <p>FDG-PET 検査は、診療に極めて有用な検査法であることが確認され、各種癌、てんか</p>

ん、虚血性疾患に対する FDG-PET が健康保険診療として既に採用されており、広く使用されているが、認知症の領域においても FDG-PET は診断の確信度を高める診断法として期待されている。本試験を通じて、従来の診断法にくらべて、FDG-PET により認知症診断の精度が向上することを科学的根拠として示すことが期待される。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合(院内合成時)の総費用は176,369円、先進医療に係る費用は89,839円である。先進医療に係る費用のうち、患者自己負担分は23,000円、研究事務局負担分は66,839円である。

申請医療機関	国立長寿医療研究センター
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25年12月12日(木)16:30~18:05
(第12回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立長寿医療研究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、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12回先進医療技術審査部会 資料1-5、1-6 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B021に対する第12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

国立長寿医療研究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12回先進医療技術審査部会	資料1-5
平成25年12月12日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B021)

評価委員 主担当：大門
副担当：山本 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断
申請医療機関の名称	国立長寿医療研究センター
医療技術の概要	FDG-PETは、各種癌、てんかん、虚血性疾患に対する健康保険診療として既に採用されており、広く使用されているが、認知症の領域においてもFDG-PETは診断の確信度を高める診断法として期待される。アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の診断制度向上を目的にこれらの症例を対象に1年間の経過観察後に再評価した最終的な臨床診断結果をゴールドスタンダードとして、FDG-PETの画像所見（中央読影所見および関心領域による定量解析）と脳脊髄液中のp-tau181のアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断における診断能感度の差を主要評価項目として検討を行う。予定症例数は190例である。

【実施体制の評価】 評価者：山本

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。） 研究実施体制等の疑問点について申請者が適切に対応されたため、全て適としました。	
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。） 1. 説明文書「2. あなたの病気と治療について」において、アルツハイマーについては原因と症状の双方が説明されているのに対し、前頭側頭葉変性症については	

症状のみ説明されているため、後者についても原因に関する説明を追記して下さい。

2. 同「3. 2) 試験の目的について」において、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症が治療法、予後及び看護・介護の方法が大きく異なるため、鑑別診断を精度良く行う必要性が非常に高いことも説明した方が、より理解されやすいと思います。

3. 同「3. 3) 試験の方法について」において、試験に参加した場合、通常の診療より検査の数が多くなると書かれていますが、通常の診療で受ける検査の内容が不明なので、その説明を追記して下さい。

4. 同「8. 他の治療方法の有無とその内容」において、「通常の検査」がどのようなものか、具体的に説明して下さい。

5. 同「14. 試験参加中の費用、この試験に係わる資金運用源と保険診療の関係」において、

- ・「資金運用源」を「資金源」と訂正した上、使用予定の医薬品の製造販売業者から研究費の一部の提供を受ける予定であることと、その見込み額も追記して下さい。

- ・【医療費について】1) の脳脊髄液検査及び神経心理検査費用の金額も記入して下さい。

- ・【臨床試験協力費について】において、「臨床試験協力費」として1来院あたり7,000円を支払う回数について3回となる予定としていますが、確定数で回数を記載して下さい。

6. 同「15. 健康被害が発生した場合の治療と補償について」に記載の「補償制度の概要」を、説明文書に添付して一体にして下さい。

7. 同「18. 試験結果および知的財産権の帰属と公表について」の内容が不明確です。データのみならず、知的財産権の帰属先がどこになるか、権利の帰属主体となり得る者を記載し、但し書きの趣旨も明確になるように訂正して下さい。

8. 患者相談の対応は整備されています。

(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。)

上記コメント欄に記載した問題点が修正されれば適として良いと考えます。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適*	・ 不適

1 1. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 2. 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
1 3. 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
1 4. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 5. 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
1 6. 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。） 試験実施計画書に関していくつか不明瞭な点が散見されましたが、これらについては概ね改善がなされたと考えます。ただし、下記の実施条件欄で示した事項についても検討してください。	
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。） 1. 評価のための体制のいくつかを確定又は改善する必要があると考えます（例えば、FDG-PET 中央画像評価委員が現時点で確定していない点、解析責任者がおそらく統計学を専門とする方ではない点、その他、総評の実施条件欄を参照）。 2. 目標症例数の設計に関する以下の点について記載を整備してください： <ul style="list-style-type: none"> ● AD と FTLD の有病率の構成比が実地の構成比を反映していない、又はそれが定かでない場合、この構成比が必要な症例数に及ぼす影響を検討したうえで、目標症例数の根拠づけを行うことが望ましいです。 ● 主要評価項目は検査間の感度の差であり、おそらく、目標症例数の設計の前半部の記述では、各検査法の感度と有病率の構成比の情報から AD の必要症例数が算出されているものの、後半部では、感度と有病率に加えて特異度の情報を用いて（評価項目に設定されていない）正診度に基づき、AD 及び FTLD の必要症例数が算出されており、後者が最終的に必要症例数の根拠として採用されています。主要評価項目との整合性を考えると、前半部の感度の比較に基づく症例数設計を主たる根拠とし、後半部の正診度に基づく症例数設計は副次的な根拠として、記載を整備した方がよいです。 3. 有害事象の観察期間は FDG-PET 撮像後 0 日目から 7 日目と設定されていますが、念のため、その設定根拠を申請書および実施計画書に明記してください。	

【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	190 例（アルツハイマー病：150 例，前頭側頭葉変性症：40 例）	予定試験期間	登録期間：1 年間	追跡期間：最終症例登録から 1 年間
<p>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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 各評価者から指摘された上記の実施条件に示されるとおり，説明文書などの問題点について対応が必要です。 ● 申請者は，FDG-PET のための医薬品・医療機器の効能追加を承認申請されることを最終目標とされています。そのため，PMDA との医薬品戦略相談でも ICH-GCP へ準拠するよう指摘され，申請者はその一環としてモニタリング，データ管理・解析，監査などの業務の委託先を選定すると回答されています。この点についての評価者からの照会に対して，現在も選定・交渉中との回答がありました。今後解決されるものと理解していますが，試験開始とともに最終目標達成のための重要な要件ですので，実施体制を確定させ，試験実施計画書に反映させる必要があると考えます。 				
<p>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。）</p>				

先進医療審査の指摘事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断

日付 2013 年 11 月 26 日

所属 国立長寿医療研究センター

氏名 伊藤健吾

1. 研究計画書に関する照会事項

1-1. 髄液検査の具体的項目として p-tau181 のみ記載がありますが、同時に炎症所見の有無の判断をすることになっています。p-tau181 の検査は外注ですが、同じ検体の一部で院内検査を行うことになると思われますので、その検査項目も記載して頂くべきかと思えます。

1-2. AD/FTLD の臨床診断について、記載がやや不明確な部分があります。研究開始時の臨床診断は、時期的に PET 検査前に行われるので PET 検査結果の影響を受けないと思われませんが、12 ヶ月後の臨床診断時には、担当医は PET 検査や p-tau181 検査の結果を知った状態で臨床診断を行うことになるのでしょうか。そうであれば担当医の臨床診断に影響を与える可能性があります、そのことが研究結果にバイアスを与えることにつながらないでしょうか。

1-3. 計画書のモニタリングの項には「ローカルモニタリング」と「セントラルモニタリング」が記載されていますが、モニタリング手順書にはそのような記載はありません。モニタリング手順書と記載をそろえて頂く方がよいかと思われま。記載の内容から推察すると、ローカルモニタリングとはデータ転記時のダブルチェックを指していると思われま。ので、「モニタリング」としてあえて記載する必要はないように思えます。（モニタリングとすると、ローカルモニタリング担当者に対する教育訓練等も問題になってくるので）

1-4. PMDA の対面助言記録には、モニタリング、解析その他を CRO に委託すると記載されていますので、委託先が決まっているのであれば、計画書の実施体制に記載してください。また、モニタリング責任者の記載がないため、できれば記載してください。

【回答】

1. 研究計画書に関する照会事項

1-1. ご指摘ありがとうございます。炎症所見の有無を判定するための髄液検査の項目として、細胞数、蛋白、糖を追記しました。

1-2. ご指摘ありがとうございます。本研究では、AD/FTLD の臨床診断は、ともに操作的診断基準の各項目を満たしているかどうかで決まります。操作的診断基準は中核的診断特徴、支持的診断特徴、除外診断特徴からなりますが、このうち FTLD の支持的診断特徴の脳画像に FDG-PET の所見が該当すると思われます。ただし、支持的診断特徴の有無では診断の変更にはならないので本質的なバイアスにはならないかと思えます。また、FTLD の除外診断特徴の脳画像に FDG-PET の所見が該当すると思われ、こちらは除外基準なので診断のバイアスになる可能性があります。このため、本研究では、FTLD の除外診断特徴においては脳画像としては、CT、MRI のみを評価することとして FDG-PET は除外診断特徴の評価対象外とすることで診断のバイアスを回避することにしたいと思えます。なお、AD の診断基準においては、脳画像の中に FDG-PET は含まれないので問題ないと思えます。一方、p-tau181 検査は、AD/FTLD いずれの操作的診断基準においても含まれないので診断のバイアスにはならないと思われます。

以上の内容をより明確にし、かつ客観性を担保するために AD/FTLD の臨床診断基準の各項目を満たしているか否かをチェックシート方式で示すように CRF に項目を追加するとともに、実施計画書に補足説明を加えます。

1-3. ご指摘ありがとうございます。実施計画書のモニタリングの項をモニタリング手順書と記載をそろえます。

1-4. ご指摘ありがとうございます。本研究ではモニタリング、解析その他を CRO に委託する予定ですが、委託先がまだで決まっておられません。モニタリングの責任者も委託先が決まり次第、選任する予定ですのでご理解いただければと存じます。

2. 計画書以外の照会事項

・モニタリングと監査の手順書の守秘義務の項に「薬事法第 80 条の 2 第 10 項の規定により」という記載があります。今回は先進医療のため、薬事法の範疇外と思われますので、この記載は削除して頂く方がよろしいかと思えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。当該の記載を削除致しました。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断

日付 2013年12月2日

所属 国立長寿医療研究センター

氏名 伊藤健吾

1. FDG-PET のための医薬品及び医療機器のアルツハイマー病の診断に関する効能追加を本先進医療制度を通じての最終目標とされていますが、PMDA との医薬品戦略相談で施設 IRB および倫理委員会の ICH-GCP への準拠状況について指摘されていますが、この事案については現時点で対応済みという理解でよいでしょうか。モニタリング、データ管理・解析、監査などと同様、最終目標を達成するための要件となるとおもわれますので、ご回答ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験については国立長寿医療研究センター施設 IRB（ICH-GCP 準拠）において審査され、承認をされていますので対応済みとなります。今後参加施設の追加があった場合も同様の予定です。

2. 本試験では、AD、FTLD、AD/FTLD 以外のいずれに該当するか、臨床診断により登録時に鑑別が行われた後、神経心理検査、MRI 検査に加えて1年間の臨床経過を考慮して12カ月時に再鑑別が行われ、後者の結果が gold standard として採用されると申請書類に記述されています。しかしながら、このことが妥当であることおよびその根拠は記述されていません（PMDA との医薬品戦略相談の確認用記録からも直接には読み取れない状況です）。この点は、先般に構成員から関連する照会があったように、本試験の評価において重要な点となると考えられますので、実施計画書に明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。AD の臨床診断基準の一つに認知機能の進行性障害が進行することがありますが、研究組み入れ時には認知機能障害の進行については、問診などにより推定するしか方法がなく、客観的な情報が乏しい場合もあります。このため、経過観察により認知機能障害の進行を確実にとらえることが、より正確な診断を行うために必要と考えられます。経過観察に

より認知機能障害の進行を確認するためには少なくとも 6 カ月以上の観察が必要と考えられ、日本神経学会の認知症疾患診療ガイドライン 2010 では診断感度を改善するために 12 ヶ月以上の緩徐な症状進行を確認する必要があるとされています。このため本研究では 12 ヶ月を経過観察の期間として設定しました。以上を実施計画書に明記致します。

3. 最終効果判定（症例報告書における最終判定評価記録票の作成）を誰が行うかが実施計画書（p.24, 7.3 節）で規定されていません。実施計画書に明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。最終判定評価記録票の作成については、そこまで得られた評価結果を、機械的に分類する作業になるので結果は自ずと決まってくるものであり、この点は PMDA との薬事戦略相談でも確認されております。このため、最終判定評価記録票の作成は研究事務局員が行う予定です。その旨を記載しました。

4. PMDA との医薬品戦略相談において「最終効果判定委員会は設定しない」と回答されていますが、実施計画書の 11 節にて「最終効果判定委員会」の語が出現しています。該当箇所の記述内容からは、この委員会は症例の採否/固定の役割を担っているようですが、この理解でよいとすれば、「最終効果判定委員会」という語は別の語で置き換えた方が誤解を招かないとおもわれます。また、このもとでその委員会の構成員がすでに決定しているようであれば 11 節に明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通りですので「研究推進委員会」に置き換え、委員会の構成員を記載しました。

5. 「中央画像評価記録票」の総合評価は、+2（確実に AD の画像所見を示している）～-2（確実に FTLD の画像所見を示している）の 5 段階で行われると読み取れました。例えば、AD となるのは+2（+1 を含まない）、FTLD となるのは-2（-1 を含まない）といったような最終効果判定時の基準が実施計画書には記述されていません。最終効果判定委員会を設定せずに最終効果判定を行うとのことですので、実施計画書内で事前に規定しておくことが望ましいです。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。+2 とした数字での評価は診断の確信度ですの

で、診断の分類は替わりません。このため、ADとなるのは+2 と+1 の両方であることを明記しました。

6. 中央画像評価委員も決定しているようであれば、11 節に明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。中央画像評価委員については当研究の研究推進委員が協議の上、複数の候補者を選考し、現在交渉中であり、12 月中旬までには決定できる予定です。

7. 研究計画書に関する照会事項 1-2 への回答に対する更問

「FTLD の除外診断特徴においては脳画像としては、CT、MRI のみを評価することとして FDG-PET は除外診断特徴の評価対象外とすることで診断のバイアスを回避する」との回答をいただきましたが、評価対象外としたとしても、各施設の担当医師は、FDG-PET の結果を目にしてしまっており、そのこと自体が当該評価に影響を及ぼす（FTD-PET の結果が 12 カ月時の診断に加味されてしまう）のではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご懸念の点について複数の認知症専門医の意見も踏まえて再検討致しました。AD/FTLD いずれかの操作的診断基準の各項目を満たしているか否かを判定する場合に FDG-PET の結果が影響するかどうかについては、評価対象が病歴、臨床徴候、神経学的所見、神経心理検査成績など基本的に画像とは独立した評価項目であり、FDG-PET の結果に合わせるために実際とは異なる記載をすることがない限り、影響を受けるとは考えられないとの意見です。また、FTLD の除外診断特徴において脳画像としては、CT、MRI のみを評価しますが、FDG-PET とは質的に異なる形態的な萎縮および局所病変の評価になりますので、FDG-PET の結果が影響することはないと判断しております。

8. その他、実施計画書内の以下の点について検討してください。

- ・ p.7, 試験計画の概要, 試験の種類

本研究における FDG-PET は、通常診療とは異なる保険適応外で使用され、その評価を目的とした一種の医療介入であり、実施計画書内でも本研究を「臨床試験」と位置づけられるように、「観察研究」ではないと考えられます。この語を適切な用語でおき換えるか、削除してください。

- ・ p.7, 試験計画の概要, 試験デザイン;p.14, 3 節

12 カ月後の再評価において AD と FTLD が併存するような被験者は存在しないという理解でよろしいでしょうか。もし存在するようであれば、その取り扱いを実施計

画書に記述してください。

- ・ p.7, 試験計画の概要, 試験デザイン;p.14, 3 節
登録時に AD 又は FTLD となった被験者に対して, 各原疾患及び合併疾患に対する治療が行われるのか否か (行うのであれば, その詳細とエンドポイントに及ぼす影響, 行われないのであれば, その旨) を実施計画書に記述してください。
- ・ p.7, 試験計画の概要, 目標症例数;p.30, 9.3 項
ここでの目標症例数は, 登録時又は 12 カ月時での症例数のいずれを指すか, 実施計画書に記述してください。
- ・ p.7-8, 試験計画の概要, 適格基準;p.16-17, 4 節
「選択基準」3) と「除外基準」4) は重複しているようにもみえますが, 整理する必要はないでしょうか。
- ・ p.7-8, 試験計画の概要;p.16-17, 4 節
「除外基準」4) において, 研究援助者が症状を評価し, 何らかの評価のためにそのデータを収集するのであれば, 実施計画書に記述してください。
- ・ p.8, 画像診断に関わる評価;p.15, 3.3 項; p.30, 9.2.4.1 項
「副次評価項目」3) における, 群間解析の「群」が何を指すか, 実施計画書に記述してください。
- ・ p.12, 1.1 節
FDG 自動合成装置の薬事承認の範囲外→FDG 自動合成装置が薬事承認の範囲外 ?
- ・ p.12, 1.1 節
FDG 自動合成装置の効能追加が→FDG 自動合成装置が ?
- ・ p.14, 1.5 節
増えることが→増えるが ?
- ・ p.18, 4.3 節
項目 7 は中止基準そのものではないとおもわれます。それ故, 実施計画書内の他の適切な場所と言及してください。
- ・ p.19, 6.2 節
本試験では割付は行われませんので, 標題を「症例登録と割付」→「症例登録」
- ・ p.19-20, 7.1 節
「症例登録番号」は「登録適格性確認票」には記入できないはずですが, 削除してください。
- ・ p.20-21, 7.2.2.1 項
7) は適格基準として組み込んではどうでしょうか。
- ・ p.21, 7.2.3 項
「MRI の結果を)」→「MRI の結果を」

- ・ p.35, 10.2.4 項
「CSF 中のマーカー」内の文言の「参加除外規定」とは何を指すのでしょうか。「除外基準」のことであればそのように修正してください。

【回答】

- ・p.7, 試験計画の概要, 試験の種類
「観察研究」から「臨床試験」に記載を変更しました。
- ・p.7, 試験計画の概要, 試験デザイン;p.14, 3 節
ご指摘いただいているとおり、12 か月後の再評価において AD と FTLD が併存する被験者がいることは想定されます。実施計画書にも明記しました。
- ・p.7, 試験計画の概要, 試験デザイン;p.14, 3 節
原疾患及び合併疾患に対する治療は特に設定していません。その旨を実施計画書に明記しました。
- ・p.7, 試験計画の概要, 目標症例数;p.30, 9.3 項
登録時となります。実施計画書にも明記しました。
- ・p.7-8, 試験計画の概要, 適格基準;p.16-17, 4 節
ご指摘いただいているとおり、内容が重複しております。実施計画書の除外基準の記載を削除しました。
- ・p.7-8, 試験計画の概要;p.16-17, 4 節
研究援助者の協力が必要な神経心理検査があります。その旨を実施計画書に明記しました。
- ・p.8, 画像診断に関わる評価;p.15, 3.3 項; p.30, 9.2.4.1 項
実施計画書に AD と FTLD の群間解析する旨を明記しました。
- ・p.12, 1.1 節
FDG 自動合成装置は認知症以外の疾患では薬事承認を受けています。ただし、もとの記載が不明瞭であるため、記載を変更しました。
- ・p.12, 1.1 節
前の指摘事項と同様です。記載変更しました。
- ・p.14, 1.5 節
ご指摘いただいたとおり変更しました。
- ・p.18, 4.3 節
適する場所(有害事象発生時の被験者対応の欄)に記載箇所を変更しました。
- ・p.19, 6.2 節
誤記です。「割付」を削除しました。
- ・p.19-20, 7.1 節
誤記です。症例登録番号を削除しました。
- ・p.20-21, 7.2.2.1 項

選択基準にも追加しました。

・p.21, 7.2.3 項

誤記です。)を削除しました。

・p.35, 10.2.4 項

中止基準の誤りです。変更しました。

先進医療B021 に対する第12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：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の
鑑別診断

平成26年3月7日

国立長寿医療研究センター 伊藤健吾

1. モニタリング，データ管理・解析，監査などの業務の委託する試験計画と
なっている。この点について，現在も選定・交渉中との回答であった。試験
開始までに実施体制を確定させ，試験実施計画書に反映させること。

【回答】

モニタリング及びデータ管理はCROに委託予定としていましたが、モニタリングなどICH-GCPを遵守するための体制構築作業を急ぐ必要があり、平成25年度分として既にCROに業務を発注しました。平成26年度についてはあらためて契約を行う予定です。そのため、試験実施計画書(P39)にはその事実を記載しました。監査は当院の臨床研究推進部で実施予定です。また、モニタリングの実施に関する手順書(P7)のモニタリング担当者指名書も、記載しました。

2. 目標症例数の設計に関する以下の点について記載を整備すること

- i) ADとFTLDの有病率の構成比が実地の構成比を反映していない、又はそれが定かでない場合、この構成比が必要な症例数に及ぼす影響を検討したうえで、目標症例数の根拠づけを行うことが望ましい。
- ii) 主要評価項目は検査間の感度の差であり、おそらく、目標症例数の設計の前半部の記述では、各検査法の感度と有病率の構成比の情報からADの必要症例数が算出されているものの、後半部では、感度と有病率に加えて特異度の情報を用いて(評価項目に設定されていない)正診度に基づき、AD及びFTLDの必要症例数が算出されており、後者が最終的に必要症例数の根拠として採用されています。主要評価項目との整合性を考えると、前半部の感度の比較に基づく症例数設計を主たる根拠とし、後半部の正診度に基づく症例数設計は副次的な根拠として、記載を整備した方がよい。

【回答】

目標症例数の設計に関し、試験実施計画書(P8, P14, P24, P28, P29, P30, P40)、先進医療実施届出書(P11, P12, P13,)の記載を以下のとおり整備しました。

