

第12回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成 25 年 12 月 12 日（木）16:30～18:30

場 所：経済産業省 別館 114 会議室（1 階）

（東京都千代田区霞が関 1 丁目 3 番 1 号）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果について
2. 先進医療会議の審査結果等について（報告事項）
3. その他

〔配付資料〕

議事次第

座 席 表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料 1－1 新規申請技術の評価結果

資料 1－2 先進医療 B 評価表（番号 020）

資料 1－3 申請技術の概要及びロードマップ

資料 1－4 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料 1－5 先進医療 B 評価表（番号 021）

資料 1－6 指摘事項に対する回答

資料 1－7 申請技術の概要及びロードマップ

資料 1－8 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料 1－9 先進医療 B 評価表（番号 022）

資料 1－10 指摘事項に対する回答

資料 1－11 申請技術の概要及びロードマップ

資料 1－12 佐藤構成員意見書

資料 1－13 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料 2 先進医療会議の審査結果について

資料 3 「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について等

資料 4 「先進医療評価委員会」開催要綱等

参考資料 1 先進医療会議における利益相反の対応について

参考資料 2 先進医療 B の申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化について

第12回 先進医療技術審査部会
平成25年12月12日（木）16:30~18:30
経済産業省 別館 114会議室（1階）

山口座長代理

猿田座長

伊藤 構成員

金子 構成員

竹内 構成員

田島 構成員

関原 構成員

直江 構成員

藤原 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

大門 構成員

医薬食品局審査管理課課長補佐

保険局医療課 専門官

保険局医療課 企画官

医政局研究開発振興課長

医政局研究開発振興課
治験推進室長

医政局研究開発振興課課長補佐

医政局研究開発振興課専門官

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

「先進医療会議」開催要綱

1 目的

「新成長戦略」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、「規制・制度改革に係る対処方針」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、中央社会保険医療協議会での議論等を踏まえ、従前の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査等の効率化・重点化を図ることを目的として、平成 24 年 10 月 1 日より両会議を一本化し、先進医療会議（以下「本会議」という。）において審査等を行っているところである。また、今般、日本再興戦略（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定）等を受けて、先進医療技術の評価の迅速化・効率化を図ることを目的として、平成 25 年 11 月 29 日に「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（医政発 1129 第 25 号、薬食発 1129 第 1 号、保発 1129 第 2 号。以下「先進医療通知」という。）を発出し、今後は、これに基づいて審査等を行うこととする。

本会議は、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点を踏まえつつ、国民の選択肢を広げ、利便性を向上するといった観点から、先進医療への対応として、厚生労働大臣が、先進医療を実施可能な保険医療機関の要件設定等を行うため、医療技術の審査等を行うことを目的とする。

また、本会議の下に先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）を設置し、主に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の審査等を行い、その結果を本会議に報告するものとする。

また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下「未承認薬等検討会議」という。）において、医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業が治験に着手する、又は薬事承認に係る公知申請をすることが原則である。これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、速やかにこれに係る技術を先進医療の対象とし、がん治療に高度の知見を有する機関（以下「外部評価機関」という。）に審査等を委託することができ、その結果を本会議に報告するものとする。

2 検討項目

(1) 本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 先進医療通知第2の1又は2に掲げる先進医療（以下「先進医療A」という。）及び先進医療通知第2の3又は4に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）の振り分け
- ② 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Aの対象となる医療技術（共同実施分も含む。）に関する次のア及びイに掲げる事項
ア 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の

保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

イ 当該医療技術を届出により実施可能とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

③ 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する当該医療技術の効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

④ 保険給付との併用が認められた先進医療Aの対象となる医療技術に関する次のアからオまでに掲げる事項

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否

ウ 当該医療技術と保険給付との併用を継続させることを適当とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

エ 当該医療技術の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性

オ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

⑤ 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のアからエまでに掲げる事項

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否

ウ 当該医療技術（試験が終了し、総括報告書が提出されたものに限る。）の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性（但し、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を除く。）

エ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件（但し、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を除く。）

⑥ その他、先進医療に関する事項

（2）部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

① 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のア及びイに掲げる事項

ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性

イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性

② 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する実績報告・総括報告等に基づく確認及び評価

③ その他、先進医療Bに関する事項

- (3) 未承認薬等検討会議において、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、外部評価機関に設置された先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）に技術的妥当性及び試験実施計画等の審査等を委託することができる。なお、評価委員会の開催要綱は別途定める。

3 組織

- (1) 本会議は、先進医療に係る専門的学識経験を有し、かつ、保険診療に精通した者（以下「本会議の構成員」という。）により構成する。

部会は、先進医療に係る専門的学識経験を有する者（以下「部会の構成員」という。）により構成する。

本会議及び部会の審査のため、必要に応じ個々の医療技術について技術的な観点から検討する者（以下「技術委員」という。）を置く。

- (2) 本会議及び部会の座長（以下「座長」という。）は、検討のため必要があると認めるときは、技術委員及び個々の医療技術に精通する者（以下「有識者」という。）をそれぞれ本会議又は部会に参加させることができる。

- (3) 座長は、それぞれ各構成員の中から互選により選出する。

- (4) 座長は、それぞれ本会議又は部会の事務を総理し、それぞれ本会議又は部会を代表する。

- (5) 座長は、それぞれ各構成員の中から座長代理を指名する。

- (6) 座長代理は座長を補佐し、座長不在のときは、座長に代わってその職務を代行する。

- (7) 本会議及び部会の構成員並びに技術委員の任期は、2年以内とする。ただし、再任を妨げない。

- (8) 本会議及び部会の構成員又は技術委員に欠員を生じたとき新たに任命されたそれぞれの各構成員又は技術委員の任期は、前任者の残任期間とする。

- (9) 本会議及び部会の有識者は、その参加する検討事項に関する審査が終了したときに、解任されるものとする。

4 定足数

本会議及び部会は、それぞれの各構成員の総数の2分の1以上の出席がなければ、会議を開き、取りまとめを行うことができない。ただし、本会議及び部会の構成員については、10による意見書の提出があった場合は、出席したものとみなす。

5 議事の取りまとめ

- (1) 本会議及び部会の議事は、座長を除く出席したそれぞれの各構成員及び技術委員並びにそれぞれの各構成員及び技術委員が10による意見書に議事の可否を記載したもの（但し、6(1)①及び②に該当するそれぞれの各構成員及び技術委員を除く。）の過半数をもって取りまとめ、可否同数のときは、座長の取りまとめるところによる。但し、技術委員については、検討のために関わった医療技

術に係る議事に限る。

- (2) (1)の規定に関わらず、8による持ち回り開催の場合は、構成員全員の意見の一致をもって取りまとめる。

6 特定医療技術の検討

- (1) 本会議及び部会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。

- ① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術
- ② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される医療技術

- (2) (1)にかかわらず、座長（3（6）によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認めた場合にあつては、当該構成員等は、特定医療技術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあつても、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

7 検討項目の検討方法等

- (1) 2（1）の先進医療A及び先進医療Bの振り分けの検討については、原則として、保険医療機関から申請された内容を踏まえて、事務局が振り分け案（以下「事務局案」という。）を作成し、それに基づき検討を行う。

- (2) 2（1）②から④及び2（2）①の検討については、評価を担当する構成員等を定め、2（1）①の検討後に評価（以下「事前評価」という。）を行うことができる。

ただし、2（1）①の検討前に座長の了解を得た場合には、2（1）①の検討前から事前評価を開始することができる。

なお、事前評価中に、担当する構成員等から事務局案に疑義が生じた場合は、2（1）①の検討後に事前評価を継続することとする。

8 持ち回り開催

本会議は、構成員等を招集して開催することを基本とするが、2（1）①の検討については、振り分けが容易であると座長が認めた場合には、電子メール等の手段により構成員の意見を集約するなどの持ち回り開催を行うことができる。

ただし、5（2）の取りまとめにおいて、構成員全員の意見が一致しない場合は、構成員を招集した本会議を開催することとする。

9 審査の留意事項

構成員等は、担当する医療技術の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、担当する医療技術に使用される医薬品・医療機器等の開発企業及び担当する医療技術に係る保険医療機関から直接資料提供を受けることがで

きない。

10 欠席構成員等の意見提出

本会議及び部会の構成員及び技術委員（座長が検討のため必要があると認めたと
きに限る。）は、やむを得ない理由により出席できない場合にあっては、議事とな
る事項について、予め意見書を提出することができる。ただし、座長が必要と認め
た場合を除き、特定医療技術に係る意見書は提出することができない。

11 議事の公開

本会議及び部会は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定される
など、個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあっては、会
議を非公開とすることができる。

12 議事録の公開

- (1) 本会議及び部会における議事は、次の事項を含め、議事録に記載するものとす
る。
- ① 会議の日時及び場所
 - ② 出席した構成員等の氏名
 - ③ 議事となった事項
- (2) 議事録は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定されるなど、
個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあっては、議事録
の全部又は一部を非公開とすることができる。
- (3) (2)の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合にあっては、座
長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開するものとする。

13 庶務

本会議の庶務は、医政局研究開発振興課及び保険局医療課において処理する。必
要に応じて、医薬食品局の協力を得る。

部会の庶務は、医政局研究開発振興課において処理する。必要に応じて、医薬食
品局及び保険局の協力を得る。

14 補足

- (1) この要綱に定めるもののほか、本会議及び部会の議事運営に関して必要な事項
は、座長がそれぞれ本会議又は部会に諮って定める。
- (2) この要綱は、平成25年12月5日から施行する。

先進医療技術審査部会構成員

氏 名	役 職	分 野
一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器内科 教授	循環器内科
伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長	臨床評価・ 総合内科
金子 剛	国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部長	形成外科
佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授	倫理
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授	内科（内分 泌）
柴田 大朗	国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター 薬事安全管理室長	生物統計
関原 健夫	CDI メディカル 顧問	一般
竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授	生物統計
大門 貴志	兵庫医科大学医学部医学科数学教室 准教授	生物統計
田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士	倫理
直江 知樹	国立病院機構 名古屋医療センター 院長	血液内科
藤原 康弘	国立がん研究センター 執行役員 企画戦略局長	臨床評価・ 腫瘍内科
三上 裕司	公益社団法人 日本医師会 前常任理事	内科
○ 山口 俊晴	がん研究会有明病院 副院長	消化器外科
山中 竹春	国立がん研究センター 生物統計部門 部門長	生物統計
山本 晴子	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部長	臨床評価・ 神経内科

◎ 座長 ○ 座長代理

先進医療会議技術委員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	奥羽大学長	歯科
渥美 義仁	ライフ・エクステンション研究所付属永寿総合 病院 糖尿病臨床研究センター長	内分泌・代謝
天野 史郎	東京大学教授	眼科
新井 一	順天堂大学医学部附属順天堂医院医学部長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学名誉教授	皮膚科
磯部 光章	東京医科歯科大学循環器内科教授	循環器内科
岩中 督	東京大学小児外科学教授	小児外科
上田 孝文	国立病院機構大阪医療センター統括診療部入 院診療部長	骨軟部腫瘍
小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科教授	耳鼻咽喉科
越智 光夫	広島大学学長特命補佐	整形外科
川村 雅文	帝京大学呼吸器外科	呼吸器外科
北川 雄光	慶應義塾大学外科学教授	消化器外科
斎藤 忠則	東京臨海病院副院長	泌尿器科
坂井 信幸	神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外 科部長	脳血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器外科
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓 血管外科学教授	心臓血管外科
珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科がんワクチン治 療学／遺伝子・免疫細胞治療学教授	がんワクチン 遺伝子・免疫 細胞療法
高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長	乳がん
高橋 信一	杏林大学医学部第三内科	消化器内科

高橋 政代	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター — 網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー	眼科
田上 順次	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 研究科長	歯科
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田代 志門	昭和大学研究推進室講師	生命倫理
田中 憲一	新潟県厚生連新潟医療センター院長	産婦人科
田中 良明	川崎幸病院副院長・放射線治療センター長	放射線科
谷川原 祐介	慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教授	薬学
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
出口 修宏	東山医師会東松山医師会病院院長	泌尿器科
寺本 明	東京労災病院院長	脳神経外科
戸山 芳昭	慶應義塾大学教授	整形外科
長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学教授	呼吸器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経医療研究センター名誉総長	精神科
本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科教授	臨床放射線科学
松井 健志	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 医学倫理研究室長	生命倫理
松原 和夫	京都大学医学部教授	薬学
松山 晃文	先端医療振興財団 再生医療実現拠点ネットワークプログラム開発支援室長	再生医療
宮澤 幸久	帝京大学医療技術学部臨床検査学科長	臨床病理
村田 満	慶應義塾大学医学部臨床検査医学教授	臨床検査
山口 芳裕	杏林大学医学部救急医学	救急
山田 芳嗣	東京大学大学院医学系研究科麻酔学教授	麻酔科

