

第17回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成 26 年 5 月 22 日（木）16:00～18:00

場 所：中央合同庁舎第 5 号館 共用第 8 会議室（19 階）
（東京都千代田区霞が関 1 丁目 2 番 2 号 TEL：03-5253-1111）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果について
2. 試験実施計画の変更について
3. 協力医療機関の追加について
4. 先進医療の取り下げについて
5. 先進医療会議の審査結果について（報告事項）
6. 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（整理番号 B029）
- 資料 1－3 指摘事項に対する回答
- 資料 1－4 申請技術の概要及びロードマップ
- 資料 1－5 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 1－6 先進医療 B 評価表（整理番号 B030）
- 資料 1－7 指摘事項に対する回答
- 資料 1－8 申請技術の概要及びロードマップ
- 資料 1－9 佐藤構成員意見書
- 資料 1－10 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 2－1 先進医療 B の試験実施計画の変更について（告示番号 31）
- 資料 2－2 先進医療 B の試験実施計画の変更について（告示番号 41）
- 資料 3－1 先進医療 B の協力医療機関の追加について
- 資料 3－2 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 4 先進医療 B の取り下げについて
- 資料 5 先進医療会議の審査結果について

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17回 先進医療技術審査部会
平成26年5月22日(木) 16:00~18:00
中央合同庁舎第5号館 共用第8会議室 (19階)

山口座長代理

猿田座長

一色 構成員

伊藤 構成員

金子 構成員

柴田 構成員

関原 構成員

大門 構成員

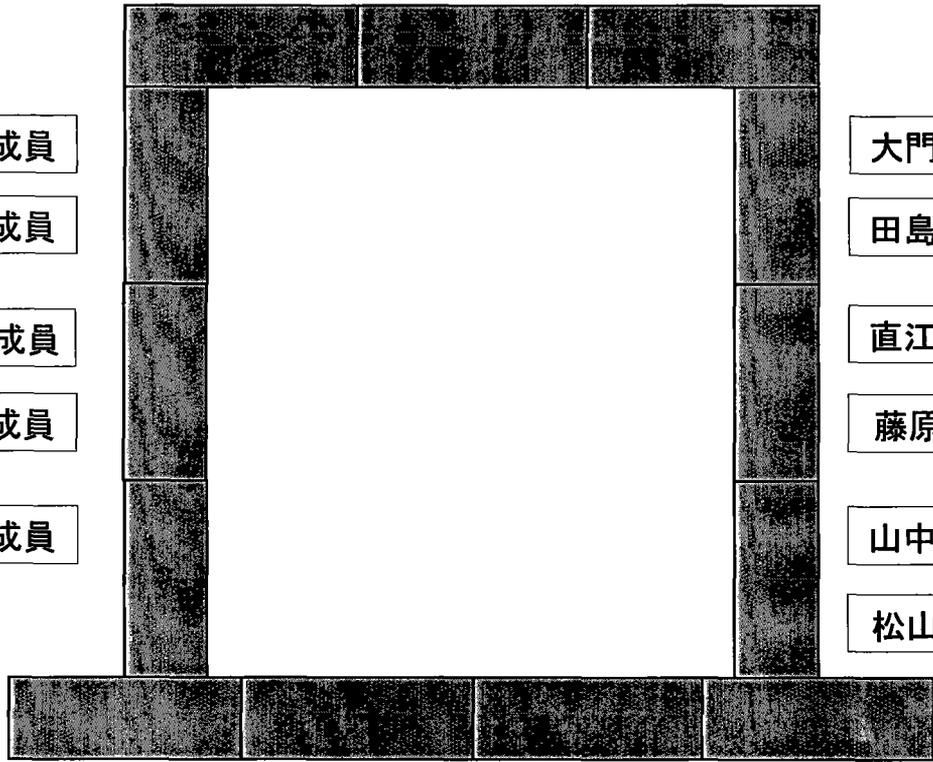
田島 構成員

直江 構成員

藤原 構成員

山中 構成員

松山 技術委員



医薬食品局審査管理課長補佐

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

治験推進室長

医政局研究開発振興課
再生医療研究推進室長補佐

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つては、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つては、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
石川 広己	公益社団法人 日本医師会 常任理事	小児内科
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 副院長	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
○ 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 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	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醉学教授	麻醉科

○ 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	
029	炭素11標識メチオニンPET診断による放射線治療後の再発の検出	脳腫瘍（放射線治療後の再発の検出）	H26. 4. 18	未承認 医療機器	・メチオニン合成装置 住友重機械工業(株)	北海道大学病院	伊藤	柴田	田島		条件付 き適
030	II-III期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法	非小細胞肺癌完全切除例で、病理病期II-III期、シスプラチン+ビノレルビンによる術後補助療法後	H26. 4. 18	未承認医 薬品及び 適応外医 薬品	・αガラクトシルセラミド 株式会社レグイミューン ・GM-CSF 株式会社プライミューン ・イムネース注35(遺伝子組換え型インターロイキン-2製剤) 塩野義製薬株式会社	国立病院機構名古屋医療センター	藤原	大門	佐藤	松山	条件付 き適

第17回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成26年5月22日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B029)

評価委員 主担当：伊藤 _____
副担当：柴田 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員：一 _____

先進医療の名称	炭素11標識メチオニンPET診断による放射線治療後の再発の検出
申請医療機関の名称	北海道大学病院
医療技術の概要	メチオニン合成装置 (C-MET100) を用い製造した炭素11標識メチオニンを用いた PET 検査が、先行する医薬品であるフッ素18標識FDGを用いたPETと比較し有用性が高いことを検討するために、原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後半年以上経過した後生じた放射線治療後の再発が疑われる患者でCT・MRIでは十分な診断情報が得られない患者を対象として、両画像の感度を比較する多施設一部盲検単群試験。予定組み込み症例は99例。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
サイクロトロンのある施設では実施経験のある技術と思いますが、 ¹¹ C-METの製造について2014年の日本核医学会院内製剤基準(第2版)を満たしている施設で実施することが必要だと思えます。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
説明文書の内容が分かりにくく不適切です。具体的には以下のような問題点があります。		
○「2. あなたの病気について」		
説明が簡略過ぎて不十分です。脳の病気について具体的に説明し、病気の再発が		

疑われる病変についても、脳腫瘍の再発と放射線治療の副作用として起こる壊死の二つの可能性があることを説明する必要があります。

○「3. 研究の目的」

先進医療の実施計画（様式第3号）10頁及び試験実施計画書3頁記載の「研究の目的」と、記載内容が一致していません。メチオニン専用合成装置の薬事承認申請を行う前提の臨床研究であることも、記載する必要があります。

また、メチオニン-PET（検査）や炭素11標識メチオニンについて分かり易く説明しなければ理解出来ない上、全体として説明が抽象的かつ簡略過ぎて、分かりにくいものになっています。この項目で、臨床研究の全体像が理解出来るように、FDG-PET検査との対比も含めて丁寧に説明しておく必要があります。

○「4. 研究で使用する薬剤について」

全体的に説明内容が分かりにくくなっていますが、特に*1の記載内容が理解出来ません。何を説明しようとしているのか、一読して分かるように記載する必要があります。また、「認可」という用語の使い方が正しいか否かも検討が必要です。

本臨床試験では、薬剤の外に機器についても説明が必要です。

○「5. 研究の方法」

(1) 対象となる患者さん

選択基準と除外基準について、より丁寧に詳しい説明が必要です。

(2) 検査方法

PET-CTについての説明と、一人の患者さんがメチオニン-PET検査とFDG-PET検査の両方を受けなければならないことの説明が必要です。また、FDG-PET検査についても検査全体の所要時間を記載する方が分かり易くなります。FDG-PET検査の場合、注射の前に血糖値の測定を行うことが漏れています。

(3) 検査及び観察項目

(2)でメチオニン-PET検査の前後に行うことを説明したバイタルサイン等の検査項目と、ここで説明する検査項目とが同じものであることが分かるように記載する必要があります。また、メチオニン-PET検査後に外科的・放射線治療を選択する場合と内科的治療を選択する場合の篩い分けの方法と理由の記載も必要です。

(5) FDG-PET検査で予想される副作用

被ばく線量がおよそ3.5ミリシーベルトであるのは炭素11標識メチオニンでなくFDGの筈なので、訂正が必要です。また、メチオニン-PET検査においては内科医1名を血管穿刺時の迷走神経反射に対応するため置くこととされていますが、FDG-PET検査の場合は何故置かないのでしょうか？異なる対応とする理由を教えてください。

○「6. 予想される利益と不利益」

(1) 予想される利益

診断精度のみならず、それによる診断後の病気治療に関わる利益も追記した方が、臨床試験参加の誘因になります。

○「7. 他の検査方法等について」

他の検査方法についての記述が簡略過ぎます。総てを丁寧に説明する必要があります。

ます。

○「15. 費用負担、研究資金などについて」

62,000円を研究者が負担すると記載すると、研究者個人の拠出金と受け取られかねません。公的資金で賄われると説明すべきです。

○「研究担当者と連絡先（相談窓口）」

担当者以外の病院の患者相談窓口も記載する必要があります。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

コメント欄に記載した問題点が総て解消された場合は適としてよい。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	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。）

(1)本試験では、Met-PET 検査も、FDG-PET 検査も、いずれも真の感度よりも過大な値が得られることになるため、あくまで両者の相対的な関係を調べるための指標を算出しているに過ぎないことに注意する必要がある。

さらに、Met-PET 検査がFDG-PET 検査と大差ない場合であっても、生検されない被験者の選択のされ方によってはMet-PET 検査の感度をFDG-PET 検査よりも過大に評価してしまう可能性がある。そのため、primary endpoint で有意な差が得られた場合であっても、内科的治療を選択した被験者の中で外科的治療・放射線治療に変更となった方の割合が想定より大きくなっていないか、主たる解析から除外される患者における両検査の陽性・陰性の構成が想定から大きく外れていないか、等の確認が必要である。

以上に留意した上で結果がまとめられるのであれば、現在のデザインでの実施は許容すべきと考える（デザインの面では現在の計画でやむを得ないことは十分に理解できる）。

(2) 一方で、臨床試験実施計画における規定には、以下に挙げる点など、改善を検討すべき点がある。

① 内科的治療を選択する基準等を明示的に設けるべきである（事前照会に記した通り、その条件に合致せずに内科的治療を選択する被験者が生じることがはやむを得ない）。本試験は選択基準が広く多様な被験者が登録されることが予想されるため、「主治医に要請する」のみで統一的な対応がとれるとは考えがたい。

② 組織採取の選択方針についてはより具体的に記す必要がある（事前の照会事項に対する回答を見る限り、申請者はPMDAからの指摘の趣旨・事前照会事項の趣旨を誤解しているように見受けられる。事前照会事項では組織の採取部位を予め規定することを求めている訳ではない）。

③ 手順書等の文書管理を厳密にすることは望ましいことであり問題はない。しかし、試験責任医師又は試験分担医師等が臨床試験下で取るべきアクションが試験実施計画書に定められず曖昧になることは不適切である。モニタリング等の体制を設けて試験を実施したとしても、その試験遂行のためのそもそもの規定が曖昧であれば、試験の科学性・倫理性を担保すること、限られたリソースで試験の質を保つことが困難となってしまうため。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上述の問題点等について試験実施計画書が適切に改訂されれば「適」とし得る（「10. 有効性及び安全性の評価方法」を「不適」としたが、本申請そのものの意義を否定するものではない）。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	99例		予定試験期間	先進医療承認～平成28年10月31日
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 同意説明文書、試験実施計画書等の修正が適切に行われること。 施設追加にあたっては11C-METの製造について2014年の日本核医学会院内製剤基準（第2版）を満たしている施設で実施すること。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：炭素11標識メチオニンPET診断による放射線治療後の再発の
検出