・試験実施計画書P8, P14, P24, P28, P30は特異度から『正診率』に変更しました。

・試験実施計画書 P29 は特異度から正診率への変更に伴い、計算式も変更しました。

『感度= $a/(a+c)$ ・ 正診率= $(a+d)/(a+b+c+d)$ 』

・試験実施計画書 P30 は上記内容を踏まえ、以下のとおり変更しました。

『主要評価項目である感度の評価のために必要な AD の症例数は 97 例となる。脱落を 20%程度とすると、必要な症例数は約 125 症例となる。また、FDG-PET 及び p-tau の感度と特異度及び AD と FTLD の有病率の構成比を 80%：20%として算出した正診率に基づき、必要症例数を算定すると、副次評価項目である正診率を評価するのに必要な症例数は 170 例となり、必要な症例の内訳としては、AD136 例、FTLD34 例となる。主要評価項目である感度に加え、副次評価項目である正診率の評価を行うことも可能である症例数としてそれぞれ 10%程度の脱落を見込んで、AD の症例数を 150 例、FTLD の症例数を 40 例と設定した。尚、AD と FTLD の有病率の設定は、参考文献¹⁰⁾によると、FTLD の有病率が、65 歳以上の場合 AD の 17%程度であり、65 歳以下の場合 AD の 56%であった。本試験では年齢を 55 歳以上から 84 歳以下にしているため、年齢構成を考慮して FTLD を AD の 25%と仮定し、構成比 AD：FTLD を 80%：20%とした。』

・試験実施計画書 P40 は参考文献を以下のとおり記載しました。

『10. Shunichiro S, et al. Frequency and Clinical Characteristics of Early-Onset Dementia in Consecutive Patients in a Memory Clinic. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24:42-47.』

先進医療実施届出書 P11, P12, P13 の変更箇所は上記試験実施計画書の内容と、ほぼ同一です。

3. 有害事象の観察期間は FDG-PET 撮像後 0 日目から 7 日目と設定されているが、その設定根拠を申請書および実施計画書に明記すること。

【回答】

・先進医療実施届出書 (P12) 試験実施計画書 (P25) は以下のとおり記載しました。

『【有害事象の観察期間の設定根拠】

FDG は単回投与の放射性診断薬であり、その物理的半減期から投与後 1 日程度で検出されないレベルにまで減衰する。また、臨床では多数の使用実績があり、

遅発性の副作用の発生などは報告されていない。このことから、観察期間を7日目までとした。』

4. 同意説明文書の「2. あなたの病気と治療について」において、アルツハイマーについては原因と症状の双方が説明されているのに対し、前頭側頭葉変性症については症状のみ説明されているため、後者についても原因に関する説明を追記すること。

【回答】

・同意説明文書（P3）は前頭側頭葉変性症についても原因に関する以下の説明を記載しました。

『前頭葉や側頭葉に局限した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウと呼ばれるタンパク質やそれ以外の異常なタンパク質が蓄積していることが知られていますが、なぜこのような変化が起こるかは解っていません。』

5. 同意説明文書の「3. 2）試験の目的について」において、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症が治療法、予後及び看護・介護の方法が大きく異なるため、鑑別診断を精度良く行う必要性が非常に高いことも説明した方が、より理解されやすい。

【回答】

同意説明文書（P4）はご指摘の内容を以下のとおり記載しました。

『アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症は、治療法、予後及び看護・介護の方法が大きく異なるため、鑑別診断を精度良く行う必要性が非常に高い。』

6. 同意説明文書の「3. 3）試験の方法について」において、試験に参加した場合、通常の診療より検査の数が多くなると書かれていますが、通常の診療で受ける検査の内容が不明であるため、その説明を追記すること。

【回答】

通常の診療で受ける検査に加えて、FDG-PET 検査と脳脊髄液検査を受けることになることが理解できるように同意説明文書（P5）の表現を以下のとおり変更しました。

『通常の診療と同じように画像検査（MRI）、神経心理検査^{※6}、血液検査を受けていただきます。』

7. 同意説明文書の「8. 他の治療方法の有無とその内容」において、「通常の検査」がどのようなものか、具体的に説明すること。

【回答】

同意説明文書 P7 は以下のとおり記載しました。

『通常の検査（MRI, 神経心理検査、血液検査）』

8. 同意説明文書の「14. 試験参加中の費用、この試験に係わる資金運用源と保険診療の関係」において、資金の流れを明確にし、以下の対応を行うこと。また、必要に応じて、先進医療実施届出書（P16. 「11. 患者負担について」の項）および試験実施計画書を改訂すること。

- i) 「資金運用源」を「資金源」と訂正した上で、使用予定の医薬品の製造販売業者から研究費の一部の提供を受ける予定であること、その見込み額も追記すること。
- ii) 利益相反の問題について、同意説明文書には国立長寿医療研究センターの研究代表者により公正に研究費が使用されるとのことで、利益相反の状態にはならないと記載されている。一方、試験実施計画書の37ページには、使用予定の医薬品の製造販売業者から研究費の一部の提供を受ける予定と記載されている。したがって、利益相反についてはそのことを明記すること。また、その見込額、実際に臨床研究を実施する時点で額が確定している場合、その確定額を記入する必要がある。また、利益相反について、研究をするために必要な資金を製薬会社等から提供してもらうことにより、その結果の判断に歪みが起こりかねることと書いてあるのですが、起こりかねるのであれば問題はなくて、起こりかねないことが問題であるので、ここの記載を起こりかねないことに訂正すること。
- iii) 【医療費について】1) の脳脊髄液検査及び神経心理検査費用の金額も記入すること。
- iv) 【臨床試験協力費について】において、「臨床試験協力費」として1来院あたり7,000円を支払う回数について3回となる予定としているが、確定数で回数を記載すること。

【回答】

同意説明文書（P9）、試験実施計画書（P37）及び先進医療実施届出書（P16, P17）の概当箇所を変更しました。

i) ii) 同意説明文書 P9 は以下のとおり変更、記載しました。

- ・ 資金運用源から『資金源』に訂正。
- ・ 以下のとおり記載した。

『この試験は、国から交付された研究費である『国立長寿医療研究センター 長寿医療研究開発費（運営費交付金）』および申請準備中の『医療技術実用化総合研究事業（厚生労働科学研究費補助金）』とともに、本試験で使用予定の医薬品の製薬企業1社が研究費用の一部（初年度一千万円程度の予定）を負担して実施される予定です。このため、独立行政法人国立長寿医療研究センターの役職員として、独立行政法人国立長寿医療研究センター利益相反対行為防止規則に則り、利益相反の状態にならないように本試験を適正かつ円滑に遂行します。』

先進医療実施届出書 P16, P17 及び試験実施計画書 P37 の変更箇所は上記内容とほぼ同一です。

・同意説明文書 P9 は利益相反が起こりかねることから『起こりかねないこと』に変更しました。

iii) 同意説明文書 P9 と試験実施計画書 P37、先進医療実施届出書 P16 は以下のとおり脳脊髄液検査及び神経心理検査費用を記載しました。

『脳脊髄液検査（10,000 円）、神経心理検査（4,500 円）』

・試験実施計画書 P37 は『神経心理検査』の記載しました。

先進医療実施届出書 P16 の変更箇所は上記内容とほぼ同一です。

iv) 同意説明文書 P9 に確定数『3 回』を記載しました。

9. 同意説明文書の「15. 健康被害が発生した場合の治療と補償について」に記載の「補償制度の概要」を、説明文書に添付して一体化すること。

【回答】

「補償制度の概要」を、同意説明文書に別紙として添付し、一体化をしました。

10. 同意説明文書の「18. 試験結果および知的財産権の帰属と公表について」の内容が不明確である。データのみならず、知的財産権の帰属先がどこになるか、権利の帰属主体となり得る者を記載し、但し書きの趣旨も明確になるように訂正すること。

【回答】

知的財産権の帰属先は、法人としての国立長寿医療研究センターとなることを同意説明文書（P10）に以下のとおり記載し、また、但し書きも判りやすいように修正しました。

『但し、当センターで登録された症例のみを対象として、当センターが行う研究発表、論文投稿等はこの限りではございません。また、本試験で何らかの知的財産権が生じた場合に、その帰属先は法人としての国立長寿医療研究センターとなります。』

1 1. 試験実施に際し、実施診療科として精神神経科を含めることを考慮すること。

【回答】

先進医療実施届出書（P28）（P33）の実施診療科の記載を変更し、精神神経科（精神科）とともに、高齢者総合診療科、脳神経外科を記載し、それに伴い実施責任医師の要件も以下のとおり変更しました。

『放射線科、神経内科、精神科、高齢者総合診療科、脳神経外科』

『放射線科については放射線診断専門医/核医学専門医 神経内科については神経内科専門医/精神科については精神科専門医』

1 2. 頭頸部の腫瘍に本試験薬が集積した場合には当該科へ紹介するなど適切な対応を行うこと。

【回答】

試験実施計画書（P35）10.2.4（得られたデータの参加者への返し方の基準と方法）に以下のとおり記載しました。

『また偶発的に頭頸部の腫瘍等の所見が見出された場合には当該科へ紹介するなど、適切な対応を怠らないこと。』

先進医療B021 に対する第12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：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の
鑑別診断

平成26年4月7日

国立長寿医療研究センター 伊藤健吾

1. モニタリングとともに、データ管理もまたCROに業務委託されるということで、実施計画書内の「11. 試験実施組織」には「モニタリング、データ管理／開発業務受託機関(CRO)」としてその委託先が記載されている一方、「データセンター／データ管理事務局」として申請医療機関名が記載されています。実施計画書内の「10.1.7 データマネジメント」の項の記載内容を拝見しますと、これらの体制（とくにCRO、データセンター）が担当する業務が不明瞭であるように思います。実施計画書及び届出書において整理・記述してください（実施計画書内の「データセンター」という語は、実施計画書内の文脈からすると「登録センター」とも受け取れます。この点も記載を整備してください）。
2. データ解析の責任者には、生物統計家ではないと思われる医師の方が指定されたままになっています。データ管理やモニタリングと同様、データ解析も重要事項ですので、統計解析業務を請け負っているCROに委託するか、生物統計の専門家を指定すべきです。

【回答】

1. 記載が不明瞭な箇所があったため、記載を下記のとおり整備しました。
 - ・ CROが行う業務はモニタリングとデータマネジメントです。そのため実施計画書、P39の試験実施体制の記載を変更しました。また、P33のデータマネジメントの項目の記載も整備しました。届出書も上記内容の該当箇所(P16)の記載を整備しました。
 - ・ 実施計画書内のデータセンターの明記がP9とP38の2か所ありましたが、P9は記載ミスのため登録センターに記載を修正、P38の試験実施体制のデータ管理事務局の記載は削除し、データセンターに統一しました。届出書も上記内容の該当箇所(P15、P16)の記載を変更しました。
2. ご指摘いただいたとおり、解析責任者に外部の生物統計家を指定し、P39の記載を変更しました。

先進医療B021 に対する第12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：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の
鑑別診断

平成26年4月8日

国立長寿医療研究センター 伊藤健吾

1. 実施計画書のp18の22行目、「登録センターは当該症例が選択基準を満たすことと、症例登録番号を確認し」、を「登録センターは当該症例が選択基準を満たすことを確認し、症例登録番号を付与し、」に変更してください。

【回答】

ご指摘いただいたとおり、実施計画書のP18、22行目を修正致しました。

技術名：F-18 FDG ポジトロン断層撮影（認知症）

技術の概要： ^{18}F FDGを人体に投与し、糖代謝をポジトロン断層撮影装置で画像化する診断技術である。吸収補正された鮮明な脳糖代謝画像が得られるため、認知症の鑑別、早期診断などに役立つ。



使用目的：アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症 の鑑別

現在当該疾患に対して行われている診断との比較：従来の脳血流SPECTに比べて鮮明な画像が得られ、高い精度で認知症の鑑別診断が可能であるため、治療方針の決定に有効である。また、早期病変の検出にも優れている。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬名：放射線医薬品基準フルデオキシグルコース¹⁸F注射液（製品名FDGスキャン®注）

試験機器名：¹⁸F FDG合成装置（F100、F200、F300）

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

臨床研究（現在）

試験名：軽度認知機能障害（MCI）を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究、AD臨床評価の標準化研究（J-ADNI臨床研究）、Multimodal Neuroimagingを中心としたAlzheimer病発症を修飾する認知予備能（神経ネットワークからみた脳の予備能）の評価法の開発、介護予防プログラム開発に関する研究
期間：平成23年9月～平成24年11月
被験者数：143例

先進医療B

試験名：FDG-PETによるアルツハイマー病の診断
試験デザイン：非ランダム化 前向き観察研究 検証的試験
期間：先進医療申請承認日より2年間
（登録期間：1年間 追跡期間：1年間）
被験者数：190例（アルツハイマー病（AD）150例、前頭側頭葉変性症（FTLD）40例）
評価項目：
主評価・FDG-PET、リン酸化タウ（ptau）、1年間の経過観察後に再評価した臨床診断
副評価・タウ（tau）、アミロイドβ蛋白（Aβ）42、MRI、神経心理検査

【効能・効果拡大】
薬事承認申請

欧米での現状

薬事承認：米国（有・無） 欧州（有・無） 保険償還：米国（有・無） 欧州（有・無）

ガイドライン記載：（有・無） 進行中の臨床研究：（有・無）

→概要：診断基準に神経障害のバイオマーカーとして記載されている。

【別添 1】「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」
の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：アルツハイマー病

効能・効果：アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別

設定の理由：認知症の診断は、通常はそれぞれの臨床診断基準にもとづいて行われ、典型的な症例に関する診断は容易である。しかし、非定型的な臨床経過を示す症例においては臨床診断が困難で、とくにアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症については、それぞれの症状、検査所見がオーバーラップするために鑑別診断が困難な症例が少なからず存在する。アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症は、治療法、予後および看護・介護の方法が大きく異なるので鑑別診断を精度よく行う必要性は非常に高い。このアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別について **FDG-PET** は、病理学的裏付けがある研究に限っても、45 例の検討で感度 97%、特異度 71%、正診率 89%と報告され、それ以外の多数例の検討でもほぼ同様の成績であり、実臨床に使用できれば診断精度の向上が期待できる。

**【別添 2】「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」
の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

【選択基準】

- 1) 日本語を母国語とする AD 患者と FTLD 患者
- 2) 被験者は文書による同意書にサインすること。被験者に同意能力がないと見なされた場合は、代諾者が必ず代諾してサインすること
- 3) 被験者の状況を把握し評価できる研究援助者を伴っていること
研究援助者とは
 1. 心身ともに健康であること
 2. 週に最低 10 時間以上被験者との接触があり、研究参加期間中すべての診察に同行できること（遠隔地に住む息子や娘は対象とならない）
- 4) 55 歳以上 84 歳以下（同意取得時）

・ AD の Criteria

- 1) MMSE-J は 20 点から 26 点
- 2) 記憶障害が年齢、教育を考慮しても客観的に示される。
- 3) Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) 論理的記憶 II 下位尺度（論理記憶の遅延再生課題：最大スコア 25）が教育年数別のカットオフ値以下であること。
 - a) 教育年数 16 年以上で 8 以下
 - b) 教育年数 10～15 年以上で 4 以下
 - c) 教育年数 0～9 年で 2 以下
- 4) CDR は 0.5 または 1
- 5) NINCDS-ADRDA の Criteria で Probable AD に合致すること（AD 以外の認知症をきたす疾患、原因が除外されていること）

・ FTLD の Criteria

- 1) MMSE-J は 20 点から 26 点
- 2) CDR は 0.5 または 1
- 3) FTLD 臨床診断基準に合致していること（FTLD 以外の認知症をきたす疾患、原因が除外されていること）

【除外基準】

- 1) アルコール中毒の既往または治療中の患者
- 2) てんかんの既往または治療中の患者
- 3) 教育歴が 6 年以下
- 4) 症状を評価しうる研究援助者が存在しない。
- 5) インスリン治療中の糖尿病患者
- 6) 抗うつ剤、抗精神病薬、長期にわたる催眠鎮静剤（抗不安薬を含む）投与をうけてい

る患者

- 7) 過去1年以内に大うつ病や双極性障害の診断を受けた、統合失調症の既往がある患者、また、最近3カ月以内に不安・焦燥などの精神症状が強く、プロトコルの完了が困難と思われる場合
- 8) 重篤な合併症（悪性腫瘍、心不全、肝障害、腎障害、内分泌疾患など）
- 9) MRI で認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合

【別添3】「FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【有効性の評価】

中央判定による画像評価終了後、FDG-PETの画像所見（中央読影所見および関心領域による定量解析）とCSF中のp-tau181のADとFTLDの鑑別診断における診断能（感度、正診率）を判定する。「中央画像評価記録票」に記載された情報と、「12ヵ月目（再評価）記録票」に記載された担当医の12ヵ月後の最終既存診断情報を用いて、個々の患者ごとにFDG-PET検査及びCSF中のp-tau181それぞれの診断能について下記4つのカテゴリー分類による最終評価を行う。

TP（真陽性）	FDG-PET 又は CSF 中の p-tau181 に基づき鑑別した結果が AD であり、12ヵ月後の最終診断の結果と一致した。
FP（偽陽性）	FDG-PET 又は CSF 中の p-tau181 に基づき鑑別した結果が AD であり、12ヵ月後の最終診断の結果と一致しなかった。
TN（真陰性）	FDG-PET 又は CSF 中の p-tau181 に基づき鑑別した結果が FTLD であり、12ヵ月後の最終診断の結果と一致した。
FN（偽陰性）	FDG-PET 又は CSF 中の p-tau181 に基づき鑑別した結果が FTLD であり、12ヵ月後の最終診断の結果と一致しなかった。

尚、中央画像評価委員は中立性を担保するため、実施施設以外から3名選出し、各評価者が独立して評価を行った後、3名の評価が全員一致しない場合は、2名が一致した評価を最終評価とする。この判定方式は医薬品医療機器総合機構(PMDA)も了承している。

・ 主要評価項目

登録時のFDG-PETとCSF中のp-tau181の感度の差

・ 副次評価項目

(1)FDG-PET と CSF 中の p-tau181 の正診率の差

(2)CSF バイオマーカー（tau、AB42）を考慮した0ヵ月目の臨床診断とFDG-PETによる診断能を比較検討する。

(3)FDG-PET、CSFバイオマーカー、MRI、神経心理検査について群間解析その他を評価する。

【安全性の評価】

FDG-PET検査実施日（第0日）から第7日までに発現した有害事象を調査する。

【統計手法】

・ 主要評価項目の評価方法

中央判定によるFDG-PET検査及びCSF中のp-tau181の診断結果と最終診断結果との一致性をTP、FP、TN、FNの4カテゴリーで分類し両検査における感度に差があるかどうかをマクネマー検定により評価する。

・安全性評価項目

有害事象の頻度の集計を行い、その発生割合を推定する。

有害事象の観察期間の設定根拠：

FDG は単回投与の放射性診断薬であり、その物理的半減期から投与後 1 日程度で検出されないレベルにまで減衰する。また、臨床では多数の使用実績があり、遅発性の副作用の発生などは報告されていない。このことから、観察期間を 7 日目までとした。

**【別添4】「FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」の
 予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療申請承認日より2年間

（登録期間 先進医療申請承認日より1年間、追跡期間 最終登録より1年間）

予定症例数：190 症例（AD150 症例、FTLD40 例）

既に他の先行臨床試験等で実績のある症例数：143 症例（H23. 9. 1～H24. 11. 30）

①有効性が認められた事例

区分	病名	通院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	アルツハイマー 病	(自)H24 年 2 月 1 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見でアルツハイマー病 の診断の確実になった。
年齢 70 歳 性別 男・ 女				
整理番号 2	アルツハイマー 病	(自)H23 年 12 月 21 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見でアルツハイマー病 の診断の確実になった。
年齢 69 歳 性別 男・ 女				
整理番号 3	アルツハイマー 病	(自)H23 年 2 月 15 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見でアルツハイマー病 の診断の確実になった。
年齢 81 歳 性別 男・ 女				

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	軽度認知 障害	(自)H23 年 12 月 15 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見で異常を認め ず、診断的な付加可情報が乏 しかった。
年齢 78 歳 性別 男・ 女				
整理番号 2	アルツハイマー 病	(自)H23 年 8 月 18 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見に診断的な付 加可情報が乏しかった。
年齢 81 歳 性別 男・ 女				
整理番号 3		(自)		
年齢 歳		年 月 日		
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：

FDG-PET で AD と FTLD の鑑別する場合の感度は 96.8% で、その 95% 信頼区間は 90.6% ~ 100% である。また、特異度は 71.4% で、その 95% 信頼区間は 47.8% ~ 95.1% である。一方、p-tau の感度 67.9% で、その 95% 信頼区間は 55.6% ~ 80.1% である。また、特異度は 73.1% で、その 95% 信頼区間は 61.0% ~ 85.1% である。上記を踏まえて、「FDG-PET の感度：90%、特異度：70%、p-tau の感度：75%、特異度：70%」とし、 α （第 1 種の過誤）を 0.05、 β （第 2 種の過誤）を 0.2 とすると主要評価項目である感度の評価のために必要な AD の症例数は 97 例となる。脱落を 20% 程度とすると、必要な症例数は約 125 症例となる。

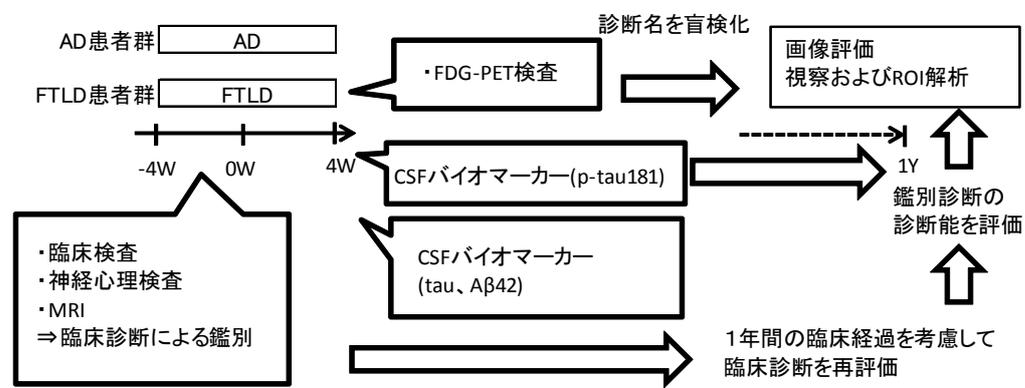
また、FDG-PET 及び p-tau の感度と特異度及び AD と FTLD の有病率の構成比を 80% : 20% とし、算出した正診率に基づき、必要症例数を算定すると、副次評価項目である正診率を評価するのに必要な症例数は 170 例となり、必要な症例の内訳としては、AD 136 例、FTLD 34 例となる。主要評価項目である感度に加え、副次評価項目である正診率の評価を行うことも可能である症例数としてそれぞれ 10% 程度の脱落を見込んで、AD の症例数を 150 例、FTLD の症例数を 40 例と設定した。