○ 出席者

新規申請技術の評価

整理番号	先進医療名	適応症	受付日	承認状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術委員	
020	FDG-PET/CTの不明熱診断への応用	不明熱	H25.11.8	適応外医薬品及び医療機器	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	国立国際医療研究センター病院	柴田	伊藤	田島		条件付き適
021	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	H25.11.8	適応外医薬品及び医療機器	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	国立長寿医療研究センター	大門	山本	田島		条件付き適
022	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、頭部MRI検査で発症から4.5時間以内の可能性が高いと推測され、頭蓋内出血の危険性が低い患者	H25.11.8	適応外医薬品	<ul style="list-style-type: none"> ・アクチバシン注 協和発酵キリン株式会社 ・グルトパ注 田辺三菱製薬株式会社 	国立循環器病研究センター	山中	伊藤	佐藤		条件付き適

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B020)

評価委員 主担当：柴田
副担当：伊藤 副担当：田島 技術委員： -

先進医療の名称	FDG-PET/CTの不明熱診断への応用
申請医療機関の名称	国立国際医療研究センター病院
医療技術の概要	2週間以上発熱が継続し、新たに設定した胸部腹部 CT 等の諸検査を施行したにも関わらず診断のつかない不明熱患者を対象に FDG-PET/CT の有用性を検討するために主要評価項目を FDG-PET/CT 及びガリウム SPECT による熱源部位検出感度の差を比較する試験。予定症例数は 180 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
<p>通常の診断手法で原因の特定が困難であった症例に対して 2nd step として用いられる Ga スキャンを対照とすれば PDG-PET/CT の有効性はより有効であることが期待される。海外の教科書には通常の診療範囲に結核のインターフェロンγ遊離試験なども入っており、考慮されてはどうか。また、HIV 陽性患者とそれ以外の患者で結論が変わるようであれば、対象患者毎にサブグループ解析をする必要がないかを検討していただきたい。</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。)	

【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 type="checkbox"/> 適 <input checked="" 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「8. 本研究に参加した場合に予想される不利益」において、「両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されているため、臨床研究のための保険や補償の契約はありません。」と記載されていますが、契約の有無に</p>	

拘わらず、仮に臨床試験に参加したことにより健康被害が生じた場合は補償がなされるべきもので、補償の準備を整えた上で補償することを記載しなければなりません。

2. 同「9. 本研究に参加しない場合について」において、その他の方法で不明熱の原因を調べると記載されていますが、「その他の方法」を総て具体的に記載して下さい。

3. 同「12. 費用について」において、FDG-PET/CTの費用の金額を73,250円と記載して下さい。

4. 同「15. 担当者の連絡先、相談窓口」に、研究代表者の連絡先のみならず、研究担当者の氏名と連絡先も記載して下さい。

(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。)

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：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 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。)

本申請に係わる診断性能を評価する際、何をもって正しい診断とするかについてはいくつかの考え方があり得るため、感度等の定義には複数の方法がありえる。この点については、申請者自身が先行研究の事例も含め検討した上で複数の方法の相違点を整理し、また、PMDA との間でも薬事戦略相談を経てすりあわせがなされ、最終的に主要評価項目の定義は明確となっているため問題ない。結果が公表される際に、単に診断性能の数値を示すだけでなく、その定義を採用した経緯、(可能であれば)異なる定義における診断性能についても参考情報として提示されれば、本申請の診断性能に対する理解が深まるものとする。

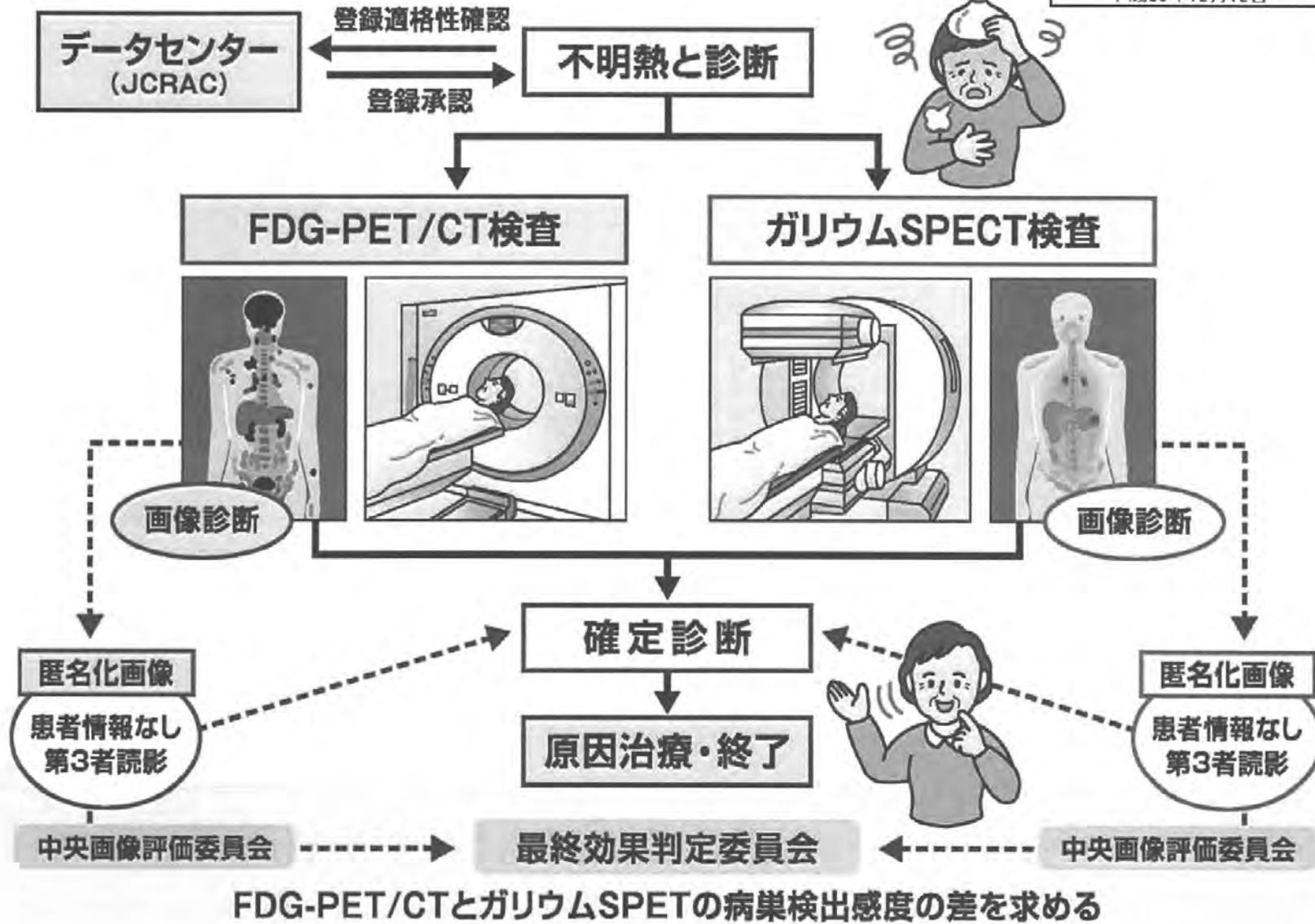
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【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	180例		予定試験期間	～2015年12月
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。)				
倫理的観点からの評価に係わる事項への対応がなされれば適として良いと考える。				
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。)				

FDG-PET/CTの不明熱診断への応用

第12回先進医療技術審査部会
平成25年12月12日
資料1-3



薬事承認申請までのロードマップ

医療機器（複数使用についてPMDA了承済み）

- ①: FDG合成装置 H100、F200、F300（住友重機械工業株式会社）
- ②: FDG合成装置 AMFG01（JFEテクノス株式会社）
- ③: FDG合成装置 TRACER1ab MX FDG（ジーイーヘルスケア・ジャパン株式会社）

医薬品

- ①: FDGスキャン注（日本メジフィジックス株式会社）
- ②: FDGスキャンーMP注射（財団法人先端医学薬学研究センター）



先進医療での適応疾患：
不明熱の熱源診断

先行臨床研究

- 試験名：FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study
- 試験デザイン：後ろ向き多施設調査（自施設）
- 期間：2006年7月～2007年12月
- 被験者数：76例
- 結果の概要：感度63～91%、特異度60～86%

Ann Nucl Med (2011) 25:355-364

先進医療B

- 試験名：FDG-PET/CTの不明熱診断への応用ーガリウムSPECTとの比較研究
- 試験デザイン：前向き多施設共同クロスオーバー試験
- 期間：2014年1月～2015年12月
- 被験者数：180例
- 主要評価項目：FDG-PET/CT及びガリウムSPECTによる熱源部位検出感度の差（優越性）

国内外の文献、教科書、およびガイドライン

薬事承認申請

ICH-GCPに準拠した先進医療Bを行い、本試験を評価資料としてFDG合成装置の薬事承認を目指す。（PMDA薬事戦略相談にて了承済み）

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：FDG-PET/CTの不明熱診断への応用（適応症：不明熱）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（放射線科または核医学科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（PET核医学認定医を有し、さらに日本核医学会専門医または日本医学放射線学会専門医のいずれかを有すること）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（放射線科または核医学科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：PET核医学認定医を有し、さらに日本核医学会専門医または日本医学放射線学会専門医のいずれかを有する者1名以上
他診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：不明熱の診療に従事する内科系医師1名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> 要（診療放射線技師：PET/CT1台に1名以上）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（ 200床以上）・不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：試験開始時及び重大な有害事象発生時。
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が〇名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

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： -

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 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。）	
<ol style="list-style-type: none"> 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
<p>予定症例数</p>	<p>190 例（アルツハイマー病：150 例，前頭側頭葉変性症：40 例）</p>	<p>予定試験期間</p>	<p>登録期間：1 年間</p>	<p>追跡期間：最終症例登録から1 年間</p>
<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ますので、その検査項目も記載して頂くべきかと思ひます。

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ます、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が、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ます。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ますので、「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ひます。（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。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。

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。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, FTL, 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、研究組み入れ時において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 といっ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で言及してください。
- ・ 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。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しての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。

技術名：F-18 FDG ポジトロン断層撮影（認知症）

第12回先進医療技術審査部会
平成25年12月12日
資料 1-7

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）

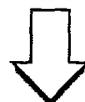
試験機器名：¹⁸F FDG合成装置（F100、F200、F300）

- 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。

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の診断 適応症：アルツハイマー病	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 (放射線科あるいは神経内科)・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> 要 (放射線科については放射線専門医/核医学専門医 神経内科については神経内科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要 (7) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要 (1) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として (5) 例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input checked="" type="radio"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 (放射線科あるいは神経内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 具体的内容：放射線科は放射線診断専門医/核医学専門医1名以上 神経内科は神経内科専門医1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> 要 (診療放射線技師、薬剤師)・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要 (100 床以上)・不要
看護配置	要 (対1看護以上)・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当直体制	要 ()・ <input checked="" type="radio"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 連携の具体的内容：自施設でできる施設は不要とする。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： 定期的開催 (1回/月)
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="radio"/> 要 (5 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例：遺伝カウ ンティングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B022)

評価委員 主担当：山中
副担当：伊藤 副担当：佐藤 技術委員： —

先進医療の名称	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する 静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験
申請医療機関の名称	国立循環器病研究センター
医療技術の概要	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、頭部 MRI 検査で発症から 4.5 時間以内の可能性が高いと推測され、頭蓋内出血の危険性が低い患者を対象に血栓溶解療法の有用性を検討するために主要評価項目を 90 日後 modified Rankin Scale (mRS) 0~1 の割合とした第Ⅲ相国際多施設共同オープンラベル無作為化臨床試験。予定症例数は片群 150 例、両群 300 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
UpToDate によると発症後 4.5 時間から 6 時間にかけては良い結果が見られたのが投与群 47%、非投与群 43%であり、基本的に有効性が証明されていない。睡眠中、起床前 1 時間以内に発症したと仮定しても、来院が 4.5 時間では有効性のない(あるいは出血などの危険性が高くなる)時間帯の被験者が入ってくる可能性があるのではないかと。また、年齢の上限を制限しなくてもよいのか。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