日付 平成26年5月12日
所属 北海道大学大学院医学研究科
氏名 玉木 長良

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

この点について申請者の見解を示すこと。

【回答】

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

表1. 真に再発である（病理診断陽性）症例（42例）の内訳見込み

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

表2. 真に再発でない（病理診断陰性）症例（57例）の内訳見込み

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

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

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

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

c*:1例(=c)、d*:0例(病理検査不実施)となると見込んでいる。

表3. 除外される症例を考慮した再発症例の内訳見込み

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

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

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

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

【回答】

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

以上を試験実施計画書で明示する。

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

【回答】

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

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

【回答】

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

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

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

以上の計算式を試験実施計画書で明示する。

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

【回答】

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

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

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

以上を、試験実施計画書に明示する。

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

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

【回答】

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

上記を試験実施計画書に規定する。

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

【回答】

選択基準としての「原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後半年以上経過した後に生じた腫瘍再発が疑われる患者」との表現は誤解を招くと考えられるため、選択基準①を「原発性脳腫瘍、転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後半年以上経過した後に生じた腫瘍再発が疑われる患者」に改め、試験実施計画書を修正する。

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

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

内科的治療を選択したものでは無いことを担保する必要があると考える。

【回答】

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

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

【回答】

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

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

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

【回答】

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

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

また、この項を含め「別途作成する手順書等は研究実施計画書の別添として研究実施計画書と一体的に管理されるような体裁が取られるべきである。」との旨のご指摘を受けている。本試験は、試験実施計画書のp2の「1. 1. 本試験実施の背景」の最後の部分（p2）に記載のとおりICH-GCPを遵守して実施する。従って治験での方法に倣い、標準業務手順書を試験実施計画書の別添文書とはしないが、改訂に伴う厳密な版管理、試験従事者への手順書及びその改訂内容の周知徹底等を行うこととし、実質的に試験実施計画書と一体的に管理されるような体制の下、試験を実施する。

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

【回答】

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

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

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

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

【回答】

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

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

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

【回答】

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

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

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

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

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

を収集することを想定しているのか説明すること。

また、このフォームに「第3者読影委員会の判定」を入力する欄があるが、担当医が入力するのか？ 委員会の判定をデータベースにws入力する手順を詰めておく必要がある。

【回答】

症例報告書「検査：観察期間・PET検査」のフォームに病変領域を特定する情報を入力する欄がないとの指摘に対しては、複数領域を採取する場合を想定し、現状1つしか設けていない「第3者読影委員会の判定」欄を修正し、組織採取部位の識別番号と第3者読影委員会の判定を対応させた記載欄を5つ（同一被験者で組織採取部位は最大でも5と想定）設ける。

組織採取部位の識別番号と第3者読影委員会の判定の入力は、盲検性を確保するため、試験責任医師又は試験分担医師が第3者読影委員会の判定記録を受領し、データベース（システム）への入力を行うこととする。なお、判定記録の作成を含めた第3者読影委員会による読影に関する業務の詳細は、「第3者読影委員会の運営に関する標準業務手順書」として試験開始までに作成することとする。

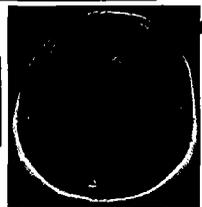
以上

炭素11メチオニンPET診断による放射線治療後の脳腫瘍再発の検出

脳腫瘍 → 放射線治療 → 経過観察：症状、CT・MRI

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

脳腫瘍再発の疑い



脳のMRI画像で異常が見つかって、再発か、放射線壊死かの区別が困難。

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

匿名化画像

第三者読影委員の判断

炭素11メチオニンPET診断

脳腫瘍だけが、光るため再発の判断が容易になる。

FDG-PET診断(従来法)

左の画像と同じ部分が光っているが他の場所も光るため区別が困難

脳全体が光ってしまうため、再発かどうか判断できないことが多い。

PET診断のイメージ図

同一患者での脳のPET画像の違い

治療方針の決定

内科的治療(抗がん剤など)

経過観察

外科的(手術)・放射線治療

組織採取

病理中央判定委員の判断

炭素11メチオニンPETの診断性能を検証する

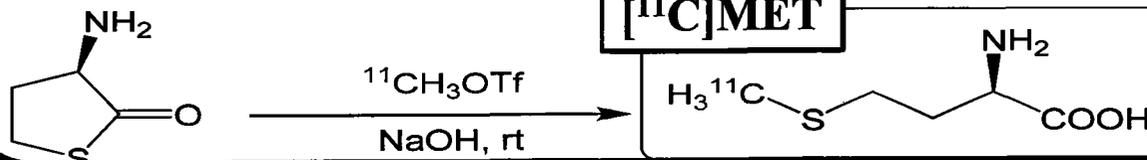
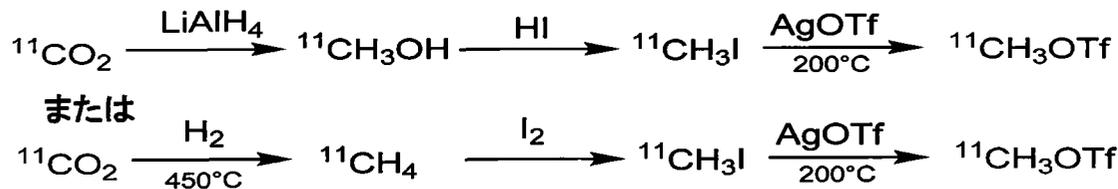
炭素-11メチオニン

L -[methyl- ^{11}C]methionin($[^{11}\text{C}]$ MET)

炭素-11メチオニンPET検査の概要

- アミノ酸のプローブ → 蛋白合成に基づく腫瘍イメージング
- 炭素-11メチオニンの合成（炭素-11の物理的半減期:20分）
 - ・ 院内サイクロトロン、自動合成装置を用いて合成
 - ・ 合成時間:約15-20 min
- 検査法
炭素-11メチオニンを静脈内投与し、10分後からPETやPET-CTで全身を撮像（検査時間10-20分）
- 日本での現状
北大病院、国際医療センターなど20か所前後で臨床応用

合成法(C-11メチルトリフレートを利用)



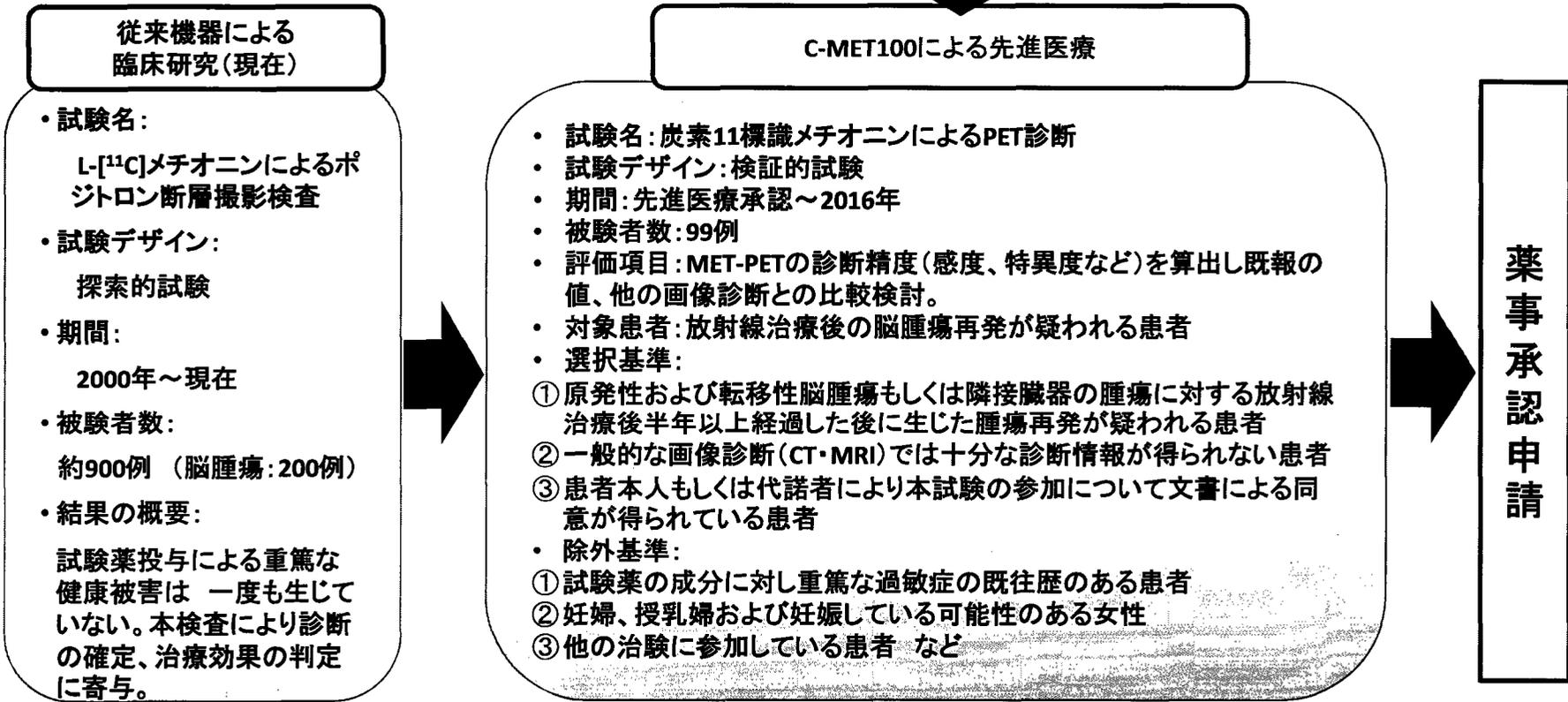
専用合成装置

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：炭素11標識メチオニン専用合成装置（識別名：C-MET100）

海外での薬事承認状況
米国・欧州：未承認

1) 日本核医学会の強い要望
2) 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会にて対象機器として選定



PMDA薬事戦略相談にて、本試験計画はC-MET100により製造したPET薬剤の診断性能を検証する科学的妥当性を有していることが了承された。また、ICH-GCPに則って試験を実施する。

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：炭素 11 標識メチオニン PET 診断による放射線治療後の再発の検出 脳腫瘍（放射線治療後の再発の検出）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（放射線科または核医学診療科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本核医学会専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 3 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" 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 checked="" 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）	従来機器（C-MET100 とは異なる研究用機器）で製造された炭素 11 標識メチオニン PET 薬剤を用いた PET 診断の経験を有する。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（放射線科または核医学診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：日本核医学会専門医 1 名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：針刺しに伴う迷走神経反射に対応可能な内科医 1 名
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（薬剤師および診療放射線技師各 1 名以上）・不要
病床数	要（ ）床以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対 1 看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ））・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
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：原則、月に 1 回開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 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 checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件例；遺 伝カウリング実施体制が必 要 等）	日本核医学会の炭素 11 標識メチオニン PET 薬剤製造施設認証済 みの医療機関であること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	特になし

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

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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B030)

評価委員 主担当：藤原
副担当：大門 副担当：佐藤 技術委員：松山

先進医療の名称	II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法
申請医療機関の名称	国立病院機構名古屋医療センター
医療技術の概要	II-III A 期非小細胞肺癌完全切除例で、術後補助化学療法後にαガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫療法の有無で2群にランダム化する第II相試験。主要評価項目は2年無再発生存率。予定登録症例数は60例(各群30例)

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適*	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 先行する千葉大病院でのChiba-NKT療法の登録状況、および安全性情報の結果を踏まえて3の適否を判断したい。		

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 数例の実施にあたり、千葉大学からの細胞培養技術者の派遣と継続的な技術移転をお願いしたい。		