尚、AD と FTLD の有病率の設定は、参考文献¹⁰⁾によると、FTLD の有病率が、65 歳以上の場合 AD の 17% 程度であり、65 歳以下の場合 AD の 56% であった。本試験では年齢を 55 歳以上から 84 歳以下にしているため、年齢構成を考慮して FTLD を AD の 25% と仮定し、構成比 AD:FTLD を 80% : 20% とした。

【別添5】「FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」の
治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

臨床検査、神経心理検査、MRI 検査により AD、FTLD、AD/FTLD 以外の何れに該当する認知症であるか臨床診断により鑑別する。同意を取得し、適格基準を満たした AD、FTLD の被験者に対し、4 週間以内に FDG-PET 検査、CSF 検査を行う。12 ヶ月後に神経心理検査、MRI 検査結果より再評価する。登録時の FDG-PET について、臨床診断、FDG-PET 以外の検査結果、臨床経過を全て盲検化した上で、視察による画像評価、定量的関心領域 (ROI) 解析を行う。その結果と、1 年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断を基準診断として、FDG-PET 検査の診断能を評価する。尚抗血小板薬は、試験参加中に導入や、用量の変更は可能だが、腰椎穿刺施行の前に中止を考慮することとする。



【整理番号 063】

「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」

に対する藤原構成員の指摘事項

1) 先進医療実施届出書 p 17 「12. 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」において、申請準備中とされている「医療技術実用化総合研究事業」については既に結果出ていると思いますが、採択されたのでしょうか？ 採択されていなかった場合、日本メジフィジクス社からの1千万円と長寿医療研究開発費で当該多施設共同臨床試験（全国7施設）をICH-GCP対応で実施可能なのでしょうか？ 臨床試験運営費用の収入と支出のプランを回答下さい。

2) 平成25年12月12日 第12回先進医療技術審査部会 資料1-5 先進医療B 実施計画等評価表（番号B021）の総合評価にある、「モニタリング、データ管理・解析・監査などの業務の委託先を選定する」との申請者は回答しておられますが、現状はどうなっていますでしょうか？ 委託先のCRO名をご回答下さい。

3) 平成25年9月6日付のPMDA医薬品戦略相談の記録 p 5にある、申請者が作成した「GCP省令要求事項への対応可否の一覧」を先進医療会議構成員へ示すとともに、PMDAからの指摘「ICH-GCPに則り本研究を実施するのであれば、倫理委員会により対応を予定している医療機関のみでなく、施設IRB（構成員注 ここでIRBは治験審査委員会のことを指している）により対応を予定している機関についても、ICH-GCPへの準拠状況に問題がないか再確認する必要がある。」とあり、当該確認状況を先進医療会議にご報告下さい。さらに前述の文章に引き続き「ICH-GCP準拠状況に関して判断に迷う点や対応困難な点があれば、具多的に状況・理由等を整理した上で、別途薬事戦略相談の事前面談等にて相談してほしい。」とPMDAは述べているが、その現状（把握されている問題点も含め）も教えて下さい。

4) 技術審査部会に提出されていた先進医療実施届出書 p 7 2-2. 「海外での承認に関する情報」の米国での薬事承認の状況の記載にある、米国CMSの保険償還に関する情報は、正確さを欠いているので、再調査下さい。

すなわち判断文書（National Coverage Determination (NCD)）

（[http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=288&ncdver=3&NCAId=64&NcaName=Positron+Emission+Tomography+\(FDG\)+for+Alzheimer%2527s+Disease%2FDementia&IsPopup=y&bc=AAAAAAACAAAA%3D%3D&](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=288&ncdver=3&NCAId=64&NcaName=Positron+Emission+Tomography+(FDG)+for+Alzheimer%2527s+Disease%2FDementia&IsPopup=y&bc=AAAAAAACAAAA%3D%3D&)）を読むと、FDG-PETによりアルツハイマー病とFTDとの鑑別診断が保険償還（研究的要素以外の部分のみ）されるのは日本の先進医療Bと同様の制度であるCoverage with Evidence Development (CED)という制度下で行っている1つの臨床試験（Metabolic Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MC I - I D)；臨床試験登録番号NCT00329706）に参加している6つの医療機関でのみではないでしょうか？

（<http://www.cms.gov/Medicare/Medicare-General-Information/MedicareApprovedFacilitie/PET-for-Dementia-Trials.html>）

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 北村 惣一郎

技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療の名称	全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療
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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input 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; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 当該臨床試験の結果による </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： (1) N=150 を3年間でリクルートし、発症率30%以下を示すことを目標にしている。2剤併用の過去の報告では、19%であるから3剤の場合で30%以下でよいのか。有効性をみるにはN=150でも無効の場合はN<100でも結果がわかるのでないか。中間解析による続行可否判定も行ってもらいたい。 (2) 不確実性の高いヒストリカルコントロールが気になります。旧2剤と新3剤のランダムも可能でないのか？

「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療（整理番号 B015）」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

九州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：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療
適応症：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症の発生抑制
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>全身性エリテマトーデスの患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症の発生率は25.0～44.4%と高頻度であることが報告されているが、本症に対して臨床的に明確な有効性が証明された発生抑制治療法は世界的にも報告されておらず、標準的抑制治療法は未だ存在しない。近年、動物を用いた基礎実験において、ステロイド投与に続発する骨壊死に対して、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルによる単独での発生抑制効果が報告されており、また作用の異なる薬剤を併用することによる単剤よりも優れた骨壊死発生抑制効果を示すことが確認されている。そこで本先進医療では、全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療開始時に、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルの3剤を併用することによって、続発する大腿骨頭壊死症の発生を抑制することを立案した。本先進医療によって、発生抑制治療薬3剤併用による世界初のステロイド性大腿骨頭壊死症の発生抑制治療法開発が期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>全身性エリテマトーデス患者を対象に、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミンE（トコフェロール酢酸エステル）の3剤を3ヶ月間併用投与することによる大腿骨頭壊死の発生抑制効果を検討する多施設共同単群介入試験である。主要評価項目は治療開始6ヶ月後のMRIによる両股関節の大腿骨頭壊死症発生の有無である。予定組み込み症例は150例。ヒストリカルコントロールを比較対照とし、統計学的有意差をもって大腿骨頭壊</p>

死症発生率が低下した場合、本介入が有効であると判断する。

(効果)

全身性エリテマトーデス患者と診断され初回副腎皮質ホルモン治療を受ける患者において、続発する可能性のあるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生抑制治療効果

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は3,903,630円、先進医療に係る費用は49,000円である。先進医療に係る費用については、研究費から支給されるため患者負担は0円である。

申請医療機関	九州大学病院
協力医療機関	慶應義塾大学病院

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成25年9月12日(木) 16:30~18:00

(第9回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

九州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「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第9回先進医療技術審査部会資料1-5、1-6 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B015に対する第9回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成26年4月24日(木) 16:00~17:15

(第16回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

九州大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3) 第16回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙4) 先進医療B015に対する第16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

九州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9回先進医療技術審査部会	資料1-5
平成25年9月12日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B015)

評価委員 主担当：山本
副担当：柴田 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	全身性エリテマトーデス患者に対して、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミンE（トコフェロール酢酸エステル）の3剤を3ヶ月間併用投与し、続発する大腿骨頭壊死症発生の抑制を行う。

【実施体制の評価】 評価者：山本

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。）	
申請医療機関、協力医療機関ともに施設・医師の体制に問題はないと考える。	
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 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。）	
○評価前の指摘事項 1. ～ 4. について、適切な説明文書の訂正がなされていない。	
1. について	
内容全体の構成を変えなければ臨床試験や先進医療の分かりやすい説明にはならないところ、小手先の部分的な変更に止めているため全く改善されていない。先進医療について独立して説明することが却って意味不明になる原因であれば、全身性エリテマトーデスや大腿骨頭壊死症について説明した後で、「5. 臨床試験の目的」や「6. 臨床試験の方法」と一体化して説明する方法もある。	

2. について

訂正によって、ステロイド治療の量の変化がステロイド薬の使用量の増加を意味することは明らかになったが、ステロイド薬の使用量が大きく増えていないというのがどの時点での比較になるかについては却って意味不明になっている。その点が明らかになるようにした上、3か月経過後の発生が非常にまれであることについて述べているのであれば、それを明記する必要がある。

3. について

説明を求めているのは、何故血液を固まりにくくする薬剤と高脂血症を抑制する薬剤と抗酸化作用を有する薬剤を使用するかについての説明であり、依然として求める説明がなされていない。

4. について

単群介入試験についての説明が分かりやすいものに訂正されておらず、唐突に「偽薬を用いない試験」と言うことによって、却って分かりにくくなっている。

○患者相談の対応は整備されている。

(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。)

上記問題点が総て解決されれば適としてよい。

【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 checked="" 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。)

・本試験が、単一施設内の臨床試験ではなく多施設共同臨床試験として実施される

ものであり、かつ、データセンターが関与すること、中央モニタリング方式を採用していること等を踏まえると、臨床試験実施計画書を通して関係者が各々担う役割を読み取れないことは、単なる書類上の不備を通り越して、被験者保護、臨床試験の質・信頼性確保の両面から問題となり得る。加えて、このような問題が残ったまま臨床試験を実施していたとすると、(仮に本医療技術が真に臨床的意義を有するものであった場合に)本医療技術の臨床現場への導入を遅らせることになる。

このような問題が生じてしまうのは、臨床試験実施に係わる方法論の知識やノウハウが個々の研究者に蓄積しにくいものであるためにやむを得ない部分もある。また、申請後の照会・回答のやりとりは限られた時間内でのものであるため、回答に不明確な点が残ってしまったとも考えられる。しかしそれで被験者保護・科学性の担保、迅速な治療開発に問題が生じてしまつては元も子もなく、また、本来であればかかる事項は申請医療機関内で予め解決していただいくべきことでもある。

なお、本申請については、臨床研究を支援する部門が関与する計画になっている一方、照会・回答のやりとりは短期間での作業であったため、別途記す臨床試験実施計画書の改訂を最終的に固定する前に(申請後、既に改訂された部分も含め)、本臨床試験に関与する支援部門による再確認を求めたい。

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。)

- (1) 当初提出された文書では、臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関わる通知等で求められる安全性情報の報告規準・報告体制、独立モニタリング委員会(安全性評価委員会)について具体的な記載がなかったため、臨床試験実施計画書に追記を求めた。改訂案でも重篤な有害事象と有害事象との区別が不十分であるなど、不備が残っており、本臨床試験実施前に臨床試験実施計画書等の修正が必要である。
- (2) 独立モニタリング委員会(安全性評価委員会)の果たすべき役割が明確にされていなかったため追記を求めたが、「委員会は(略)複数の医学専門家、臨床薬理学者及び生物統計家等で構成」とされている規定が満たされていないように見受けられること、委員会の公開・非公開の範囲と自ら試験を実施する者が引き受ける委員会事務局業務との線引き等に不明瞭な点が残っており、本臨床試験実施前に臨床試験実施計画書等の修正が必要である。
- (3) 本試験では主たる解析対象集団が「試験終了例」と「投与完了例」(おおよそ、3ヶ月間服用完遂できた症例)のいずれであるのかが不明確であるため明記するよう求めたところ、「投与完了例」を主とする旨の回答がなされているが、これは、PMDAとの対面助言での議論を適切に踏まえていないように見受けられる(PMDAとの対面助言記録によると、薬剤投与期間等が不適合であると判断された被験者及び治療介入を完了できなかった被験者を解析対象集団から除外す

ることは適切でない」とされている)。現行の臨床試験実施計画書で定められた方針は、PMDAからの助言が適切に活用されていないものと懸念される。本臨床試験実施前に臨床試験実施計画書等の修正ないしは解析対象集団設定根拠の追記が必要である。

【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			予定試験期間	
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。）				
1) 有害事象に関する報告および審査体制を見直し、全ての参加医療機関において同様に実施でき、安全性情報が十分に収集、分析できるようにすること。 2) PMDAとの対面助言を踏まえ、解析計画について改訂すること。				
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。）				
研究デザインが単群試験であることもあり、安全性情報の収集・分析体制と解析対象集団を含めた解析計画は、本試験の有効性・安全性評価において重要な点と考える。上記について改訂した上で再度委員会で審議したい。				

先進医療審査の指摘事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013 年 8 月 29 日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 画像データの中央判定を行う中央判定委員会が、研究計画書の「24. 研究組織」に記載されていませんので、記載してください。

【回答】

中央判定委員会について、臨床試験計画書の該当箇所に記載致しました。

2. 対象となる患者群において、現在のところ大腿骨頭壊死症を効果的に発症抑制する治療が知られていないため、非治療群との比較対照試験が不可能ではない状況と推察します。しかし、今回単群介入試験として過去の報告による発生率との比較を行う試験デザインを選択された根拠が研究計画書内に明確に記載されていません。今回の試験デザイン選択の理由について、本試験終了後の開発ロードマップも踏まえて説明して頂くとともに、研究計画書にもその旨の記載をしてください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。

本試験のデザインは、PMDAにもご相談・了解を頂きました上で、まずPOC studyとして単群介入試験で行うことと致しました。その理由・根拠につきまして、臨床試験計画書に記載させて頂きました。

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：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン
治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013年8月27日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 「臨床試験について」の項目において、先進医療の定義を1)～3)に分けて行っていますが、1)と2)は分かりにくく、3)は先進医療の定義でなく本臨床試験の方法と期間の説明になっているので、本文と用語の定義を整理し直して、この項目全体の構成を分かりやすいものに変更して下さい。

【回答】

先進医療の定義、意義について加筆修正し、「方法及び期間」を別項目に致しました。

2. 「3. 予防する病気（大腿骨頭壊死症）について」の項目末文は、ステロイド治療を開始した後3か月を経過しても発生しない場合はその後の発生も非常に稀であることを説明しようとしていると思われませんが、そのように読み取りにくくなっていますので、読みやすい形に訂正して下さい。

【回答】

記載方法を分かりやすく修正致しました。

3. 「4. 臨床試験の背景、意義」の項目乃至は適宜の項目の中で、抗血小板薬、高脂血症治療剤及びビタミンEを骨壊死発生予防薬として用いる理由を分かりやすく説明して下さい。

【回答】

今回の抑制薬を用いる理由について加筆修正致しました。

4. 「6. 臨床試験の方法」の項目中(2)の、「単群介入試験」を的確に分かりやすく説明して下さい。(7)の具体的な検査スケジュールにある「SLEDAI」を説明して下さい。

【回答】

「単群介入試験」について、簡潔に説明いたしました。
また、「SLEDAI」についても説明を加えました。

5. 「9. 費用について」の項目中、患者自己負担分の出処を「助成金など」と記載せず、厚生労働省の研究に対する助成金以外にもある場合はその総てを明記し、助成金のみ場合は「など」を削除して下さい。

【回答】

患者自己負担分は厚労省の研究助成金のみで支払うため、「など」を削除致しました。

6. 「16. 利益相反について」の項目中薬剤の製造販売会社名③について、製造業者と販売業者を分けて書いて下さい。また、エーザイ株式会社から本臨床試験については研究助成金等の寄附を受けていないことを付記して下さい。

【回答】

製造販売会社名③につきまして、製造業者と販売業者を分けて記載いたしました（サンノーバは製造と販売共に行っております）。また、エーザイ株式会社から本臨床試験については研究助成金等の寄附を受けていないことを明記致しました。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員1）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013年8月23日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 臨床試験実施計画書 [「臨床試験計画書」(第 2.1 版、2013/7/29)] p16:「予防薬投与(3剤併用療法)群に割り付けられた患者5名について、治療開始から3ヶ月までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、研究事務局、データセンター、および共同研究施設とは別に設置する独立モニタリング委員会(安全性評価委員会)の審査・承認を受ける」とされている。一方、同 p12 には「試験終了時にデータセンターより、登録患者用の症例報告書(略)および画像データ用 CD-ROM が送付される」とある。そのため、現規定では「治療開始から3ヶ月までの安全性情報を安全性情報レポート」をまとめうるのは、5例目登録の6ヶ月経過後になる(投与が中止された症例でも6ヶ月後のMRIが必須であり[実施計画書 p19]、CRF提出前にこの結果の記入が必要になる手順と見受けられる)。また、安全性上の問題が生じた場合、それを別途報告する手立てが臨床試験計画書内には記されていない。
- ① 臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関わる通知等で求められる安全性情報の報告規準・報告体制について臨床試験実施計画書に追記すること。
 - ② CRF提出手順に関して現行の規定のままで意図する形として初期の5例に対する対応が可能となっているのか否か、確認すること(必要に応じて「症例登録及び症例報告書・画像データ提出・中止報告についての手順」(第2.0版、2013/5/22)他、関連書類をあわせて改訂すること)。
 - ③ 現規定は研究者側の紛失を避けられるというメリットがある一方、以下のデメリットがある。
 - ・前述の通り、5例目まで安全性評価に(本来必要でないはずの)時間を要す
 - ・6ヶ月にわたって発生する検査値のデータ、診察の記録等を、遡及してCRFに記載する必要が生じるため、正確性の担保が難しくなり、仮に検査漏れが生じたときにそれに気がつくまでに時間を要する

- ・中央モニタリング方式を採用している本試験の場合、ある研究者が手順や CRF への記載事項を誤解していた場合等それが解消できるのが CRF 提出後になること、また、ある研究者の CRF 記載内容に基づき判明した問題点（単に CRF の形式上の問題点に留まらず、被験者に生じた安全性上の問題、臨床試験実施計画で定められたプロトコール治療や検査方法の規定上の問題等）を全研究者にフィードバックするタイミングが遅れること

CRF 回収方法、データ管理方法を見直す余地がないか、検討すること。
現規定のままとする場合、デメリットを回避する方法について説明すること。

- ④ 独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）のメンバー、責務について臨床試験実施計画書に記すこと。

本試験はランダム化試験ではなく、登録された被験者は単一のプロトコール治療を受けることになるので「予防薬投与（3 剤併用療法）群に割り付けられた患者 5 名」は記載ミスではないか。改訂すること。

【回答】

- ① について)

安全性情報の報告規準・報告体制について臨床試験実施計画書に追記致しました。

- ② について)

御指摘の通り現行の規定のままでは、初期の 5 例に対する対応に時間を要する状況です。CRF に関する手順を改訂し、関連書類の該当箇所を修正いたしました。

- ③ について)

御指摘頂きました現規定のデメリットを改訂致しました。加えて、全ての関連文書の該当箇所を加筆修正致しました。

- ④ について)

独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）のメンバー、責務について臨床試験実施計画書に加筆致しました。

「予防薬投与（3 剤併用療法）群に割り付けられた患者 5 名」を「予防薬投与を受けた患者 5 名」に変更し、関連書類の該当箇所に加筆修正致しました。

2. 主たる解析方法の欄に、解析対象集団（臨床試験実施計画書p26 12. 1）①で定められている「試験終了例」が主たる解析集団か？）、有意水準を明確にするよう追記する必要がある。また、ロードマップの記載との整合性が取れるよう本試験の目的並びに結果の解釈について追記することを検討されたい（ロードマップからは、本試験は検証試験ではなく、次相の第Ⅲ相に進むか否かの判断を行うこと、あるいは第Ⅲ相の計画に必要な情報を得ることが主たる目的であるとも読みとれる。その場合は、単純に仮説が検証できるか否かのみで結論が導かれるわけではないであろうと拝察する。もしそうであれば、どのように本試験結果を解釈するのか、その方針を明確にしておく必要がある）。

【回答】

主たる解析集団は「投与完了例」です。

PMDAにて頂きました対面助言におきまして、

「途中で投与を中止した試験終了例も解析対象としないと、バイアスがかかるのではないか」

との指摘がありましたため、「試験終了例」の解析も行うことと致しました。また、有意水準について明記し、ロードマップの記載との整合性がとれるよう、本試験の目的並びに結果の解釈について、臨床試験実施計画書の該当箇所に追記致しました。

3. 臨床試験実施計画書 p17：「予防試験薬の投与が望ましいと考えられる症例には、薬事法上の適応がある場合に（略）投与を継続することができる。その場合は、実際の投与期間について症例報告書に記載する。」との点について。

- ①ここでいう予防試験薬は適応外使用であるので、「薬事法上の適応がある場合」という条件が何を指すのか不明確である。記載を修正されたい。
- ②そもそも、試験治療の有効性や安全性を確認するために本試験を実施している段階にあって、投与完了後に「予防試験薬の投与が望ましいと考えられる症例」としてどのような状況を想定しているのか明らかにされたい。もしもプロトコル治療の用法・用量設定根拠が曖昧なためにこのような規定にしているのであれば、複数用法・用量にランダム化する等というデザインを採用するという方針もありえると考えるが如何か。

【回答】

①、②に関して)

「薬事法上の適応がある場合」とは、試験投与完了後に、原疾患およびステロ

イド治療により発生した、「虚血性脳血管障害後の再発抑制（プラビックスの適応症）、高コレステロール血症（リバロの適応症）、ビタミンE 欠乏症・末梢循環障害および過酸化脂質の増加防止（ユベラの適応症）等、各薬剤における本来の適応を認めた場合」という意図で記載しておりました。分かりにくい記載で大変申し訳ございませんでした。関連書類の該当箇所に加筆修正致しました。

4. 臨床試験実施計画書 p32 にデータの保管期間が定められているが、これを定めるのであれば期間の起点を明らかにする必要がある（患者さん用の説明書も必要に応じて改訂すること）。

【回答】

Web登録システムに患者を登録した時点から10年間と定義致します。その旨、関連書類の該当箇所に加筆致しました。

5. 検査スケジュール等が把握しづらいため、例えば患者さん向けの説明文書 p9の表のようなものを、臨床試験実施計画書にも含める方が良い（単施設で少数の医師のみで行う臨床試験であればまだしも、多施設共同臨床試験でありかつ医師以外の関係者の支援を前提とした試験の場合、臨床試験実施計画書の記載が不明瞭であると、各施設の担当医への問い合わせや各施設から研究代表者への問い合わせ等が増える、測定しなければならない情報・記録しなければならない情報の取りこぼしが増える、など限られたリソースの中で一定の質を担保した臨床試験を行うことが著しく困難となる）。