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。)		
MRI の撮影法について説明なく用いられていたが適切に修正された。補償保険に加入している。薬剤が無償提供されている旨、また、利益相反の対応についても言及されている。患者相談の対応もなされている。		

(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：山中

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
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

以下の不明瞭な点がありますので、対応してください。

1. 主要評価項目 mRS や割付因子 NIHSS の定義を実施計画書内に記載してください。
2. 適格基準を満たしたとしても、対象集団のばらつきが大きいことは予想されます。NIHSS を割付因子に用いていますが、これに加えて、DWI-FLAIR ミスマッチの有無や、発症時刻不明の理由(睡眠時発症/失語または意識障害)を割付因子に加えた方がよいのではないのでしょうか。
3. mRS は多くの試験で主要評価項目に採用されている標準的な指標と思いますが、定義を見る限り、客観的評価は難しいように思います。p.19 に「mRS の評価は割付群を知らない医師が行う」とだけ記載がありますが、もう少し詳しく評価の手順やその妥当性についてご説明ください。
4. 症例数計算の根拠にある「本試験の効果が先行する試験の効果比より少なくとも0.5以上であること」の部分を詳しく記載ください。
5. 中間解析は必要ないのでしょうか。実施の有無、および実施しない場合はその理由を記載すること。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	300例		予定試験期間	先進医療承認～2017/3
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>本来 rt-PA を受けるべき可能性がある患者群を同定するための意義のある試験と考えます。急性期の脳梗塞症例を対象にランダム化を実施するなど、必ずしも実施は容易でないと思いますが、データセンター等、試験支援体制も適切と思います。試験計画も適切です。指摘事項に適切に対応されれば適として差し支えないと考えます。</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。）				

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験

日付 2013年11月20日

所属 国立循環器病研究センター 脳血管内科

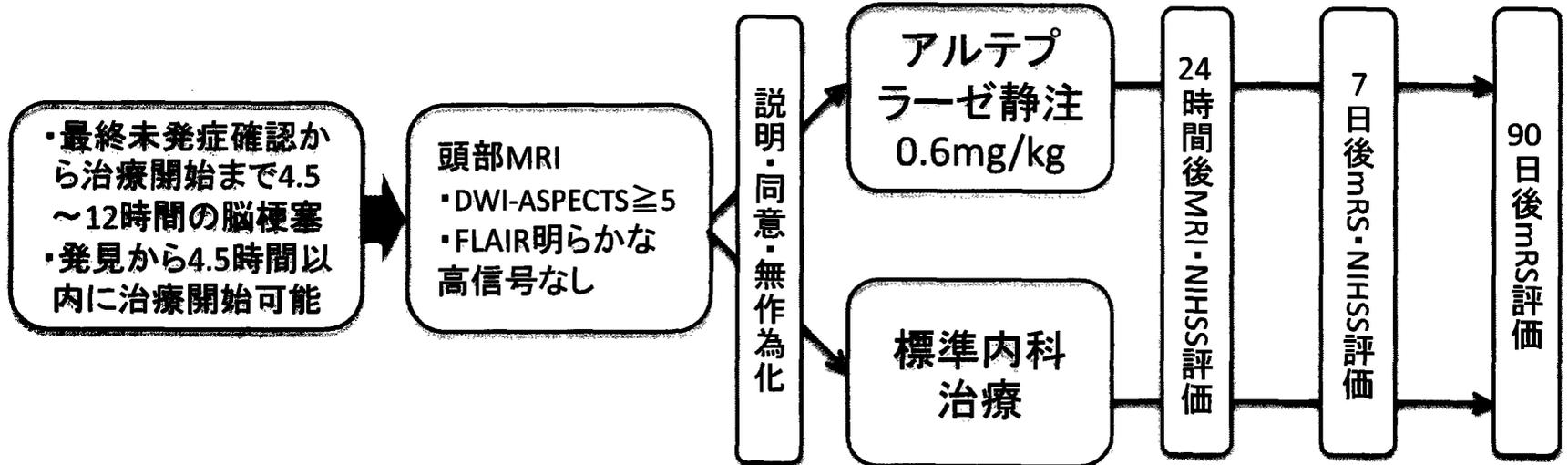
氏名 豊田 一則

1. 同意説明文書において、拡散強調画像やFLAIR画像という言葉が説明なく使われている。患者あるいは代諾者には理解が難しいと思われるため、MRI検査によって異常が認められない場合、発症してから3時間程度までの脳梗塞であろうと考えられる、くらいの説明にとどめた方がよいと考える。または注釈または説明を付与するなどの対策が必要と考える。

【回答】

より平易な文章にすることを心がけ、次の頁の図も絡めて、以下の内容に書き直しました。「発症時刻を特定できない患者さんの発症時刻を推定する手段に、頭部MRIが挙げられます。MRIにはいくつかの撮り方が有り、脳梗塞早期の病的変化の現れ方がそれぞれで異なります。次の頁に示した拡散強調画像という撮り方では病的変化が早く現れますが、他の撮り方では遅く現れるので、撮り方によって病的変化に差が大きい場合は、発症してから3時間程度までの脳梗塞であろうと考えられます。したがって、睡眠から目覚めた際に気づいた脳梗塞患者さんに、MRIを撮影することで、tPA治療の適応を判断できるであろうと、私たちは考えています。」

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験



本試験の目的
 睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者に対する、アルテプラーゼ静注血栓溶解療法の有効性と安全性を確かめる。
 【主要評価項目】試験開始90日後の日常生活完全自立(modified Rankin Scale (mRS) 0-1)の割合
 【副次評価項目】試験開始24時間後、7日後におけるNIHSS値のベースラインからの変化、試験開始90日後のmRS 0-2の割合、試験開始90日後のmRSのシフト解析による評価

予定介入症例数: 300例(アルテプラーゼ群150例、標準治療群150例)、
 登録期間: 約3年(承認～2017年3月)
 追跡期間: 治療後3ヶ月
 総研究期間: 約3年

薬事承認申請までのロードマップ(先進医療B)

試験薬:アルテプラーゼ(製品名:アクチバシン、グルトパ)

先進医療での適応疾患:頭部MRIでDWI・FLAIRミスマッチを認める

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞

臨床研究

Choら(韓国):発見(起床)後6時間以内に治療開始可能で、初回頭部MRIでDWI病変が一側中大脳動脈領域の半分未満、拡散灌流ミスマッチが20%超でFLAIRで明確な病変が同定できない発症時刻不明脳梗塞患者32例に、rt-PA静注ないし血管内治療を行った。症候性頭蓋内出血(sICH)は6.3%に生じ、完全自立を示すmRS 0-1を37.5%、mRS 0-2を50%に認め、発症時刻確定脳梗塞患者への既報の成績と同等と評価した。

RESTORE試験(韓国):発見(起床)後6時間以内に治療開始可能で、初回頭部MRIでDWI病変が広汎でなく、拡散灌流ミスマッチが20%超でFLAIR病変がDWI病変より小さい発症時刻不明脳梗塞患者83例に、rt-PA静注(発見3時間以内)ないし血管内治療を行った。sICHは3.6%に生じ、3か月後にmRS 0-1を28.9%、mRS 0-2を44.6%に認めた。別に前向きに登録した未治療者と比べて有意な転帰改善を認めた。

Aokiら(日本):発見(起床)後3時間以内に治療開始可能で、DWI-FLAIRミスマッチを有する10例に、rt-PA静注療法を行い、うち5例に7日後のNIHSS値10点以上の改善を認め、また3か月後にmRS 0-1を3例(30%)、mRS 0-2を4例(40%)に認めた。症例を追加して20例について行われた報告では、sICHはなく、mRS 0-1を33%、mRS 0-2を47%に認めた。

先進医療B

- 試験名:睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験
- 試験デザイン:第Ⅲ相多施設共同無作為化オープンラベル臨床試験
- 期間:承認~2017年3月
- 被験者数:300例
- 方法:無作為にアルテプラーゼ静注群と標準内科治療群に1:1に割付
- 評価項目:試験開始90日後の完全自立(mRS0-1)がアルテプラーゼ投与により約10%増加する
- 現在進行中の下記臨床試験との統合解析を予定する

薬事適応追加承認申請

欧米での現状

薬事承認:発症3時間以降のアルテプラーゼ使用は米国無、欧州4.5時間まで有

ガイドライン記載:米国、欧州ともに4.5時間まで推奨

進行中の臨床試験:AWOKE(20例)、SAIL-ON(20例)、Wake-Up(800例)、Wake-Up Stroke(40例)、WASSABI(90例)、WUS-rTPA(120例)

当該先進医療における

選択基準:①急性期脳梗塞、②インフォームドコンセント、③20歳以上、④発症時刻不明、⑤最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで4.5時間超12時間以内、⑥発見から4.5時間以内に治療開始可能、⑦拡散強調画像でのASPECTS \geq 5、⑧ FLAIRで明らかな高信号病変の不在、⑨治療前NIHSS 5~25

除外基準:①発症前mRS > 1、②アルテプラーゼ静注療法適正治療指針での適応外症例、③MR検査不能の患者(MR非対応ペースメーカーの装着など)、④小脳ないし脳幹に広汎な早期虚血変化を有する患者、⑤試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療を予定している患者、⑥妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、⑦その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

予想される有害事象:症候性頭蓋内出血(<10%)など通常アルテプラーゼに準じる

第12回先進医療技術審査部会	資料1-12
平成25年12月12日	

平成25年12月12日

B022「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験」(国立循環器病研究センター)についてのコメント

佐藤 雄一郎

本日の先進医療技術審査部会を欠席させていただきますので、書面にて、倫理的観点からコメントを提出させていただきます。

説明文書には、当初、拡散強調画像や FLAIR といった MRI の撮影法が説明なく用いられていたが、簡単な説明が加えられました。他の療法についても説明されています。薬剤が無償提供されている旨、また、利益相反の対応についても言及されています。

また、本件は、(おそらくは問題ないと思量される) 発症時期が確定できない患者さんへの t-PA の投与を内容とするもので、4.5 時間以内であっても一定の副作用が認められるところですが、補償保険に加入しており、対応されています。患者相談の対応もとられています。

以上のことから、倫理的には本件を認めることに差し支えはないものと判断いたしました。

以上

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (脳血管内科,神経内科もしくは脳神経外科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (専門医資格(脳卒中専門医))・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (2) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	発症 4.5 時間以内の脳梗塞への rt-PA 静注療法治療件数 10 例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (脳血管内科,神経内科もしくは脳神経外科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：脳神経外科2名以上(必ずしも実施科に含まれない)
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (薬剤師1名以上)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (100床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (10対1看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (脳血管内科,脳神経内科もしくは脳神経外科1名以上)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：24時間体制で緊急受入可能な連携
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 審査開催の条件：臨床研究に関する倫理指針を遵守して開催していること
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (例/年以上)・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例：遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	発症 4.5 時間以内の脳梗塞への rt-PA 静注療法治療件数 10 例以上
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 ()・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療会議の審査結果について

先 - 3
25. 12. 5

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	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	事前評価		その他（事務的対応等）
							担当構成員（敬称略）	総評	
056	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験	特発性肺線維症の急性増悪	・エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器、トレミキシン（東レ株式会社）	170万6千円（3回分） （患者負担分は、73万1千円であり、97万5千円は企業より無償提供される）	155万5千円	66万5千円	福井 次矢	適	別紙8
057	早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験	早期胃癌（術前診断T1N0、腫瘍長径4cm以下、単発性）	・ジアグノグリーン注射用25mg ・インジゴカルミン注20mg（第一三共株式会社） ・スズクロイドTc-99m注調整用キット ・テクネシチ注-10M（日本メジフィクス㈱） ・モービルワークステーション（オリンパスメディカルシステムズ㈱）	6万円（1回）	109万3千円	46万8千円	北村 惣一郎	適	別紙9
058	先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法	ジアソキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血症低血糖症）	・サンドスタチン皮下注用100μg（ノバルティスファーマ株式会社）	169万1千円 （全額、厚生労働科学研究費より支出予定）	103万5千円	26万9千円	五十嵐 隆	適	別紙10