【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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書は、抗がん剤についての記載に疑義があったが、適切に修正された。試料の保存および付随研究の予定についても適切に説明され、同意および同意撤回の機会が提供されている。健康被害に対しては、金銭賠償ないし補償はないが、治療を行うとされている（因果関係がないことが明らかな場合などだけ自己負担分を徴収する）が、やむを得ないものと考えられる。なお、プロトコルによれば、細胞調製の過程が原因になったものは国立病院機構賠償責任保険を用いるとのことである。患者相談等の対応もとられている。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【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	<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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>確認・指摘事項について回答及び修正がなされました。</p> <p>ただし、資金源については「本試験に必要な資金は、千葉大学、国立病院機構、理化学研究所の協議により支出を行う」とのみ記述されており、いずれかの施設から支出されることはつかめませんが、当該施設においてどのような資金源が使用されるかについては不明瞭です。施設内の研究費から捻出されるなど、具体的に記載してください。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	60例		予定試験期間	総試験期間：5年間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>先行する千葉大病院でのChiba-NKT療法（平成23年9月28日第26回高度医療評価会議において承認）の現時点での状況を検討の上、臨床試験のスタートの可否の最終判断をしたい。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

先進医療審査の指摘事項（藤原構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014. 05. 10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 本療法は平成23年9月28日の第26回高度医療評価会議で承認された千葉大呼吸器外科からの申請
「非小細胞肺癌に対するNK T細胞を用いた免疫細胞治療（Chiba-NKT）」の試験治療を、その試験の「切除不能進行期または再発」から「術後補助療法（抗がん剤による補助化学療法後ですが）」と、対象をより効果の期待できる患者群に変えたものです。
 - 1) 術後補助療法を受ける患者さんは切除不能・再発例よりも全身状態は良いはずですし（術後補助化学療法後なので、免疫能は落ちている時期もあるかもしれませんが）今回の試験については千葉大呼吸器外科の協力も受けるとのこと。可能であれば、現在進行中の千葉大の高度医療（先進医療B）の進捗状況と安全性データ提示を検討してください。
 - 2) 試験実施計画書p 23 9. 1. 4にあるように、当該試験は付随研究として末梢血サンプルをGWASを使いSNP解析をすることにしてありますが「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の傘下での検討も必要になります。そちらの審議の方が長くかかることも多いので、試験実施計画書と患者同意説明文書はSNP解析については別にした方が、早く各医療機関での審査が済み、実用化の出口を見据えた先進医療Bが早期に開始できるように思います。
別プロトコールとされない理由をご回答下さい。
 - 3) 試験実施計画書p 29等にある監査ですが、本試験終了後に、NHO本部の総合研究センターの臨床研究統括部長、ひとりが行う記載となっていますが、通常の監査とは異なります。国立名古屋の監査部門（臨床研究中核病院で整備を求められているはず）あるいはどこかのCROに委託して、試験開始前

に1回と途中で1回、そして終了時に1回抽出でも良いと思うので監査を行う方が良いと思います。再考下さい。2施設ですので、経費は200-300万円程度ではないかと思しますので、抛出可能な範囲だと思います。

【回答】

- 1) 問い合わせを致します。現時点で、進捗状況についてのデータを持ち合わせません。現時点で、重篤な副作用情報を得ておりません。
- 2) 名古屋医療センター、九州がんセンターともすでにIRB審査を済ませており、別プロトコルとすることで先進医療B制度での研究開始が早まることはないと考えます。
- 3) 直接臨床試験に参加していない本部総合研究センターが行うことが適切と考えました。本試験に関しては、現時点で外部委託の資金を確保しておりません。臨床研究部長がひとりで行うとの誤解を招かないよう、以下のように記載を改めます。

適切なトレーニングを受け任命された者が、相互に試験実施施設でモニタリングを行い、試験実施計画書、締結された試験契約書、及び適応される規制要件に従って試験が実施されている事を確認する。

本試験終了時に国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長を責任者とする監査を実施し、試験の質を確認する。その他試験依頼者あるいは規制当局が、試験の実施を調査するため、試験実施施設において監査や査察を実施する可能性がある。試験担当医師・施設は、原資料と試験関連文書への直接アクセス権を提供し、試験に関連するモニタリング、監査、規制当局の査察を受け入れるものとする。

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：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014. 05. 10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 「12. 統計学的考察」における以下の点について検討し、「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で明記してください。
- a) 「12. 2 予定登録数と設定根拠」：「これまでに得られた知見により…」と記述していますが、引用元を明らかにし、2年無再発生存割合を45%と設定した根拠を記述してください。
- b) 「12. 2 予定登録数と設定根拠」：本試験では、ランダム化第II相試験の一つの型としてのスクリーニングデザイン（考え方によってはSimonの2.5相デザイン）を採用しており、有意水準や検出力を比較的緩いものに設定しています。この点は理解できますが、主要エンドポイントにおいてNKT細胞療法群に対する無治療群のハザード比はおおよそ2倍と一つの推奨値（Rubinstein L, Crowley J, Ivy P, et al. Randomized phase II designs. Clin Cancer Res. 2009;15:1883-1890.）よりも大きく、NKT細胞療法群でのかなり大きな治療効果を期待するものとしているようです。この程度の治療効果が得られなければ次相へgoする価値は臨床的にないものとも推察されますが、改善効果を25%又はNKT細胞療法群の無再発生存割合を70%とした理由を記述してください。また、症例集積可能性の点も加筆してください。
- c) 「12. 3 症例の取り扱い」、「12. 4 データの取り扱い」：「試験責任医師と医学専門家あるいは統計専門家が(と)協議の上」、症例やデータの採否を行うと記述しています。しかしながら、医学専門家や統計専門家が、実施計画書内で規定する研究組織の誰を指すのか（細胞治療効果安全性評価委員といった第三者的メンバーか？施設担当医師や統計解析担当者か？）が読み取ることができませんでした。明記してください

【回答】

- a) 他の術後補助療法の比較試験を検討し直し、以下の内容に実施計画書」及び「先進医療実施届出書」を訂正させていただきます。

過去に実施された ANITA 試験⁴⁾ のシスプラチン+ビノレルビンでは全症例 (IB 期~IIIA 期:うち IB 期 36%)における 2 年無再発生存割合は 60%弱であった。IB 期が 3 割強を占めていることから、これを考慮すると II-III A 期に限った 2 年無再発生存割合は 50%前後と推測される。また IALT 試験²⁾ のシスプラチンベースのレジメンもほぼ同様の 2 年無再発生存割合および IB 期が 3 割強を占めていることからこれらを考慮すると 50%前後と推測される。これらの結果を参考に、無治療群の 2 年無再発生存割合を 50%と考えた。無治療群の 50%に対し、25%の改善効果が期待できると想定した場合、NKT 細胞療法群は 75%となり、生存関数が指数分布に従うと仮定すると HR は 0.415 となる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年、有意水準両側 20%、検出力 80%を仮定した場合、1 群あたり 24 例必要となる (必要イベント数は 23)。登録後の不適格や打ち切り例等を考慮して、予定登録数を 1 群あたり 28 例、合計 56 例とした。

文献

4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
2. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
- b) NKT 細胞療法群で大きな治療効果を期待しており、この程度の治療効果が得られなければ第 3 相へ進む価値は臨床的でないと考えております。改善効果を 25%としたのは、千葉大の第 1/2 相試験 (実施計画書, 文献番号 20) に基づいております。

症例の集積に関しては、当面 CPC 設備と細胞療法技術を備えた名古屋医療センターと九州がんセンターで開始し、先進医療 B 制度のもとで施設を拡大する予定です。

文献

- 20 Motohashi S, Nagato K, et al. A phase I-II study of a-galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small

cell lung cancer. J Immunol 2009;182:2492-501.

- C) 本試験では、医学専門家を置いておりませんので、12.3と12.4の「医学専門家」は、19.3の「試験調整委員会」に置き換えることとします。また、「統計専門家」は、19.10の「統計解析責任者」に置き換えることとします。

12.3. 症例の取り扱い

登録された症例については、試験責任医師と試験調整委員会あるいは統計解析責任者とが協議のうえ、試験責任医師が症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、試験調整委員会あるいは統計解析責任者と協議のうえ、試験責任医師が決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録し、報告書へ記載する。

12.4. データの取り扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下のとおりとする。ただし、疑義が生じた場合は、試験調整委員会あるいは統計解析責任者と協議の上、その取り扱いを試験責任医師が決定する。

2. 「8. 有害事象の評価・報告」において、先進医療B制度で規定されている先進医療の実施に伴う重篤な有害事象及び不具合についての安全性報告や対応についても「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で記述してください。

【回答】

「医政発 0731 第 2 号 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定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」を遵守するよう、「実施計画書」の記載を改め、「先進医療実施届出書」にも記載を追加しました。

8.4. 有害事象の報告と対応

8.4.1 報告する有害事象の範囲

8.2で規定した重篤な有害事象のうち、プロトコル治療終了後30日以内発生したものとす。ただし、プロトコル治療終了後30日以上であってもプロトコル治療との因果関係が否定できないものは報告対象とする。

重篤な有害事象発生時には、独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会に係る臨床研究等において発生した重篤な有害事象及び不具合等に関する手順書に従い対応する。

また、~~臨床研究実施医療機関の長は『臨床研究に関する倫理指針』第2の3-(9)-②に基づき、厚生労働大臣へ報告する。~~

8.4.2 重篤な有害事象が発生した場合の措置

- 1) 重篤な有害事象が発生した場合は、試験責任医師または試験担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全性の確保をはかるとともに、原因究明に努める。
- 2) 重篤な有害事象が発生した場合には、試験責任医師または試験担当医師は本治療との因果関係の有無に拘わらず、その事象を知り得てから72時間以内に重篤な有害事象の発生について「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて、その時点で判明しているところまで作成し、研究代表者、研究実施施設長を通じて国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会、研究事務局へ連絡する。
- 3) 試験責任医師は、重篤な有害事象を知り得てから7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成させ、研究実施施設長を通じて国立病院機構中央倫理審査委員会、研究事務局へする。
- 4) 重篤な有害事象が発生し、研究代表者が本治療法との因果関係が否定できないと判断した場合は、研究代表者は、速やかに細胞治療効果安全性評価委員会に研究の継続可否について諮問し、諮問結果に基づき判断した対応方法を実施する。

8.4.3 厚生労働省への報告義務

研究事務局は、平成24年7月31日付け医政発第0731第2号厚生労働省医政局長通知「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」に基づき、厚生労働省医政局長に報告する。

また、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第2項の規定に留意し、臨床研究実施医療機関の長の責任において適切に対応する。

また、本臨床試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、臨床研究実施医療機関の長は、施設内におけるしかるべき対応（IRB審議、厚生労働大臣への報告）の責任を有する。

3. 「9.2. 観察・検査・報告スケジュール」について、厳密には、登録後数か月の間、胸部 X 線検査や胸部 CT 検査の実施タイミングやその頻度において両群で違いがあるように思います。主要エンドポイントへのその影響の有無について言及しながら、このようなスケジュールを採用した理由や根拠について「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で記述してください。

【回答】

再発をイベントして観察する研究として、タイミング、頻度をできる限り両群で揃えることが必要であると考えます。ただ、本試験は、プラセボを用いる

比較試験ではありませんので、NKT細胞療法後の主として、安全性を担保するために実施する、通院、検査を標準治療群で、同様に実施することは適切でないと考えます。できるだけ再発の規準となる検査に大きな差が生じないように、主たる評価法である、画像検査の頻度を規定しました。その旨、実施計画書に記載しました。

