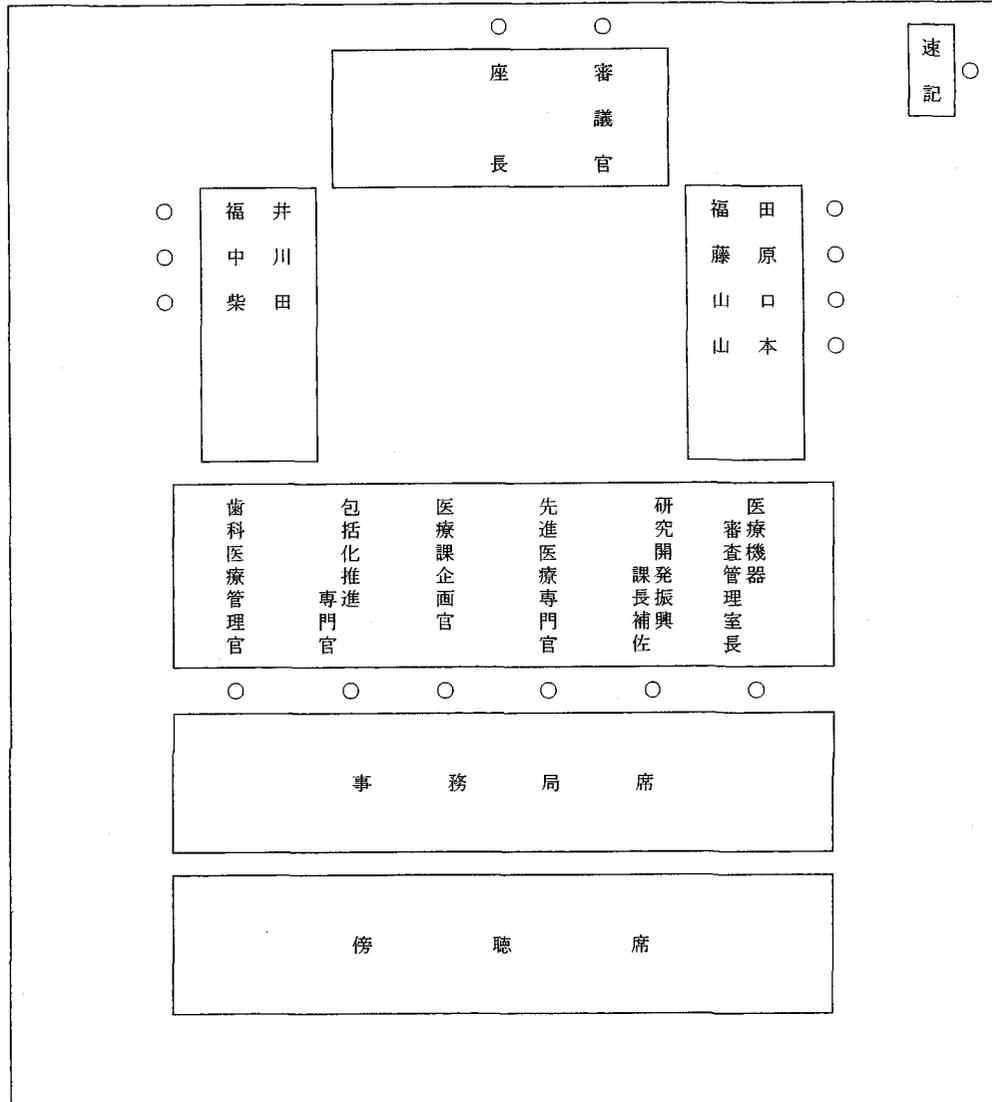


第 19 回 先進医療会議 座席表

(日時) 平成26年6月5日(木) 16:00~

(場所) 中央合同庁舎第5号館 専用第12会議室(12階)



第 19 回 先進医療会議 議事次第

日時: 平成26年6月5日(木)

16時00分~

会場: 中央合同庁舎第5号館

専用第12会議室(12階)

議 題

- 1 新規技術(5月受理分)の先進医療A又は先進医療Bへの振り分け(案)について
(先-1)
(別紙1) (別紙2) (別紙3)
- 2 先進医療Bに係る新規技術の科学的評価等について
(先-2)
(別紙4-1) (別紙4-2)
- 3 先進医療Bの取り下げについて
(先-3)