【回答】

患者さん向けの説明文書同様、検査スケジュール表を臨床試験実施計画書の該当箇所に追記致しました。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員2）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013 年 9 月 3 日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 事前の照会にて、臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関わる通知等で求められる安全性情報の報告規準・報告体制、および具体的な記載が無かった独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）について臨床試験実施計画書に追記を求めたが、改訂案では報告規準が明示されていない・報告体制について具体的な記載がなされていない、独立モニタリング委員会がどのような手順で行動を起こすのか、等、問題が解消されていない。主な問題点を記すので、具体的な記載を行うこと。

(1) 報告が必要となる規準が明示されていない。

臨床試験実施計画書の改訂案では、重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合に、研究責任者は直ちに病院長に通知する旨記されている。一方、臨床試験実施計画書改訂案では、各医療機関から研究責任者に対する報告範囲が「有害事象」となっており、CRFに記載して報告すべきものとの線引きがされていない。もしこれを文脈上、重篤な有害事象及び不具合と読むべきであるのならば、有害事象報告様式で有害事象の分類が「死亡」と「予期されない有害事象」となっていることと整合性がとれない（これでは予期される重篤な有害事象や不具合はこの様式による報告対象とならないとも解釈し得る）。

なお、報告様式やCRFを見なければ報告すべき事象か否かの線引きができないような規定のしかたは実務上の混乱を招くため、臨床試験実施計画書本体に明示することが重要である。

(2) 報告体制について、先進医療に関わる通知で求められる報告に関する記載がなされていない。また、臨床研究に関する倫理指針で求められている事項についても、本試験が単施設の臨床試験ではなく、多施設の臨床試験であることによって生じる問題（医療機関の長が複数存在すること）について、どのように対応するのかが明確にされていない。

(3) 独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）の果たすべき役割が明確

にされていない。

まず、この人選で独立であるのか否かは議論になり得る。仮に研究に直接関与していないことを持って独立であると見なすのであれば、「臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価又は計画の変更について審議する」との責務をどのようにして果たすのかが不明確になる。これらの責務を果たすための情報をどのように入手するかが特定されていないためである。現在の臨床試験実施計画書改訂案によると、この独立モニタリング委員会に提供される情報は、①試験薬投与（3剤併用療法）を受けた患者5名に関する安全性情報レポート、及び、②有害事象報告書によって研究事務局に報告されたもの、の2点であると解釈するが、もしそうであるならば、責務の項は、これらによって判断を下す旨の記載となるはずである。

以下、一般論として付記する。臨床試験実施計画書は研究代表者の備忘録ではなく、ローカルユーザー（各施設の医師・CRC等）、セントラルユーザー（データセンター・独立モニタリング委員会等）、試験に直接関与しない者（各施設の研究倫理審査委員会等）といった、異なる役割を担う者が読む文書である。倫理性・科学性を担保しつつ限られたリソースの中で効率的に治療開発を進めるためには、試験に関与する者がそれぞれの役割を臨床試験実施計画書から具体的に読み取れるよう作成することが必要である。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございました。

- 1) 報告が必要となる規準（内容）について、該当箇所に明記致しました。
- 2) 報告体制について、1) 試験実施施設および共同臨床研究機関、2) 地方厚生（支）局長および厚生労働大臣への報告、に分け、先進医療に関わる通知に則り、加筆修正致しました。また、施設間での連絡体制につきましても加筆を致しました。
- 3) 独立モニタリング委員会の果たすべき役割について、加筆修正致しました。

2. 本試験では主たる解析対象集団が「試験終了例」と「投与完了例」のいずれであるのかが不明確である。事前照会に対する回答では「投与完了例」を主とする旨の回答がなされているが、（事前照会において追記が必要であるとの指摘をしたにもかかわらず）臨床試験実施計画書改訂案には追記がされていない。

まず、主たる解析対象集団をいずれにするのかは、臨床試験実施計画書上に追記すべきである。

次に、本試験が「第三相試験（無作為化プラセボ対象二重盲検比較試験）の計画に必要な情報を得ることを主たる目的」とするのであれば、試験終了例ではなく、投与完了例を主たる解析対象集団にする理由を明示する必要がある（治療開始時には判断できない「投与完了するか否か」という情報で解析対象集団を規定して得られた情報（投与完了例の情報）が、第Ⅲ相試験の計画に必要な理由が明確でないため）。なお、この点については PMDA との対面助言においても議論されており、PMDA からの助言が適切に活用されていないものと懸念される。念のために申し添えるが、対面助言記録での「試験を終了した者」と臨床試験実施計画書上の「試験終了例」の定義は（表現は似ているが）異なっている。

【回答】

主たる解析集団を「投与完了例」とすることを、臨床試験実施計画書に明記致しました。また、第三相試験の計画に必要な情報を得るために、「投与完了例」における情報が必要な理由についても、追記致しました。

本試験内容は、PMDA からの対面助言の際に頂きました助言を確実に反映させて頂いております。また、ご指摘のように対面助言記録の際の用語の定義が異なっておりますが（当時の PMDA：「試験を終了した者」は現在の「投与完了例」に該当致します）、それを反映させた内容にしております。

先進医療B015に対する第9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：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2014年2月27日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 同意説明文書において依然、患者さんにとって難解な表現が見受けられる。これまでの指摘事項を参考に、以下の用語について、平易な説明に改訂すること。
- ・先進医療
 - ・大腿骨頭壊死
 - ・単群介入試験

【回答】

上記3つの用語について、それぞれ平易な説明に改訂致しました。その旨、同意説明文書に追記修正致しました。

2. 複数ある抗血小板薬、スタチン製剤が臨床現場で使用されている。
- a) 先進医療実施届出書に、なぜ上記のうち、(他の薬剤ではなく)クロピドグレルやピタバスタチンを選択したかについて追記すること
 - b) 同意説明文書に、なぜ、血液を固まりにくくする薬、高脂血症を改善する薬剤および抗酸化作用を有する薬剤を使用するかについての説明を追記すること

【回答】

- a) (他の薬剤ではなく)クロピドグレルやピタバスタチンを選択した理由について、先進医療実施届出書(P13)に以下のように追記致しました。

「さらに抗血小板薬のアスピリンにおいて、本症の発生抑制を示す報告はなく、動物実験において抑制効果が認められたクロピドグレルが、過凝固状態の抑制に有用であると考えられる。ピタバスタチンは動物実験において有効性が示された唯一のスタチン製剤であり、内皮機能改善効果に優れ、さらにCYP3A4を介さずに代謝されるため薬剤相互作用が少ないという特徴を有する。」

- b) なぜ、血液を固まりにくくする薬、高脂血症を改善する薬剤および抗酸化作用を有する薬剤を使用するかについて、同意説明文書（P5）に以下のように追記修正致しました。

「最近の動物モデルなどを用いた基礎的な研究により、

- 1) 血液を固まりにくくする薬剤
- 2) 高脂血症を改善する薬剤
- 3) 抗酸化作用を有する薬剤

の3つが骨壊死発生抑制に有効である可能性が報告されています。そのため、今回の臨床試験ではこれらの基礎的研究結果に基づいて、この3剤を治療薬として選択しました。」

3. 改訂された臨床試験実施計画書の記載において、重篤な有害事象と有害事象との区別が不十分であるなど、依然として不備が残存している。修正すること。

【回答】

「重篤な有害事象」と「有害事象」を、それぞれ以下のように明確に定義致しました。その旨、臨床試験実施計画書（P21～22）に追記修正致しました。

「9. 安全性情報の報告内容および報告体制

9.1 報告が必要となる重篤な有害事象の定義

- ・ 死に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの
- ・ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ・ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・ その他の重大な医学的事象

9.2 重篤な有害事象の報告体制

(1) 実施医療機関および協力医療機関への報告体制

- ・ 本試験に関連する重篤な有害事象が発生した場合、因果関係の有無に関わらず、実施担当医師は重篤な有害事象報告書を記入し、当該事象を知ってから24時間以内に研究事務局にFAXし、所属病院長に通知しなければならない。
- ・ 研究事務局は全ての実施医療機関および協力医療機関の実施責任医師重篤な有害事象発生について、直ちにe-mail等（有害事象について記載し

た word ファイルを添付する) で通達し、さらに Web 上にも掲示する。直ちに独立データモニタリング委員会 (効果・安全性評価委員会) に報告し、委員会の決定に基づき必要な措置を講じる。

・研究事務局は、必要に応じて実施医療機関・協力医療機関間での連絡を補佐する。」

「9.3 上記以外の有害事象について

有害事象とは、医薬品 (試験薬を含む) が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない或いは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。本試験でみられた有害事象のうち、本剤との因果関係を明らかに否定できない症例を副作用とし、有害事象発現率および副作用発現率を評価する。ただし、臨床検査値の異常については、以下の判定基準に基づき有害事象として報告する。

- 症状を伴う場合
- 追加検査が必要な場合、又は内科的・外科的治療が必要な場合
- 当該異常により試験の中止を判断した場合
- 臨床的に意味のある併用薬又はその他の治療を追加した場合
- 実施責任医師または実施担当医師が有害事象と判断した場合

有害事象については、症例報告書の有害事象発現状況欄に記載し、定められた時期 (各症例の試験薬投与開始 1、3、6 か月後) に研究事務局に提出する。」

4. 臨床試験実施計画書の記載において、独立モニタリング委員会 (安全性評価委員会) の果たすべき役割が明確にされていなかったため追記を求めたが、「委員会は (略) 複数の医学専門家、臨床薬理学者及び生物統計家等で構成」とされている規定が満たされていないように見受けられること、委員会の公開・非公開の範囲と自ら試験を実施する者が引き受ける委員会事務局業務との線引き等に不明瞭な点が残存している。修正すること。

【回答】

独立モニタリング委員会の委員に医学統計家および医学専門家を加えさせて頂きました。

また、独立モニタリング委員会事務局を設置し、研究事務局業務との線引きを明瞭に致しました。その旨、臨床試験計画書 (P40) に追記致しました。

5. 本試験では主たる解析対象集団が「試験終了例」と「投与完了例」（おおよそ、3ヶ月間服用完遂できた症例）のいずれであるのかが不明確であるため明記するよう求めたところ、「投与完了例」を主とする旨の回答がなされているが、PMDA との対面助言での議論を適切に踏まえていないように見受けられる（PMDA との対面助言記録によると、薬剤投与期間等が不適格であると判断された被験者及び治療介入を完了できなかった被験者を解析対象集団から除外することは適切でないとされている）。現在の記載では PMDA の助言を反映したものと読み取れないので、臨床試験実施計画書等の修正ないしは解析対象集団設定根拠を追記すること。

【回答】

PMDA の助言を反映させて頂き、「試験終了例」を主たる解析集団と致しました。その旨、臨床試験計画書（P32）および先進医療実施届出書（P20）に追記修正致しました。

6. 本申請では照会・回答のやりとりに別途指摘したような要改善点が残っている。臨床試験開始後に問題が生じることをできる限り回避できるよう、（申請後、既に改訂された部分も含め）改めて本臨床試験に関与する支援部門による確認を経て、臨床試験実施計画書の改訂を固定すること。

【回答】

支援部門による助言・確認を経て、照会・回答のやりとりを含めまして、臨床試験実施計画書を全面的に改訂致しました。主な改訂事項は以下の通りです。

① リバロ（ピタバスタチンカルシウム）の投与量を 4 mg（1 日 1 回 2 錠）から 2 mg（1 日 1 回 1 錠）に減量致しました。減量に伴い、被験者一人あたりの費用も変更となりました。

（臨床試験実施計画書「18. 患者負担について」P37）

② 臨床試験実施計画書「25. 研究組織」の詳細は、「研究組織一覧（別紙）」記載致しました。

（臨床試験実施計画書「25. 研究組織」P39）

③ 臨床試験実施計画書「7. 試験方法（具体的な検査スケジュール（表））」につきましては、検査スケジュール等、より詳細に記載致しました。

（臨床試験実施計画書「7. 試験方法」P17）

- ④ 被験者の選択基準、除外基準について、明快になるよう整理致しました。
(臨床試験実施計画書「1. 研究の概要」P5、「4. 対象」P10, 11)
- ⑤ 臨床検査項目「①抗核抗体、②抗2本鎖DNA抗体、③抗Sm抗体、④抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性のいずれか)」の測定時期を、試験薬開始前に変更致しました。
(臨床試験実施計画書「10. 経過観察および臨床検査」P27)
- ⑥ 臨床検査項目「クレアチニンクリアランスの測定」について、Cockcroft-Gault式に準じて測定するように致しました。
(臨床試験実施計画書「10. 経過観察および臨床検査」P27)
- ⑦ 臨床検査項目に「妊娠検査(閉経前の女性患者のみ)」を追加致しました。
(臨床試験実施計画書「10. 経過観察および臨床検査」P27)
- ⑧ 試験中止となった場合、「試験中止報告書」をデータセンターにFAXするよう変更致しました。
(臨床試験実施計画書「7. 試験方法」P16)
- ⑨ モニタリングの詳細については、データモニタリング手順書に記載することと致しました。
(臨床試験実施計画書「15. モニタリングについて」P34)
- ⑩ 独立データモニタリング委員会の詳細を、「独立データモニタリング委員会手順書」に記載致しました。
(臨床試験実施計画書「26. 独立データモニタリング委員会」P40)
- ⑪ 中央判定委員会の委員を試験実施関係者から独立したメンバーに変更致しました。また中央判定委員会事務局を設置し、研究事務局業務との線引きを明確に致しました。
(臨床試験実施計画書「27. 中央判定委員会」P42)
- ⑫ 中央判定委員会の詳細は、「中央判定委員会手順書」に記載致しました。
(臨床試験実施計画書「27. 中央判定委員会」P42)

- ⑬ データの保管について
登録時としていたものを、試験終了時点から 10 年間保存する、と変更致しました。
(臨床試験実施計画書「23. データの保管と二次利用について」P39)
- ⑭ 試験の中止について
「被験者の試験中止」に加え、「試験全体の中止」についても記載致しました。
(臨床試験実施計画書「8. 投与の完了・中止および試験の終了・中止」P19)
- ⑮ 被験者本人に「服薬日誌」を記載して頂き、服薬状況を確認できるように致しました。
(臨床試験実施計画書「8. 投与の完了・中止および試験の終了・中止」P19)
- ⑯ 服薬不遵守の定義について
服薬不遵守の定義が曖昧であったため、以下のように改訂致しました。
「1 日のうち朝・昼・夕それぞれを 1 回の内服（1 日合計 3 回の内服）とし、試験薬 3 剤のうち 1 剤でも内服忘れ等があった場合には 1 回の服薬不遵守とし、80%以上の服薬率を達成するために、30 日間に 19 回以上の服薬不遵守があった場合投与を中止する」、と致しました。また試験薬投与開始後 15 日間以内に 10 回以上の服薬不遵守を認めた症例は試験中止例と、定義致しました。
(臨床試験実施計画書「8. 投与の完了・中止および試験の終了・中止」P19)

上記①～⑯の改訂事項を、関連書類の該当箇所に反映致しました。

7. 同意取得向上のため、同意説明文書に諸外国に症例等があれば解り易く記述してはどうか

【回答】

全身性エリテマトーデスにおいて、大腿骨頭壊死症発生を抑制できる治療法は世界的にまだ全く確立されておられません。その旨、同意説明文書（P4）に追記させて頂きました。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員1）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生予防

日付：平成26年4月1日

所属：九州大学整形外科

氏名：山本卓明

1. 説明文書9項（13ページ本文9及び10行目）に、「この臨床試験が始まって最初に参加していただいた150人の方に対しては、この5万円の自己負担分を厚生労働省の研究に対する助成金から費用を支払います。」と記載されていますが、本臨床試験の参加予定者数は150人とされているため、全員が自己負担分無しになると考えられるところ、このような記載をした理由は何処にあるのでしょうか？150人を超えて参加する被検者がいるということでしょうか？

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。

「参加していただいた150人の方に対して自己負担が発生しない」と敢えて明記したのは、本臨床試験に関しては、予定された150人の被検者は皆様等しく自己負担が生じず、本臨床試験に参加することで、新たな経済的負担は生じないことを、文書でもご理解頂くために記載致しました。なお、150人を超えて参加する被検者は、本試験では想定しておりません。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員2）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生予防

日付：平成26年4月3日

所属：九州大学整形外科

氏名：山本卓明

1. 先進医療審査の指摘事項（田島構成員1）に対する回答を踏まえて、適切に修正すること。

【回答】

わかり難い記載をして、申し訳ございませんでした。

明確になるよう、説明書を改定させて頂きました。

第16回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成26年4月24日

先進医療 B 実施計画等 再評価表 (番号 B015)

評価委員 主担当：山本
副担当：柴田 副担当：田島 技術委員：一

先進医療の名称	全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生予防
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	全身性エリテマトーデス患者に対して、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミンE（トコフェロール酢酸エステル）の3剤を3ヶ月間併用投与し、続発する大腿骨頭壊死発生リスク減少をねらう治療法。

【実施体制の評価】 評価者：山本

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。） 申請医療機関、協力医療機関ともに施設・医師の体制に問題はないと考える。（前回と同様）		
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 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。） ・説明文書中、前回指摘した事項について所要の修正がなされたことにより、問題は解消されている。 ・補償については補償責任保険により対応することとなっている。 ・患者相談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：柴田

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 指摘した事項は適切に修正・変更された。 ・ 今般、申請医療機関の支援部門の助言・確認を得て臨床試験実施計画書の改訂がなされている。臨床試験開始前にこのように問題点が見いだされ事前の対応がなされるのは望ましいことで有り、仮に今後更なる変更が必要となるような状況になった場合にも同様に対応されることが重要と考える。 		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	150例		予定試験期間	承認日～平成28年3月31日
<p>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。） 特になし</p>				
<p>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。） 初回審議において指摘された事項は適切に修正・変更されている。</p>				

先進医療B015に対する第16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：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付：平成26年5月8日

所属：九州大学整形外科

氏名：山本卓明

1. 同意説明文書P5に以下の記載がある。

「複数の薬を併せて使用すると、骨壊死の抑制効果が高まるという報告があり、・・・」

もう少し具体的に記載すること。

【回答】

より具体的かつ明確になるよう、患者説明書を改定させて頂きました。

(P5. 3. 臨床試験の背景・意義 11行目から)

また、これまでの患者さんに対する臨床試験において、一つの薬あるいは複数の薬を併せて使用することにより、骨壊死発生の抑制効果が高まるという報告が複数あり*・・・

* 国内で行われた臨床研究の例として以下の報告があります。

全身性エリテマトーデスの患者さんにおいて、骨壊死発生の抑制薬を何も使用しなかった患者さんでは、29例中10例(34%)に大腿骨頭壊死が発生したのに対し、ワルファリン(血液を固まりにくくする薬剤)を服用した患者さんでは、31例中8例(26%)まで骨壊死発生が抑制されました。さらに、ワルファリンとスタチン(高脂血症を改善する薬剤)の2剤を合わせて服用すると、31例中6例(19%)まで骨壊死発生が抑制されています。このワルファリンの効き具合は個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液検査を行い、お薬の量を必要に応じて調節する必要があり、煩雑です。また、大腿骨頭壊死を抑制するにはワルファリンよりもプラビックスの方が優れる可能性があることからこのお薬を飲んで頂くこととしました**。

** 大腿骨頭壊死は動脈系阻血と考えられています。この動脈系阻血に対しては抗血小板薬であるプラビックスの方が静脈系に作用する抗凝固薬であるワルファリンよりも有効性が高いと考えられています。

なお、今回、血液が固まりにくくする薬剤として、上記のワルファリンではなく、プラビックスを採用した理由は以下です。

- ・骨壊死は、動脈性阻血と考えられており、抗血小板薬であるプラビックスの方が静脈系に作用するワルファリンよりも有効性が高いと考えられる。

- ・ワルファリンは、凝固線溶系のコントロールが比較的困難であり、場合によっては点滴でのコントロールが必要となること。

- ・プラビックスは内服での投与であり、外来通院の患者さんの負担になりにくい。

- ・基礎実験において、プラビックスの骨壊死発生抑制に対する有効性・安全性が実証されていること。

- ・抗血小板薬として、2005年9月時点で、欧米をはじめ世界106カ国で承認されており、米国、イギリス、ドイツなどで第一選択薬として位置付けられていること。

なお、上記理由のうち、代表的な2点について同意説明文に記載いたしました。

その他の理由につきましては、医学的・専門的内容が多いと考え、患者説明書には含めておりません。

本薬剤の選択に加え、全ての薬剤の選択に際しましては、今回の参加予定施設（計7施設）の全内科責任医師の同意を得て決定しております。また、試験開始時には本理由を全施設で再度共有し、患者さんから質問があった際には適切に対応致します。

SLE患者のステロイド性骨壊死発生抑制治療

全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死の発生を抑制する

実施責任医師:九州大学病院 整形外科 教授 岩本幸英

目的: 全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療開始時に、抑制薬剤を併用投与することで、続発するステロイド性大腿骨頭壊死症の発生を抑制する。

治療計画: 初回ステロイド治療開始と同時に抑制薬3剤を3か月間併用投与する。

- 抗血小板薬(クロピドグレル硫酸塩:プラビックス®)
- 高脂血症治療剤(ピタバスタチンカルシウム:リバロ®)
- ビタミンE(トコフェロール酢酸エステル:ユベラ®)

主要評価項目: 治療開始6ヶ月後の大腿骨頭壊死症の発生の有無(MRI)

副次評価項目: 治療の安全性
大腿骨頭壊死症発生の危険因子

予定試験期間: 3年間(承認時より)

予定症例数: 150例

参加募集施設: 埼玉医科大学総合医療センター
新潟大学医歯学総合病院
慶應義塾大学病院
佐賀大学医学部附属病院
産業医科大学病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
九州大学病院