4. その他

試験実施計画書の以下の点について記載を整備してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- p. 1, 「0.2 目的」: 主要エンドポイントについてですが、ログランク検定を用いて無再発生存時間曲線の比較を行うわけですので、「2年無再発生存割合」→「無再発生存期間」とした方がよいのではないのでしょうか。2年時の割合に関心があることは理解できますが、これは統計解析の中で推定される、いわば集団に対する統計量ですので、統計的事項で規定すればよいかと考えます。ご検討ください（その他の箇所での記述も同様）。
- p. 5, 「2.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状」: 原発性肺癌死亡者数の数値と引用文献1)の数字が整合していないようです。最新の資料を引用して記述してください。
- p. 5, 「2.2. 対象に対する標準治療」: 引用文献2)~9)が文中で引用されていないようですので、対応してください。
- p. 27, 「12.1. 解析対象集団」: 「契約期間外の登録等」とは本試験において何を指すのでしょうか。明らかにしてください。
- p. 29, 「14. モニタリング及び監査」: 「その他試験依頼者あるいは…」とは誰を指すのでしょうか。必要なければ削除した方がよいです。
- p. 31, 「15.4. 個人情報の保護」: 「登録時に発行される被験者識別コード」は、各施設の試験責任/分担医師が付与するものであり、登録時に発行されるのは、本試験ですと「被験者番号(NHO No.)」や「症例登録番号(NKTLC No.)」ではないのでしょうか。そうであれば、修正してください。
- p. 35, 「19.3. 試験調整委員会」という語は、「19. 研究組織」の章でしか現れておらず、その役割や業務内容が明らかでないようです。対応してください。

同意説明文書の以下の点について記載を整備してください。

- p. 3, 「3. この臨床研究の目的」: 「投与を行わなかった群に比べて、2年後の時点で、再発率が少なくなるかどうかを検討することを目的としています」という文言ですが、「投与を行わなかった群に比べて、無再発生存期間を延長

するかどうかを検討することを目的としています」といった方が、患者の benefit を示す点でより正確ではないでしょうか。ご検討ください。

【回答】

- p. 1, 「0.2 目的」：主要エンドポイントは、「2 年無再発生存割合」→「無再発生存期間」といたします。
- p. 5, 「2.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状」：原発性肺癌死亡者数の数値を、厚生労働省 人口動態統計 2012 年に基づいて、71,518 人と改訂します。
- p. 5, 「2.2. 対象に対する標準治療」について、文献 2) ~9) の引用を改訂しました。
- p. 27, 「12.1.1 最大の解析対象集団(full analysis set: FAS)」の中にある「契約期間外の登録等」は、削除いたします。

12.1.1. 最大の解析対象集団(full analysis set: FAS)

本試験に登録された患者を最大の解析対象集団(FAS)とする。ただし、重大な試験実施計画書違反(同意未取得、~~契約期間外の登録等~~)の患者については除外する。

- p. 29, 「14. モニタリング及び監査」：以下の様に訂正いたします。

14. モニタリング及び監査

適切なトレーニングを受け任命された者が、相互に試験実施施設でモニタリングを行い、試験実施計画書、締結された試験契約書、及び適応される規制要件に従って試験が実施されている事を確認する。

本試験終了時に国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長を責任者とする監査を実施し、試験の質を確認する。その他試験依頼者あるいは規制当局が、試験の実施を調査するため、試験実施施設において監査や査察を実施する可能性がある。試験担当医師・施設は、原資料と試験関連文書への直接アクセス権を提供し、試験に関連するモニタリング、監査、規制当局の査察を受け入れるものとする。

- p. 31, 「15.4. 個人情報の保護」：「登録時に発行される被験者識別コード」は、「症例登録番号(NKTLC No.)」と修正します。
- p. 35, 「19.3. 試験調整委員会」は、以下の調整業務を行うために設置しました。19.3に追記しました。

(以下の調整業務を行う)

試験実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整

試験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整
問題症例の取扱い (12.3)、症例データの取扱い (12.4) に関する多施設間の調整
その他、多施設共同試験における実施医療機関間の調整に係わる業務
試験の進行に係る調整
その他必要な試験業務に係る調整

- p. 3, 「この臨床研究の目的」の記載を以下の様に改めました。

今回の臨床試験は、手術により肺癌を完全に切除した非小細胞肺癌の患者さんで、手術後の補助化学療法を受けた後も、再発が確認されていない方を対象として、無治療で経過を観察する群と、 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与する群を比べて、再発せずに生存する期間を延長するかどうかを調べることを目的としています。さらに α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与をした場合の安全性や身体の中で起こる免疫反応についても検討します。

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：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014. 05. 10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 説明文書の2ページ目、「2. あなたの病状について」の中で、化学療法の治療成績からみて、「癌が消失することはほとんどありません」という説明が適切か、ご一考ください

【回答】

「2. あなたの病状について」を以下の様に改訂いたします。

あなたの病名は、手術により完全切除された非小細胞肺癌です。あなたは、これまでに手術で癌を切除した後、再発予防の為に「術後補助化学療法（シスプラチン+ビノレルビンによる治療）」を行ってきました。今後は、無治療で定期的な診察により経過観察し、再発の徴候がある場合には、その時の病状にあった適切な治療を実施することが現在の標準的な治療方法です。

術後補助化学療法で使用された抗癌剤は、医薬品としてすでに承認されたもので、どの抗癌剤も腫瘍縮小や生存期間の延長などの効果のある一定の割合で認めますが、癌が消失することはほとんどありません。また、これらの抗癌剤には、骨髄抑制、下痢、悪心・嘔吐、肝腎機能障害、皮疹、間質性肺炎など、抗癌剤の種類によって様々な副作用があります。

先進医療審査の指摘事項（松山技術委員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法

日付 2014. 05. 10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 試験薬概要書

記名が国立病院機構九州がんセンターの先生になっていましたので、修正お願いします。

（申請医療機関は名古屋医療センターである一方、本試験の主任研究者が九州がんセンターの医師が担当している。本来、細胞調製の責任の所在を明らかにすべきとの観点から、細胞の調製に際し、一致している必要があるのではないのでしょうか？）

【回答】

研究代表者， 研究事務局を改めました。

2. 製造関連

溶液の調製にかかる手順書は添付されていることを確認しました。NKT細胞調製にかかる手順書は添付されているのでしょうか。どこにありますか、ご教授ください。

【回答】

「12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf」の「5-4 細胞調製手順書/記録書に関する手順書」に記載されております。

3. Verification（いわゆるコールドラン）について

千葉大学でNKT細胞を用いる先進医療が行われています。同じ調製法だと思いますが、CPCが変わると同じものができない事があります。名古屋医療センターで1例の投与経験があるとのこと。この時の記録はあるのでしょうか。記録があり、評価できれば、あえてverification（コールドラン）を求めません。

【回答】

千葉大に担当者を派遣して、技術移転を行い、同じ調整法を用いております。経験しました 1 例の細胞品質評価に関する記録は保存し、その結果が千葉大学での細胞調整時と遜色ない結果であることを確認しております。

4. 細胞品質評価について

Minimum consensus として、無菌性担保、マイコプラズマ否定、エンドトキシン規格値以下は当然として、NKT ができているかは非常に重要な論点です。千葉大学の先行例でもこの評価だけでしたでしょうか。千葉大学が無菌性担保、マイコプラズマ否定、エンドトキシン規格値以下のみで了承されているなら、今回は了としますが、NKT 細胞の有用性評価と言えるのか、という疑念が残ります。コメントをいただければと思います。

【回答】

本治療は NKT を培養して輸注するものではなく、NKT を刺激する細胞を調整して輸注するものになります。NKT ができているかの評価は製品出庫前に判定することは出来ません。「NKT を刺激する細胞」ができているかどうかについては輸注前後の観察項目として理研にて評価しております。これは「プロトコルの 9.1.2 プロトコル治療中の観察項目」に記載しております。

5-1. バリデーション計画書 (モニタリング)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (モニタリング) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください
- ② 点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください。

5-2. バリデーション計画書 (サニテーション)

業者が作成したバリデーション計画書 (サニテーション) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。

5-3. バリデーション計画書 (工程管理)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (工程管理) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② 点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください。

5-4. バリデーション総括計画書 (総括計画)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (総括計画) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② バリデーションの総括計画であるので、先進医療実施届出書の「その他」

の最初にファイルされるべきものであるのに、モニタリング・サニテーション・工程管理の次にファイルされています。(全体的に統制とれた形式に纏められておらず、読みにくい申請書になっています)。

5-5. バリデーション計画書 (施設)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書(総括計画)に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② 施設のバリデーション計画書であるのに、構造設備の項目が欠落しています。ご対応をお願いします。
- ③ 空調設備のバリデーション項目が、風量・換気回数の確認と清浄度の確認のみで、「室圧の確認」・「HEPAフィルターの確認」が欠落しています。ご対応をお願いします。
図として、気流方向図、HEPAフィルター設置図、清浄度区分図、人と物の動線図 等が必要だと思います。ご対応をお願いします。

- ④ 前記②の構造設備の項目として、下記の項目を記載すべきです。

- I パネル・扉・床の据付時適格性の確認
 - II 室内設備機器の据付時適格性の確認 (照明・コンセント・パスボックス・手洗い器等)
 - III 空調機及び吸排気ファンの据付時適格性の確認
 - IV 空調給気系ダクト・保温の据付時適格性の確認
 - V 制御盤の据付時適格性の確認
 - VI 配管・保温の据付時適格性の確認
 - VII 空調制御器の据付時適格性の確認 (ダンパー類・差圧ダンパー・センサー類)
- 各項目に関する図があれば、添付する。

- ⑤ 全ての項目に関し、記録書が添付されていません。記録書を提出ください。

5-6. バリデーション計画書 (機器)

- ① 業者が作成した全てのバリデーション計画書(機器)に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落していました。加筆ください。
- ② 全ての機器に関し、点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください

【回答】

バリデーションに関する書類一式に承認者サイン、日付がありますが、未記入な状態で電子化されたものを添付しておりました。承認者サイン、日付が入ったものを添付致します。

5-1 ~ 5-6

②点検記録書の様式とはバリデーション実施時に使用している記録書と考えてよろしいでしょうか。

5-5

②及び④ 施設のバリデーション（構造設備の項目）につきましては、CPC 設置時に施設 IQ を行っておりますので、2013 年度のバリデーションでは実施しておりません。

③「HEPA フィルターの確認」につきましては、2013 年 2 月のバリデーションの際に実施しておりますので文書を追加しました。PAO を使用しての確認となりますので、HEPA の目詰まり等を考慮し、交換時のみの実施としております。

「室圧の確認」につきましては、日常の点検業務において異常がない事を確認しているため、未実施となっております。

気流方向図、HEPA フィルター設置図、清浄度区分図、人と物の動線図につきまして書類を添付致します。

6. バリデーション報告書関係

各項目に関し、個別に記載しないが、報告書に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落している。承認者のサイン、日付が欠落している報告書は、公的には、不備な書類となってしまいます。加筆ください。

【回答】

承認者サイン、日付が入ったものを添付致します。

7. バリデーション関係全般

この先進医療実施届出書のバリデーション関係の書類には、OQ に関する計画書及び報告書のみが添付されているが、新規に施設を設置した場合は、DQ (Desin Qualification) と IQ (Installation Qualification) も必要となる。機器に関しても OQ だけではなく、IQ (Installation Qualification) が必要となります。CPC 設置時に必ず実行しているはずです。

また、必要な書類が揃ってない事と、承認者のサインが無い書類が添付されている事から、施設及び機器のバリデーション書類としては、問題があるのではないのでしょうか。

【回答】

7. 機器 IQ につきましては、2013 年 2 月実施しております。DQ につきましては CPC 設置時には、実施をしておりません。施設 IQ につきましては 2004 年時に施設設置したさいの IQ 報告書を添付いたします。サイン済みの書類は整備されておりましたが、業者より送付された電子版を添付しておりました。再度サイン済みのものをスキャンし、添付致しました。