先進医療会議構成員（本会議）

氏名	役職	分野
五十嵐 隆	国立成育医療研究センター総長	小児科
○ 北村 惣一郎	国立循環器病研究センター名誉総長	心臓血管外科
◎ 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
中川 俊男	新さっぽろ脳神経外科病院理事長・院長	治験
福井 次矢	聖路加国際病院長	総合内科
福田 敬	国立保健医療科学院 統括研究官	医療経済
藤原 康弘	国立がん研究センター 企画戦略局長	臨床評価・腫瘍内科
山口 俊晴	がん研究会有明病院副院長	消化器外科
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附属永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長	内分泌・代謝
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 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 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	東京医科歯科大学理事・副学長	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理学教授	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	公益社団法人 東松山医師会 東松山医師会 病院長	泌尿器科
寺本 明	東京労災病院院長	脳神経外科
戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部教授	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	医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政 策・倫理研究室 研究リーダー	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教授	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

先 1
26.6.5

先進医療の新規届出技術について
(届出状況/5月受理分)

届出番号	技術名	適応症等	先進医療の内容	医薬品、医療機器情報	保険給付されない費用※2 (「先進医療」に係る費用)	保険給付される 費用※1 (「保険給付」に 係る保険者負担)	保険給付対象者 に係る一部負担率	先進医療A又はB (先進医療別)	受理日 期
032	大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定	5-FU点滴48時間持続投与を用いる大腸癌の化学療法	別紙1-1	別紙1-2	2万円	25万2千円	14万7千円	先進医療A	H26.5.15
033	Virgimensシステムを用いた敗血症の迅速な診断	敗血症患者のうち、血液培養が陽性となった患者	別紙2-1	別紙2-2	2万5千円 (うち、患者負担は2千円、残りは研究費より企業負担)	49万1千円	21万4千円	先進医療A	H26.5.20
034	HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療	内科的治療に抵抗性で、血管再構築の適用が困難な安静時疼痛又は疼痛症状を有する慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びヒコリカカノ病)	別紙3-1	別紙3-2	220万5千円 (うち、患者負担は0円、大学負担が5万5千円、企業負担は214万5千円)	189万7千円	75万円	先進医療B	H26.5.20

※1 医療機関は患者に自己負担を求めないこととする。
※2 医師の判断により、患者に課税される費用として申請医療機関が記載した額。
※3 原則として21日以内に受理した場合は翌月分として処理している。

【備考】

- 先進医療A
 - 先進医療B
 - 先進医療C
 - 先進医療D
- 先進医療A
1. 先進医療Aは、医薬品又は医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4)に属するものを除く。
2. 以下のようないかなる医療技術の適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) 未承認等の医薬品の使用又は医薬品の適応外使用を伴う医療技術
○ 先進医療B
3. 先進医療B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)に属するものを除く。
4. 先進医療B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(2)に属するものを除く。
○ 先進医療C
5. 先進医療C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)に属するものを除く。
○ 先進医療D
6. 先進医療D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(2)に属するものを除く。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称:大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定

適応症:5-FU点滴46時間持続静注を用いる大腸癌の化学療法

内容:
(先進性)
大腸癌については、化学療法の発達により生存成績が向上したが、死亡原因では男性で3位、女性で1位、全体で3位、年間死亡者数は4万人強であり、治療法の更なる向上がなお必要である。大腸癌の化学療法のほとんどは5-FUの持続静注と他の抗がん剤や分子標的薬との併用であり、5-FUは大腸癌の化学療法の基本である。いずれの化学療法においても5-FUの投与量は体表面積に基づいて決定されるのが現状である。この投与量決定法には5-FUの薬物動態の個体差が考慮できておらず、同一の5-FU投与を受けた患者でも実際の血中5-FU濃度に大きな個人差が生じ、結果的に非効果的または毒性のある投与となっていることが多い。先進的な抗体作製技術によって先ごろ開発された「免疫法による血中5-FU濃度測定法(以下「当該測定法」)」によって5-FU点滴静注治療中の5-FU血中濃度のリアルタイムモニタリング、臨床実用が実施可能となった。本技術は5-FU点滴静注治療中の血中5-FU濃度を当該測定法を用いてリアルタイムに把握し、この客観的情報を指標として患者ごとの投与量の決定(変更)を行う、従来は実施できなかった個別化医療である。