大腿骨頭



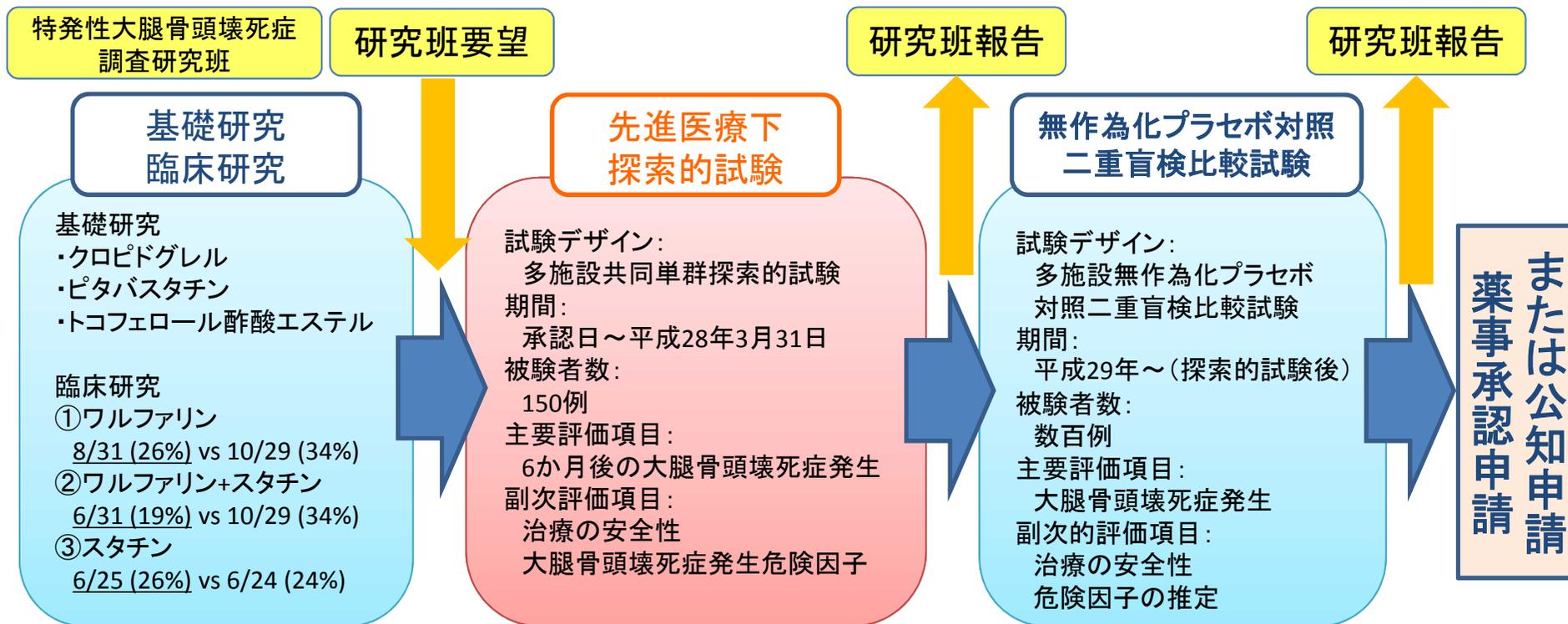
骨壊死発生例
(MRI)

薬事承認申請までのロードマップ

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

試験薬：クロピドグレル硫酸塩（プラビックス）
ピタバスタチンカルシウム（リバロ）
トコフェロール酢酸エステル（ユベラ）

適応疾患：全身性エリテマトーデス
 期待効能：副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制



申請医療機関：九州大学病院
 協力医療機関：埼玉医科大学総合医療センター
 新潟大学医歯学総合病院
 慶應義塾大学病院
 佐賀大学医学部付属病院
 産業医科大学病院
 順天堂大学医学部付属順天堂医院

薬事申請または公知申請に至らなければ
 新しい試験デザインでの先進医療下試験
 を検討

**【別添 1】「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」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：

全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

効能・効果：

効果は、全身性エリテマトーデスで初回副腎皮質ホルモン治療を受ける患者において、続発する可能性のあるステロイド性大腿骨頭壊死症に対する 3 剤併用（クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステル）による発生抑制効果である。

これまで、ステロイド治療に続発する大腿骨頭壊死症に対する標準的な発生抑制治療法は開発されていない。大腿骨頭壊死症とは、大腿骨頭が阻血性壊死に陥り、圧潰を来たすことで股関節機能が失われ、歩行困難となる難治性疾患である。大腿骨頭壊死症の明確な発生要因は未だ明らかではないが、副腎皮質ホルモン治療に続発して高頻度に発生することが報告されている（文献 10, 11）。全身性エリテマトーデス（以下 SLE）は、全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患であり、副腎皮質ホルモン剤の投与が必要不可欠である。SLE 患者では、他の自己免疫性疾患と比較しても特に副腎皮質ホルモン剤に続発する大腿骨頭壊死症の発生率が高く、初回副腎皮質ホルモン治療後 25.0~44.4% の患者に大腿骨頭壊死症が発生すると報告されており（文献 1-4）、SLE 患者の診療において本症の発生抑制治療を達成することは解決すべき喫緊の課題である。しかし、本症に対して臨床的に明確な有効性が証明された抑制治療法は世界的にも報告されておらず、標準的発生抑制治療法と呼べるものが未だ存在しないのが現状である。

近年、動物を用いた基礎実験において、ステロイド投与に続発する骨壊死に対して、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルによる単独での発生抑制効果が報告されている（文献 5-8）。その機序としては、ステロイド投与により誘発される過凝固状態、脂質代謝異常、酸化ストレスをそれぞれの薬剤が抑制したと考えられている。また同動物モデルにおいて、作用の異なる薬剤 2 剤を併用することによって単剤よりも優れた骨壊死発生抑制効果が認められることが確認されている（文献 9）。これは、ステロイドにより引き起こされる病態は単一ではなく、数多くの病態が複雑に関与しており、単剤に比べ 2 剤併用の方が、より多くの異常病態の制御が可能になったためと考えられる。一方、ヒトに対する臨床試験においては、アトルバスタチンカルシウム単剤、ワルファリンカリウム単剤、ワルファリンカリウムとスタチン製剤（アトルバスタチンカルシウムもしくはシンバスタチン）の 2 剤併用による大腿骨頭壊死症の発生抑制効果が検証され、単剤投与による試験では、残念ながら有意差が得られるまでは至らなかった（文献 1, 3）。しかしながら、2 剤を併用した長澤らの報告によると、これらの発生抑制薬投与をおこなわなかった 29 患者の大腿骨頭壊死症は 10 患

者（34%）であったのに対して、ワルファリンとスタチンの2剤を併用した31患者では6例（19%）の発生率であり、発生抑制効果が発揮されている傾向は認められたものの（対コントロール群比：P=0.18）、有意な差を示すには至っておらず、ワルファリン単独の効果は限定的であった（文献2）。さらに抗血小板薬のアスピリンにおいて、本症の発生抑制を示す報告はなく、動物実験において抑制効果が認められたクロピドグレルが、過凝固状態の抑制に有用であると考えられる。ピタバスタチンは動物実験において有効性が示された唯一のスタチン製剤であり、内皮機能改善効果に優れ、さらにCYP3A4を介さずに代謝されるため薬剤相互作用が少ないという特徴を有する。

これらの基礎的、臨床的研究を背景に、本先進医療においては、SLE患者における初回副腎皮質ホルモン治療開始時に、動物モデルにおいて骨壊死発生抑制効果が確認されているクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルを併用することによって、続発する大腿骨頭壊死症の発生を抑制する効果が期待されている。

**【別添2】「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に
続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」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

適格基準：

以下の項目に全て該当するものを対象とする。

- (1) アメリカリウマチ学会の診断基準に基づいて、SLE と診断されている。
下記項目のうち4項目以上を満たす場合、SLE と診断する。
 - ① 顔面紅斑
 - ② 円板状皮疹
 - ③ 光線過敏症
 - ④ 口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）
 - ⑤ 関節炎（2関節以上で非破壊性）
 - ⑥ 漿膜炎（胸膜炎あるいは心膜炎）
 - ⑦ 腎病変（0.5g/日以上持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）
 - ⑧ 神経学的病変（痙攣発作あるいは精神障害）
 - ⑨ 血液学的異常（溶血性貧血又は4,000/mm³以下の白血球減少又は1,500/mm³以下のリンパ球減少又は10万/mm³以下の血小板減少）
 - ⑩ 免疫学的異常（抗2本鎖DNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性又は抗リン脂質抗体陽性（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性）
 - ⑪ 抗核抗体陽性
- (2) SLE に対して、プレドニゾン換算0.5mg/kg/day以上の副腎皮質ホルモン治療を必要とする患者。
- (3) 試験薬投与開始時に入院が可能である患者。
- (4) 同意取得時の年齢が20歳以上である患者。
- (5) 本試験参加への被験者本人の同意が事前に文書で得られている患者。
- (6) 登録前14日以内の最新の検査値が、以下のすべてを満たす患者。
血小板数が70,000/ μ L以上
AST、ALTが100IU/L以下
クレアチンクリアランスが50ml/min以上

除外基準：

以下の項目で該当する場合は対象から除外する。

- (1) 副腎皮質ホルモンの全身投与歴がある患者。
- (2) 大腿骨頭壊死症の既往及び罹患している患者。
- (3) 活動性の出血性病変が認められる患者。
- (4) 活動性の感染症に罹患している患者。
- (5) 試験薬が投与禁忌である患者。

- (6) 試験薬に対する過敏症の既往歴がある患者。
- (7) 妊婦、授乳中または妊娠している可能性がある患者。
- (8) 以下の副腎皮質ホルモンもしくは試験薬の併用禁忌薬剤を使用している患者。
 - ① クロピドグレル硫酸塩以外の他の抗血小板薬
 - ② 抗凝固薬
 - ③ フィブラート系薬剤
 - ④ シクロスポリン
- (9) MRI 撮影が禁忌である患者
- (10) 実施責任医師または実施担当医師が本研究の対象として不相当と判断した患者

※本試験薬3剤全てもしくはいずれかを試験開始直前まで、または過去に内服していた患者であっても試験に参加することができる。またピタバスタチンの併用禁忌薬剤であるシクロスポリン以外の免疫抑制剤は併用可能とする。

※※本試験薬（ピタバスタチンカルシウム）以外のスタチン製剤を使用している患者は、試験薬投与開始前日までに内服を中止すれば、試験に参加することができる。

選定方法：

申請医療機関及び各協力医療機関において、適格基準を満たし除外基準にあてはまらない候補患者に対して、試験実施医師から対象患者に対し、別添説明文書に基づいて下記事項を事前に十分説明し、患者の自由意志による同意を別添同意文書で取得する。

1. 臨床試験について
2. あなたの病気（全身性エリテマトーデス）について
3. 抑制する病気（大腿骨頭壊死症）について
4. 臨床試験の背景、意義
5. 臨床試験の目的
6. 臨床試験の方法
7. この試験で予想される効果と、起こるかもしれない不利益について
8. その他の治療法について
9. 費用について
10. 健康被害が発生した場合について
11. 臨床試験への参加とその撤回について
12. 臨床試験を中止する場合について
13. 臨床試験に関する情報提供について
14. 個人情報の保護について
15. 研究事務局およびデータセンター
16. 利益相反について
17. 研究資金について
18. データの二次利用について
19. 特許権等について

20. 臨床試験を担当する医師及び連絡先

21. 共同研究施設

22. 倫理審査委員会

23. その他の特記事項

同意が得られた患者をデータセンターに患者登録した上で、本試験を開始する。

**【別添3】「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」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

1) Primary endpoint

治療開始6ヶ月後までの両股関節MRIにおける大腿骨頭壊死症の発生割合。

大腿骨頭壊死症発生の有無については、画像データによる中央判定結果を最終判定とする。

方法：中央判定委員による中央判定委員会で決定する。試験開始後、画像データが30症例分蓄積される毎に、委員会を開催する。判定委員は、研究事務局、データセンター以外に所属し、なおかつ試験担当医師ではない本症の画像診断に専門的な知識と経験を有する医師を研究事務局で任命する。判定委員は、試験担当医師が判定に用いたすべての画像データを用いて、大腿骨頭壊死症発生の有無の再判定を行う。なお、中央判定の結果をもって施設側で症例報告書記入データの変更を行わないこととする。

2) Secondary endpoint

①治療の安全性（有害事象および副作用発現率）

治療の安全性（有害事象）は、合併症などが出現して試験薬投与を中止した症例も含め、試験薬を1度でも投与した全症例について評価する（6か月時点でのMRI撮影の有無は問わない）。

方法：データセンターにおいて、送付された症例報告書を用いて有害事象を集積する。有害事象とは、医薬品（試験薬を含む）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない或いは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。本試験でみられた有害事象のうち、本剤との因果関係を明らかに否定できない症例を副作用とし、有害事象発現率および副作用発現率を評価する。

②大腿骨頭壊死症発生の危険因子の相関

大腿骨頭壊死症発生の危険因子を推定する。

方法：以下の危険因子を評価する。

- ・ 患者背景（喫煙歴、アルコール歴、飲酒期間、飲酒の頻度、1日平均飲酒量、ステロイドパルス治療の有無、副腎皮質ホルモン最大1日投与量、副腎皮質ホルモン平均1日投与量）

※副腎皮質ホルモンについては、投与開始から6ヶ月間までで評価する

- ・ 臨床所見（試験薬投与開始前、試験薬投与開始1か月後、3か月後、6か月後もしくは試験中止時のSELENA-SLEDAI SCOREの総点数および項目の有無）、
- ・ 臨床検査値（試験薬投与開始前、試験薬投与開始2週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後もしくは試験中止時の白血球数、ヘモグロビン量、血小板数、AST、

様式第3号 (つづき)

ALT、BUN、Cr、LDH、CK、CRP、総コレステロール、TG、C3、C4、CH50、Ca、P、PT-INR、APTT)

抗核抗体、抗2本鎖DNA抗体、抗Sm抗体、抗リン脂質抗体の有無（試験薬投与開始前に1回測定）

※大腿骨頭以外に発生した骨壊死については、症例報告書に記載し、データとして集積する。

**【別添4】「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)**

7-3. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：3年間

予定症例数：150例（登録症例として）

うち、既に実績のある症例数：なし

なお、本試験は以下1) -4) の流れで実施することとする。

1) 以下の2 医療機関で患者登録を開始する。

九州大学病院

慶応大学病院

2) 九州大学病院および慶応大学病院において、試験薬投与（3剤併用療法）を受けた患者5名に関する安全性情報レポート（治療開始から3か月まで）を独立データモニタリング委員会（効果・安全性評価委員会）に提出し、試験継続および実施施設追加について審査を受ける。この間、九州大学病院、慶応大学病院での患者登録は中断しない。

3) 独立データモニタリング委員会（効果・安全性評価委員会）の審査・承認後、九州大学病院、慶応大学病院以外の施設について、倫理審査委員会承認を取得後順次、追加協力医療機関として先進医療Bに係る申請手続きを行う。

4) 追加協力医療機関からの患者登録は、厚生労働大臣による告示をもって開始する。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

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

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

SLE 患者における初回副腎皮質ホルモン治療後のステロイド性大腿骨頭壊死症の発生率は 25.0-44.4%と報告されている (文献 1-4)。そこで少なくとも本試験における大腿骨頭壊死症発生率が 30%以上ではないことを検証することとし、過去の報告における 2 剤併用投与の発生率である 19% (文献 2) を期待発生率と仮定すると、危険率 0.05、検出力 0.8 における必要症例数は 94 例と算出される。一方大腿骨頭壊死症発生率を 25%、期待発生率 19%と仮定した場合、危険率 0.2、検出力 0.8 における必要症例数は 135 例と算出される。したがって途中脱落例が 10%程度認められると仮定し、150 例を目標症例数とする。

申請医療機関及び協力医療機関 6 施設において、適格基準を満たし除外基準にあてはまらず同意が得られる候補症例は、年間約 60 症例程度になると見込まれるため、予定試験期間を 3 年間と設定する。

【別添5】「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続く大腸骨頭壊死症発生抑制治療」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1. 入院加療の際に、試験担当医師は、対象患者又は試験について十分に説明した上で同意文書を取得する。
2. 各施設において試験担当医師は、対象患者が選択基準に適合し、除外基準に当てはまらないことを確認する。
3. 「SLE Study Web 登録システム」(<https://dc.med.kyushu-u.ac.jp/SLE/>) に患者を登録する。
4. 副腎皮質ホルモン治療（プレドニゾン換算 0.5mg/kg/day 以上）を開始する。
5. 同時あるいは開始直前にクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステル の 3 剤の投与を開始する。
 - ・ クロピドグレル硫酸塩は投与開始日に 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与する。
 - ・ ピタバスタチンカルシウム 2mg を 1 日 1 回経口投与する。
 - ・ トコフェロール酢酸エステル 100mg を 1 日 3 回経口投与する。投与期間は 3 ヶ月間とする。投与が中止された場合には、その旨症例報告書（CRF）に記入する。
6. 原則として試験薬投与開始前（投与開始前 28 日以内）に股関節 MRI を撮影し、大腸骨頭壊死症が認められないことを確認する。既に片側あるいは両側に大腸骨頭壊死症の所見が認められる症例は本試験の対象に該当しないため被験者として登録しない。
ただちに副腎皮質ホルモン治療の開始が必要な場合など、試験薬投与開始前の MRI 撮影が困難な場合は、問診、必要に応じ X 線撮影を行い、大腸骨頭壊死症の疑いがないことを確認のうえ、試験薬投与開始後 1 週間以内に MRI 撮影を行う。片側あるいは両側に大腸骨頭壊死症の所見が認められた場合は、その時点で試験を中止し、試験中止時の検査を行う。試験中止報告書に記入し、データセンターに FAX する。
7. 治療開始前および治療開始 2 週間後、1 か月後、2 か月後、3 か月後、6 か月後および試験中止時に採血を行い、9. 経過観察および臨床検査 4) 臨床検査項目に記載した項目について検査を行う。また治療開始前および治療開始 1 か月後、3 か月後、6 か月後および試験中止時には、9. 経過観察および臨床検査 1) 臨床所見評価として SELENA-SLEDAI SCORE を評価する。投与が中止された症例においても同様の評価を行う。上記項目について症例報告書（CRF）に記入し、治療開始 1、3、6 か月後あるいは試験中止時点でデータセンターに郵送する。

第 20 回 先進医療会議における指摘事項

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付：平成 26 年 7 月 22 日

所属：九州大学整形外科

氏名：山本卓明

1. 一定数を行った後に中間解析を行って、試験続行の可否を判定してもらいたい。

- ・ 中間解析の目的として、早期有効中止ではなく、早期無効中止を判断するためのものであることを明記すること

- ・ 早期無効中止を判断するための条件を定め、明記すること（そのまま被験者の登録を継続しても、最終的に有効であるとの結論を得ることが困難であると判断する条件を定めること）。

- ・ この条件の決め方にはいくつか方法があり得るため、試験設定に合うよう定めて構わない。例としては、「50 例の評価を行った時点で有効と判断される症例数が〇例未満であった場合には、最終的に有効と判断される確率が〇%以下となるため、無効中止と判断する」といった条件などが考えられる。

なお、あくまで有効性が期待できない試験治療に被験者が登録され続けることを避けるための中間解析を求めるものであり、その趣旨を踏まえた設定・条件とすること。

【回答】

貴重な御指摘ありがとうございます。

医学統計家の先生ともご相談させて頂き、「早期無効中止」を判断するため、50 症例の観察が終了した時点で中間解析を行い、試験続行の可否を独立データモニタリング委員会において評価することと致しました。その旨、関連書類に追記致しました。

具体的には、Pocock の方法で臨界値を特定した結果、中間解析時の必要例数は 48.87 と推定されました。整数制約と、また多少の余裕を考慮し、中間解析時の例数を 50 とさせて頂きました。患者 50 人中で大腿骨頭壊死の発生を抑制でき

た症例数が 37 例以下のとき、すなわち 13 例以上に大腿骨頭壊死が発生した場合には無効中止と判定致します。

2. 患者説明書 p. 5 「3. 臨床試験の背景・意義」に記載されている以下について、修正が必要ではないか。

* 国内で行われた臨床研究の例として以下の報告があります。

全身性エリテマトーデスの患者さんにおいて、骨壊死発生の抑制薬を何も使用しなかった患者さんでは、29 例中10 例（34%）に大腿骨頭壊死が発生したのに対し、ワルファリン（血液を固まりにくくする薬剤）を服用した患者さんでは、31 例中8 例（26%）まで骨壊死発生が抑制されました。さらに、ワルファリンとスタチン（高脂血症を改善する薬剤）の2 剤を合わせて服用すると、31 例中6 例（19%）まで骨壊死発生が抑制されています。このワルファリンの効き具合は個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液検査を行い、お薬の量を必要に応じて調節する必要があり、煩雑です。また、大腿骨頭壊死を抑制するにはワルファリンよりもプラビックスの方が優れる可能性があることからこのお薬を飲んで頂くこととしました**。

** 大腿骨頭壊死は動脈系阻血と考えられています。この動脈系阻血に対しては抗血小板薬であるプラビックスの方が静脈系に作用する抗凝固薬であるワルファリンよりも有効性が高いと考えられています。

ワルファリンを用いた臨床研究において、「抑制された」との書きぶりであるが、有意差がなかったのではないか。また、有意差が出なかったために、使用薬剤をワルファリンからプラビックスに変更したという理屈であるはずなのに、下線部の「煩雑」が理由で、ワルファリンからプラビックスに変更したように読み取れる文章となっている。患者さんにとってわかりやすい正確な文章となるよう改めること。

【回答】

御指摘ありがとうございます。

該当箇所を以下のように修正致しました。

全身性エリテマトーデスの患者さんにおいて、骨壊死発生の抑制薬を何も使用しなかった患者さんでは、29 例中 10 例（34%）に大腿骨頭壊死が発生したのに対し、ワルファリン（血液を固まりにくくする薬剤）を服用した患者さんでは、31 例中 8 例（26%）まで骨壊死発生が抑制される傾向にありました。さらに、ワルファリンとスタチン（高脂血症を改善する薬剤）の 2 剤を合わせて服用すると、31 例中 6 例（19%）まで骨壊死発生が抑制される傾向にありましたが、有意差は認めておりません。加えて、このワルファリンの効き具合は個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液検査を行い、お薬の量を必要に応じて調節する必要があり、煩雑です。そこで、大腿骨頭壊死を抑制するにはワルファリンよりもプラビックスの方が優れる可能性があること