8. 図書関係

添付されている図書は、体系化されてない為、添付されている図書が混沌としている。1 標準書・3 管理基準書・上位の手順書・各基準書に基づく標準作業手順書及び記録書、報告書をしっかり体系化して添付すると見やすくなると思われます。

【回答】

提出いたしました「12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf」の 1~3 枚目の文書一覧を御覧ください。列毎にレベルが設定されております。

最上位の文書：1-1 品質マニュアル

上位の基準書：「文書一覧の左列」3-1 製品基準書、4-1 衛生管理基準書、5-1 製造管理基準書、6-1 品質管理基準書

中位の標準業務手順書：「文書一覧の中列」2-1 品質マネジメントシステム関連文書 等

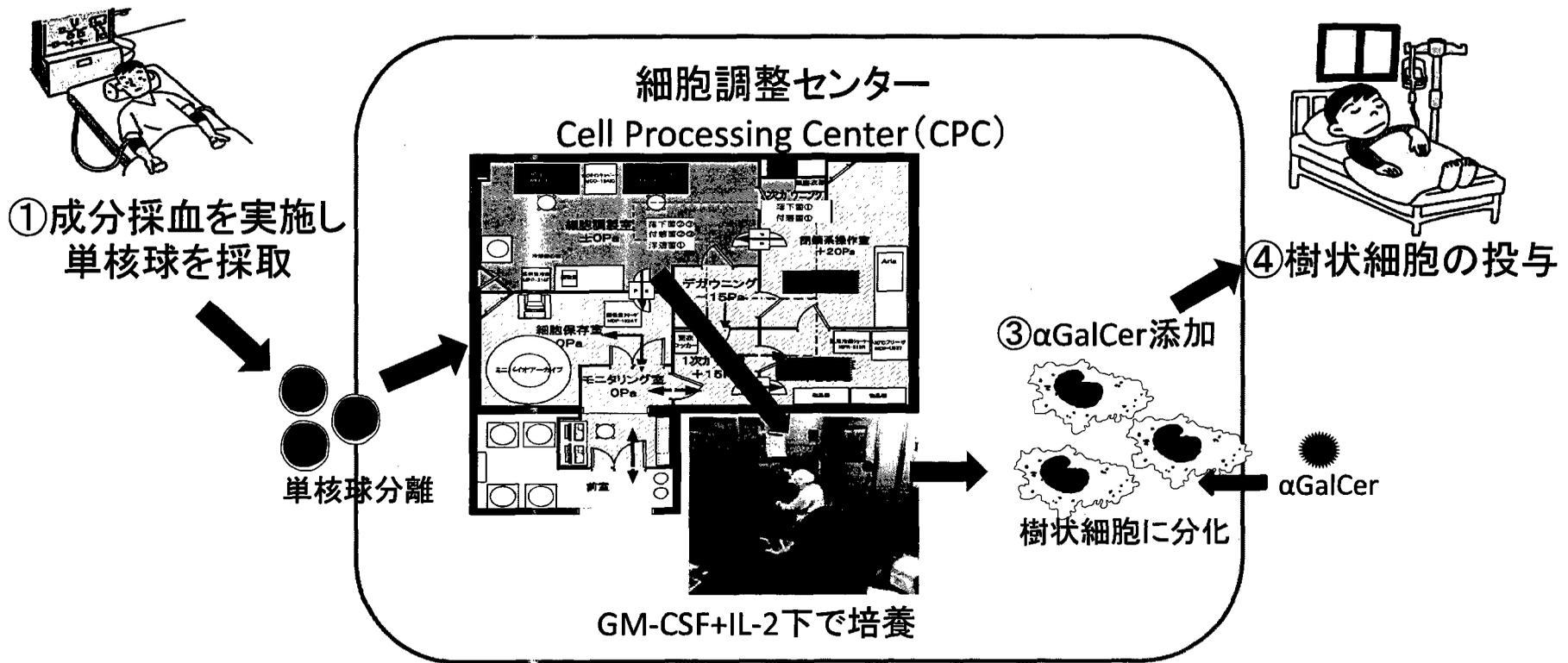
その他の記録書・標準書：「文書一覧の右列」1-1-1 品質マネジメントレビュー記録 等

見やすいように千葉大学が先進医療に提出した書類に準じ、主な文書は体系化し、更に1つのファイルにまとめております。

II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とした α GalCer-pulsed 樹状細胞療法の無作為化第2相試験

**NKT
治療群**

- ①患者さんから成分採血を実施し単核球を採取する
- ②CPC内で単核球を分離し培養する
- ③投与前日に α GalCerを添加し活性化させる
- ④樹状細胞に分化したものを含めた全ての培養細胞を静脈内に投与する

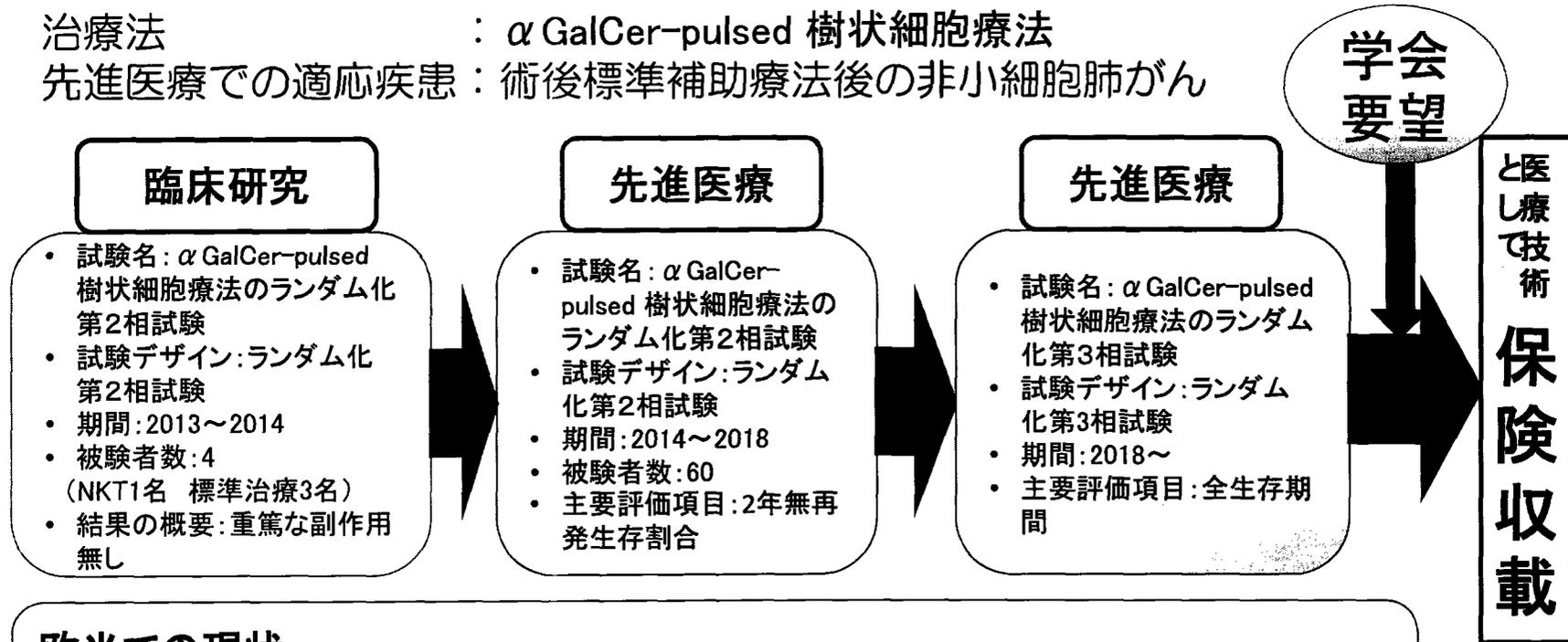


**標準
治療群**

再発が確認されるまで定期的な診察と検査を実施

保険収載までのロードマップ

治療法 : α GalCer-pulsed 樹状細胞療法
 先進医療での適応疾患 : 術後標準補助療法後の非小細胞肺癌



欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

ガイドライン記載: (無)

進行中の臨床試験(無)

当該先進医療における

選択基準: II-III A期非小細胞肺癌術後補助療法後

除外基準: 活動性重複がんなど

予想される有害事象: 発熱, 全身倦怠など

第 17 回先進医療技術審査部会	資料1-9
平成 26 年 5 月 22 日	

平成 26 年 5 月 22 日

B030「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」(国立病院機構名古屋医療センター)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。

本 NKT 細胞投与に先立つ抗がん剤治療について「どの抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、腫瘍縮小や生存期間の延長などの効果のある一定の割合で認めますが、癌が消失することはほとんどありません。」の記載があり、NKT 細胞投与への誘導となりうることも含めて問題と考えましたが、その後やりとりを経て適切に修正されました。試料の保存および付随研究の予定についても適切に説明され、別途同意および同意撤回の機会が提供されています。

健康被害に対しては、金銭賠償ないし補償はないが、治療を行うとされています(因果関係がないことが明らかな場合などだけ自己負担分を徴収する)が、やむを得ないものと考えました(なお、この点、プロトコルによれば、細胞調製の過程が原因になったものは国立病院機構賠償責任保険を用いるとの記載があります)。

その他、患者相談等の対応もとられていることから、倫理的観点からの評価は適といたしました。

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： II-III期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法／非小細胞肺癌完全切除例で、病理病期II-III期、シスプラチン+ビノレルビンによる術後補助療法後	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (呼吸器内科, 呼吸器外科, 腫瘍内科のいずれか)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (がん治療認定医・暫定教育医, がん薬物療法専門医・指導医・暫定指導医のいずれかを有する)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> (呼吸器内科, 呼吸器外科, 腫瘍内科のいずれか)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：3人以上
他診療科の医師数 注 2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師, 臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師, 臨床工学技士, 臨床検査技師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (150 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (10 対1看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> ()・不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：少なくとも3か月に1回は開催される
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 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)	アフエレーシスが院内にあり、細胞培養が適切に実施できること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 () 月間又は () 症例までは, 毎月報告)・ <input checked="" 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Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立がん研究センター東病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 31

食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄に対する生分解性ステント留置術

【適応症】

食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄（内視鏡による検査の所見で悪性ではないと判断され、かつ、病理学的見地から悪性ではないことが確認されたものであって、従来の治療法ではその治療に係る効果が認められないものに限る。）

【試験の概要】

食道癌根治的治療後の難治性食道良性狭窄患者を対象として、BD-stent 留置術の有効性を評価する。

【医薬品・医療機器情報】

品目名：biodegradable stent (BD-stent)

製造：ELLA-CS 社 (Czech Republic)

輸入：株式会社パイオラックスメディカルデバイス

【実施期間】

Step1：2012年5月～2012年10月 Step2：2013年5月～2014年7月

【予定症例数】

20例 (Step1：2例、Step2：18例)

【現在の登録状況】 多施設なら施設ごとに登録状況を記載

Step1 : 2 例 (登録終了)

Step2 : 8 例

施設名	登録状況
独立行政法人国立がん研究センター東病院	3例
独立行政法人国立がん研究センター中央病院	1例
静岡県立静岡がんセンター	3例
京都大学医学部附属病院	1例

【主な変更内容】

- ① 安全性情報の更新 (機器概要書、説明同意文書)
- ② スtent評価および有害事象評価終了時期の修正 (実施計画書)
- ③ スtent留置後の同意撤回への対応を明記 (説明同意文書)
- ④ 研究期間の延長 (実施計画書、説明同意文書、先進医療実施届出書)
- ⑤ 実施者の変更 (先進医療実施届書)
- ⑥ 記載整備 (実施計画書)