※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。

「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンをを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験（整理番号 B008）」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

日本医科大学付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：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンをを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

適応症：特発性肺線維症の急性増悪

内容：

(先進性)

予後不良の呼吸器難病である特発性間質性肺炎、特に特発性肺線維症(IPF)はしばしば急性増悪を発症し、致命的な転帰をとる。IPFの急性増悪に対して、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が用いられているが、これまでの海外からの報告では、発症3ヶ月後の死亡率が90%以上との極めて予後不良であり、新たな治療法の確立が望まれている。

一方、近年になり、IPFをはじめとする特発性間質性肺炎や膠原病肺の急性増悪病態に対して、エンドトキシン除去向け血液浄化器として開発されたポリミキシニンB固定化繊維カラム(PMX)による血液浄化療法の有効性が報告されてきている。

厚生労働科学研究による難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究(平成20年～平成22年)」においても、後ろ向き追跡による臨床データのみからの解析ではあるが、PMX療法による肺酸素化能の改善、P/F比の改善、IPF急性増悪73症例の3ヶ月後の生存率34.4%(死亡率65.6%)等の結果が報告されている。

先進医療では、IPFを含む間質性肺炎の急性増悪病態に対する有用性が示唆されて来たPMX療法について、その有効性及び安全性をさらに評価するための多施設による前向き単群試験として、まずは、日本医科大学および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて、探索的に有効性及び安全性を少数症例において検討するものである。

(概要)

本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療(ステロイド大量療法、好中球エラストラーゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法)に加えて、トレミキシンをを用いたPMX療法を施行する。PMX療法は、抗凝固剤(ナファモスタットメシル酸塩 30 mg/時)投与下で、流量60～100 mL/分、トレミキシニン1本につき6時間以上(24時間まで)、最低2本(最大3本)を使用することとし、PMX療法終了後12週間まで経過観察する。主要評価項目はPMX療法開始後4週間の生存率とする。その他の評価項目は1)肺酸素化能の短期効果(P/F比、AaDO₂)、2)胸部画像の短期及び中期効果、X線画像又はHRCT画像、3)血中CRPの短期効果、4)肺酸素化能の中期効果(P/F比、AaDO₂)、5)人工呼吸器の使用期間、6)PMX療法開始後12週間の生存率(Kaplan-Meier法)。予定組み込み症例は20症例である。

(効果)

PMX 療法が効果を示す場合には、肺酸素化能改善による呼吸状態の改善が短期効果としては期待され、その結果として、人工呼吸器使用期間の短縮による患者の QOL 向上、そして、急性増悪に対する生命予後の向上へとつながることが期待される。

(先進医療に係る費用)

本治療でPMX を3 本使用した場合の総費用は3,926,340円と算定される。このうち、先進医療部分の費用は1,706,000円である。先進医療に係る費用のうち、患者負担分は731,000円であり、企業負担分は975,000円である。

申請医療機関	日本医科大学付属病院
協力医療機関	神奈川県立循環器呼吸器病センター

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 3 月 26 日(火) 17:00~18:00
(第 5 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

日本医科大学付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 1) 第 5 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 2) 第 5 回先進医療技術審査部会資料 1 - 3 参照

(別紙 3) 先進医療 B008 に対する第 5 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

日本医科大学付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5回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成 25 年 3 月 26 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B008)

評価委員 主担当：大門
副担当：伊藤 副担当：田島 技術委員：山口

先進医療の名称	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験
申請医療機関の名称	日本医科大学付属病院
医療技術の概要	全ての患者に対し、薬物治療（ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、トレミキシンを用いたPMX（ポリミキシンB固定化繊維カラム）療法を施行する。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 指摘事項に対する回答についても問題なく、実施体制の評価としては、全て「適」とする。		
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。）		

【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。） 日本医科大学呼吸器内科の阿部らは、2004年ステロイドパルス療法を2回施行するも人工呼吸器装着となった特発性肺線維症（IPF）の急性増悪症例に対しPMXカラムによる血液浄化療法を試みた。敗血症に準じPMXカラム1本につき2時間の施行であったが、PMX後に徐々に酸素化の改善を認め、最終的に5回の施行の後に人工呼吸器からの離脱が可能となり退院に至ったこと、その後もステロイドパルス療法が無効と判断されたIPF急性増悪症例に対してPMX療法を施行し、計6症例中		

5例で酸素化能の改善を認め、4例が呼吸器から離脱できたことを報告した1)。2005年に日本医科大学の工藤らを中心にDAD(びまん性肺胞障害)-PMX研究会が設立され、全国規模でDAD病態に対するPMX療法が試みられた。その後榎本らはIPF3例を含む5例の間質性肺炎の急性増悪例にPMX療法を施行し、酸素化能と画像所見の改善を報告した2)。吉田らはステロイドパルス療法が無効であった2症例にPMX療法を施行し、酸素化の改善と末梢血好中球数の減少に着目した3)。宮本らは血清SP-D値がPMX施行により有意に低下しており、PMXへの反応性の指標となる可能性を示した4)。顕微鏡的多発性血管炎や皮膚筋炎に伴う急速進行性の間質性肺炎症例に対するPMX療法の有効性も報告されている5)6)。

阿部らはこれまでの報告でPMX療法の効果として共通しているのは酸素化能の改善であるとし、間質性肺炎の急性増悪に対するPMXの作用機序はわかっていないが、使用されたカラムの解体からの検討では、多くの血球細胞、特に好中球がPMX繊維に直接吸着しているのが観察され、フローサイトメトリーでの解析から、これらの細胞はCD14、CD62L、CD114などを高発現しており、活性化した好中球と推測した。また、PMXカラム洗浄液を用いたゼラチンザイモグラフィーでは活性化MMP-9の発現が認められ、末梢血中のMMP-9はPMX2回施行後には試行前と比べ有意な改善を認めたと報告した7)。IPFの急性増悪時の気管支肺胞洗浄液では好中球比率が上昇しており、また浸出期のDAにおいては活性化好中球が病態の中心的な役割を果たしていると考えられている。PMXが活性化好中球を吸着することで、産生されるメディエーターにも効果をもたらし、肺障害に対して有効である可能性を示唆している。

以上のことから、研究者らはIPFの急性増悪に対するPMX療法についての十分な知見を有しており、実施については問題ないと思われる。

文献

1. Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Result of a pilot study. *Internal Med.* 2006;45:1033-8
2. Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology.* 2008;13:452-60.
3. 吉田健史, 児玉昌身, 田村慶朗, 他. 特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX (polymyxin B-immobilized fiber column) - DHP (direct hemoperfusion)

の効果—2症例の比較—。日呼吸会誌。2007；45：890—7。

4. 宮本京介, 田坂定智, 長谷川直樹, 他. 間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP の効果と施行前後での各種臨床指標の推移. 日呼吸会誌. 2009 ; 47 : 978-83.
5. Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, et al. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. Inten Med. 2007;46:1447-54.
6. Kakugawa T, Mukae H, Saito M, et al. Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. Intern Med. 2008;47:785-90.
7. Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purifi. 2010;29:1-6

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。)

説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。

(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。)

患者相談の対応は整備されている。

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。)

【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
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄に示すように、指摘事項への回答に関して検討の余地がある点、修正が抜け落ちている点がありました。これらについて対応してください。

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。）

- 急性増悪発症後、死に至ることもあることから、生存の可否が重要であり、hard endpointとして主要評価項目に設定されるに値することは理解できます。ただし、このたびの回答の中で「臨床における第1目標は、急性増悪の状態から離脱できるか否かである」と記述されています。これが第1目標であるとすれば、「急性増悪からの離脱の可否」や「急性増悪からの離脱までの期間」などが、主要評価項目、少なくとも副次的評価項目となり得ると考えられます。本試験で検討すべきではないでしょうか。
- 指摘事項6（生存率の解析方法）への回答いただいたにもかかわらず、修正が抜け落ちているので、対応してください。

【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	20例		予定試験期間	2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。） 実施体制や倫理的観点に関して問題ないと判断されたが、試験実施計画書に関して検討・修正事項が若干残っている。これらについて対応すること。				
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。） <ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験の結果として、一方の主要評価項目である生存率の「点推定値や信頼区間」、あるいはもう一方の主要評価項目である肺酸素化能の「集計」のいずれか又はその両方がどのような結果に至れば、本治療法が（臨床的に）有効/無効（の傾向がある）とする、ひいては後続の検証的試験への Go/No Go の臨床的な判断基準やシナリオ（例えば、生存率の推定値や肺酸素化能の統計量の値がある閾値を下回った場合には No Go とするなど）は、申請書を読む限り、試験終了後のデータを見て ad hoc に検討するように受け取れました。これらは、73例の後向き解析の知見などから試験開始前に相応に想定しておくことが望ましいと考えます。 ・ また、本治療法の開発戦略として検証的試験をどのようなデザインで実施するのかも読み取れませんでした。この点も現段階で検討しておくことが望ましいと考えます。 				

第5回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成25年3月26日	

先進医療審査の照会事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年3月20日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

1. 薬事承認申請までのロードマップに関して以下の点をご確認です：

- ・本研究は探索的試験の位置づけで実施され、主要評価項目の推定値及びトレミキシン治療の臨床的意義を考察するとされていますが、その結果に基づいて、次の検証的試験へと進むか否かはどのように判断されるのでしょうか。主要評価項目を2項目設定されていますが、それらの統計解析結果（とくに、一方の主要評価項目については集計方法のみで解析方法が明示されていないようです）をどのように用いるかが申請書類を拝見する限り不明瞭であるようです。
- ・後続の検証的試験あるいは治験はどのように行うことを予定されているのでしょうか。

【回答】

本研究では、肺線維症の急性増悪を対象としており、重症度の高い状態でトレミキシン治療が開始されます。ここで、臨床における第1目標は、急性増悪の状態から離脱することができるかにあります。そして、急性増悪の状態から離脱した後も、さらに維持療法が継続され、4週間および12週間の生存率の向上が第2目標となります。最終的な有効性評価としては、4週間あるいは12週間の生存率が重要ですが、観察期間中にはトレミキシン治療は実施されず、その他の治療法の影響も強く影響することから、生存率がトレミキシン治療の効果を、明確に評価できるかは不明であり、本試験では、探索的な意義も含めて、トレミキシン治療前後の肺酸素化能も主要な評価項目として用いることにしました。

また、本探索的試験は少数例での実施のため、P/F比やAaD02はトレミキシン治療開始時において、患者間でのばらつきもあり、その改善を検討する上では、基本統計量の変化を測定時期別に算出し、改善効果は臨床的に判断することとしました。

従いまして、引き続き実施いたします検証的試験におきましては、主要評価項目は1項目に絞り込みます。どちらの項目に絞り込むかにつきましては、探

第5回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年3月 26 日	

索的試験の結果を検討し、体外循環療法としてのトレミキシン治療として、より臨床的に意義の高い項目を選択いたします。

2. 届出書/様式第3号/p. 13, 実施計画書/p. 21, 実施計画書/p. 29.
 申請医療機関附属の情報科学センターをデータセンターに指定されていますが、当該センターは、おそらく学内の情報環境の整備・管理を行っているセンターであるように見受けられますが、臨床試験におけるデータマネジメント業務（実施計画書 p. 21 の8節には、症例報告書の受け取りとデータベースの作成についてのみ言及されていますが、例えば、症例報告書の記載内容の問合せやそれに伴うデータの修正などの業務）を遂行できますでしょうか。

【回答】

日本医科大学 情報科学センター 伊藤高司施設長が担当業務の窓口として、一連の作業、管理について遂行することになっており、症例報告書の記載内容の問合せやそれに伴うデータの修正などの業務も対応可能となるように体制を整備しております。

3. 実施計画書/臨床研究計画書の要約/目標症例数, 実施計画書 p. 2「3.1. 研究デザイン」目標患者数.
 「登録患者数として100症例、解析対象患者数として20症例」と記載されています。解析に耐えうる患者数が集積するまで症例登録を行うものとも推察されますし、ここでの登録患者数は登録というよりもスクリーニングの患者数ともとらえることができますが、いずれにしましてもこの記述は不明瞭であると考えます。登録患者数と解析対象患者数のこの乖離について実施計画書内で説明を与えてください。

【回答】

本研究の対象が“急性増悪”の症例であるために、急性増悪後には、すぐに治療法を選択必要があり、患者同意を待つことが非常に困難です。従いまして、急性増悪前の患者様で同意を得て登録をしておく必要があります。また、急性増悪率は約20%と想定し、100例の登録を考えております。
 実施計画書に追加記載いたします。

4. 実施計画書/p. 4 「3. 2 有効性の評価」.