からこのお薬を飲んで頂くこととしました。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 柴田 大朗 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 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="checkbox"/> 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、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 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="checkbox"/> 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-radius: 10px; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 本試験で実施可能性を確認した後に検証的試験が行われる予定となっており、その検証的試験結果をもって判断を下す必要がある </div> <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法（整理番号 B025）」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

近畿大学医学部附属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：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法

適応症：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌

内容：

（先進性）

治療成績が向上している胃癌の中でも、高度進行胃癌の予後は不良である。壁深達度別に胃癌の予後を検討すると、癌が漿膜に浸潤する(SE)と33.0%と低率である。SE胃癌の再発形式を検討すると腹膜再発が最も多く50.4%を占める。腹膜再発の原因は手術時に腹腔内に既に微小転移が生じていると考えられている。このようにSE胃癌の治療成績を向上させるためには、最多の再発形式である腹膜転移をtargetとした新しい治療modalityの開発が急務であると考えられる。

パクリタキセルの腹腔内投与法は、腹膜転移ならびに腹腔内遊離癌細胞に対して治療効果が高いことが予想される治療法である。Ishigamiらが胃癌の腹膜転移に対し、第Ⅰ相試験に引き続き行った第Ⅱ相試験では、1年全生存率78%であった。また有害事象も認容内で、治療関連死はみられなかった。Imanoらは腹腔内に投与したパクリタキセルと直接接触した腹腔内遊離癌細胞は、摂食後24時間後にはapoptosis様の変化を呈すると報告している。また術後パクリタキセル腹腔内投与の安全性についても報告している。つまりパクリタキセルの腹腔内投与は胃癌腹腔内微小転移に対して有用であり、術後の腹膜転移を予防する効果的な治療modalityと考える。本試験で用いるパクリタキセル腹腔内投与を併用した治療レジメンの有効性(生存割合)は既にIshigamiらが先進医療として申請し承認・実施されている「腹膜播種を伴う胃癌に対するTS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法/TS-1+シスプラチン併用療法による第Ⅲ相臨床試験;Phoenix-GC試験」で検証されつつある。従って本試験では腹膜再発を予防する可能性がある本レジメンが、周術期化学療法として適切であるか否かを検証する第Ⅱ相臨床試験として実施する。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は安全性、全生存期間等である。

(概要)

21日を1コースとし、TS-1は基準量(80mg/m²)を14日間内服し、7日間休薬する。パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与する。術前に3コース施行後42日以内(56日間まで許容)に手術を施行する。加えて術術後は21日を1コースとし、パクリタキセルを第1, 8日目に50mg/m²経静脈投与、20mg/m²腹腔内投与を3コース施行する。

(効果)

対象症例群の再発形式として最も多い腹膜転移の抑制効果を期待する。

(先進医療に係る費用)

本治療法に係る医療費は総額：1,860,406円

その中で先進医療に係る費用：136,272円

先進医療に係る費用の内

患者負担：91,200円

企業負担：45,072円

申請医療機関	近畿大学医学部附属病院
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

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成26年1月24日(金) 16:30~17:45

(第13回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

近畿大学医学部附属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「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第13回先進医療技術審査部会資料1-14 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B025に対する第13回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成26年3月19日（水） 17:00～18:43

（第15回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

近畿大学医学部附属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3）第15回先進医療技術審査部会資料1－7 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙4）先進医療B025に対する第15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

近畿大学医学部附属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13回先進医療技術審査部会

資料1-14

平成26年1月24日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B025)

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	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法
申請医療機関の名称	近畿大学医学部附属病院
医療技術の概要	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌を対象に、周術期のTS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性と安全性を検討する多施設共同単群非盲検第II相試験。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は安全性、全生存期間等である。登録症例数は50例を予定する。

【実施体制の評価】 評価者：山口

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。）	
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。）	
<p>1. 説明文書《3. あなたの病気とこの試験の目的について》の説明が不十分かつ不適切で、理解し難い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者の癌の状態を「既に胃の表面にがんが露出している」と説明しているが、次の項目4. の「漿膜への浸潤が認められる」或いは「進行胃癌の漿膜浸潤」と異なる記述であるため異同が分かりにくい。 ・ 標準治療については「がんを手術で取り除き、術後に抗がん剤による治療を行う」 	

と説明する一方、本臨床試験については「手術の前後に飲み薬の抗がん剤と点滴ならびに腹腔内への抗がん剤の投与をあわせた治療」と説明し、①前者の抗癌剤の処方にかかるとの説明が無いこと、②後者の飲用抗癌剤と点滴用抗癌剤の書き分けが不正確なこと、③後者において三種類の抗癌剤投与がいずれも手術の前後に行われるのかそうでないのかが不明確なこと、の問題があるため、両者の差異が正確に理解出来ない。

- ・本臨床試験の目的として、「がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりを縮小してから手術することで、がんが再発する可能性を低くし、・・・」と説明しているところ、他臓器への転移が認められないとしか説明されていない者には、癌がどの部分に増殖するのか、胃周囲とは何を指すのかが分からず、治療方法と効果の関連性について説明不足である。

- ・本臨床試験で用いる薬はどれも胃癌に対して有効であることが確認されている旨記載されているが、使用される薬が何と何であるか説明されていない。

- ・本臨床試験を「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法」と記載しているのは誤りではないか。

- ・腹腔ポートの説明が無いので抗癌剤がどのように投与されるのかが分からない。

- ・東京大学で実施されているという「この治療方法」と、「S-1+シスプラチン併用療法」と比較するために実施中の「この治療方法」の異同が分からず、またそれぞれ何を指すのかが明確でない。

- ・東京大学で対象としている「既に腹膜にがんが広がっている胃癌患者さん」と本臨床試験の対象者の異同が分からない。

- ・第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各臨床試験の説明が無いので違いが分からない。

- ・「腹膜播種」「推奨レジメン」の説明が無いので何であるか分からず、また本臨床試験とアメリカ国立がん研究所の推奨レジメンの一つを紹介することの関連性が明確でない。

2. 同《4. 2. 治療の方法》の記載が不適切で分かりにくい。

- ・手術前投与計画の図が2頁に亘って上下に切断されている結果、投与の時期と期間が分からない。ティーエスワンを2週間に亘り毎日服用することが明確に読み取れない。

- ・3コースと言うだけでは、術前抗癌剤投与期間が21日×3の63日間に及ぶことが明確でない。

3. 同《17. 知的財産権と利益相反について》の記載が不十分である。

- ・本臨床試験に用いられる薬剤が製薬会社から無償提供されることが記載されていない。

4. 同《19. この臨床試験の実施体制》の記載が不十分である。

- ・腹腔内化学療法研究会の資金の提供元が示されていない。本臨床試験に関係する者が提供している事実は無いか。

5. 患者相談の対応は整備されている。

(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。)

1. 上記コメント1. に関して

- ・病気の説明として他臓器への転移の有無から入るのは適切でなく、まずは胃癌であること及びその胃癌の状態を本臨床試験との関連で説明を要する点を中心に分かりやすく説明する。
- ・標準治療と本臨床試験の治療内容について、正確に、異同が明確になるように説明する。
- ・本臨床試験の目的について、治療方法と効果の関連性も明確になるように噛み砕いて説明する。
- ・本臨床試験に用いられる薬剤の種類と投与時期・方法について、正確に説明する。
- ・既に臨床試験が行われている他の治療法について、本臨床試験との異同が明確になるよう正確に分かりやすく説明する。
- ・その他、総ての指摘事項に対応して問題点を解消する。

2. 上記コメント2. ～4. に関して

- ・総ての指摘事項に対応して問題点を解消する。
- ・3. 及び4. に関しては、同研究会の資金の提供元に本臨床試験関係者が加わっている場合、利益相反事項としてその事実を記載する。

【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	・	<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 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。)

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。）

漿膜浸潤胃がんの定義について、試験実施計画書のp 12では、胃がん外科医の判断によるとの記載があります。本試験は、多施設で実施することを勘案すると登録される症例に施設間差が生じるのではないかと危惧いたします。

有効性：登録終了後5年間となっていますので、次期の臨床試験デザインを考察する際には、OSを主要評価項目とし、治療完遂率を副次評価項目としては如何でしょうか？

【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			予定試験期間	
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。）				
田島先生から大幅な書き換えの指摘があり、竹内先生からも重要な指摘事項がありました。これらの内容を見ると回答を見たうえで、審議を継続してより完全なものとしてから評価するのが適当ではないかと思えます。				
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B025に対する第13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：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2014年1月29日

近畿大学医学部附属病院 外科、今野元博

1. 同意説明文書《3. あなたの病気とこの試験の目的について》の説明が不十分かつ不適切で、理解し難い。
 - 1-1. 被験者の癌の状態を「既に胃の表面にがんが露出している」と説明しているが、次の項目4.の「漿膜への浸潤が認められる」或いは「進行胃癌の漿膜浸潤」と異なる記述であるため異同が分かりにくい。
 - 1-2. 標準治療については「がんを手術で取り除き、術後に抗がん剤による治療を行う」と説明する一方、本臨床試験については「手術の前後に飲み薬の抗がん剤と点滴ならびに腹腔内への抗がん剤の投与をあわせた治療」と説明し、①前者の抗癌剤の処方に掛かる説明が無いこと、②後者の点滴抗癌剤と点滴用抗癌剤の書き分けが不正確なこと、③後者において三種類の抗癌剤投与がいずれも手術の前後に行われるのかそうでないのかが不明確なこと、の問題があるため、両者の差異が正確に理解出来ない。
 - 1-3. 本臨床試験の目的として、「がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりを縮小してから手術することで、がんが再発する可能性を低くし、・・・」と説明しているところ、他臓器への転移が認められないとしか説明されていない者には、癌がどの部分に増殖するのか、胃周囲とは何を指すのかが分からず、治療方法と効果の関連性について説明不足である。
 - 1-4. 本臨床試験で用いる薬はどれも胃癌に対して有効であることが確認されている旨記載されているが、使用される薬が何と何であるか説明されていない。
 - 1-5. 本臨床試験を「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法」と記載しているのは誤りではないか。
 - 1-6. 腹腔ポートの説明が無いので抗癌剤がどのように投与されるのかが分からない。
 - 1-7. 東京大学で実施されているという「この治療方法」と、「S-1+シスプラチン併用療法」と比較するために実施中の「この治療方法」の異同が分からず、またそれぞれ何を指すのかが明確でない。
 - 1-8. 東京大学で対象としている「既に腹膜にがんが広がっている胃癌患者さん」と本臨床試験の対象者の異同が分からない。

1-9. 第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各臨床試験の説明が無いので違いが分からない。

1-10. 「腹膜播種」「推奨レジメン」の説明が無いので何であるか分からず、また本臨床試験とアメリカ国立がん研究所の推奨レジメンの一つを紹介することの関連性が明確でない。

【回答】

1-1.

ご指摘に従い、記述を統一し、以下のとおりに修正いたしました。

P5

胃の表面にがんが露出しているが、他の臓器へがんの転移していないと診断された方

P6

進行胃癌の場合、胃の表面にがんが露出しているか否かは CT や他の検査では診断が付きません。

1-2. ①

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: あなたの病状について手術前に診察・検査を行った結果、既に胃の表面にがんが露出しているが、肝臓や肺などの臓器に転移は認められない手術可能な胃癌です。この様な進み具合の胃癌に対しては、がんを手術で取り除き、術後に TS-1 という飲み薬の抗がん剤を 1 年間内服する治療を行うのが一般的です。

1-2. ②③

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: 今回、あなたに先進医療を用いて手術前に TS-1 とパクリタキセルという抗がん剤の点滴ならびに腹腔内への投与を、手術の後にはパクリタキセルの点滴ならびに腹腔内への投与を提案する目的は、

1-3.

【回答】

ご指摘に従い、以下の 2 箇所を修正いたしました。

P4: しかし残念ながらこの治療法を受けた患者さんの中で術後 5 年以内に癌の再発、特に腹膜への再発を生じる方が多数おられます。

P4: がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりや既に腹膜に生じているかもしれない小さい転移を縮小・消失してから手術を行い、また術後にパクリタキセルを点滴ならびに腹腔内に投与することで、がんが再発する可能性（特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を）を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることです。

1-4.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: この臨床試験「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法」では、TS-1 ならびにパクリタキセルという 2 種類の薬を使用しますが、この薬はどれも胃がんに対して有効であることが確認され、厚生労働省から使用を許可されているものです。

1-5.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: そのため「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法」を厚生労働省より先進医療として承認を受けました。

1-6.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: 腹腔内投与は腹腔ポートより行います。具体的には、下腹部の皮下に埋め込んだ薬剤の注入器（ポート）から細い管を腹腔内に入れておき、パクリタキセルを繰り返し腹腔内に注入します。

1-7. 1-8. 1-9.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P3: 臨床試験にはいくつかのステップがあり、まず新しい治療法に対して少数の患者さんに協力いただき、安全性について問題がないことを確認するステップがあります（第一段階）。安全性が確認されると次のステップとして、多数の患者さんに協力いただき効果と安全性について確認が行われます（第二段階）。最後に、従来の一般的な治療法と比べる大規模な臨床試験が行われます（第三段階）。そして、新しい治療法が従来の治療法より優れていることが確かめられ

れば、今度はそれが新しい一般的な治療となります。これから説明いたします
第二段階として行われる臨床試験は、「自主臨床試験」と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が、医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。

P5: 本試験の術前に使用するTS-1とパクリタキセルという抗がん剤の点滴ならびに腹腔内へ投与する方法は、東京大学で胃の表面にがんが露出しているのみならず、既に腹膜にがんが広がっている胃癌患者さんに対して第一段階の臨床試験で安全性の確認ならびに薬の最適な投与量を決定し、次いで有効性を確認するための第二段階の臨床試験が実施された治療法です。さらに、現在、この治療法の効果を科学的に正確に評価するため、従来の治療法である「S-1+シスプラチン併用療法」と比較する第三段階目の試験を実施しています。

1-10.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を削除いたしました。

P5: また卵巣癌の腹膜播種においてパクリタキセル腹腔内投与はアメリカ国立がん研究所(NCI: National Cancer Institute)の推奨レジメンの一つです。

その他の修正点

実施計画等評価表(番号B025)の【倫理的観点からの評価】実施条件欄の記載を参考以下のように修正・追記致しました。

P4: 胃癌は近年減少傾向にありますが、未だ日本においては頻度の高い病気です。癌の死亡率において、男性では第2位、女性では第3位を占め、依然として上位にあります。最近の医療の進歩により胃癌の治療成績は向上し、早い段階で発見された場合は治る割合が高くなりました。しかし、進行した癌の場合には、たとえ手術で肉眼的に癌が取り切れたと判断されても、術後に他の臓器に再発することも少なくありません。

P4: 胃癌が進行すると、胃の壁の深くまで入り込んで癌細胞が胃の表面に露出することがあります。癌細胞が胃の表面に露出すると、腹腔にこぼれ落ちた癌細胞が腹膜に付着して術後に発育する、つまり腹膜への再発を起こすことがあります。腹腔とは、腹壁で囲まれ、腹膜で覆われた空間のことで、内部に胃、腸、肝臓などの臓器が位置しています。手術で肉眼的に癌が取り切れたと判断されても腹膜に再発する原因の一つとして、診察・検査ではわからないほど小さい転移が手術前に既に腹膜に生じている可能性が指摘されています。

P6 に以下の図を追記いたしました。

《参考》



P11: あなたの病気に対するこの臨床試験以外の治療法として考えられるものは、まず胃を切除し、その後に TS-1 のみを用いた補助化学療法 (TS-1 を 1 年間服用) が一般的な治療として推奨されています。この治療法またはその他の治療に関しての詳しい情報は担当医にご質問ください。

P9: 今回の治療をおこなうことにより、がんが再発する可能性 (特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を) を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることが期待されます

P6: 上記条件を満たし、この臨床試験に参加することに同意していただいた場合、あなたは手術の前に 2 種類の抗がん剤 (飲み薬である TS-1: ティーエスワン配合カプセル[®]、ティーエスワン配合顆粒[®]、ティーエスワン配合 OD 錠[®]と点滴と腹腔内投与するお薬 パクリタキセル: パクリタキセル「サワイ」[®]、パクリタキセル NK[®]等) による治療を、手術の後には 1 種類の抗がん剤 (点滴と腹腔内投与するお薬 パクリタキセル: パクリタキセル「サワイ」[®]、パクリタキセル NK[®]等) による治療を受けることとなります。

2. 同意説明文書《4. 2. 治療の方法》の記載が不適切で分かりにくい。
2-1. 手術前投与計画の図が 2 頁に亘って上下に切断されている結果、投与の時期と期間が分からない。ティーエスワンを 2 週間に亘り毎日服用することが明確に読み取れない。
2-2. 3 コースと言うだけでは、術前抗癌剤投与期間が 2 1 日 × 3 の 6 3 日間に及ぶことが明確でない。

2-1.

【回答】

ご指摘に従い、手術前投与計画の図が2頁に亘って上下に切断されぬようレイアウトを変更いたしました (P6)。

2-2.

【回答】

ご指摘に63日に及ぶことが明確になるよう以下のとおりに修正いたしました。
P7: 治療を3コース(63日間)終了してから42日以内に手術によりがんの切除をおこないます。また術後56日以内に下記の治療を3コース(63日間)受けることとなります。

3. 同意説明文書《17. 知的財産権と利益相反について》の記載が不十分である。・本臨床試験に用いられる薬剤が製薬会社から無償提供されることが記載されていない。

3.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を追記いたしました。

P14: 本臨床試験で腹腔内投与に用いられるパクリタキセルは沢井製薬株式会社および日本化薬株式会社から無償提供されます。

4. 同意説明文書《19. この臨床試験の実施体制》の記載が不十分である。
・腹腔内化学療法研究会の資金の提供元が示されていない。本臨床試験に関係する者が提供している事実はないか。

4.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を追記いたしました。

P15: 腹腔内化学療法研究会は本臨床試験に関係する企業等からの資金提供は受けていません。

5. 漿膜浸潤胃がんの定義について、試験実施計画書のp12では、胃がん外科医の判断によるとの記載があります。本試験は、多施設で実施することを勘案すると登録される症例に施設間差が生じる可能性が危惧される。施設間格差が生じないよう試験計画を再考するとともに、評価項目に施設間の正診率を加えるなど施設間格差について評価できるような項目の追加を検討すること。

5.

【回答】

貴重なご意見をありがとうございます。

本試験は後に計画されている第Ⅲ相試験の準備として行います。第Ⅲ相試験では、6-2でもご指示いただいておりますように主要評価項目は全生存期間を予定しておりますが、その際には各施設間の漿膜浸潤陽性の診断基準が問われると推察されます。そのため、ご指摘の通り、本試験では漿膜浸潤陽性の診断に関する施設間格差検討する必要があると考えます。しかし本試験では漿膜浸潤陽性と判断した後に化学療法を施行するため、胃切除後に得られる病理学的壁深達度診断は化学療法により修飾を受けた結果であり、症例登録時の所見を反映しておりません。つまり漿膜浸潤の正診率を評価することは困難ですので、各施設における漿膜浸潤陽性の診断一致率を評価するとことしました。もし、本試験において、診断一致率の施設間格差が検出された場合は、本試験に続く第Ⅲ相試験において、審査腹腔鏡の写真を随時、効果安全性評価委員会等に送付し、登録基準に該当するか否かのご判断を仰ぐ計画といたします。

以下の様に文章を訂正追記致しました。

P12：従って今回の臨床試験では、漿膜浸潤陽性の診断を下記5項目の中でいずれかが当てはまるのとした。また漿膜浸潤陽性の診断に関する施設間格差を解消するために、試験開始前の関係者会議において実際の症例の写真を基に判断基準について議論し、基準の統一化を図る。

- ① 漿膜が瘢痕組織様に白色の混濁を呈する（瘢痕型）。
- ② 漿膜面が結節状の隆起により凹凸不整を呈する（結節型）。
- ③ 漿膜面が微細な顆粒状の変化を呈する（顆粒型）。
- ④ 漿膜面が一様に白色腱様、または筋膜様を呈する（腱状型）。
- ⑤ 漿膜面が灰白色粗造な苔状の変化を呈する（苔状型）。

各施設における漿膜浸潤陽性の診断基準施設間格差を検討する為、「10-2-3 エンドポイントの定義、その他」に従い、漿膜浸潤陽性の診断一致率を評価する。

10-2-3 に以下を追記致しました。

漿膜浸潤陽性の診断一致率

審査腹腔鏡を施行した際に撮影した漿膜面の写真を登録時に事務局に送付する。主たる解析時に全施設の代表者はこの写真を review する。漿膜浸潤陽性の診断一致率は review の結果漿膜浸潤陽性と判断した症例の割合とし、FAS の症例数

を分母とした割合で算出する。また診断一致率の施設間格差についても検討する。漿膜浸潤の定義は 2-3-2. 漿膜浸潤の定義を参照すること。

本結果は第Ⅱ相試験終了後に引き続き予定されている第Ⅲ相試験に反映させる。

6. 本試験は登録期間 3 年、追跡期間 5 年で総試験期間は 8 年と設計されている。また、薬事承認までのロードマップとして本試験の次に第 3 相試験を実施する計画になっている。

6-1. 本試験をもう少し、短期間で完了する試験計画で実施できないかを考慮すること

6-2. 次期の臨床試験をデザインする際には、全生存率を主要評価項目とし、治療完遂率を副次評価項目としてはどうか？

6-1.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P44 12-3 を以下のように追記・変更いたしました。

12-3. 登録数／登録期間／解析時期／追跡期間

予定登録数： 50 例

登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日～2016 年*月*日)

解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時（登録完了の約 6 ヶ月後）

追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後（登録完了の約 6 ヶ月後）に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第Ⅲ相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であることの主な理由は、全生存期間の評価のためである。

3) P14, 2-4 を以下のように追記・変更いたしました。

2-4. 登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数： 50 例
登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日～2016 年*月*日)
解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時（登録完了の約 6 ヶ月後）
追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後（登録完了の約 6 ヶ月後）に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第Ⅲ相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であることの主な理由は、全生存期間の評価のためである。

4) P2 0-7 を以下のように追記・変更いたしました。

予定登録数： 50 例
登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日～2016 年*月*日)
解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時（登録完了の約 6 ヶ月後）
追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後（登録完了の約 6 ヶ月後）に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第Ⅲ相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であることの主な理由は、全生存期間の評価のためである。

。

6-2.