(概要)
5-FU点滴46時間持続静注を用いる化学療法(具体的にはFOLFOX±分子標的薬、)の開始から22時間経過以降で終了の2時間前迄の間のプラトーに達した血中5-FU濃度を当該測定法で測定する。測定した5-FU濃度から持続静注中のAUCを算出し、患者個々の5-FUの薬物動態の個体差を考慮した投与量を決定する。この判断には海外の研究で検証され至適治療範囲と提唱されている持続静注中のAUC範囲20~25mg・h/Lを規準にするが、本邦で承認された5-FU投与量範囲や、レジメンの変更などの実際的な選択肢も考慮して、5-FU点滴46時間持続静注を用いる大腸癌の化学療法の投与量調節やレジメン変更などの判断に5-FU濃度という客観的定量値情報を付加する医療行為として構築している。

(効果)
従来の5-FU点滴46時間持続静注を用いる大腸癌の化学療法では、投与量の変更などの判断に必要な情報は、副作用が出現してから、あるいは長期間の治療の終了後に行う治療効果の判定において治療効果がないことが判明してからという望ましくない事態が出現してからのタイミングでしか行えなかった。本技術はこの現状を改善し、治療効果を向上させ、副作用を減少させるものである。また、これにより、高額な新薬を種々試行することなく5-FU点滴静注による治療で対応できる患者を増やせば、医療経済上の効果もある。

(先進医療にかかる費用)
1回あたり19,600円

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称
大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器(未承認又は適応外のものから記載すること。)

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)
臨床化学自動分析装置	株式会社日立ハイテクノロジーズ 連絡先: (販売元) 積水メディカル株式会社	EV800	08B2X10005000037	血液等の試料の比色分析	適応内

②使用する医療材料(ディスプレイザブル)及び医薬品
(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)
研究用血中5-FU測定用試薬 My5-FU	株式会社ファルコバイオシステムズ	100テスト/箱	なし		
真空採血管ホルダー「ベジエトIIホルダー」	テルモ株式会社	20個/袋	13B1X00101000003	血液検査のための血液の採取	適応内
真空採血管容器「ベジエトII」	テルモ株式会社	100本/箱	219ABBZX00032000	血液検査のための血液の採取	適応内

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
研究用血中5-FU測定用試薬 My5-FU	申請の準備中(申請に必要なデータおよび情報の集積中)

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用等方法

被験者の化学療法における5-FU投与量を決定する情報のひとつとするための被験者の血中5-FU濃度を、末梢血採血にて採取した血液を試料として体外で測定する際の測定用試薬として使用する。

様式第 5 号

先進医療の内容 (概要)

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。



当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。

注 1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

米国では試薬としての販売は実施されず、受託検査サービスとしてのみ使用されるため FDA の「CLIA ラボの LDTs (laboratory-developed tests) 承認」のみ取得されている。

承認日;サービス名 “OnDose” として 2009 年 4 月、Saladax 社の受託サービスとして 2013 年 5 月

欧州での薬事承認の状況

2008 年 6 月にフランス、ドイツ、スウェーデン、スイス、オランダ、英国で、その後 2010 年 9 月にスペインで CE マークを取得。

・オーストラリア：体外診断薬承認 2011 年 5 月 (DV-2011-MC-04691-3)

先進医療の名称：Verigene[®]システムを用いた敗血症の迅速診断

適応症：敗血症患者のうち、血液培養が陽性となった患者

内容：

(先進性)

敗血症の診断は、従来の方法では血液中に細菌の存在が確認された後(血液培養陽性後)、菌名、薬剤感受性が判明するまで 48-72 時間かかっていたが、この Verigene[®]システムを使えば血液培養陽性後 2-3 時間で菌名、薬剤耐性因子が判明する。

(概要)

【背景】敗血症は重篤で死亡率も高い病態である。この診療において、現在医療機関の細菌検査室で行われている一般的な検査方法では、血液培養提出から菌名同定・感受性試験終了まで 72-96 時間程度時間がかかってしまう。これは最適な治療の選択には 72-96 時間かかることを意味する。敗血症患者の予後改善のためには、最適な抗菌薬の速やかな投与が必要不可欠である。よって検体提出から感受性試験結果取得までの時間を如何に短縮するかが、臨床上極めて重要である。現時点では遺伝子解析装置を用いた迅速菌名同定法が可能であるが、実現性や臨床の有効性は不明である。