【変更申請する理由】

- ① 試験機器提供者より、Stent留置による死亡例 (食道穿孔1例、食道出血1例、食道大動脈瘻による出血1例) に関する情報を入手したため、説明同意文書に追記した。また、本臨床試験で発生した重篤な有害事象 (軟部組織炎、骨髄炎) を追記した。
- ② Stent留置後のStent評価および有害事象評価は、Stent完全分解もしくは後治療開始までとしていたが、後治療を開始した場合であってもStentが残存している場合にはStent評価および有害事象評価が必要と考え、Stent完全分解されるまで実施することとした。
- ③ Stent留置後に同意撤回された場合もStentを取り出すことができないこと、およびその場合も安全性評価を行う必要があることを被験者に説明する必要があると考えたため。
- ④ step2 登録開始後7か月間で8例登録された。残り10例の登録には約12か月必要と考えたため、登録期間を10か月延長する。
- ⑤ 所属医療機関の人事異動のため。

以上

先進医療 B の試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立循環器病研究センター

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 41

アルテプララーゼ静脈内投与による血栓溶解療法

【適応症】

急性脳梗塞（当該疾病の症状の発症時刻が明らかでない場合に限る。）

【試験の概要】

試験デザイン：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

- ・ 主要評価項目：90 日後 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 NIH Stroke Scale 値のベースライン値からの変化。試験開始 90 日後における mRS を 0~2 とする臨床的改善率。試験開始 90 日後における mRS をシフト解析を用いて評価した臨床的改善率。
- 安全性評価項目：試験開始後 24 時間以内の sICH 発現率。試験期間中の大出血発現率。試験期間中の全死亡。
- ・ 対象：20 歳以上の、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 時間以内で発見から 4.5 時間以内に治療開始可能な脳梗塞患者。頭部 MRI 検査の拡散強調画像で ASPECTS \geq 5 かつ FLAIR で初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見がみられず、NIHSS 5~25。
- ・ 治療：rt-PA (0.6mg/kg、34.8 万国単位/kg) 10%をボラス注射投与し、残りの 90%を 1 時間で点滴静注投与、もしくは rt-PA 静注療法を除く脳梗塞の通常治療
- ・ 登録：コンピュータプログラムを用いて中央審査方式により、rt-PA 群または通常治療群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付け登録する。

【医薬品・医療機器情報】

アクチバシン注／グルトパ注

【実施期間】

先進医療の承認を得てから 2017 年 3 月 31 日まで

【予定症例数】

300 例

【現在の登録状況】

2014 年 5 月 1 日より国立循環器病研究センターで試験開始
(2014 年 5 月 8 日現在、0 例)

【主な変更内容】

- ①様式第 9 号：先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるものの、「当直体制」を、(脳血管内科, 脳神経内科もしくは脳神経外科 1 名以上) から「脳血管内科, 脳神経内科もしくは脳神経外科 1 名以上が在院または自宅待機」と修正する。
- ②記載整備

【変更申請する理由】

- ①本試験参加予定である協力医療機関は、夜間・休日等に「脳血管内科, 脳神経内科もしくは脳神経外科 1 名以上がオンコール待機」し、救急部や病院当直などからの連絡に合わせて出勤・初動する体制をとっている。同意取得及び被験薬投与の際は試験実施医師の到着後に行うことから、安全面、倫理面においてこの体制でも本試験の遂行に問題ないため。
- ②曖昧な記述を明確化させるため。誤記の修正のため

以 上

先進医療Bの協力医療機関の追加について

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
4	ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術	原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍	適応外医療機器	H26.5.9	岩手医科大学附属病院	・東京医科歯科大学医学部附属病院
5	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法	腹膜播種又は進行性胃がん（腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。）	適応外医薬品	H26.5.9	東京大学医学部附属病院	・公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院
23	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法	肺がん（扁平上皮肺がん及び小細胞肺がんを除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）	適応外医薬品	H26.5.9	静岡県立静岡がんセンター	・名古屋第二赤十字病院 ・和歌山県立医科大学附属病院
26	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法	コレステロール塞栓症	適応外医療機器	H26.5.9	地域医療機能推進機構仙台病院	・島根大学医学部附属病院
36*	インターフェロンα皮下投与及びジドブジン経口投与の併用療法	成人T細胞白血病リンパ腫（症候を有するくすぶり型又は予後不良因子を有さない慢性型のものに限る。）	適応外医薬品	H26.5.9	国立がん研究センター東病院	・名古屋大学医学部附属病院 （臨床研究中核病院整備事業対象病院）

先進医療Bの協力医療機関の追加について

告示 番号	先進医療名	適応症	承認 状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
40	オクトレオチド皮下注射療法	先天性高インスリン血症（生後二週以上十二月未満の患者に係るものであって、ジアゾキサイドの経口投与では、その治療に係る効果が認められないものに限る。）	適応外 医薬品	H26.5.9	大阪市立総合医療センター	<ul style="list-style-type: none"> ・千葉県こども病院 ・東京女子医科大学東医療センター ・福井大学医学部附属病院 ・岡山大学病院
42	S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法	腹膜播種を伴う初発の胃がん	適応外 医薬品	H26.5.9	東京大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・近畿大学医学部附属病院 ・鹿児島大学病院

※ 番号36のインターフェロンα皮下投与及びジドブジン経口投与の併用療法は、「数例以上の臨床使用実績の効率化」が認められた先進医療である。その協力医療機関は、早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院に該当する医療機関であることが必要である。

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：ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科)・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (消化器外科学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> (10)年以上・不要
当該技術の経験年数	要 ()年以上・ <input checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> (外科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・不要 具体的内容：消化器外科学会専門医1名を含む3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)	要 ()・ <input checked="" type="radio"/> 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (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	<input checked="" type="radio"/> ()・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> ・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<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)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> ・不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上)・ <input checked="" type="radio"/> 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)	年間症例数が開腹肝切除30例以上かつ腹腔鏡下肝切除5例以上
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：パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法 腹膜播種又は進行性胃がん（腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 または 内科) ・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (外科専門医 または 内科認定医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 10年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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)	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科、内科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が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 checked="" type="radio"/> (薬剤師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (200床以上) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> (10対1看護以上) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> () ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<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)	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上) ・ <input checked="" type="radio"/> 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 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。

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： ・ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法 ・肺癌（扁平上皮肺癌及び小細胞肺癌を除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（呼吸器外科、呼吸器内科、腫瘍内科のいずれか）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（がん治療認定医・暫定教育医、がん薬物療法専門医・指導医・暫定指導医のいずれかを有する）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 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（ ）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（呼吸器外科、呼吸器内科、腫瘍内科のいずれか）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：3人以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（150床以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要（10対1看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（ ）・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input 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）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
倫理委員会による審査体制	<input type="checkbox"/> 要・不要 審査開催の条件：少なくとも3か月に1回は開催される
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）	進行肺癌に対するペメトレキセドの投与経験は必要
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」の欄を記載すること。

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。

先進医療申請様式第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： コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法、コレステロール塞栓症	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (内 科) ・ 不要
資格	要 () ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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 注3)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (3) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験症例数 注1、3)	実施者〔術者〕として (2) 例以上 ・ 不要 [それに加え、助手又は術者として (1) 例以上 ・ 不要]
その他 (上記以外の要件)	血液透析、血漿交換等の血液浄化療法の経験
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (内 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： 2人
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (臨床工学技士) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (50 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 () ・ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要 連携の具体的内容：万一の血管損傷時の血管外科医との連携体制
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要
倫理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」の倫理委員会の運営に関して定められた細則を遵守している。
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 注3)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (10 症例以上) ・ 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)	

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。

注3) 当該技術とは、リポソームを用いた血液浄化療法を指す。

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：インターフェロンα皮下投与及びジドブジン経口投与の併用療法 成人T細胞白血病リンパ腫(症候を有するくすぶり型又は予後不良因子を有さない慢性型のものに限る。)	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (内科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (日本血液学会認定血液専門医 又は 日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医) ・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	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要：ただし研修を要する
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として () 例以上 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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)	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (内科) ・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：日本血液学会認定血液専門医、又は日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医の血液内科医師が1名以上
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (薬剤師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (100床以上) ・ 不要
看護配置	要 (対1看護以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 () ・ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要 連携の具体的内容：患者様態急変時の対応 (緊急手術を含む) ただし自施設で対応可能な場合は、不要も可。
医療機器の保守管理体制	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：先進医療申請前の審査
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 (症例以上) ・ <input checked="" 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)	なし
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="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	なし

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

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

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：オクトレオチド皮下注射療法、先天性高インスリン血症（生後二週以上、十二月未満の患者に係るものであって、ジアゾキサイドの経口投与では、その治療効果が得られないものに限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科、新生児科、小児内分泌科または相当の科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本小児科学会認定小児科専門医資格を有する、もしくは同等の経験を有すること)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> (超希少疾患のため、オクトレオチド投与の経験年数は不問とする。一般的な小児の持続静注による血糖管理の経験があれば技術的に実行可能)
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	ブドウ糖の持続静注による血糖管理の経験年数を5年以上有する
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科、新生児科、小児内分泌科または相当の科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：2人以上
他診療科の医師数 注 2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (9対1看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (小児内科系として1名以上)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：低血糖発作時の相互連絡による対応
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2か月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/>
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)	モニタリングの受け入れ協力体制を有すること：中央モニタリングについては、手順書に従った中央モニタリングを実施できること。実施モニタリングについては、必要に応じてカルテ等の原資料を直接閲覧に供すること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/>
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。

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：S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 または 内科) ・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (外科専門医 または 内科認定医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 10年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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)	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 または 内科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が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 checked="" type="radio"/> (薬剤師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (200床以上) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> (10対1看護以上) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> () ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<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)	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヵ月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	
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・ 羊水腔シャ 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：ダブルバス 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 射線壊死に 対する核医 学診断及び ベバシズマ 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 対する放射線 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	・ベバシズマブ (製品名：アバスチン) 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

先進医療会議の審査結果について

先 - 2 26.5.16

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	
061	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫	・テモダール®カプセル20 mg ・テモダール®カプセル100 mg MSD株式会社	730万7千円 （薬剤費の713万3千円は企業より無償提供）	111万9千円	48万8千円	山本 晴子	適	別紙4
062	FDG-PET/CTの不明熱診断への応用	不明熱	・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	7万3千円 （全額、病院研究費及び厚生労働省科学研究費で支出予定）	53万4千円	23万2千円	福井 次矢	適	別紙5

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

【備考】

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

先進医療B評価用紙（第2号）

評価者 構成員： 山本 晴子 技術委員： _____

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本臨床試験において、本治療が対照となる標準治療に比し、主要評価項目である全生存期間において有意に上回ることが示されること。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 当該疾患は、罹患数が非常に少なく、現在の標準治療では生命予後が不良であるため、標準治療を超える有用性を示す新規治療の検討は必要性が高い。当該先進医療は欧米でも適応外でありエビデンスの集積が乏しいため、先進医療Bとして国内でエビデンスを蓄積し、その結果を確認した上で保険導入が行われることが望ましい。

「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後の
テモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法（整理番号 B012）」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