【回答】

貴重なご意見を頂きありがとうございます。

本試験で良好な結果が得られた場合に行われる第Ⅲ相試験では、ご意見に従い主要評価項目を全生存率に、副次評価項目の一つに治療完遂率を設定させていただきます。

7. 先進医療技術審査部会までに改訂された同意説明文書において、
- 7-1. 依然として、漿膜浸潤という文言が記載され、胃の表面にがんが露出していることと同義であることについての記述が欠如している。同義であることを追記すること。
- 7-2. 改訂された同意説明文書 P24 の薬剤投与方法の図をみると、術前術後ともに、パクリタキセルの静脈内投与を実施すると読み取れる一方、P22（第2段落）にはパクリタキセルの静脈内投与の記載がない。患者さんが混同しないように、P22（第2段落）にもパクリタキセルの静脈内投与についても記載すること。
- 7-3. 改訂された同意説明文書 P24 にコース毎に TS-1 を 1 日目から 14 日間連続で内服し、その後 7 日間休薬する旨を記載すること（7-2. と同様に図からは連日内服することがよみとれるが、その記述が欠如している）
- 7-4. 改訂された同意説明文書 P24 の「3 コース」の記載を「3 コース（63 日間）」に変更すること

7-1.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P6：その為、進行胃癌と診断され胃の表面にがんの露出が疑われた場合は、全身麻酔下に審査腹腔鏡を行い、胃の表面にがんが露出しているか否かを確認します。（審査腹腔鏡とは、腹壁に小さな穴を開け、腹腔鏡というカメラで腹腔内を観察する検査です。）腹腔鏡によりがんの露出が確認された場合にこの試験の対象となり、抗癌剤を投与するための腹腔ポートを留置します。がんの露出はあるが、腹腔内に癌細胞が散らばっていたり、腹膜に転移があった場合には試験の対象外となります。

7-2.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P4：今回、あなたに先進医療を用いて手術前に TS-1 とパクリタキセルという

抗がん剤の点滴ならびに腹腔内への投与を、手術の後にはパクリタキセルの点滴ならびに腹腔内への投与を提案する目的は、がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりや既に腹膜に生じているかもしれない小さい転移を縮小・消失してから手術を行い、また術後にパクリタキセルを点滴ならびに腹腔内に投与することで、がんが再発する可能性（特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を）を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることです。

7-3.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに追記いたしました。

P7:TS-1は14日間連続して内服し、続く7日間は内服をお休みいただきます。またパクリタキセルは1日目と8日目に点滴と腹腔内に投与します。

パクリタキセルを1日目と8日目に点滴と腹腔内に投与します。

7-4.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P7：治療を3コース(63日間)終了してから42日以内に手術によりがんの切除をおこないます。また術後56日以内に下記の治療を3コース(63日間)受けることとなります。

第15回先進医療技術審査部会

資料1-7

平成26年3月19日

先進医療 B 実施計画等 再評価表 (番号 B025)

評価委員 主担当：山口
副担当：竹内 副担当：田島 技術委員：一

先進医療の名称	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法
申請医療機関の名称	近畿大学医学部附属病院
医療技術の概要	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌を対象として、21日を1コースとし、TS-1は基準量(80mg/m ²)を14日間内服し、7日間休薬する。パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m ² を経静脈投与、20mg/m ² を腹腔内投与する。術前に3コース施行後42日以内(56日間まで許容)に手術を施行する。加えて術後は21日を1コースとし、パクリタキセルを第1, 8日目に50mg/m ² 経静脈投与、20mg/m ² 腹腔内投与を3コース施行する。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は安全性、全生存期間等である。登録症例数は50例を予定する。

【実施体制の評価】 評価者：山口

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。)		
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 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。) (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。) 説明文書に所要の訂正がなされたので適とします。 患者相談等の対応も整備されています。		

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。）

【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	・ <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 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。）

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。）

本臨床試験は、登録完了後約六ヶ月で解析データは固定されます。その後5年間の追跡を実施します。追跡中に後治療等の影響で survival time にバイアスが生じる可能性があるのではないかと危惧いたします。

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	50		予定試験期間	登録完了後5年
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。）				
本療法終了後の術後補助化学療法について明確に規定し、バイアスを排除すること。				
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B025 に対する第15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：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2014年4月28日

近畿大学、今野元博

- | |
|--|
| <p>1. 本臨床試験は、登録完了後約六ヶ月で解析データは固定されます。その後5年間の追跡を実施します。追跡中に後治療等が生存期間に影響を及ぼす可能性が危惧される。本療法終了後の術後補助化学療法について明確に規定し、バイアスを排除すること。</p> |
|--|

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

P 30

6-8 プロトコール治療完了後のTS-1 補助化学療法

手術後1年間はTS-1による補助化学療法を施行する。またTS-1内服のadherence、ならびにその他の薬剤の使用歴はCRFにて確認する。

概要図

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法 (TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 探索的試験

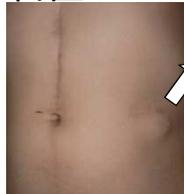
- ・登録前の画像検査で漿膜下もしくは漿膜浸潤が疑われる
- ・腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。
- ・根治切除(R0)可能

審査腹腔鏡



腹腔鏡で観察すると、胃の表面に白色調の癌の浸潤(漿膜浸潤)が認められる。

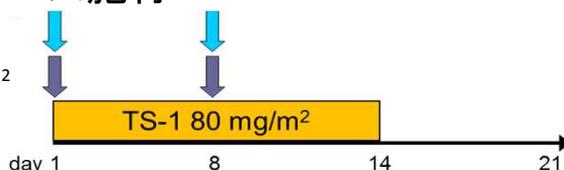
腹腔ポート留置



腹壁下に留置した腹腔ポート。このポートに点滴針をさし、パクリタキセルを腹腔内に投与する。

術前化学療法 3コース施行

パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m²
パクリタキセル静脈内投与 50mg/m²



手術

標準的なリンパ節郭清(D2)を伴う
開腹胃全摘術、もしくは開腹幽門側胃切除術
(術前化学療法3コース終了後42日以内に手術を行う)

術後化学療法 3コース施行

パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m²
パクリタキセル静脈内投与 50mg/m²



- ・試験期間: 先進医療承認後から3年間
- ・予定症例数: 50例
- ・主要評価項目: 治療完遂率
- ・副次評価項目: 安全性、全生存期間、奏功率

薬事承認までのロードマップ

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法(TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 探索的試験
試験薬：パクリタキセル
先進医療での適応疾患：根治切除可能な漿膜浸潤胃癌

臨床研究

腹膜播種陽性胃癌症例に対するTS-1, パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法

(TS-1 80mg/m²; day1-14, パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks)

臨床薬理試験(2006-2007)

- パクリタキセル腹腔内投与 推奨投与量: 20mg/m²
- 用量制限毒性: 白血球減少, 好中球減少, 下痢
- 試験の概要: Oncology. 2010;79(3-4):269-72.

探索的試験 (2007-2009)

- 1年全生存割合 78%, 奏効率 56%, 腹水量減少 62%
- 有害事象 (Grade3/4): 白血球減少 (18%), 好中球減少 (38%)
- 結果の概要: Ann Oncol. 2010 Jan;21(1):67-70.

先進医療探索的試験(2009-2011, 2009-2015)

- 腹膜播種陽性 (P1) 35例
- 1年全生存割合 77%
- 結果の概要: Cancer. 2013 Sep 15;119(18):3354-8.

先進医療検証的試験(2011/4- 2013/11)

腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法/S-1+シスプラチン併用療法による検証的臨床試験。登録症例数: 180例。登録終了。現在追跡中。

欧米での現状

薬事承認: 米国(有・無)、欧州(有・無)

ガイドライン記載(有・無)

進行中の臨床試験
(有・無)

先行研究

先進医療に先行して、3例に先進医療と同一疾患・同一プロトコールで臨床研究を実施。3例ともに有害事象の発生を認めなかった。

先進医療

試験名: 根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法(TS-1, パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 探索的試験
試験デザイン: 多施設共同非盲検単群探索的試験
1: 術前化学療法: TS-1 80mg/m²; day1-14, パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks × 3コース
2: 胃切除術
3: 術後補助化学療法: パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks × 3コース
期間: 先進医療承認後~3年間
登録症例数: 50例
主要評価項目: 治療完遂率

良好な治療完遂率が得られれば

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌症例を対象とした、標準治療に対する検証的臨床試験の実施

生存期間の延長が得られれば

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準: 1) 内視鏡生検にて胃癌が証明されている。2) 登録前の画像検査で漿膜下もしくは漿膜浸潤が疑われる3) 腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。4) 根治切除(R0)可能と考えられる。5) 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。7) Performance Status (ECOG): 0, 1
除外基準: 1) 活動性の重複がんを有する症例。2) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例。3) 活動性の感染症を有する症例(発熱38℃以上)。* 適格規準の詳細より抜粋
予想される有害事象

白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、全身倦怠感、嘔吐、嘔気、下痢、末梢神経障害等

【別添 1】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法」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：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌

効能・効果：術後再発の減少

治療成績が向上している胃癌の中でも、高度進行胃癌の予後は不良である。手術後の胃癌の予後を壁深達度別に検討すると、深達度が深層に及ぶほど予後は不良となり、5年生存率は、癌の浸潤が固有筋層にとどまるもの（pMP）；78.3%と良好であるが、癌の浸潤が固有筋層を超えているが、漿膜下組織にとどまるもの（pSS）では60.6%、また癌が漿膜に浸潤する（pSE）と33.0%と急激に低率となる¹。pSE胃癌の再発形式を検討すると腹膜転移が最も多く50.4%を占める¹。海外でも同様に、Jiang等はpMP、pSS、pSE症例の手術後の予後を報告し、5年生存率はそれぞれ62.7%、44.2%、30.1%、median survival timeはそれぞれ99M、44M、25Mであり、pSS、pSE胃癌症例の予後はMP胃癌症例と比較し有意に不良だと報告している²。この予後の差はリンパ節転移の有無に左右されず、pN0、pN1、pN2、pN3症例でもpSS、pSE胃癌症例の予後はMP胃癌症例と比較し有意に不良である²。

このようにpSS、pSE胃癌の治療成績は不良で、新しい治療modalityの開発が急務であると考えられる。

現在までの治療modality開発の経緯

拡大手術

胃癌の治癒はR0手術（病巣の完全切除）を達成しない限り不可能であるため、我が国ではpSS、pSE胃癌に対しても積極的に拡大手術が試みられてきた。Japan Clinical Oncology Group (JCOG)では深達度SS、SEもしくはSI（癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの）で、根治AもしくはBの切除が可能な胃癌症例に対してD2郭清とD2+大動脈周囲リンパ節郭清を比較する無作為化比較試験を実施した（JCOG 9501）。その結果、全生存期間、無再発生存期間ともに標準郭清群と拡大郭清群には有意な差を認めなかった。術後合併症の発生頻度に関しては、主要な合併症の頻度には差がなかったものの、腸閉塞、リンパ漏などの発生頻度は有意に高率であった³。またD2郭清群、D2+大動脈周囲リンパ節郭清群とも腹膜再発が各々39.4%、36.8%と最多を占めた。この結果を受けて、わが国のガイドラインでは「根治可能な進行胃癌に対して予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでない」とされている。

術後補助化学療法

Sakuramotoらは、日本における標準術式であるD2リンパ節郭清を伴った胃切除術を施行したStage II、IIIAまたはIIIBの胃癌患者に対するTS-1を用いた術後補助療法（ACTS-GC）の有用性を報告している⁴。またSasakoらは同試験の5年間の成績を報告した⁵。その結果を5年生存率で比較するとStage II、IIIA症例では手術単独群に比べて手術+術後TS-1による補助療法群は有意に予後が延長されているが、Stage IIIB症例には両群間に有意な差は認められなかった。またTS-1による補助療法を行った症例中、162例に再発を生じているが、初

発再発部位としては腹膜 47.5%と最も多く認められた⁴。この報告では pSE 胃癌に限った治療成績の報告はされていないが、pSE であれば Stage II, IIIA または IIIB に該当する⁶。

このように進行した pSE 胃癌の予後は拡大手術や術後補助療法では改善されない。つまり再発の頻発部位である腹膜転移をターゲットとした治療戦略の開発が急務である。

腹膜転移に対する治療

腹膜転移は胃癌患者の再発形式として最も多く、また予後を規定する最も重大な因子である⁷。また、その進行に伴って腹水貯留、消化管閉塞、水腎症などをきたし、患者の QOL を著しく低下させる。

パクリタキセルは腹膜転移を来たす胃癌の多くが持つ組織型である未分化型に対する奏効率が高いという特徴を有する^{8, 9}。また経静脈投与でも腹水中への移行が良好であり、腹膜転移に対する高い治療効果が報告されている¹⁰。腹膜転移に対する効果を更に増強させることを目的として腹腔内投与が開発された¹¹。パクリタキセルは脂溶性で分子量が大きいという特性により、腹腔内投与後にはリンパ系から緩徐に吸収されるため、経静脈投与後と比べて遥かに高い腹水中濃度が長時間にわたって維持される¹²。その為、腹膜転移ならびに腹腔内遊離癌細胞が長時間高濃度の薬剤と直接接触するため治療効果が高いことが予想される。欧米では、卵巣癌の腹膜播種に対してパクリタキセル腹腔内投与が全身化学療法と併用され、既に多くの臨床試験により安全性と有効性が確認されている^{11, 13, 14, 15}。全身化学療法と比較する第Ⅲ相試験では 16 ヶ月の生存期間の延長を認め¹⁵、NCI の推奨レジメンの一つとなった。

加えて腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため¹²、他の全身化学療法を安全に併用することが可能と考えられる。Ishigami らは胃癌の腹膜転移に対して、TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床試験を施行している。まず第Ⅰ相試験により、白血球・好中球減少および下痢を用量制限毒性として、パクリタキセル腹腔内投与の推奨用量を 20mg/m² に決定した¹⁶。第Ⅱ相試験では 1 年全生存率 78%、奏効率 56%であり、腹水量の減少を 62%、腹腔内遊離癌細胞死滅を 86%に認めた。1 年全生存率は肉眼的腹膜播種を伴う症例では 74%、肉眼的腹膜播種がなく腹腔内遊離癌細胞陽性の症例では 100%であった。播種による腸管狭窄は 83%に、また水腎症は 67%に改善を認めた。主な有害事象 (Grade3 以上) は、白血球減少 (18%)、好中球減少 (38%)、ヘモグロビン減少 (10%)、悪心・嘔吐 (8%) であり、治療関連死はみられなかった¹⁷。また現在「腹膜播種を伴う胃癌に対する TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法/TS-1+シスプラチン併用療法による第Ⅲ相臨床試験 ; Phoenix-GC 試験」が先進医療制度下に施行されている。この様に TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は腹腔内遊離癌細胞や腹膜転移の治療モダリティとして有用であると考えられる。

化学療法を術前・術後に施行する理由

前述のように根治切除後の SE 胃癌の初発再発部位は腹膜転移が最多である。その原因として微小転移の存在が指摘されている^{18, 19}。近年、このような再発の高危険群に対しては、術前に十分な化学療法を施行することで術後再発率の原因となる微小転移の術後の急激な増殖を防ぐ可能性が示唆されており^{20, 21}、延命効果の観点からも有効と考えられている。また標準的治療である手術後の補助化学療法は、手術合併症が生じた場合などには施行できない場合

ある。その点、術前の補助化学療法は compliance の点からも効果が期待できる。その効果に関して Imano らは腹腔内に投与したパクリタキセルと直接接触した腹腔内遊離癌細胞は、摂食後 24 時間後には apoptosis 様の変化を呈すると報告している²²。つまり術前のパクリタキセルを用いた腹腔内化学療法は腹腔内微小転移巣に対して有効であると考えられる。また術後に腹腔内化学療法を施行することにより、術中に腹腔内に manipulation された癌細胞を根絶させ得る可能性を持つ。その際、D2 リンパ節郭清を伴う胃切除術後パクリタキセル腹腔内投与の安全性が問題となるが、Imano らはパクリタキセルの薬物動態は手術の有無にかかわらずほぼ同等であり、毒性も認容範囲内であると報告している²²。

従って術前だけではなく手術後のパクリタキセルの腹腔内投与は胃癌腹膜播種再発予防に対して安全で有用な治療モダリティと考える。

漿膜浸潤胃癌の定義

胃癌取り扱い規約第 14 版では SS (T3) を癌の浸潤が固有筋層を超えているが、漿膜下組織にとどまるもの、SE (T4a) を癌の浸潤が漿膜表面に接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているものと規定している。一方、Sun らは肉眼的に漿膜浸潤を Reactive type, Nodular type, Tendonoid type, Color-diffused type の 4 種類に分類し、肉眼的漿膜浸潤程度が高度なほど予後が不良であると報告している²³。しかしこれらの症例を病理学的に検索すると、各 type には pSS 症例と pSE 症例がかなりの効率で混在し、腹膜再発が多く予後がもっとも不良な Color-diffused type でさえ 42.6% (138/324) が pSS 症例であったと報告している。このように肉眼的壁深達度診断と病理学的壁深達度診断の一致は困難である。また病理学的な SE 診断の施設間格差についても検討の余地があると考えられる。従って今回の臨床試験では、漿膜浸潤陽性の診断を下記 5 項目の中でいずれかが当てはまるものとした。また漿膜浸潤陽性の診断に関する施設間格差を解消するために、試験開始前の関係者会議において実際の症例の写真を基に判断基準について議論し、基準の統一化を図る。

- ① 漿膜が瘢痕組織様に白色の混濁を呈する（瘢痕型）。
- ② 漿膜面が結節状の隆起により凹凸不整を呈する（結節型）。
- ③ 漿膜面が微細な顆粒状の変化を呈する（顆粒型）。
- ④ 漿膜面が一様に白色臃様、または筋膜様を呈する（臃状型）。
- ⑤ 漿膜面が灰白色粗造な苔状の変化を呈する（苔状型）。

以上の背景より、既に先進医療として承認・実施されている Ishigami らの術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のスケジュールを用い、根治切除は可能だが予後不良とされる漿膜浸潤を伴う胃癌を対象として、術前・術後 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の安全性を検討する。またパクリタキセル腹腔内投与法は適応外のため先進医療として実施する。

主要評価項目を治療完遂率とした理由

本試験で用いるパクリタキセル腹腔内投与を併用した治療レジメンの有効性は、既に先進医療として承認・実施されている「腹膜播種を伴う胃癌に対する TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法／TS-1+シスプラチン併用療法による第Ⅲ相臨床試験；Phoenix-GC 試験」で検証されつつある。本試験ではこのレジメンが周術期化学療法として実施可能であるか否かを評価するための第Ⅱ相臨床試験として実施する。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目として安全性、全生存期間等を評価する。

レジメンの有効性は進行再発症例を対象として検討し、有効であればそのレジメンを用いて切除可能症例を対象とした臨床試験を行うという流れは一般的である。例えば進行胃癌に対する現在の標準治療である TS-1+CDDP 療法は、まず切除不能再発症例を対象として TS-1 単剤を reference arm とした第Ⅲ相試験が行われた²⁴。その結果 TS-1+CDDP 療法が標準治療として承認されたため、日本臨床腫瘍研究グループは切除可能な大型 3 型および 4 型胃癌を対象とし、同療法の安全性を、Primary endpoint を治療完遂割合として評価する第Ⅱ相試験を施行した(JCOG0210)^{25 26}。この試験は術前補助化学療法としての TS-1+CDDP 療法の有用性評価のための第Ⅲ相試験の準備として行われた。その後根治切除可能な大型 3 型・4 型胃癌に対して手術単独療法を reference arm とし、術前 TS-1 + CDDP 併用療法の優越性を検討する第Ⅲ相試験が行われた(JCOG0501)²⁷。JCOG0501 は症例集積を終了し、現在結果の発表が待たれている。この様に周術期化学療法の第Ⅱ相試験として、その主要評価項目を治療完遂率と設定することは妥当である。

本試験において、周術期化学療法（TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法）の実施可能性が示された場合は、有効性が高いと期待される同療法を次の術前補助化学療法の phaseⅢの試験アームとして採用する予定である。なお、詳細は phaseⅢのプロトコールにて記載する。

【別添 2】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 内視鏡生検にて胃癌（組織型分類の一般型のいずれか）が証明されている。
- 2) 登録前の画像検査で漿膜下もしくは漿膜浸潤が疑われる
- 3) 腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹膜洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。
- 4) 根治切除（R0）可能と考えられる。
- 5) 登録前の画像診断で、食道浸潤が 3 cm 以下。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 7) Performance Status (ECOG) : 0、1。
- 8) 化学療法・放射線療法の既往が無く、胃に関わらず一切の手術療法の既往が無い。
- 9) 胃癌の主病巣からの明らかな出血や腸管の著明な狭窄がない。
- 10) 十分な経口摂取が可能である。
- 11) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 12) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下の規準を満たしている（登録日から 14 日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、2 週前の同一曜日は可）。

①白血球数	: 3,000 /mm ³ 以上かつ 12,000 /mm ³ 未満
②好中球数	: 1,500 /mm ³ 以上
③血小板数	: 100,000 /mm ³ 以上
④ヘモグロビン	: 9.0 g/dL 以上
⑤AST (GOT)・ALT (GPT)	: 100 IU/L 以下
⑥総ビリルビン	: 1.5 mg/dL 以下
⑦クレアチンクリアランス	: 60 mL/min 以上

※24時間蓄尿によるクレアチンクリアランスを実測した場合は、その値を用いる。実測値がない場合は、Cockcroft-Gault 推定式を用いて推定値を算出する。

除外規準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 活動性の重複がんを有する症例（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。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）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）。
- 2) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例。
- 3) 活動性の感染症を有する症例（発熱 38 °C 以上）。
- 4) 妊娠中・妊娠の可能性がある、または授乳中の女性。

- 5) パートナーの妊娠を希望する男性。
- 6) 6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する症例。
- 7) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている症例。
- 8) フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムの継続使用が必要な症例。
- 9) 消化管潰瘍又は出血のある症例。
- 10) 下痢（便回数の増加および水様便を含む）のある症例。
- 11) HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性である
- 12) 重篤な合併症を持つ症例（腸管麻痺、間質性肺炎が疑われる場合、治療を要する虚血性心疾患など）。
- 13) その他、担当医師が不相当と判断した症例。