【目的】本臨床試験の目的は、全自動多項目同時遺伝子検査システムである Verigene[®]システムを用いた検査により敗血症の起病菌及び薬剤耐性遺伝子の検出及び同定を行い、その臨床的有用性を従来法の菌名同定・薬剤感受性検査と比較検討することである。

【対象・方法】敗血症患者の血液培養陽性検体を対象に、Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査を行い、敗血症の起病菌及び薬剤耐性遺伝子を検出・同定する。比較対照として、従来の菌名同定・薬剤感受性検査を行う。以下の項目の評価を行う。

【主要評価項目】

- Verigene[®]システムによる検査結果判明直前まで使用していた抗菌薬から、Verigene[®]検査結果に基づく他の抗菌薬への変更率(結果判明時から翌日 24 時までの変更)

【副次評価項目】

- 従来法による検査結果判明直前まで使用していた抗菌薬から、従来法による検査結果に基づく他の抗菌薬への変更率(結果判明時から翌日 24 時までの変更)
- Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査及び従来法による菌名同定・薬剤感受性検査によりそれぞれ同定された菌名の一致率
- Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査及び従来法による菌名同定・薬剤感受性検査によりそれぞれ同定された菌種の分布
- 同意取得後、Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査による菌名及び薬剤耐性遺伝子同定検査開始から終了までに要した時間
- 血液培養陽性判明時から従来法による菌名同定・薬剤感受性検査による菌名及び薬剤耐性の同定までに要した時間
- Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査で検出された薬剤耐性遺伝子及び従来法による薬剤感受性検査で検出された薬剤耐性の分布

(効果)

迅速な診断が行われることで、不要な抗菌薬の投与が減少し、最適な抗菌薬の投与が迅速に行われる。

(先進医療にかかる費用)

患者一人当たりにかかる費用は 21,222 円である。本研究においては、Verigene[®]検査に必要なキットは(株)日立ハイテクサイエンスより無償提供される。医療機器使用料及びその他の費用の一

部、人件費は研究費より支払われる。このため、1回の償却費及び検査に必要な物品代(シリンジなど)計1,500円が患者の自己負担となる。その他の入院、外来診療に係る費用は保険診療である。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

Verigene[®]システムを用いた敗血症の迅速診断

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器(未承認又は適応外のものから記載すること。)

医療機名	製販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)
Verigene [®] システム	(株)日立ハイテクサイエンス	Verigene [®] リーダー/Verigene [®] プロセッサ-SP	22B3X10009000001	第三種医療機器 生体試料から抽出した核酸分子の配列情報を解析する装置で、解析を確実にするために、必要に応じて核酸分子の増幅を行う。	適応内

②使用する医療材料(ディスプレイ)及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)
Verigene [®] 血液培養グラム陽性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GP)	(株)日立ハイテクノロジーズ	20テスト/キット	体外診断用医薬品未承認	体外診断用医薬品未承認	適応内

様式第 5 号

先進医療の内容 (概要)

Verigene® 血液培養 グラム陰 性菌・薬剤 耐性核酸 テスト (BC-GN)	(株)日立ハ イテクノロ ジーズ	20 テスト/ キット	体外診断用医 薬品未承認	体外診断用医 薬品未承認	適応内
--	------------------------	----------------	-----------------	-----------------	-----

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

未承認の体外診断用医薬品は、認証済み医療機器を用いて、敗血症の起因菌と耐性遺伝子を検出する際に使用する試薬。

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

□	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
---	---

注 1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

Verigene® BC-GP、BC-GN とともに FDA 承認済。

欧州での薬事承認の状況

BC-GP、GN いずれも CE IVD MARK 取得済

先進医療の名称：HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療
適応症：内科的治療に抵抗性で、血行再建術の適用が困難な安静時疼痛又は潰瘍症状を有する慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）

(先進性)

外科的治療の適用が困難であり、内科的治療に抵抗性の安静時疼痛又は潰瘍症状を有する慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）の症状を改善する標準的な治療法は存在せず、リスクファクター除去や保存療法により経過観察せざるを得ず、趾肢切断となる患者が後を絶たない状況である。