埼玉医科大学国際医療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：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法
適応症：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対して、従来のHD-MTX 療法を中心とする化学療法と放射線治療の組み合わせた治療法では、2 年生存割合が62-69%と治療成績が不十分である。</p> <p>新たな治療法の開発を行う上で、(1)PCNSLに有効であり、かつ、(2)血液脳関門(Blood Brain Barrier:BBB)を通過し、さらに(3)毒性の少ない抗がん剤を用いることが重要なポイントである。</p> <p>テモゾロミドはBBB を通過すること、ならびに有害事象が少ないという特長を持つ薬剤である。また、再発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象とした過去の報告でその安全性および有効性が示されたため、試験治療(照射前大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド維持療法)は上記の(1)～(3)のすべてを満たすmost promising な治療レジメンであると考えた。</p> <p>試験治療の実施によりPCNSL患者の生存期間の延長が期待される。</p> <p>本試験の結果、全生存期間において標準治療に対する試験治療の優越性が示された場合には、テモゾロミドの本疾患への薬事法上の適応拡大／保険適用を目指す。</p> <p>(概要)</p> <p>初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対する照射前大量メトトレキサート療法(HD-MTX療法)＋テモゾロミド(TMZ)併用放射線療法＋維持TMZ療法が、標準治療である照射前大量メトトレキサート療法(HD-MTX療法)＋放射線治療に対して優れていることをランダム化比較試験にて検証する。</p> <p>Primary endpoint：全生存期間</p> <p>予定登録患者数：二次登録例として各治療群65名、計130名。</p> <p>予定試験期間：登録期間：3年、追跡期間：登録終了後3年。</p> <p>(効果)</p> <p>中枢神経原発悪性リンパ腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは片麻痺、複視などの脳局所症状の緩和、並びに生存期間の延長。</p>

(先進医療に係る費用) 典型的な症例の場合の総費用は8,914,128円、先進医療に係る費用は7,307,358円である。先進医療に係る費用のうち、薬剤(テモゾロミド)はMSD株式会社より無償提供(7,132,864円)を受けるため、患者負担は、174,494円である。	
申請医療機関	埼玉医科大学国際医療センター
協力医療機関	山形大学医学部附属病院 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 杏林大学医学部附属病院 久留米大学医学部附属病院

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8月21日(水) 16:30～17:45
(第8回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

埼玉医科大学国際医療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「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8回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B012に対する第8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

【第2回審議】

(1)開催日時：平成25年11月18日(月) 16:30～18:05
(第11回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

埼玉医科大学国際医療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「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11回先進医療技術審査部会 資料1-7、1-8 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙4) 先進医療B012に対する第11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

埼玉医科大学国際医療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。

なお、先進医療の申請にあたって、「当該施設において数例以上の臨床使用実績があること及びその1症例ごとに十分な検討がなされていることが必要」(平成25年11月29日、医政発1129第25号、薬食発1129第1号、保発1129第2号)とされている。

申請医療機関では初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法の使用経験を認めなかった。一方、膠芽腫や再発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して類似の治療レジメンでの使用経験を有していた。

このことについて、これまでの臨床使用経験から同症に対して同一レジメンと見なし、使用実績有りと見なせるかどうかについて審議された。その結果、別紙のごとく(別紙2の指摘事項に対する回答の3)、これまでの臨床使用実績において重篤な有害事象の発生がわずかであること、被験薬の薬理学的特性、疾患の類似性等を勘案した際、従前の使用経験をもって、本医療技術の使用経験を有すると見なすことが可能との結論されたことを合わせて報告する。

第8回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成25年8月21日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B012)

評価委員 主担当：大門
副担当：直江 副担当：佐藤 技術委員： —

先進医療の名称	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法
申請医療機関の名称	埼玉医科大学国際医療センター
医療技術の概要	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する照射前大量メトトレキサート療法 (HD-MTX 療法) ＋ テモゾロミド (TMZ) 併用放射線療法 ＋ 維持 TMZ 療法が、標準治療である照射前大量メトトレキサート療法 (HD-MTX 療法) ＋ 放射線治療に対して優れていることを検証するランダム化比較試験。

【実施体制の評価】 評価者：直江

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
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>【実施責任医師や実施医療機関の体制について】</p> <p>本臨床試験は JCOG (Japan Clinical Oncology Group) に属する脳腫瘍グループが行う第 III 相試験であり、試験事務局やデータセンターにおおける支援体制に問題は無い。JCOG ホームページ (http://www.jcog.jp/) によれば、脳腫瘍グループはこれまで3件の多施設共同研究をおこなうなど、試験数は少ないが実績を積んできている。</p> <p>本試験においては脳外科のみならず、放射線治療の確認、病理判定、治療効果の確認において、それぞれ中央判定を行う体制を整備していることも評価できる。</p> <p>【医療技術の有用性等】</p> <p>脳内リンパ腫に対するテモゾロミド併用治療の臨床試験はいくつかの先行例があり有効例が示されてはいるが、エビデンスとしては確立していない。従って今回の P-III 試験の意義はあると思う。また DLBCL においては、MGMT のメチル化が予後マーカーになるという報告 (Int J Hematol. 2006;83:341-347) はあるが、テモゾロミドの感受性予測に関する報告はない。ここは付随研究で明らかにしてもらいたい。</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：佐藤

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。)		
<p>説明文書では、いくつか不明確な点があったが、適切に修正された(ただし、一部、国立がん研究センター等の窓口名の例示が残っているが、実際に使用する際には申請医療機関の窓口名が記載されることを条件として留保しておく)。なお、付随研究については、別途説明・同意が取られるということで、今回の文書では説明しないことでした。補償はない(医療の提供で自己負担分は患者負担)が、治療性を伴う研究であるため許容されると考える。患者相談等の対応も適切である。</p> <p>(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。)</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。)		

【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。)		
<ul style="list-style-type: none"> ● 試験実施計画書は洗練されたものであると考えます。 ● 項目6及び項目7について 		

TMZ の用法・用量は膠芽腫に対する標準治療での成績を根拠としてそれと同様のものが設定されています。このことは本試験を安全に実施するための論拠を提供し得るものですが、試験で規定されている安全性モニタリング、ストップ・ルール、有害事象の報告を遵守して、安全性には十分に留意して本試験を実施する必要があると考えます。

このもとで有効性について、PCNSL が希少疾患であり TMZ 以外に有望な薬剤がないという状況かつ奏効割合などでの評価は困難であるという状況から、本第 III 相試験でもって明らかにされると理解しました。

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。)

【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	130 例		予定試験期間	6 年(登録期間 3 年, 追跡期間 3 年)
<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> <p>先進医療制度への申請に際して、現行では、当該施設において数例以上の臨床使用実績があることが求められています。「当該施設において数例以上の臨床使用実績がある」と見做し得るかどうかの検討が必要であると考えます。</p> <p>見做し得る場合、PCNSL に対する試験治療群の治療レジメンが、これまでに申請医療機関で実施経験のある諸種の治療レジメンと同一と見做し得る論拠について、先進医療実施届出書等に十分な追記をお願いします。</p>				
<p>コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)</p>				

第8回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年8月 21 日	

先進医療審査の指摘事項（直江構成員）に対する回答

先進医療技術名：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法

2013年 8月 2日

JCOG1114 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局（申請医療機関 実施者）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局（調整医療機関 実施者）

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

【実施体制】

1. 本試験では放射線治療が大きな位置を占めているにもかかわらず、各医療施設における放射線治療医師の本試験への参加が試験計画書からは読み取れず、本試験への参加に関して、診療科間での連携が確認されていることが必要と考える。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）の臨床試験で、プロトコル治療に放射線治療が含まれる場合には、必ず「放射線治療研究事務局」という役割の研究者を設けており、試験開始前（試験実施計画書作成時）には放射線治療に関する部分の試験実施計画書の記載を担当したり、また試験開始後も各施設からの放射線治療に関する問い合わせの窓口を担っております（試験実施計画書「16.7. 放射線治療研究事務局」をご参照ください）。

また、各参加施設においても「施設放射線治療責任者」という役割の研究者を設けており、各施設で実施する放射線治療に関しては「施設放射線治療責任者」が責任を持って対応するといった実施体制を取っております（試験実施計画書「16.10. 参加施設」をご参照ください）。

ご指摘いただいたとおり、これらの実施体制については説明が不足しており

第8回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成25年8月21日	

ましたので、先進医療実施届出書 様式第3号 「6. 治療計画」に以下内容を追記させていただきました。

「なお、本試験でプロトコール治療として実施する放射線治療の内容は、『放射線治療研究事務局』（実施計画書「16.7.」）と協議の上、計画したものである。『放射線治療研究事務局』は、本試験開始後も各施設からの放射線治療に関する問い合わせ窓口を担当する。

また、本試験では各参加施設の「施設放射線治療責任者」の責任の下に各施設でプロトコールを遵守した放射線治療を実施する体制を取っている。」

第8回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年8月 21 日	

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：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法

2013年 8月 2日

JCOG1114 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局（申請医療機関 実施者）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局（調整医療機関 実施者）

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

【同意文書】

1. 14/24 頁 「「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」のどちらの治療を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できる」とありますが、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」は標準治療ではないでしょうか。ご確認ください。

【回答】

ご指摘のとおり、本試験の対象「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)」に対しては「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」が標準治療です。

わかりにくい内容となっていますので、ご指摘の箇所は以下のように修正しました。

~~「 私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」のどちらの治療を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。」~~

この臨床試験に参加いただくことで、将来のPCNSLの患者さんのために、より良い治療法を確立するための情報が、この臨床試験の結果から得られ

ることを期待しています。

なお、この臨床試験に参加することによる、あなた自身にとっての経済的な利益はありません。大量メトトレキサート療法後に「放射線治療とテモゾロミドを用いた治療」を受ける場合は、「放射線治療のみ」を受ける場合よりも、副作用が多くあらわれる可能性があります。

私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しており、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすことはできません。

この臨床試験の結果、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」の効果が確認できた場合には、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」療法が新たな標準治療となります。その後、テモゾロミドを製造販売している企業が、保険診療として使えるように承認申請を行う予定です。承認された場合、将来の PCNSL の患者さんは保険診療として「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」を受けることができるようになります。

一方、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」と「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」の効果が同じか、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」の方が優れていた場合は、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」が標準治療のままとなります。

~~私たちは、試験の結果がいずれであったとしても、将来の PCNSL の患者さんにとって、よりよい治療法を確立するための情報が、この臨床試験を通じて得られることを期待しています。~~

2. 実施計画書には「付随研究」の項がありますが、同意説明文書には該当する箇所がないように思います（あるいは「データの二次利用について」でしょうか）。本研究の一部で、すでに計画が立てられているものですので、簡単でもよいですから説明が必要と思います。

【回答】

試験実施計画書「2.7.」、「15.4.」では、附随研究を実施予定であることを明記していますが、実施する場合には、本試験とは別に附随研究実施計画書および説明文書・同意書を作成し、本試験に参加の患者からあらためて同意取得するという流れで進められます。

ただ、これらの附随研究では現段階ではあくまで予定であること、本試験では附随研究に関する同意は得ないこと、附随研究の有無により本試験への

第8回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年8月 21 日	

同意の有無が左右されるとは考えにくいこと、附随研究の説明を簡単に行うことが実際には難しいことから、説明同意文書には含めないということでご理解いただければ幸いです。

3. 本文中に「臨床試験コーディネーター」への言及がありますので、23/24 頁の連絡先に申請病院の臨床試験コーディネーターの連絡先を記載してください。

【回答】

ご指摘に従い、「20. 担当医の連絡先、相談窓口、研究代表者、研究事務局」の記載を以下のように修正しました。

担当医：
 臨床研究コーディネーター：
 施設研究責任者：

●●病院 □□科
 〒XXX-XXXX [住所]
 TEL：XX-XXXX-XXXX FAX：XX-XXXX-XXXX

4. その他：C01 および連絡先は申請病院の部署名を記入してください。

【回答】

本説明文書・同意書は【雛形】であり、ご指摘の「14. 利益相反」の〔管理部署名などを各施設で記入〕については各施設で対応することとなりますが、例として国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）の部署名を記載しました。