【別添3】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法」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

解析対象集団の定義

下記表に従い、解析対象集団を定義する。

「解析対象集団の定義」

解析対象集団	定義
登録例	「症例の登録」に従って登録された症例のうち、重複登録や誤登録を除いた症例
Full Analysis Set (FAS)	登録例のうち、適格規準を満たさない事や、除外規準に抵触することが後に判明した症例を除いた症例
適格例 (Per Protocol Set: PPS)	FAS のうち、本試験のプロトコール通りに治療が施行された症例
安全性解析対象集団	登録例のうち、本試験のプロトコール治療が1回でも施行された症例

根治切除可能な明らかな漿膜浸潤を伴う胃癌を対象として、周術期化学療法（TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法）の安全性を検討する。

主要評価項目：治療完遂率

副次評価項目：安全性(有害事象ならびに術後合併症の発現頻度)、全生存期間、奏効率

治療完遂率

治療完遂率は術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法、手術、術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を完了した症例の割合とし、FAS の症例数を分母とした割合で算出する。

試験治療最終コースより4週間以内の有害事象の発現頻度と程度

有害事象の判定は、CTCAE v4.0 JCOG に準じて行うこととする。本試験治療実施中に発現した有害事象は、試験治療との因果関係を「因果関係あり」、「因果関係なし」、「不明」の3つの区分にて判定する。

本試験治療との因果関係において、「因果関係なし」と判定されたもの以外の有害事象を副作用と判断し、副作用の種類と程度(Grade)を症例報告書に記録する。本試験治療期間中に発現した副作用の最悪 Grade を用いて、主要評価項目である「有害事象の発現頻度と程度」の評価を行う。

術後合併症の発現頻度と程度(入院中)

術後合併症の判定は、CTCAE v4.0 JCOG と Clavien-Dindo 分類による最悪の Grade の頻度を求める。

瘰癧(臍液瘰)、術後出血、腹膜炎(腹腔内膿瘍)、食道吻合部漏出/胃吻合部漏出/胃腸吻合部漏出/小腸吻合部漏出(縫合不全)、傷害・中毒および処置合併症その他-吻合部狭窄、胆嚢炎、胃腸障害その他-ダンピング症候群、胃腸障害その他-胃排出遅延、胃食道逆流性疾患、イ

レウス、血栓塞栓症、肺感染（肺炎）、腹水、創傷感染、創し開（腹壁癒痕ヘルニア）
上記以外の合併症については、血液毒性（血液/骨髄区分）以外の Grade 3 以上の合併症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。

全生存期間（Overall Survival : OS）

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までを生存期間とする。

最終追跡調査時の生存者については、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。
- ・ なお、生存例については、登録日より 2 年間は 3 ヶ月毎に、さらに 5 年を迎えるまでは 6 ヶ月に 1 回、「予後調査」を実施する。

奏効率（Response Rate : RR）

腫瘍縮小効果は、RECIST version1.1 に従って評価判定する。測定可能病変を有する FASのうち、最良総合効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。スタディーカレンダーに則り、標的病変および非標的病變の評価をベースラインと同じ検査（造影、スライス幅等の撮影条件も同様とする）を用い、標的病變の長径の測定・非標的病變の消失または増悪・新病變の有無を評価する。

安全性

試験責任（分担）医師が、コース毎に最悪値の評価を行う。発現した症状は、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0（日本語訳 JCOG 版）に準じて判定する。特に臨床検査値の異常については、施設正常値を参考に、試験責任（分担）医師が臨床的に意義のある変動と判定した項目を異常変動有りとし、有害事象として取り扱う。有害事象の調査は、定期的な臨床検査、自覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施する。

中間解析

本試験において中間解析は行わない。

【別添 4】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法」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：先進医療承認から1年

追跡期間：症例登録完了後3年

解析期間：全症例のプロトコール治療終了時（登録完了の約6ヵ月後）

予定症例数：50例

既実績のある症例数：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	胃癌	(自)	生存	術前：肝機能障害 G3 手術：6月4日幽門側胃切除術施行、合併症無し 術後：有害事象無し
年齢 71 歳 性別 男 (女)		2012年6月2日 (至) 2012年6月27日		
整理番号 2	胃癌	(自)	生存	術前：有害事象無し 手術：12月7日胃全摘術施行、合併症無し 術後：有害事象無し
年齢 74 歳 性別 (男)・女		2009年12月4日 (至) 2009年12月24日		
整理番号 3	胃癌	(自)	生存	術前：有害事象無し 手術：11月16日胃全摘術施行、合併症無し 術後：有害事象無し
年齢 68 歳 性別 男 (女)		2009年11月10日 (至) 2009年12月5日		

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

なし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠

本試験は漿膜浸潤胃癌を対象として、術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法および術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有用性評価のための第Ⅲ相試験の準備として、同療法の安全性を検討するための第Ⅱ相試験として実施する。

根治切除可能な胃癌に対する術前・術後の補助化学療法に関して、Cunningham らは術前・術後 ECF 療法の手術単独療法に対する優越性を報告した (MAGIC Trial)。この報告では試験治療 (ECF 療法；epirubicin 50mg/m² day1, cisplatin 60mg/m² day1, fluorouracil 200mg/m² day 1-21 を3コース後に手術、術後に同レジメンを3コース) の治療完遂率は41.6%であった。また Iwasaki らは切除可能な大型3型や4型胃癌に対して、TS-1+CDDP 療法 (80mg/m², 3weeks on, 1 week off, CDDP 60mg/m² day8) を2コース施行後に胃切除を行う第Ⅱ相試験を実施し (JCOG 0210)、術前化学療法の治療完遂率は86%と報告している。

また、本邦での本試験の対象における標準治療 (手術+術後 TS-1 単独による補助化学療法) の TS-1 投与の治療完遂率は投与後3ヶ月で87.4%である。

本試験では、術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法および術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を行う。また術後は早期に化学療法を開始するなど、上記試験群とは治療内容が異なり単純な比較は困難であるが、周術期化学療法 (perioperative chemotherapy) としては、対象患者の半数以上が治療を完遂できるレジメンが必要であると考えられることよ

り、本治療の閾値完遂率を 60%、また術前後の化学療法であることを考慮して期待治療完遂率を 80%とした。

以上より、本試験における閾値治療完遂率を 60%、期待治療完遂率を 80%と設定した。以上の設定において、 $\alpha=0.025$ (片側)、検出力 $(1-\beta)=0.8$ とした場合、48 例が必要となる。若干の除外症例を考慮して集積予定症例数を 50 例とした。

【別添5】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

6.1 試験の種類・デザイン； 多施設共同の第Ⅱ相臨床試験

6.1.1 被験者に説明し同意を得る方法

各施設の倫理委員会の承認の得られた説明文書を患者に渡し、下記に述べる項目を文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に各施設の倫理委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

- ① 当該試験への参加が任意である旨。
- ② 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- ③ 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- ④ 被験者として選定された理由。
- ⑤ 先進医療の意義、目的、方法及び期間。
- ⑥ 実施者の氏名及び職名。
- ⑦ 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- ⑧ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- ⑩ 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- ⑪ 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- ⑫ 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- ⑬ 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- ⑮ 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由。
- ⑯ 他の治療方法に関する事項。
- ⑰ 診療記録の調査及びプライバシーの保護について。
- ⑱ 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- ⑲ 倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該先進医療に係る倫理審査委員会に関する事項。

6.1.2 症例の登録

施設登録および症例登録は中央登録方式とする。

登録事務局ならびにデータセンター

施設登録の手順

施設登録に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書・同意文書が各施設の倫理委員会（IRB）で承認されていることを条件とする。各施設の担当医師は、本試験実施に関する IRB の承認書の写しを E-mail 等で登録事務局に送付し、施設登録を行う。

症例登録の手順

各施設の担当医師は、対象症例が適格規準を満たし除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、必要事項を「適格性確認票」に入力の上、UMIN UpLOAD-UMIN ファイル交換システムにアップロードする。登録事務局は、登録適格性を判断して症例登録を完了する。症例登録後、登録番号を当該施設に E-mail 等で連絡する。試験担当医師は、登録完了後に治療を開始することとする。登録日は、登録事務局より登録通知票が連絡された日と定義する。

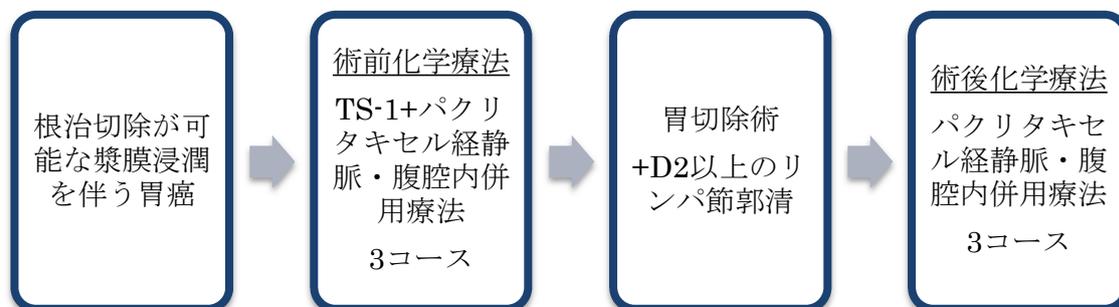
登録に関する注意事項

記載方法に関して疑問のある場合は、研究事務局もしくは登録事務局に問い合わせることとする。万が一、誤登録や重複登録が明らかとなった場合には、登録事務局に連絡することとする。「適格性確認票」や「登録通知票」などの関係書類は保管しておくこととする。

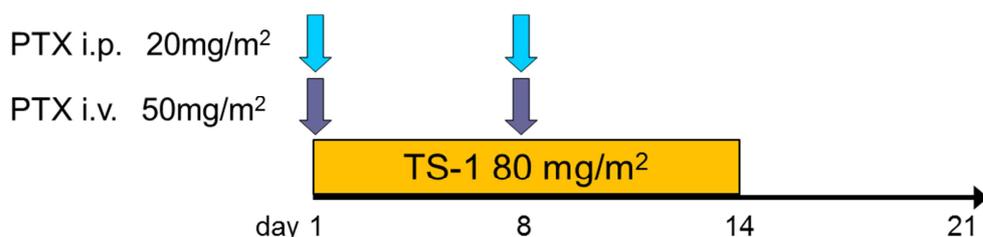
6.2 試験のアウトライン

腹腔用ポート留置

適格基準を確認するために施行する腹腔鏡検査前に本人から文章による同意を得る。腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められた場合は腹腔用ポートを留置する。



6.3 術前化学療法レジメン



TS-1 投与にあたっての注意事項

21日を1コースとし、TS-1は基準量(80mg/m²)を朝食後及び夕食後の1日2回経口投与し、14日間内服、7日間休薬する。TS-1は各コースの投与予定期間となっている14日間(朝のみ内服の場合も1投与日とカウントする)にのみ投与することとし、投与予定期間を超えて休止期間分のTS-1を投与しない。TS-1を副作用等の理由で休止し、7日以内に再開した場合には、1コースが規定の投与日数(14日間)になるよう服薬させる。

休止は患者が自己判断せず、必ず担当医またはその代行者に連絡し、指示を受けるように患者に注意・確認する。

患者の内服忘れ、自己判断など、患者がTS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法休止基準に該当しない理由で内服しない場合は、休止としない(治療継続中として扱う)。

事後に判明した患者の自己判断による休止のうち、休止規定に該当する場合は、休止に含める。

体表面積に基づくTS-1基準投与量(80 mg/m²/day)

体表面積 (m ²)	1日投与量 (mg)	投与分割法 (mg)	
		朝	晩
1.25 m ² 未満	80	40	40
1.25 m ² 以上 1.50 m ² 未満	100	50	50
1.50 m ² 以上	120	60	60

パクリタキセル投与にあたっての注意事項

パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与する。

各コース2回目のパクリタキセル投与は、下記のTS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法コース内休止基準に抵触していないことを確認した後に投与する。

パクリタキセル投与前には前投薬(例:塩酸ジフェンヒドラミン50mg、リン酸デキサメタゾンナトリウム13.2mg、塩酸ラニチジン50mgまたはファモチジン20mg)を行う。

投与の実際は以下の方法を推奨する。

- ・ 前投薬開始と同時に生理食塩水500mlを腹腔ポートより1時間で投与する。
- ・ 続いて、前投薬終了の30分後より1時間かけて、パクリタキセルを生理食塩水250mlに溶解して静脈内に、生理食塩水500mlに溶解して腹腔内にインラインフィルターを通して投与する。

経静脈投与	前投薬	生食 100ml	PTX +生食 250ml
腹腔内投与	生食 500ml		PTX +生食 500ml
	0	1	2 時間

その他、注意事項についてはパクリタキセル添付文書を参照すること。

術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内 (day 8) 休止及び投与再開基準

- ・ 各コース中に下記の「休止規準」のいずれかに該当する有害事象が認められた場合は、TS-1 と PTX iv+ip を休止する。
- ・ 休止後に再開規準をすべて満たした場合、6-2-4 に従い TS-1 と PTX iv の用量レベルを 1 段階下げて TS-1 と PTX iv+ip を再開、以降の再増量は行わない。
- ・ PTX ip に関しては用量レベルを下げない。
- ・ 最低段階までの減量にても、再び「6-2-3. 休止規準」に該当する有害事象が認められた場合は、そのコースでの TS-1 と PTX iv+ip 休薬をもってプロトコール治療中止とする。
- ・ 休止後再開した場合でも、TS-1 は各コースの投与予定期間となっている 14 日間（朝のみ内服の場合も 1 投与日とカウントする）にのみ投与することとし、投与予定期間を超えて休止期間分の TS-1 を投与しない。コース内で休止した場合、次コース開始予定日は TS-1 最終投与日より（最終投与日の次の日を 1 日目として）7 日目以降に「6-3 術前第 2・3 コース開始規準」を満たす場合に開始する。
- ・ コース内休止から 8 日以上 6-2-3 の項の再開基準を満たさない場合は、そのコースを休止とし、6-3 術前第 2・3 コース開始規準まで回復を待って次コースを再開する。可能な限り休止後は 8 日以内に有害事象の経過を確認する。

術前TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内休止基準・再開規準

	休止基準	再開基準
好中球数	<1, 000 /mm ³	≥1, 000 /mm ³
血小板数	<7.5 × 10 ⁴ /mm ³	≥7.5 × 10 ⁴ /mm ³
総ビリルビン	>3.0 mg/dL	≤2.0 mg/dL
クレアチニン	>施設基準 × 1.2	≤施設基準 × 1.2
発熱性好中球減少	Grade 3	-
非血液毒性 (悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く)	Grade 3	Grade 2以下

投与用量レベルの変更

PTX 静脈内投与	レベル 0	50				mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-1	40				mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-2	30				mg/m ² /day 1 and 8
TS-1	レベル 0	120	100	80		mg/body/day p. o. day 1-14
	レベル-1	100	80	50		mg/body/day p. o. day 1-14
	レベル-2	80	50	中止		mg/body/day p. o. day 1-14

PTX 腹腔内投与量の減量は行わない。

第 2、第 3 コース術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の開始規準

第 2、第 3 コース各々の day 1 は開始当日もしくは前日に以下の条件をすべて満たすことを確認した後に開始する。①～⑦のいずれか一つでも満たさない場合、コース開始規準をすべて満たすことを確認するまで、コース開始を延期する。

前コースの TS-1 最終投与日から数えて 28 日を越えても投与が開始できなかった場合、術前化学療法中止（プロトコール治療中止）とする。以後の治療については規定しない。

- ① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に、十分な経口摂取が可能
- ② 38℃以上の発熱がない。（腋窩温を使用）
- ③ 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
- ④ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ⑤ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ⑥ クレアチニン \leq 施設基準 $\times 1.2$
- ⑦ 非血液毒性（悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く）が Grade 1 以下

6.4 胃切除術

手術は定形手術とする。TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 3 コース終了後より 3 週間を目処に術前評価を行い、手術適応基準を全て満たすことを確認する。手術は TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法終了後より 42 日以内で施行する。そ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し、以後の治療は医師の判断に委ねる。患者希望や有害事象等により TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が完了できない場合に関しても、手術適応基準を満たしていることを確認して手術を施行する。

本試験においての外科的切除とは、以下に規定する開腹による胃全摘術もしくは幽門側胃切除である。

① 開腹

開腹術にて行う（腹腔鏡下の胃切除術は許容しない）。

② 腹腔内の検索

開腹直後に、視・触診により肝転移、腹膜転移の有無など腹腔内を検索し、ダグラス窩と横隔膜

下のどちらか一方もしくは両方で術中洗浄細胞診を施行する（迅速診断は可）。

③ リンパ節郭清

D2 以上のリンパ節郭清を行う。術中所見にて腹部大動脈周囲リンパ節転移が認められた場合には、同部位のリンパ節郭清を行う。

④ 胃の切除：

胃全摘術を行う。ただし以下の条件を満たす場合のみ幽門側胃切除術を行っても良い。

- i) 登録前の画像診断にて腫瘍の肉眼型が4型ではない。
- ii) 幽門側胃切除術だけでも肉眼的根治切除が可能と判断される。
- iii) 登録前の画像所見で腫瘍が存在していたと考えられる範囲に3 cmのマーヅンを加える切除範囲で幽門側胃切除が施行できると判断される。切除断端陽性の可能性を出来るだけ回避するために、切除断端陽性が疑われる場合には、切除断端の術中迅速病理診断を行う。

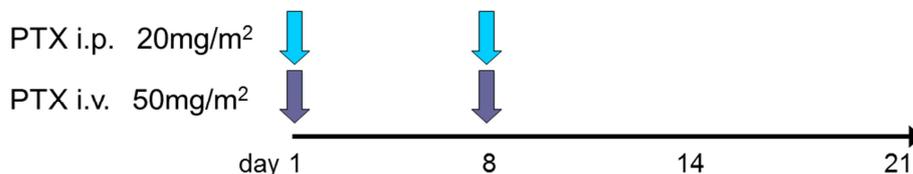
⑤ 合併切除臓器

周囲臓器に直接浸潤がある場合、合併切除可能であれば浸潤のある臓器の部分もしくは全摘出術を併せて行う。

⑥ 再建

再建法は規定しない。

6.5 術後化学療法レジメン



胃切除術によりR0切除が得られた場合、胃切除後2週間を目処に術後補助化学療法としてパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法（TS-1の内服は行わない）を開始する。

術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法による補助補助化学療法開始規準

- ・ 術前TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法施行中に減量が必要であった症例では、術後にパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開始する際には減量したdoseを用いる。

各コース開始当日または開始前日に以下の条件をすべて満たすことを確認し、術後補助化学療法を開始する。

<以下のすべてを満たす>

- ① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に十分な経口摂取が可能
- ② PS (ECOG) が0~2
- ③ 38°C以上の発熱がない（腋窩温を使用）
- ④ 好中球 $\geq 1,000 /\text{mm}^3$ （好中球未測定の場合は、白血球 $\geq 2,500 /\text{mm}^3$ ）
- ⑤ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ⑥ 血小板 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$

- ⑦ AST \leq 100 IU/L
- ⑧ ALT \leq 100 IU/L
- ⑨ 総ビリルビン \leq 1.5 mg/dL
- ⑩ クレアチニン \leq 施設基準 \times 1.2

術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内（day 8）休止及び投与再開基準

・本コース中に「術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内（day 8）休止及び投与再開基準」の「休止規準」のいずれかに該当する有害事象が認められた場合は、PTX iv+ip を休止する。

・休止後に「術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内（day 8）休止及び投与再開基準」の「再開規準」をすべて満たした場合、PTX iv のみ用量レベルを1段階下げて PTX iv+ip を再開、以降の再増量は行わない。なお、PTX ip に関しては減量を行わない。

・最低段階までの減量にても、再び「休止規準」に該当する有害事象が認められた場合は、そのコースでの PTX iv+ip 休薬をもってプロトコール治療中止とする。

・コース内休止から8日以上「術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内（day 8）休止及び投与再開基準」の「再開基準」まで回復を待って次コースを再開する。可能な限り休止後は8日以内に有害事象の経過を確認する。

投与用量レベルの変更

PTX 静脈内投与	レベル0	50	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-1	40	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-2	30	mg/m ² /day 1 and 8

手術の合併症や切除標本病理組織診断の遅延などの理由により術後15日までに術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が開始できなかった場合、術後56日以内であれば、プロトコール治療として術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の開始を許容する。術後56日以内に術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開始できなかった場合はプロトコール治療中止とする。その後、担当医判断や患者の希望により術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を行った場合には、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

併用禁止薬

治療観察期間中は、TS-1、パクリタキセル、以外の化学療法、免疫療法およびその他本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療は行わない。また、TS-1 に対する併用禁忌薬であるフッ化ピリミジン系抗真菌剤の併用は行わない。治験薬（抗癌剤でないものも含む）の併用も行わない。

併用注意薬

・TS-1 に対する併用注意薬は以下の通りである。

フェニトイン、ワルファリンカリウム

・パクリタキセルに対する併用注意薬は以下の通りである。

抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、トキソルビシン、ビタミン A, アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、ステロイド剤、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネル阻害剤、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン

併用可能薬

有効性の評価に影響を及ぼさない薬剤または治療法の併用は可とする。有害事象（合併症の悪化を含む）に対する治療を行った場合には、その内容（薬剤名または治療法）・期間を調査票に記載する。

- 1) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT₃-Antagonist（アロキシ、シンセロン、セロトーン、カイトリル、ナゼア等）などの予防的投与は可とする。
 - 2) 下痢に対する予防（半夏瀉心湯、腸管アルカリ化等）は行ってもよい。
 - 3) G-CSF 製剤（ノイアップ、グラン、ノイトロジン等）を使用する場合は以下の基準に従う。ただし、試験担当医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合はこの限りでない。
 - ・好中球数 < 500/mm³
 - ・発熱（38.0°C以上）を伴う Grade3（1,000/mm³未滿）以上の好中球減少
 - ・前回治療時に上記条件を満たした症例における Grade3 以上の好中球減少なお、G-CSF 製剤の投与は好中球数が 5,000/mm³ を越えた時点で中止する。
1. 4) 合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤は適宜使用する。