「2) PMX 療法開始後 4 週間及び 12 週間の生存率」の評価方法として、「PMX 療法開始後 4 週間及び 12 週間の患者の生存の有無を確認する」とありますが、打ち切り (censoring) については考慮する必要はない (すなわち、全例、追跡を完遂できるということ) でしょうか。考慮されるのであれば、このとり扱いに関する文言が必要です。

【回答】

特発性肺線維症患者様は、治療を継続されており、必ず医療機関に通院しているため、12 週間であれば追跡可能と考えます。

また、治療方法あるいは観察期間中の患者様への制限事項も少なく、同意撤回もされないと考えております。

ただし、途中から尊厳死を主張される方についてはこれを尊重し、打ち切りとすることは考えられますが、限られた症例と考えます。

従いまして、打ち切りについては考慮する必要はないと考えます。

5. 実施計画書/p. 6 「3. 3 安全性の評価」.

「重篤な有害事象に関して、5 症例毎に評価委員会によって検証」と記載されていますが、「5 症例毎」の頻度で被験者を保護できると考えてよいでしょうか。頻繁になります「1 症例毎」の頻度も考えられますが、ご検討ください。

【回答】

トレミキシンは、敗血症治療用の医療機器としては、承認後 10 年以上が経過しており、その安全性は確認されていること。また、先行する特発性肺線維症への使用時も、重大な有害事象が報告されていないことから、5 症例毎の頻度でも、被験者の保護はされていると考えます。

また、「5 症例毎」は、有害事象が観察されなかった症例も含む 5 症例であり、全体で 4 回実施されます。これは、担当医師が有害事象ではないと判断した症例に対しても、評価委員が再度確認するためであり、この意味でも、5 症例毎で被験者保護が可能と考えております。

6. 実施計画書/p. 22 「3.3 有効性の評価」.

「1) 肺酸素化能 (P/F 比及び AaD02) の基本統計量を, 測定時期別に算出する」と記載されており, 集計の方法のみが規定されています. 主要評価項目の一つであるだけに解析が必要であると考えます. それ故, その方法を実施計画書内で明記した方がよいです. また, もう一つの主要評価項目である 2) については, 症例数設計の根拠や申請書内の記述との整合性を考えると, 95%信頼区間の推定も必要であり, その旨も実施計画書内で明記した方がよいです. また, これ以外の評価項目 (例えば, 探索的評価項目) に関する集計や統計解析についても記述がないようです. 可能な限り言及することが望ましいと考えます.

【回答】

臨床統計専門家と相談し検討いたしました。

1) 今回の試験は日本人を対象にした統一プロトコールで初めて行われる前向き試験であり, 探索的に実施する試験であります. そのため, P/F 比や AaD02 に関しての初期値や治療後の値のバラツキ等もこの試験で, 統一のプロトコールのもとでデータ集計のみといたしました. その値を用いて, 今後の検証的試験の例数設計に用い, 解析も実施する計画です. 従いまして, 本試験においては, 肺酸素化能につきましては, 基本統計量の算出のみとしております.

ただし, 20 症例の各患者様毎の P/F 比や AaD02 が集計できれば, 臨床的には有効性を示唆できるデータが得られると考えております.

2) 生存率につきましては, 95%信頼区間の推定を実施するように実施計画書内に記載いたします. その他の評価項目につきましては, 上記 1) に記載と同様に, 本試験では探索的にその変動を観察することが目的であり統計解析は実施せず, 今後の検証的試験において, 評価パラメーターとして採用するか否かを含めて検討して, 評価解析するようにしたいと考えます.

7. 実施計画書/p. 28「16. 2 有害事象に対する処置」.

有害事象の報告手順やその内容についての記載がないようですので、先進医療通知との整合性もご検討いただき、ご修正いただく必要があると考えます。

【回答】

「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成 24 年 7 月 31 日付け医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号）に従い、地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告するように記載を修正します。

8. 届出書/様式第 3 号/p. 12, 実施計画書/臨床研究計画書の要約/目標症例数.

以下の点をご検討ください：

- ・「予測有効率」→「有効率」と変更してください（「予測」という語は、統計的術語の視点からみると、不適切であり、誤解を与える可能性があります）。
- ・有効率の 60%やその下限の 10-40%の設定根拠を与える参考文献番号も与えてください。
- ・目標症例数である 20 例は、4 週の時点での生存率に関して精度ベースに基づく例数設計で算出されたものであるようですが、もう一つの主要評価項目を評価するのに十分な症例数といえるでしょうか。主要評価項目に設定している以上、この点についても記述が必要であると考えます。

【回答】

臨床統計専門家と相談して検討しました。

- ・予測有効率は有効率と修正します。
- ・有効率 60%にあたる文献は（申請書添付文献 8）、下限値の論文に関しては、諸外国の報告（申請書添付文献 1 及び 10）を参考にしました。
- ・指示事項 6 でも回答いたしましたように、本試験は探索的に実施する試験であり、P/F 比や AaD02 に関する初期値や治療後の値のバラツキ等もこの試験で、統一のプロトコールのもとでデータ集計します。その値を用いて、今後の検証的試験の例数設計に用いる計画です。従いまして、本試験においては、報告されている論文の生存率および実施可能例数のみを根拠とする例数設定を実施いたしました。

ただし、20 症例の各患者様毎の P/F 比や AaD02 が集計できれば、臨床的には有効性を示唆できるデータが得られると考えております。

第5回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年3月 26 日	

9. 届出書/様式第3号/p. 12.
「臨床研究モニタリングチェックリスト」(臨床研究実施計画書 別紙書式7)
が見当たりませんでした。その他の別紙もあわせてご添付ください。

【回答】

臨床研究実施計画書は、臨床研究実施手順書の誤記ですので修正いたします。
別紙は全て実施手順書の別紙ですので添付は不要と判断しております。

10. 実施計画書/p. 14 「7.1 臨床研究の実施手順の概要」「表 7.1 臨床研究スケジュール」
「*9：PMX 療法の開始が、登録時検査後、あるいは前 PMX 終了時検査後 12 時間
いないであれば…」の内容を読み取ることができませんでした。表現を改
めた方がよいです。

【回答】

「*9：PMX 療法開始時の検査は、該当する PMX 療法施行の開始が、登録時検査
後あるいは前回の PMX 療法の終了時検査後から 12 時間以内であれば、実施不要。」
に修正いたします。

11. 実施計画書/p. 16 「7.2 臨床研究の実施手順」「7.2.1.2 登録時」。
「除外基準 7」→「除外基準 6」, 「除外基準 2」→「除外基準 1」, 「除外基準
6」→「除外基準 5」だと考えます。

【回答】

修正いたします。

12. 実施計画書/p. 18 「7.2 臨床研究の実施手順」「7.2.4 中止時」。
「治験を中止した時点」→「本研究を中止した時点」と修正してください。

【回答】

修正いたします。

13. 実施計画書/p.24「12.2 倫理審査委員会」.

「研究統括責任者」,「臨床統括責任者」といった用語の整理又は統一を行ってください.

【回答】

「研究統括責任者」に統一いたします.

14. 実施計画書 p.28「17. 臨床研究実施計画の登録」.

可能であれば、「データベース」を具体的に記述してください(8.2項の「データベース」という語とも重複していますので、少なくとも別の語で置き換えた方がよいです).

【回答】

大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)への登録を考えておりますので、「データベース」は「公開情報ネットワーク」に修正いたします.

第5回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年3月 26 日	

先進医療審査の照会事項（田島構成員1）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンをを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年3月8日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 教授 吾妻安良太

【同意説明文書について】

1.
5. 特発性肺線維症と急性増悪について
6. PMX療法
「特発性肺線維症の急性増悪期」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、「特発性肺線維症の急性増悪期」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明しました。

2.
7. トレミキシンについて
①「体外循環療法」について、分かり易く説明して下さい。
②トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるか説明して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、①「体外循環療法」について、分かり易く説明しました。

また、②トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるかについても、追記いたしました。

3.

8. 臨床研究の方法 (1) 診察、検査について

- ①血液検査の検査回数と血液採取量が、実施計画書20頁の記載内容と異なるのは何故ですか？
- ②臨床研究スケジュール表について、「併用薬・併用療法の調査」のほかに、「併用薬・併用療法の投与」の欄を設けて投与期間が分かるようにして下さい。

対応：① 実施計画書では15～16mLとの記載であり、わかりやすくするために、四捨五入した約20mLで記載しました。

② 「併用薬・併用療法の投与」の欄を臨床研究スケジュール表に追加して記載しました。

4.

9. この臨床研究への参加予定期間

(3)には「後観察期間」と記載されているが、臨床研究スケジュール表には「経過観察期間」と記載され、記載が異なっているので、どちらかに統一して下さい。

対応：経過観察期間に統一いたしました。

5.

14. その他の治療方法について

「ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されるものであることが分かるように記載して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されるものであることを記載しました。

6.
15. 健康被害が起きた場合の補償と治療について
加入予定或いは加入済みの保険の内容が分かる資料があれば提出して下さい。

対応：これから加入を予定しております、賠償保険の見積書を添付しました。

7.
22. 臨床研究に伴う費用について
臨床試験に参加することによって追加負担することになる費用の実額を、
トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合に分けてそれぞれ記載して下さい。

対応：日本医科大学付属病院ではトレミキシン2回使用では488000円、3回使用では732,000円が自己負担されることを、神奈川県立循環器呼吸器病センターでは、トレミキシン2回使用では370,000円、3回使用では555,000円の追加負担に成ることを記載しました。

8.
26. 研究資金と利益相反について
トレミキシン1本の価格を記載して下さい。

対応：トレミキシン1本の価格、325,000円を記載しました。

2013年3月8日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

申請課題名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

文書名：同意説明文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
5.	<ul style="list-style-type: none"> 特発性肺線維症は急性増悪を起こすことがあります、 73例を検討し肺酸素化能の改善がみられました。 	<ul style="list-style-type: none"> 特発性肺線維症は急性増悪（経過中に新たにX線検査により病態の進行が確認され、急激に動脈の血液中の酸素の量が低下して呼吸困難を認めること）を起こすことがあります、 73例を検討し肺酸素化能（呼吸により酸素を取り込んでいる動脈血中の酸素の量を維持できる能力）の改善がみられました。 	<p>「特発性肺線維症の急性増悪」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明</p>
7.	<p>トレミキシン1本につき6時間以上（24時間まで）、最低2本（最大3本）を、以下の図のように、体外循環療法として使用します。</p>	<p>トレミキシン1本につき6時間以上（24時間まで）、最低2本（最大3本）を、以下の図のように、<u>体外循環療法（いったん体外に取り出した血液を、医療機器内を通過させて、病因物質の吸着除去等の浄化処理をし、その後、きれいになった血液を体内に戻す療法）</u>として使用します。</p> <p><u>全ての患者さんで最大3本のトレミキシンカラムによる体外循環療法を行います。2本施行後に明らかな呼吸状態の悪化が認められる場合には主治医の判断により3本目は施行を中止することがあります。</u></p>	<p>①「体外循環療法」について分かり易く説明</p> <p>②トレミキシン2を2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるか説明</p>