HGF 遺伝子 (AMG0001) を用いた血管新生療法は、標的 (筋肉) 細胞内に導入された HGF 遺伝子により発現する HGF が血管新生と血流増加をもたらし、虚血症状を改善する治療法であり、慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）の治療薬としての効果が期待される。病変部位局所での継続的な HGF 産生を実現する AMG0001 による遺伝子治療は、局所での虚血状態が慢性的な症状を呈するに適した画期的な先進的な治療であると考えられる。

(概要)

代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者に対する AMG0001 の筋肉内投与の有効性及び安全性を検討するために、同患者を対象に以下の方法で治療を行い、主要評価項目を(1) Fontaine 分類 III 度の患者：安静時疼痛 (VAS) の改善 (投与前値から 20 mm 以上減少した場合を「改善」と定義)、(2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者：潰瘍の改善 (投与前値から 75%以下に潰瘍が縮小した場合を「改善」と定義する) とする多施設共同前向き非盲検単群試験。予定登録症例数は 6 例。

AMG0001 を日周生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して 1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位 (合計 4.0 mg) に筋肉内投与する。投与は 4 週間の間隔をあけて 2 回行う。治療期 8 週後において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施する。有効性及び安全性の評価は、AMG0001 の 1 回目投与 12 週後に行う。

希釈後の AMG0001 の 1 部位あたりの投与液量は 3.0 mL とし、投与対象筋が小さい場合には 2.0 mL まで減じてよい。注射部位はエコーガイド下で虚血の状態により被験者ごとに決定する。

(効果)

これまでに実施された当院及びアンジェス社における同適応症に対する AMG0001 の臨床試験において、薬物治療抵抗性で血行再建術治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者の安静時疼痛及び潰瘍症状の改善が示唆されている。AMG0001 は、既存療法が適用されない当該患者に対する症状を改善することが期待される。

また、これまで実施されてきた AMG0001 の臨床試験から得られた情報に基づき、AMG0001 の安全性プロファイルを検討した結果、AMG0001 に特有の注視すべき有害事象は認められておらず、比較的高い頻度で認められた有害事象は、投与手技に関連する事象であった。

(先進医療にかかる費用)

患者の負担額は無償とする。以下に内訳を記載する。

- ・医療機器使用料の内訳：該当せず。
- ・人件費：59,000円（大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学が拠出する。）
- ・医療材料、医薬品等：214万6,000円/人（アンジェスMG株式会社より無償提供を受ける。）

(本臨床研究の目的)

肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor :HGF）は、肝細胞を増殖する因子として1984年にたん白質が発見され、1989年にcDNAがクローニングされた。HGFたん白質は、肝障害や腎障害に伴って障害臓器及び肺などの間葉系細胞によって産生され、障害臓器の上皮細胞系に働きかけて再生を促すことが知られており、組織器官の恒常性維持に重要な役割を果たしている。これらの作用に加えてHGFたん白質は、血管内皮細胞の強力な増殖作用を有しており、血管新生にも重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

AMG0001は米国インビトロジェン社が製造しているプラスミドDNAベクターであるpVAX1を基本骨格とし、ヒトHGF遺伝子（cDNA）を組み込んだプラスミドDNAである。AMG0001は導入された細胞内にてHGF遺伝子を発現し、HGFたん白が産生される。AMG0001を用いた遺伝子治療では、産生したHGFたん白質が血管新生と血流増加をもたらす、虚血症状を改善することにより、慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）の治療薬としての効果が期待される。

当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者を対象に、AMG0001を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時疼痛（Fontaine分類III度）及び潰瘍（Fontaine分類IV度）の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。

対象疾患に対する現時点での知見：

(1) 概念・定義・病因・病態

閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans: ASO）とは、四肢の動脈が狭窄又は閉塞をきたし、下肢が虚血症状を示す疾患である。その臨床症状の重症度分類には、一般的にFontaine分類が用いられ、I度：無症状、IIa度：間歇性跛行（軽度）、IIb度：間歇性跛行（中等度～高度）、III度：安静時疼痛、IV度：潰瘍、壊疽と症状が進行する。特に、III度及びIV度は重症下肢虚血（Critical Limb Ischemia: CLI）と呼ばれ、切断を余儀なくされることもある最も重篤な病態である。