8.	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">前観 察期 間</th> <th rowspan="2">PMX 療法施 行期間</th> <th colspan="5">経過観察期間</th> <th rowspan="2">中止 時</th> </tr> <tr> <th>1日 後</th> <th>3日 後</th> <th>1週間 後</th> <th>4週間 後</th> <th>12週間 後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床研究機器の使用</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・尿検査^{1), 2)}</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>胸部画像²⁾</td> <td>○⁴⁾</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○⁴⁾</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>診察</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血圧、呼吸数、体温、 脈拍数、意識レベル の測定</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象の観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の 調査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>		前観 察期 間	PMX 療法施 行期間	経過観察期間					中止 時	1日 後	3日 後	1週間 後	4週間 後	12週間 後	臨床研究機器の使用		○							血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○	胸部画像 ²⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○	診察	○	○	○	○	○	○	○		血圧、呼吸数、体温、 脈拍数、意識レベル の測定	○	○	○	○	○	○	○	○	有害事象の観察								○	併用薬・併用療法の 調査								○	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">前観 察期 間</th> <th rowspan="2">PMX 療法施 行期間</th> <th colspan="5">経過観察期間</th> <th rowspan="2">中止 時</th> </tr> <tr> <th>1日 後</th> <th>3日 後</th> <th>1週間 後</th> <th>4週間 後</th> <th>12週間 後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床研究機器の使用</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・尿検査^{1), 2)}</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>胸部画像²⁾</td> <td>○⁴⁾</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○⁴⁾</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>診察</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血圧、呼吸数、体温、 脈拍数、意識レベル の測定</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象の観察</td> <td></td> <td></td> <td>←</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>→ ○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の 調査</td> <td></td> <td></td> <td>←</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>→ ○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の 投与</td> <td></td> <td></td> <td>←</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>→</td> </tr> </tbody> </table>		前観 察期 間	PMX 療法施 行期間	経過観察期間					中止 時	1日 後	3日 後	1週間 後	4週間 後	12週間 後	臨床研究機器の使用		○							血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○	胸部画像 ²⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○	診察	○	○	○	○	○	○	○		血圧、呼吸数、体温、 脈拍数、意識レベル の測定	○	○	○	○	○	○	○	○	有害事象の観察			←					→ ○	併用薬・併用療法の 調査			←					→ ○	併用薬・併用療法の 投与			←					→	臨床スケジュール表について、「併用薬・併用療法の調査」のほか、「併用薬・併用療法の投与」の欄を設けて投与期間が分かるようにする
	前観 察期 間				PMX 療法施 行期間	経過観察期間					中止 時																																																																																																																																																											
		1日 後	3日 後	1週間 後		4週間 後	12週間 後																																																																																																																																																															
臨床研究機器の使用		○																																																																																																																																																																				
血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
胸部画像 ²⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○																																																																																																																																																														
診察	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																															
血圧、呼吸数、体温、 脈拍数、意識レベル の測定	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
有害事象の観察								○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の 調査								○																																																																																																																																																														
	前観 察期 間	PMX 療法施 行期間	経過観察期間					中止 時																																																																																																																																																														
			1日 後	3日 後	1週間 後	4週間 後	12週間 後																																																																																																																																																															
臨床研究機器の使用		○																																																																																																																																																																				
血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
胸部画像 ²⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○																																																																																																																																																														
診察	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																															
血圧、呼吸数、体温、 脈拍数、意識レベル の測定	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
有害事象の観察			←					→ ○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の 調査			←					→ ○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の 投与			←					→																																																																																																																																																														
9.	後観察期間	経過観察期間	用語の統一																																																																																																																																																																			
14.	<p>・免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミドなど）副作用には、腎障害、高血圧、歯肉肥厚、骨髄抑制、出血性膀胱炎、二次発癌などがあります。</p>	<p>・免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミドなど）副作用には、腎障害、高血圧、歯肉肥厚、骨髄抑制、出血性膀胱炎、二次発癌などがあります。</p> <p><u>なお、この臨床研究では、ステロイド大量療法、好中球エラストラーゼ阻害薬、免疫抑制剤の全てが、医師の管理の下、PMX療法に併用されます。</u></p>	「ステロイド大量療法、好中球エラストラーゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されることを記載																																																																																																																																																																			
22.	<p>また、通院のための交通費などは、ご自身に負担していただくことになります。</p> <p>医療費に関する詳細については、担当医師にお問い合わせ下さい。</p>	<p>また、通院のための交通費などは、ご自身に負担していただくことになります。</p> <p><u>この臨床研究に参加することにより、先進医療として追加負担される金額は、トレミキシン2本施行した場合には、488,000</u></p>	臨床研究に参加することによって追加負担することになる費用																																																																																																																																																																			

		<p>円(370,000円)、3本施行した場合には、732,000円(555,000円)になります。</p> <p>医療費に関する詳細については、担当医師にお問い合わせ下さい。</p>	<p>の実額を、トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合に分けてそれぞれ記載</p>
26.	<p>この臨床研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：びまん性肺疾患に関する調査研究）を主たる研究資金としています。</p>	<p>この臨床研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：びまん性肺疾患に関する調査研究）を主たる研究資金としています。また、企業からはトレミキシン(価格:325,000円)を、患者さん1人に対して2本あるいは3本提供されます。</p>	<p>トレミキシン1本の価格を記載</p>

2013年 3月11日

日本医科大学病院 呼吸器内科
吾妻 安良太先生

三井住友海上火災保険株式会社
株 式 会 社 カ イ ト ー

臨床研究保険のお見積

拝啓 時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。弊社業務につきましては、平素より格別のご高配を賜り有難く厚く御礼申し上げます。

さて、ご依頼を頂いておりました臨床研究に関する賠償責任保険につきまして、下記の通りお見積いたしました。下記内容にてお引き受けいたしますのでご検討のうえご採用賜りますようお願い申し上げます。

敬具

記

1. 対象試験

『特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレキソンを用いた血液浄化療法(PMX 療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験』

2. 対象施設

臨床研究を行う全ての施設

3. 被験者数

予定症例数:20例

4. 保険契約者

日本医科大学病院 呼吸器内科
吾妻 安良太先生

5. 被保険者

臨床研究機関、臨床研究機関の長、その他臨床研究に携わるもの

6. 臨床研究保険の概要

(1)この保険は、臨床研究に起因して被験者の身体障害が発生し、被保険者が法律上の賠償責任、またはインフォームドコンセントに基づく補償責任を負担することによって損害を被った場合に、保険金をお支払します。

ただし、①医薬品自体の欠陥によるメーカーの賠償責任は対象となりません。

②医療行為に起因する賠償責任については医師が加入する医師賠償責任保険によって対応することになります。

7. 保険期間

2年間+ Tail Cover1年間

8. てん補限度額

(1) 賠償責任てん補限度額

1名:1億円 1事故・保険期間中:3億円

(2) 補償責任テーブル

◇患者を対象 被験者1人あたり

	区分	てん補限度額
死亡	(生計維持者)	2,000万円
	(非生計維持者)	700万円
後遺障害1級	(生計維持者)	3,000万円
	(非生計維持者)	2,000万円
後遺障害2級	(生計維持者)	2,400万円
	(非生計維持者)	1,600万円

(3) 全体のてん補限度額

保険期間中:3億円

※上記てん補限度額は損害賠償責任と補償責任の合計のてん補限度額です。

(4) 免責金額

なし

9. 保険料

228,000円

10. 特記事項

免責設定されている『免疫抑制剤、抗がん剤等を使用する試験』につきましては、当該免責を削除いたします。

以上

先進医療審査の照会事項（田島構成員2）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年3月18日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

【同意説明文書について】

1. 「9. この臨床研究への参加予定期間」にある、(2)の「最大4日間」という期間について、実施計画書本文2頁目の「実施方法2.」を読んでも、次頁の図を見ても、最大が4日間（96時間）とは思えません。この点、何故4日間になるのでしょうか。

回答：

4日間はPMX使用日のインターバル日数を合計した間違った数値でした（24時間+72時間）。PMX使用の最大24時間×3本の3日間も合計し、以下の通り修正いたします。

新旧対照表の通り「最大4日間」を「最大7日間」に修正しました。

PMX1 回目…最大24時間まで実施	} 合計最大7日間(168時間)
最大24時間以内にPMX2 回目	
PMX2 回目…最大24時間まで実施	
最大72時間以内にPMX2 回目	
PMX3 回目…最大24時間まで実施	

2. 「22. 臨床研究に伴う費用について」の3行目から始まる「この臨床研究に参加することにより、あなたの自己負担金が少なくなるのは以下の部分です。」の一文を削除すること。

この書き方からすると、少なくなるのは無償提供されるトレミキシンの価格分を示すと思われませんが、そうであれば単に無償提供されることを書けば分かりますし、「以下の部分」と言うと、更にその他の部分も指していると誤解される可能性もあり、趣旨が分かりにくくなる虞れがあるからです。

回答：

新旧対照表の通り、「この臨床研究に参加することにより、あなたの自己負担金が少なくなるのは以下の部分です。」の一文を削除しました。

以上

第5回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成25年3月26日	

先進医療審査の照会事項（伊藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトミキソを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年3月12日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

1. PMX 使用直後の効果がある症例の報告があり、4週目の生存率を指標に PMX の有効性を評価することは探索的試験として統計的な検討も含めて、適切と思われるが、作用機序として単球の活性化抑制や活性化白血球の除去であるならば、LCAP 療法や GCAP 療法の方が有効性が高いのではないかと。

回答：

特発性肺線維症の急性増悪の基本病態はびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage: DAD) であり、活性化好中球以外にも、様々な液性因子やメディエーターの関与が知られています。具体的には matrix metalloproteinase (MMP)、high mobility group box (HMGB)-1 や炎症性サイトカイン/ケモカインなどが報告されています。

PMX についてはこれらの液性因子やメディエーターに対する改善効果が多数報告されています。(参考文献2、3、6参照)

一方で、LCAP や GCAP による白血球吸着のみでは DAD 病態に対する治療では不十分であると考えられ、また、これまで DAD 病態に対する LCAP や GCAP 使用例は報告されておらず、その有効性も確認できておりません。

極めて難治である DAD 病態に対しては、活性化好中球を含め、様々な液性因子やメディエーターに対する作用を有する PMX が第1優先であると考えております。

本研究を通して、これらの液性因子やメディエーターの血液中の動態も観察することで、その有効性の作用機序が明らかになると考えております。

先進医療B008に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項に
対する回答書

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた
血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年6月7日
日本医科大学付属病院
呼吸器内科 吾妻安良太

1. 主要評価項目を一つとし、ハードエンドポイントである生存率にすること。

【回答】

主要評価項目を28日(4週間)生存率のみとし、肺酸素化能の短期効果および12週間の生存率は副次的評価項目とし、臨床試験実施計画書等修正いたします。

2. 指摘事項6(生存率の解析方法)への回答いただいたにもかかわらず、修正が抜け落ちているので、対応すること。

【回答】

9.3.1 有効性の評価を、2)PMX療法開始後の生存率をKaplan-Meier法により推定し、4週間および12週間後の生存率の95%信頼区間を算出する、に修正いたします。

3. 本試験の結果として、主要評価項目である生存率の「点推定値や信頼区間」、がどのような結果に至れば、本治療法が(臨床的に)有効/無効(の傾向がある)とする、ひいては後続の検証的試験へのGo/No Goの臨床的な判断基準やシナリオ(例えば、生存率の推定値や肺酸素化能の統計量の値がある閾値を下回った場合にはNo Goとするなど)は、申請書を読む限り、試験終了後のデータを見てad hocに検討するように受け取れる。これらは、73例の後向き解析の知見などから試験開始前に相応に想定しておくことが望ましい。

【回答】

過去、前向きな画一的方法によるIPFの急性増悪に関するPMX血液浄化療法の効果に関する臨床研究が行われたことがありません。今回の探索的臨床研究は、2施設20症例ではありますが、初めて、同一プロトコールにより効果を検証することになります。今回の結果を解析し、有効患者群(レスポンドー)

を特定し。次の検証的試験（治験）での選択・除外基準を考察したいと考えております。

現時点で主要評価項目としての妥当性が定かでない部分もあり、事後的に、統計解析の結果とともに、臨床的な総合判断から、これらの点を検討する予定です。

4. 本治療法の開発戦略として検証的試験をどのようなデザインで実施するの
かも読み取れない。この点も現段階で検討しておくことが望ましい。

【回答】

検証的試験については、今回の探索的試験よりも対象とする症例数は多くなると考えられます。一方で、特発性肺線維症の急性増悪という病態の緊急性を考えると、プラセボ群の設定は倫理的にも難しく、今後 PMDA との相談により、既存治療の有効性を指標にした単群試験での評価・検証も一つの選択肢として考えています。