ビュルガー病（バージャー病）（thromboangiitis obliterans: TAO）とは、閉塞性血栓性血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎をきたす疾患である。特に、下肢動脈に好発して、虚血症状として間欠性跛行や安静時疼痛、潰瘍、壊疽をきたす疾患である。

(2) 疫学

我が国でのASOの発生頻度を人口比から検討したものは見られないが、仙台市のある地域で平均年齢74歳の住民971名中2%にASOが発見されたと報告されている。2010年の日本の総人口は1億2735万人で70歳以上の人口が約2121万人であることから、2%の頻度をあてはめると42万人程度となる。大阪で重症虚血肢（critical limb ischemia: CLI）を調査した報告では、人口10万人あたり年間1.3肢が切断されている。CLIのASOに占める頻度は15～20%程度であり、肢切断となるものは25%とされていることから、CLIは10万人あたり5例程度、CLIのASOに占める頻度を15%とするとASOは10万人あたり33例、人口1.3億として43万人程度となる。一方、糖尿病に

見られるASOから見ると、糖尿病の0.5～3%程度に糖尿病性足病変が見られるとされている。我が国の糖尿病患者を900万人と仮定し、足病変のある頻度を1.5%とすると14万人となり、更に、糖尿病を併存するASOはASOの30～40%であるため、当該頻度を35%とすると、ASO患者数は40万人程度と推測される。当該数値40万人は、上述した42～43万人程度とほぼ一致する。したがって、我が国のASO患者数は、40万人前後と考えられる。当該数値には、無症候性のASOは含まれておらず、ASOに占める無症候性のものが20～50%とされているため、無症候性のものを含めると50～80万人前後の患者群と推計される。

ビュルガー病の患者数は、年間の全国推計患者数が約10000人（95%信頼区間8400～12000人）であり、男女比は9.7対1と圧倒的に男性が多い。推定発症年齢は男女とも30代から40代がもっとも多いが、現在の患者の中心は45歳から55歳であり、患者の高齢化が示唆されている。

(3) 標準治療と予後

ASOに対する治療法としては、通常、以下の治療法が選択されている。

- 1) 運動療法及びフットケアや禁煙を含む生活指導、下肢閉塞性動脈硬化症患者の場合は動脈硬化のリスクファクター（糖尿病、脂質異常症や高血圧症など）の除去（軽度若しくは中等度の間歇性跛行を有する患者に適用される）
- 2) 自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法（高度の間歇性跛行、安静時疼痛及び潰瘍を示す重症患者に適用される）
- 3) 血小板凝集抑制剤及びプロスタグランジンE1製剤などによる薬物療法（軽症患者から重症下肢虚血患者まで幅広く使用されているが、確実な効果が期待できる薬剤は存在しない。）

カテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術は非常に有効であり、血行再建術の成功は、劇的な臨床症状の寛解をもたらす。しかしながら、カテーテルによる血管拡張術は特に下腿～足部動脈の閉塞性病変に対する治療成績は不良で、狭窄部位が広範囲にわたる場合や完全閉塞では適応となるものは少ない。また、動脈の高度石灰化による血管状態の悪化、run-off不良及び合併症による全身状態の悪化などの所見を有する患者においては、血行再建術が困難な場合もあり、リスクファクター除去や薬物療法による保存療法により経過観察せざるを得ず、趾肢切断となる患者が後を絶たない。

* 保存療法は、動脈の狭窄や閉塞を直接的に改善する治療法ではなく、症状が軽度の場合や外科的手術が困難な場合に行われ、病変血管の収縮予防や血栓形成予防などを中心とした薬剤療法、計画的に運動することにより側副血路を发育させる運動療法及び原疾患（糖尿病、高血圧、高脂血症など）のコントロールや禁煙などの生活指導がある。

事実、欧米では年間100万人あたり約120～500例の患者が大切断を余儀なくされている。また、ASOは、心血管系疾患を合併することが多く、生命予後は極めて不良であり、その死因の半数以上が虚血性心疾患や脳血管障害で占められる。間歇性跛行患者の5年後の生存率は70%前後、10年後では40～50%であり、CLI患者では1年後に約20%が死亡し、5年後の生存率は半数以下である。さらに、重症のASOの生命予後は、乳癌や大腸癌患者の生命予後と比較しても不良といわれている。