5. 選択基準として呼吸困難の増強、HRCT 所見でのレントゲンの所見、PaO₂ の低下の3つが1ヶ月以内に認めることとしているが、胸部画像や自覚症状の評価では軽症例が登録され、良好な結果を導く可能性があるため、もっとも客観的な指標である P/F ratio を用いて登録基準を決定すること。

【回答】

登録時、軽症例の呼吸機能が高い患者を選択して、良好な結果を導くことがないように、Berlin Definition の ALI/ARDS 基準を採用し、P/F 比が 300 未満の患者のみを選択することとしました。ただし、P/F 比の下限は設けない選択・除外基準に変更します。

先進医療B008に対する第5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書

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年9月3日
日本医科大学付属病院
呼吸器内科 吾妻安良太

指摘事項3の更問

IPFの急性増悪患者に対して薬剤投与による治療は従来から行われており、その治療成績も「トレミキシンを用いない既存の治療法の有効率は10～40%」と引用文献とともに実施計画書内で明示されています。例えば、主たる解析である生存割合の信頼区間の上限がそれを下回るなどの成績では、本プロトコル治療が患者さんに良いものだという判断には、通常、至らないはずで、本試験の対象集団から結果としての最悪又は最良といった臨床的な視点でのシナリオは、(試験結果を目にしてからで決めるのではなく)既存の治療成績との比較から想定できるはずであり、後続の相への連結や臨床現場への導入のgo/no go判断の基準は設定できるはずで、逆にいえば、これがなければ本試験の計画(とくに、主要評価項目や目標症例数)が妥当か否か、本プロトコル治療が良いものか否か、を判断するときの客観性を欠いてしまうこととなります。申請者はやはりこの点を現時点で暫定的にでも明示すべきです。

以下にいくつかの理由も示しておきます。

1. 本プロトコル治療の成績は、結局のところ、試験終了時においても、後向き解析で得られた成績や既存の治療法の成績(史実対照[historical control])と比較することになります。

単群の臨床試験である以上、それでしかgo/no goを判断する手立てはありません。現時点での比較対照のもつ情報量と試験終了時でのものとの差はないのですから、試験終了時にいずれ迫られる判断の基準を現時点で用意しておくことは可能だと考えます

(もちろん、試験実施中もしくは試験終了時に現時点で知りえなかった知見が得られるようであれば、その時になってはじめて、その知見は試験継続の可否やgo/no goの判断へad hocな形式で加味されることは当然あってしかるべきです)。

したがって、go/no goの判断の規準を試験終了時まで設定しないままでは、判断の先送りとも見做せません。これは、本プロトコル治療が真に良いものであったとき、ad hocに基準を用意することに時間を要し、本プロトコル治療の臨床現場への導入を遅らせるリスクにつながります。

2. go/no goの判断の規準を試験開始前に設定しておくことは、試験終了時において本試験の成否の見極め、後続の試験の計画に役立ちます。例えば、判断の基準を事前に丁寧に議論し設定しておけば、goの基準を達成できなかった場合、
 - a) プロトコル治療は本当に効かない、
 - b) プロトコル治療は本当は効くかもしれないが、対象集団をうまく設定できていなかった、
 - c) プロトコル治療は本当は効くかもしれないが、かつ、本試験の結果得られた効果の大きさは臨床的に価値があると考えられる大きさであるが、検出力不足であった、といった原因が考えられますが、これらについてad hocな形式で考察することをおある程度まで回避できます。また、goの基準を達成できた場合、後続の必要な試験への移行、あるいは臨床現場への導入も、ad hocな考察で時間を要さない分、円滑かつ迅速になります。
3. 本試験の対象患者は極めて予後不良で死に至る可能性の高い方々であるので、全生存期間は患者さんのbenefitを考える点で相応に直接的で固いものであると考えられます。構成員からの先般の確認事項にもありましたように、それが故に申請者は生存割合に基づいて症例数の設計を行ったと推察されます。また、設定された症例数の根拠づけに対して、既存の治療成績に基づく信頼区間の下限について言及されています。この計画と得られる結果との首尾一貫性を意識しておくことが必要だと考えます。このことを意識していただき、(本プロトコル治療の臨床的意義を議論するにしても既存の治療成績との比較を行うわけですから暫定的にでも)go/no goの判断の基準は設定すべきと考えます。

【回答】

臨床研究実施計画書「3.2.4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届出書p10「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」として、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。ただし、本臨床試験結果の解析と

共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。」を追記しました。

しかし、これまでに実施しましたアンケート調査結果から明らかになったように、施設毎の付随治療内容が統一されておらず、因子解析が出来ませんでした。したがって、本臨床試験では治療背景を統一したプロトコルで、本治療の効果判定指標を探索するべきではないかと考えております。本臨床研究の結果によっては本プロトコルではなく、治療背景をシフトさせ検証的試験を実施しなければいけない可能性も探らなくてはなりません。

今回の「先進医療においても探索ではなく、アンケート調査結果から go/no go の基準設定をするように」とのご指摘を受け、判断基準を従来型治療との有効性の差異に基づいて設定しました。しかし、前述しましたように、従来型治療の有効性の結果が、科学的根拠に基づいていないこともあり、検証的試験へ進む判断の設定根拠の乏しさに戸惑いを感じるころではあります。従来報告と比較して予後がかえって悪化する場合には no go としなければならないかと考えますが、その場合においても治療背景（ステロイド、免疫抑制剤等）の内容を再検討し、使用本数は 3 本ではなく 4 本を使うべきか等の検討の余地を残しておきたいと考えます。

進医療B008に対する第5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書

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年10月23日
日本医科大学付属病院
呼吸器内科 吾妻安良太

指摘事項3の更問2

まず、本研究で判断規準を設けることと、本研究で設定した判断規準を満たさなかったときに将来の検討の余地を残すか否かということとは別の問題です。そのうえで、

(1) 判断規準については、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。」とありますが、既存の治療法の生存率の信頼区間の下限ではなく、点推定値ではないでしょうか。いずれの場合であっても、具体的な値を臨床試験実施計画書と先進医療実施届出書に記すこと。

(2) 後者の判断規準を満たせなかった場合に将来の検討の余地を残すか否かについては、本研究の置かれた状況は理解できますが、そうであればこそ、規準を満たせなかった原因の分析と、その結果に対して合理的根拠に基づき対応が取り得るか否かの検討が必要になります。そのため、ただし書きの条件は、例えば「判断規準を満たさなかった場合においてもその原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合」等とすること。

【回答】

(1) 臨床研究実施計画書「3.2.4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届書 p10「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」において、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。」と前回答書(2013/9/3 付け)において追記した箇所を、「本臨床研究における生存率の信頼区間の下限(39%)が、報告されている既存の治療法の生存率上限(実測値、40%)と同等以上とする。」に修正いたします。

既存の治療法の生存率は、各文献での実測値として10~40%の報告がされてい

ます。一方、びまん性肺疾患に関する調査研究における PMX 治療による 1 ヶ月生存率は 66.2%と報告されており、本試験においてはこの報告より予測有効率を 60%と設定しています。その場合、20 例における予測有効率の 95%信頼区間の下限値は 39%となり、予測有効率の下限値であっても既存治療法の各報告 10~40%よりほぼ上回ることが期待できます。よって、本臨床研究における有効率が 39%を下回らないこととしました。

(2) 臨床研究実施計画書「3.2.4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届書 p10「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」において、次の下線部分を追記しました。「ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。」

【特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験】について

【概要】

特発性肺線維症はしばしば急性増悪を発症し、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が用いられるが、発症3ヶ月後の死亡率が90%以上と極めて予後不良であり、新たな治療法の確立が望まれている。近年、本症の急性増悪に対するポリミキシンB固定化繊維カラム(PMX、商品名トレミキシン)による血液浄化療法の有効性が報告されており、本先進医療によりさらなる評価として多施設前向き単群試験による評価を行う。

【適応症】

特発性肺線維症の急性増悪

【実施方法】

薬物療法(ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法)に加え、トレミキシンによる血液浄化療法を行う。トレミキシンは1本につき6時間以上24時間までで、2本又は3本使用することとする。

【評価項目】

主要評価項目: PMX療法開始後4週間の生存率

副次評価項目: ①肺酸素化能の短期効果(P/F比及びAaDO₂の変化)

②胸部画像の短期及び中期効果(X線画像又はHRCT画像所見の変化)

③血中CRPの短期効果

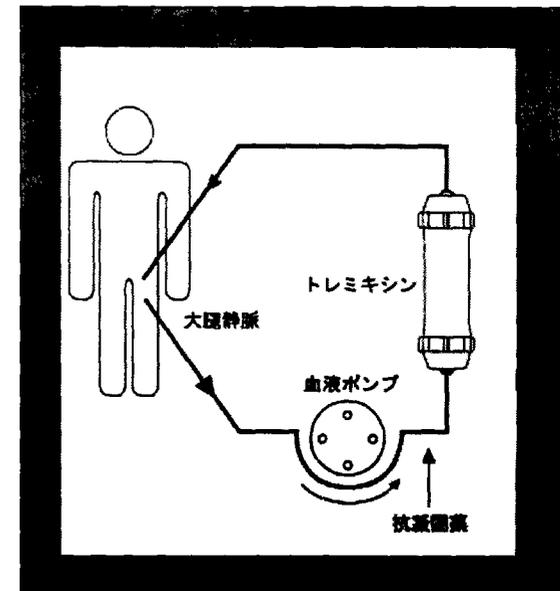
④肺酸素化能の中期効果

⑤人工呼吸器の使用期間

⑥PMX療法開始後12週間の生存率

【先行研究】

	対象	研究	施設数	結果
厚生労働科学研究による難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究(平成20年～平成22年)」	特発性肺線維症急性増悪患者でPMX療法を行うもの	多施設後向き臨床評価	21施設	肺酸素化能の改善 P/F比の改善 3ヶ月後の生存率の改善(34.4%)



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器: エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器(製品名: トレミキシン)

適応疾患: 特発性肺線維症の急性増悪

臨床研究

厚生労働科学研究費
難病性疾患克服事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

- ・試験名: 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するトレミキシンを用いた直接血液灌流法による呼吸機能の改善
- ・試験デザイン: 多施設、後ろ向き試験
- ・期間: 2008-2010
- ・被験者数: 160症例、21施設
- ・結果: トレミキシン施行により、肺酸素化能の改善と予後の改善が期待される結果が得られた。

先進医療

- ・試験名: 特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験
- ・試験デザイン: 多施設非無作為化非盲検 探索的試験
- ・期間: 2013-2015 20症例
- ・被験者数: 20例
- ・評価項目: 4週後の生存率、肺酸素化能の改善および12週後の生存率

治
験

薬事承認申請検討

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(CE取得済み。イタリア・スペインで販売中)

ガイドライン記載: (無)

当該先進医療における

選択基準: 特発性肺線維症の急性増悪(血ガスおよび画像診断)

除外基準: 明らかな肺感染症、気胸、エンドトキシン血症、心不全等

予想される有害事象: 血小板減少、血圧低下、アレルギー、血液浄化器内圧上昇等

- ・トレミキシンの適応拡大
- ・新規治療カラム

【別添1】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」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：特発性肺線維症の急性増悪

効能・効果：肺酸素化能の改善（P/F比およびAaDO₂の改善）およびPMX施行後4および12週後の生存率の改善が期待される。また、上記効果に伴い、胸部画像所見の改善、血中CRP濃度の低下、人工呼吸器の使用期間の短縮が期待される。

・特発性肺線維症（IPF）は、原因を特定できない特発性間質性肺炎（IIPs）の中で最も頻度が高い疾患であり、慢性かつ進行性の経過をたどる。高度な線維化が進行して不可逆性の蜂巣肺形成をきたす。⁹⁾

間質性肺炎の急性増悪はIPFのみならず、他のIIPsや膠原病肺においても認められる。病理学的に、びまん性肺胞障害を呈する本病態は、これまでステロイド大量療法、免疫抑制剤、好中球エラスターゼ阻害薬などが用いられてきたが、予後が極めて不良であり、有効な予防法や治療法は確立していない。¹⁰⁾

ポリミキシンB固定化繊維カラム（製品名「トレミキシン20R」東レ株式会社）は、エンドトキシン吸着用の血液浄化器として平成5年に承認された。近年になり、急性肺障害^{2), 3)}や間質性肺炎^{4), 5), 6)}あるいは特発性肺線維症⁷⁾の急性増悪病態に対してトレミキシン20Rを用いた血液浄化療法（以下、PMX療法）が施行され、肺酸素化能の改善をはじめとする有効性が報告されている