また日本においても、日本血管外科学会誌に1992年に報告された集計によればCLI患者の約25%が趾肢切断に至っている。さらに、下肢切断後の生命予後も悪いことが知られており、下肢切断術

様式第5号

5年後には30%が対側大切断、50%が死亡するという報告もある。
 ビュルガー病に対しては、間接喫煙を含めた禁煙指導、また患肢の保温、保護に努めて靴ずれなどの外傷の回避、歩行訓練や運動療法が基本的な治療として行われている。積極的治療は局所治療、薬物療法、交感神経節ブロック・切除術及び血行再建術の4つに大きく分けられ、指趾に潰瘍形成や壊死を認める場合には、厳重な創の保護を主体とする局所療法が行われている。薬物療法は抗血小板製剤とプロスタグランジン製剤の投与が主体である。潰瘍形成と安静時疼痛を訴える症例で、かつ薬物治療に抵抗性の症例については、外科的血行再建術の適応も考慮する必要があるが、本症は動脈硬化による血管閉塞とは異なり末梢側ほど病変が強くなるため、血行再建の適応外とされる症例も多い。本疾患は、心、脳、大血管病変を合併することはないため生命予後に関しては良好であるが、13-23%の患者では四肢の切断を必要とする報告もあり、就労年代の成年男性のQOL (quality of life) を著しく脅かすことも少なくない。

(4) 併存疾患及び合併症

ASO 患者の動脈硬化は全身に及んでいると考えられることから、ASO の併存疾患も多岐にわたり、糖尿病は28.7%の頻度で併存し、脳血管障害、虚血性心疾患及び高血圧は、それぞれ23.7%、22.8%及び49.6%の頻度で併存していると報告されている。

また、ASO 患者の冠状動脈撮影により60~70%になんらかの閉塞性病変が認められ、超音波血流検査による頸動脈の観察では、頸動脈の50%以上に及ぶ狭窄性病変が26%に認められる。

厚生労働省研究班における全国調査の結果では、糖尿病を13.7%に、高血圧を29.6%に、高脂血症を15.2%に認め、脳血管障害を8%に、虚血性心疾患を6%に、閉塞性動脈硬化症を5%に認める。

様式第3号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)
汎用超音波画像診断装置	東芝	Xario SSA-660A	21600BZZ 00530000	超音波を用いて体内の形状、性状又は動態を可視化し、画像情報を診断	なし

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)
AMG001	アンジェス MG 株式会社	4 mg 1 瓶 (2.5mg/mL、 2.1mL 含有)			未承認

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

AMG0001 を日局生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して1部位あたり0.5mgずつ8部位(合計4.0mg)に筋肉内投与する。当該投与を4週間ごとに2回又は3回反復する。

⑤未承認又は適応外の場合は、ロにシと記載する。

□ 当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。

薬又は器証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。
注1)薬事法承認又は器証法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2.2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況
なし
欧州での薬事承認の状況
なし

先 - 2
26.6.5

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	適応症等	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 ("先進医療に係る費用")	保険給付される費用※2 ("保険外併用療養費に係る保険者負担")	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他(事務的対応等)
							担当構成員(敬称略)	総評	
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スキャンの注 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	福田 敬	条件付き適	別紙4

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

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 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)	(A) 倫理的問題等はない。 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。 (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。 (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	(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。 〔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。〕 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。)。

「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
内容: (先進性) 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。 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。
(概要) 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。
(効果) 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

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	

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できれば、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。

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	適	不適
2. 実施医療機関の体制	適	不適
3. 医療技術の有用性等	適	不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
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	適	不適
5. 補償内容	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。)		
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

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。)

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。)

- 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)。
- 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：
 - 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。
- 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）		登録期間：1年間 追跡期間：最終症例登録から1年間	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
<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。 				
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（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るので、その検査項目も記載して頂くべきかと思います。

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、定期的に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るが、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るので、「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います。（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るので、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ヶ月以上の緩和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、診断の分類は変わりません。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ですが、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」と位置づけておられるように、「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 か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、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。

『前頭葉や側頭葉に限局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、起こりかねない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にすること。