申請医療機関を含めた、厚生労働科学研究の難治性疾患克服研究事業、びまん性肺疾患に関する調査研究の結果¹⁾では、これまでの報告におけるIPFの急性増悪の死亡率が60%～100%であったのに対して、PMXを施行することにより、1ヶ月および3ヶ月の生存率が70.1%および34.5%であり、過去の報告と比較して、予後の改善が期待された。⁸⁾

【別添2】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

(1) 適格基準

対象：急性増悪時の IPF 患者（日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編集の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の基準に準じる）

選択基準：

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者
特発性肺線維症は高齢者に多く発症する疾患であり、50 歳以上で発症することが多いため、65 歳以上の患者も登録可能とした。
- 2) 本臨床研究への参加について、文書による同意が得られた患者。患者の意識がない場合等、患者からの同意取得が困難な場合は、代諾者から文書同意を得ることを可とする
※「代諾者」とは、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人、その他これに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者、である。
- 3) IPF 経過中に 1 ヶ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合
－ 呼吸困難の増強
－ HRCT 所見で蜂巣肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
－ PaO₂ の低下（同一条件下で PaO₂ 10 mmHg 以上の低下）
- 4) 登録時の P/F 比が 300 未満の患者
- 5) 同意取得以前に、PMX 療法の施行経験がない患者

除外基準：

- 1) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 2) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 3) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験に参加している、もしくは臨床試験参加後で未承認薬服薬終了後から未承認薬の血中半減期の 5 倍以上の時間を経過していない患者。
- 4) 末期癌、慢性腎不全、7 日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 5) エンドトキシン血症の患者
- 6) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 7) その他、実施責任医師又は分担医師が不相当であると判断した患者

(2) 選定方法

IPF として臨床診断がなされた患者（及び／又は代諾者）に対し、本臨床研究の内容等を説明し、本臨床研究への参加について自由意思による同意を文書により取得する。

その後、同意取得日までに長期間の観察が行われた場合には、適宜、患者（及び／又は

代諾者) に本臨床試験における参加の意思に変わりのないことを確認すると同時に、血液ガス検査実施する。患者の検査結果に基づき、IPF の急性期増悪と診断された時点で登録する。同意日に登録することも可能である。

全選択基準及び除外基準への適格性を各施設において確認し、適格性が確認された患者を登録する。登録された患者に対し、症例報告書に必要事項を記入する。また、登録された旨を研究統括責任者へ連絡する。

【別添3】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」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

本試験は探索的試験として実施し、少数症例で短期効果および中期効果を観察する。また、同時に安全性についても観察する。

【有効性に関する評価項目】

短期効果：PMX療法開始時から終了後1週間まで

中期効果：PMX療法終了後4週間及び12週間

(1) 主要評価項目

PMX療法開始後4週間の生存率（Kaplan-Meier法）

(2) 副次評価項目

- ① 肺酸素化能の短期効果（P/F比およびAaDO₂の変化）
- ② 胸部画像の短期及び中期効果（X線画像又はHRCT画像所見の変化）
- ③ 血中CRPの短期効果
- ④ 肺酸素化能の中期効果（P/F比およびAaDO₂の変化）
- ⑤ 人工呼吸器の使用期間
- ⑥ PMX療法開始後12週間の生存率（Kaplan-Meier法）

【安全性に関する評価項目】

PMX療法開始（トレミキシン使用開始）時点から経過観察期間（PMX療法開始後12週間）終了時までに発現した有害事象（バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む）が発現した患者の例数、発現割合の点推定値および95%信頼区間を算出する。

【検証的試験への移行の判断】

本臨床研究における生存率の信頼区間の下限（39%）が、報告されている既存の治療法の生存率上限（実測値、40%）と同等以上とする。ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。

【別添4】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」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：承認後～2014年12月（予定）（2年）

予定症例数：20例

うち、既に実績のある症例数：0例

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 73歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2012年6月11日 (至) 2012年7月21日	外来	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。抗生剤、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを2回施行し救命を得て退院となった。
整理番号2 年齢 60歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2012年7月5日 (至) 2012年8月1日	外来	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。抗生剤、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを2回施行し救命を得て退院となった。
整理番号3 年齢 67歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2010年11月24日 (至) 2010年12月28日	生存	2008年7月、2010年1月、11月と計3回の急性増悪の発症あり。いずれもステロイドパルス療法、免疫抑制剤の使用と併せてPMX-DHP法を施行し、酸素化および画像所見の改善が得られた。

他 20例（病名：特発性肺線維症）

② 有効性が認められなかった事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 73歳 性別 女	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2004年9月14日 (至) 2004年12月5日	死亡	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。人工呼吸器管理となり、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを1回施行するも特発性肺線維症増悪による呼吸不全にて死亡。PMXによる有害事象なし。
整理番号2 年齢 75歳 性別 女	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2011年6月17日 (至) 2011年6月29日	死亡	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。ステロイド大量療法、PMXを2回施行するも特発性肺線維症増悪による呼吸不全にて死亡。PMXによる有害事象なし。

様式第3号 (つづき)

整理番号 3		(自)	死亡	特発性肺線維症急性増悪に対して、ステロイドパルス、エンドキサンパルス療法に加えて PMX-DHP 施行するも、画像所見・呼吸不全ともに改善得られず。第13病日に呼吸不全の進行で死亡された。
年齢 69歳 性別 男		2008年10月3日 (至) 2008年10月15日		

他 28例 (病名：特発性肺線維症)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本疾患は厚生労働省の難病対策である特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、各施設における症例数は1症例/月/施設である。本試験は、実施可能な症例数を考慮して、目標症例数は20例と設定し、実施期間を24ヶ月とした。

ここで、本試験における有効率(4週目の生存率)の推定値を、これまでの報告⁸⁾より60%と設定した場合、20例における予測有効率の95%信頼区間の下限値は39%となる。一方、トレミキシンを用いない既存の治療法の有効率は10~40%と報告されており^{1),10)}、その上限値が上記の95%信頼区間の下限値とほぼ同等の値になる。以上の結果、および実施可能性を考慮して、本試験では、20症例で評価することによって、トレミキシン治療の既存治療に対する主要評価項目に対する有用性または推定値は考察できると考えられる。さらに、別途実施する治験による検証的試験により詳細は評価する。

また、予測有効率は下限値であっても39%であり、臨床的にも十分に意義の有る成績が期待でき、20症例による評価は探索的試験としては十分な症例数と考える。

【別添5】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンをを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療（ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、トレミキシン 20R をを用いた PMX 療法を施行する。PMX 療法は、抗凝固剤（ナファモスタットメシレート 30 mg/時）投与下で、血液流量 60～100 mL/分、トレミキシン 1 本につき 6 時間以上（24 時間まで）、最低 2 本（最大 3 本）を使用することとし、PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察する。

【PMX 施行期間】

1. ステロイド大量療法としてメチルプレドニゾロンを 500 mg/日を 3 日間、その後 250 mg/日を 3 日間、125 mg/日を 3 日間、以後プレドニゾロンを 0.5 mg/kg/日より漸減する。ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）を 4.8 mg/kg /日投与する。また、ステロイド大量療法開始後 5 日以内に、原則としてシクロホスファミド 500 mg/m² を投与し、その後 7 日以内に、原則としてシクロスポリン（100～150 mg/日）投与を追加する。広域抗生剤併用も可とする。

2. ステロイド大量療法開始後 5 日以内に PMX 療法を開始する。PMX 療法開始後 6 時間で肺酸素化能評価を行い、トレミキシン 2 本目終了後に P/F 比で 10 Torr 以上の悪化を認めた場合には無効と判断し、PMX 療法を終了する。トレミキシンは 1 本目終了後、24 時間以内に 2 本目の施行を行う。3 本目の使用に関しては、2 本目終了後、72 時間以内に施行とする。PMX 療法施行中は、酸素流量や人工呼吸器設定は可能な限り変更しないことを原則とし、また薬剤の投与は可能な限り、PMX 施行終了後に実施することとし、同時に行う際は、カラムの上流の回路内には抗凝固剤以外は投与しない。

【経過観察期間（PMX 療法開始後 12 週間）】

PMX 療法終了後の薬物治療として、急性増悪期のステロイド大量療法から引き続いたステロイド減量法、並びに原則として免疫抑制剤（シクロスポリン）及び好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）との併用療法を用いる。

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	早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
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: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> T1NO単発、4cm径以下の胃がんの手術成績(がん再発及び胃切後合併症)が優れている結果が出れば、保険収載可(比較的高額器械を要する) </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 コメント： すでに先行研究として、厚労省がん研究助成金(平成 14～17 年)とそれに引き続き先進医療B-13で400数十例が行われている。引き続き、介入研究で先進医療Bを実施するということであるが、先行研究との関係が申請書の記載上読み取りにくく、明確に記載して頂いた方が、引き続いて行われる先進医療Bの意義が理解されやすいと思われた。

「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験（整理番号 B011）」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

慶應義塾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：早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
適応症：早期胃癌（術前診断T1N0、腫瘍長径4cm以下、単発性）
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>センチネルリンパ節(SN)とは腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節(LN)のことで、最初のLN転移はSNに生じ、SNに転移がなければその他のLNには転移がないとする考え方をSN理論と呼ぶ。すでに実臨床応用中の乳癌や悪性黒色腫に続き、胃癌でも対象を長径4cm以下のcT1N0単発胃癌に限定し、「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」により、SN転移陰性症例にはSNとSNを含むリンパ流域切除を原則とすれば安全な縮小手術が実施可能であることが示されれば、従来手術において認められた術後の小胃症候群(20-30%)やダンピング症候群(15-30%)など長期的QOL低下が改善されることが期待される。また、術中SN生検および迅速病理診断で手術中にLN転移のリスクが把握できれば、より安全な個別化胃癌手術が実施可能となる。</p> <p>（概要）</p> <p>本試験は術前診断T1N0M0、腫瘍長径4cm以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「SNをLN転移の指標とした個別化手術群」を行い、その根治性・安全性を検証する第II相多施設共同単群試験である。すべての症例にSN生検を行い、術中SN転移陰性の場合にはSN流域切除を原則とした縮小胃切除（噴門側胃切除、幽門保存胃切除、胃部分切除、分節切除）を行って「縮小手術群」（A群）とする。流域切除範囲によって縮小手術が困難な場合には従来通りの胃切除術（幽門側胃切除術・胃全摘術）（B群）を実施する。また、SN転移が陽性の場合にはD2LN郭清と定型胃切除（幽門側胃切除、胃全摘術）（C群）を行う。Primary Endpointは5年無再発生存割合、Secondary Endpoints はSN同定率、転移検出感度、3年無再発生存割合、3年・5年全生存割合、術後QOLとする。Primary Endpointすなわち個別化手術の根治性・安全性の評価は、本試験登録A～C群（個別化手術群）の手術成績とこれまで報告されてきた同じ早期胃癌に対する手術成績を比較し、A群のみの部分集団での予後についてもSecondary Endpointとして同時に検証する。術後QOLに関しては「個別化手術群」内での比較も行う。</p> <p>（効果）</p> <p>LN転移率が10%～15%程度で予後がきわめて良好な早期胃癌に対する外科治療は、これまで根治性に主眼がおかれLN転移陰性例に対しても広範な胃切除と徹底したLN郭清術</p>

が行われ、長期的な QOL の低下（小胃症候群やダンピング症候群）が問題となっていた。近年、根治性に加えて長期的 QOL を重視した機能温存・縮小手術が求められている。本研究結果で、SN による個別化手術が従来の成績に劣らず長期的 QOL を改善させるものであれば、多くの患者にとって大きな恩恵となり、同時にわが国から世界に発信できる新しい胃癌縮小手術のエビデンスとなりうる。

（先進医療に係る費用）

通常の診療費用に加えて、先進医療として60,400円

申請医療機関	慶應義塾大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回審議】

(1)開催日時：平成25年7月23日(火) 17:00~18:30
(第7回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

慶應義塾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7回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B011に対する第7回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

【第2回審議】

(1)開催日時：平成25年10月23日(水) 16:30~17:50
(第10回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

慶應義塾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10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B011に対する第10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

慶應義塾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。