【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）

先進医療B



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

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、典型的な症例に関しては診断は容易である。しかし、非定型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、それぞれの特徴、検査所見がオーバーラップするため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しない）
- 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、プロトコー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、Aβ42）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	外来投薬	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		(至)外来通院中	で治療中	
性別 男・女				
整理番号2	アルツハイマー病	(自)H23年12月21日	外来投薬	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		(至)外来通院中	で治療中	
性別 男・女				
整理番号3	アルツハイマー病	(自)H23年2月15日	外来投薬	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		(至)外来通院中	で治療中	
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	外来投薬	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		(至)外来通院中	で治療中	
性別 男・女				
整理番号2	アルツハイマー病	(自)H23年8月18日	外来投薬	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		(至)外来通院中	で治療中	
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。

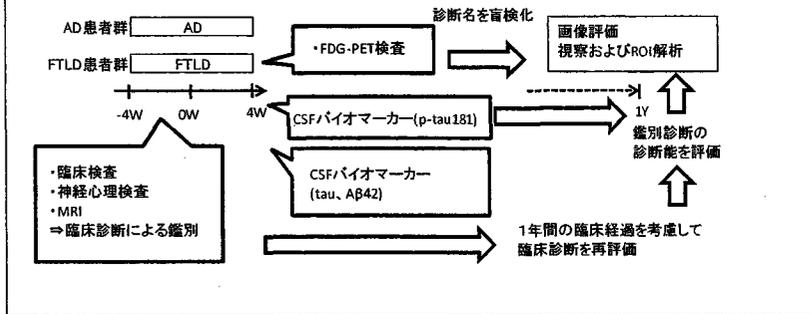
また、FDG-PET及びp-tauの感度と特異度及びADとFTLDの有病率の構成比を80%：20%として算出した正診率に基づき、必要症例数を算定すると、副次評価項目である正診率を評価するのに必要な症例数は170例となり、必要な症例の内訳としては、AD136例、FTLD34例となる。主要評価項目である感度に加え、副次評価項目である正診率の評価を行うことも可能である症例数としてそれぞれ10%程度の脱落を見込んで、ADの症例数を150例、FTLDの症例数を40例と設定した。

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。

【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、具体的に状況・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=AAAAAAAAAAAA%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=AAAAAAAAAAAA%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-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>)

先 - 3
26.6.5

第17回先進医療技術審査部会
平成26年5月22日

資料4

先進医療Bの取り下げについて

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日(取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
2	胎児尿路・羊水腔シヤント術	胎児閉塞性尿路疾患	適応外医療機器	H26.5.16	本試験の登録基準が狭く、症例登録に難渋している現状を鑑み、一旦取り下げの上、試験計画を見直し、先進医療に再申請することを考慮	・内瘻化カテーテル (製品名：ダブルパス ケット4.5Fr) 八光商事	国立循環器病研究センター	・筑波大学附属病院 ・国立成育医療研究センター
16	神経症状を呈する脳放射線照射療法 に対する核医学診断及びペパシズマブ静脈内投与療法	神経症状を呈する脳放射線壊死(脳腫瘍)又は隣接する組織の腫瘍に對する放射線治療後のものに限る。))	適応外医薬品	H26.5.16	試験終了のため	・ペパシズマブ (製品名：アバスタン) 中外製薬株式会社	大阪医科大学附属病院	北海道大学病院 ・岩手医科大学附属病院 ・東北大学病院 ・筑波大学附属病院 ・千葉県がんセンター ・国立がん研究センター中央病院 ・東京大学医学部附属病院 ・東京都立駒込病院 ・杏林大学医学部附属病院 ・社会医療法人厚生会 木沢記念病院 ・京都大学医学部附属病院 ・広島大学病院 ・久留米大学病院 ・熊本大学医学部附属病院 ・大分大学医学部附属病院

平成26年度先進医療会議開催日程

○ 開催日程

NO	日 程	備考
1	H26. 4. 17 (木) 16:00~	
2	H26. 5. 16 (金) 16:00~	
3	H26. 6. 5 (木) 16:00~	
4	H26. 7. 3 (木) 16:00~	
5	H26. 8. 7 (木)	予備日
6	H26. 9. 4 (木) 16:00~	
7	H26. 10. 2 (木) 16:00~	
8	H26. 11. 6 (木) 16:00~	
9	H26. 12. 4 (木) 16:00~	
10	H27. 1. 15 (木) 16:00~	
11	H27. 2. 12 (木)	予備日
12	H27. 3. 5 (木) 16:00~	