第8回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成25年8月21日	

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：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法

2013年8月14日

JCOG1114 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局（申請医療機関 実施者）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局（調整医療機関 実施者）

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

【実施計画書】

放射線治療中に併用する（維持療法も含む）TMZの用法・用量は、膠芽腫に対する標準治療での成績を根拠としてそれと同様のものを設定されています。申請者も実施計画書の2.3.3項⑥で述べられているように疾患の違いによって安全性が大きく異なる可能性は非常に低いと考えられることから、これによって安全性は相応に担保され得ると考えます。しかしながら、PCNSLに対して、この用法・用量が有効性の点で必ずしも最適ではない可能性もあり得ると考えます。それ故、以下の点について確認させてください。

1. 実施計画書の2.3.3項⑥で「PCNSLに対するTMZ併用放射線療法の十分なデータは存在しない」と記述されていますが、現時点でも国内外の関連成績などから本試験で用いるTMZの用法・用量の適切性を論じることは困難である状況には変わりないでしょうか。TMZの用法・用量の根拠付けがさらに可能であれば、より良い試験が実施可能になると考えられますのでそれを明らかにしてください。

【回答】

試験実施計画書作成（2012年7月）以降、本試験の対象「初発中枢神経系

第8回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年8月 21 日	

原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する試験治療

大量メトトレキサート療法

→TMZ 併用放射線療法 [75 mg/m²]

→維持 TMZ 療法 [1 コース目 : 150 mg/m²、2 コース目以降 : 200 mg/m²]

の安全性、有効性に関する新たな報告はなく、本試験で用いる TMZ の用法・用量の適切性を論じることはこれ以上困難である状況に変わりはありません。

放射線治療との併用ではありませんが、海外では PCNSL を対象とした以下の第 II 相臨床試験が実施され、その結果が ASCO2013 で発表されました (RT0G0227 試験)

大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ [100 mg/m²]

→放射線治療

→維持 TMZ 療法 [200 mg/m²]

RT0G0227 試験では大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ→放射線治療→維持 TMZ 療法の一連の治療期間中に認められた有害事象はほとんどが Grade 1-2 であり、予期されない有害事象および死亡は認められず、放射線治療による晩期毒性の割合も低かったことから、well tolerated と報告されています。

しかし、大量メトトレキサート療法と TMZ との併用は、HD-MTX 療法単独と比較して有害事象が増強される可能性が示唆されており (Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, Carnin C, Barrie M, Hoang-Xuan K: Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. J Neurooncol. 85: 207-11, 2007.)、また、TMZ の作用機序の面からも我々はこの併用は promising な治療レジメンではないと考えておりますので、同時併用することで得られるベネフィットよりリスクのほうが高いと判断しました。

一方、本試験で用いる TMZ の用法・用量は、類似疾患である膠芽腫に対して主に以下の理由から日常診療で広く用いられています。

- (1) TMZ による放射線増感作用があること
- (2) TMZ の持続的投与による MGMT 枯渇化作用があること
- (3) 安全性が既に示されていること

これらの3点は放射線治療と併用して TMZ を 75 mg/m² で連日投与することによって達成される利点で、いずれも腫瘍の種類には依存しない TMZ の作用と考えられます。従いまして、PCNSL に対して放射線治療中に併用する TMZ も、膠芽腫に対する投与方法と同様に 75 mg/m² 連日投与と設定しました。これが放射線治療と併用する際に、腫瘍細胞の種類に依存せず、有効性と安全性が期待できる most promising な治療と考えます。

さらに本試験は二段階登録（一次登録 → 二次登録）で実施する試験です。HD-MTX 療法の最終投与日から 20-31 日に、開始規準（二次登録適格規準）を満たした患者に対してのみ TMZ 併用放射線療法→維持 TMZ 療法が実施されます。すなわち、「二次登録適格規準」で被験者の安全性が担保されるため、ご指摘のような状況にはありますが、安全に実施が可能と考えております。

2. 根拠付けが困難であるとした場合、PCNSL の希少性及び治療開発の効率の視点を主な理由として、(用量(/用法)探索試験やランダム化第 II 相試験を行わず) 本試験で明らかにせざるを得ないという理解でよいでしょうか。

【回答】

ご指摘のとおり、PCNSL が稀少疾患であること、臨床試験の方法論の視点から開発戦略並びに本試験のデザインを決定しました。

試験実施計画書 (v1.01) 「2.3.3.-2) ⑥」にも示していますように、TMZ 併用放射線療法、維持 TMZ 療法は、類似疾患である膠芽腫に対して日常診療で広く用いられている治療レジメンであり、安全性で大きな問題は生じておりません。疾患の違いによって安全性が大きく異なる可能性は非常に低いと考えられることから、用量 (/用法) 探索試験を行う必要はないと判断しました。

また、第 II 相試験を実施しようとした場合には、スクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験の実施が選択肢として挙げられますが、PCNSL は稀少疾患であり、現在も TMZ 以外に有望な薬剤がない状況であり、かつ短期的なエンドポイントで確実な結論を導き得る状況にはありません。そのため、スクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験の後に同じデザインで第 III 相試験を行う戦略ではなく、登録途中で有効性を確認し無効中止の要否を判断するステップを組み込んだ第 III 相試験を行う戦略の方が、有効性データの不足を補いつつより確実な開発戦略であると判断しました。

本試験では、安全性については、半年に 1 回発行の定期モニタリングレポートで評価します。また、有効性については、試験途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 2 回の間中解析を行う、というステップを組み込んでおります。

以上の理由から、別途ランダム化第 II 相試験などを行わず本試験を検証的試験として実施することが適切であると考えました。

先進医療B012に対する第8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

先進医療技術名：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法

2013年10月10日

JCOG1114 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局(申請医療機関 実施者)

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局(調整医療機関 実施者)

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

1. 説明文書において、国立がん研究センター等の窓口名の例示が残っているが、実際に国立がん研究センター以外の医療機関が使用する際には当該医療機関の窓口名が記載されるようにすること

【回答】

承知いたしました。本試験参加施設に周知徹底いたします。今回は例として、申請医療機関(埼玉医科大学国際医療センター)の説明文書・同意書を【雛型】として提出させていただきます。

2. 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドの薬事承認までのロードマップとして先進医療を通じて、公知申請を行うとしている。本来なら治験をすべきではないか？

【回答】

ご指摘のとおり、先進医療B下で臨床試験を実施した後に、さらに企業主導治療を実施し、適応症として薬事法上の承認を得るという方法もあります。しかし、本試験の対象である初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)は、

- ・稀少疾患である
- ・TMZの特許期限が以下のとおりである

米国：2014年2月

欧州：2009年9月

日本：2016年9月

という状況でありますことから、企業主導治験の実施は困難です。

また、本試験は第Ⅲ相ランダム化比較試験であり、本試験の結果、HD-MTX療法+TMZ 併用放射線療法+維持 TMZ 療法の有用性が示された場合には、医師主導治験を改めて行わずとも、日常診療に適用してよい検証的な結論が得られると考えております。結果が公表され、学会の診療ガイドラインに掲載されるなど、HD-MTX療法+TMZ 併用放射線療法+維持 TMZ 療法の有効性ならびに安全性が医学薬学上公知とみなしうる状況になり、さらに患者会の支援や関連学会から要望が出された場合には、製造販売元の企業から公知申請する、という内容の開発ロードマップとしました。

3. PCNSL に対する試験治療群の治療レジメンが、これまでに申請医療機関で実施経験のある諸種の治療レジメンと同一と見做し得る論拠について、先進医療実施届出書等に十分な追記すること

【回答】

様式第3号「15. 技術的成熟度」に以下の内容を追記しました。

「【本先進医療技術が、数例の臨床使用実績があるとみなせると考える根拠】

	中枢神経系原発悪性リンパ腫		膠芽腫
	初発	再発	初発
標準治療	HD-MTX療法 → 放射線治療	未確立	放射線治療 + TMZ → 維持TMZ療法
先行研究	HD-MTX療法 → 放射線治療 → 維持TMZ療法	維持TMZ療法	
試験治療	HD-MTX療法 → 放射線治療 + TMZ → 維持TMZ療法 一次登録 → 二次登録 試験治療では、HD-MTX療法の最終投与日から20-31日に、開始規程(二次登録適格規程)を満たした患者のみにTMZ併用放射線療法を開始する。 よって、TMZ併用放射線療法で予想される毒性はHD-MTX療法を伴わない膠芽腫のTMZ併用放射線療法の毒性とほぼ同等と考えられる。	Grade 3以上の有害事象は認められなかった。 Grade 4以上の有害事象は認められなかった。	TMZ併用放射線療法: Grade 3以上の好中球減少4%、血小板減少3%、易疲労感7%、その他自覚症状2%、皮膚症状1%、眼症状1%、感染3%。 維持TMZ療法: Grade 3以上の好中球減少4%、血小板減少11%、易疲労感6%、その他自覚症状2%、皮膚症状2%、感染5%、悪心・嘔吐1% →初発膠芽腫の安全性の知見は初発中枢神経系悪性リンパ腫に外挿可能

- まず本試験の試験治療(先進医療技術)は、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対する TMZ の使用(TMZ 同時併用化学放射線療法、維持 TMZ 療法)である。
- 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する現在の標準治療(HD-MTX 療法 +放射線治療)は、日常診療では問題なく安全に実施できている。HD-MTX 療法では、血液毒性のほか、肝障害、腎障害などの非血液毒性(Grade 3 以上)が認められるものの、「ロイコボリンによる救援療法」により毒性はコントロール可能である。
- また、申請医療機関では、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して HD-MTX 療法、放射線治療後の維持 TMZ 療法の 8 例の臨床使用実績(先行研究)がある。この先行研究では Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。
- 申請医療機関では、再発あるいは治療抵抗性中枢神経系原発悪性リンパ腫 13 例に対しても、維持 TMZ 療法の臨床使用実績がある。初発例に比べてより状態の悪い再発あるいは治療抵抗性の患者に対しても Grade 4 の有害事象は認められなかった。
- さらに初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)と発生部位が同じである 膠芽腫に対しては、TMZ 併用放射線療法および維持 TMZ 療法が標準治療として確立している。欧州とカナダにおける第Ⅲ相試験データでは、TMZ 併用放射線療法において Grade 3 以上の有害事象は以下のとおりであった。

好中球減少 4%、血小板減少 3%、易疲労感 7%、その他自覚症状 2%、皮膚症状 1%、眼症状 1%、感染 3%。TMZ 維持療法において Grade 3 以上の好中球減少 4%、血小板減少 11%、易疲労感 6%、その他自覚症状 2%、皮膚症状 2%、感染 5%、悪心・嘔吐 1%

膠芽腫に対する TMZ 併用放射線療法、維持 TMZ 療法は、既に国内でも日常診療として広く普及しており、その毒性はコントロール可能である。
- 本先進医療技術と先行研究とでは、放射線治療に TMZ を併用する点が異なるものの、放射線治療に TMZ を併用した際の、リスクの上乗せについては 膠芽腫の上記の欧州第Ⅲ相試験および国内でのデータが存在する。膠芽腫を対象とした第Ⅲ相試験において、TMZ 併用放射線療法群にみられ

た有害事象と、放射線治療単独群にみられた有害事象の違いを見ると、TMZ 併用放射線療法群のみでみられた有害事象は、骨髄抑制(骨髄抑制は放射線治療単独群ではみられない)の他、Grade 3 以上の易疲労感 2%、その他自覚症状 1%、皮膚症状 1%未満、感染 1%であった。
このように Grade 3 以上の毒性で見ると、放射線治療に TMZ を併用したとしても、上乘せされるリスクはわずかであると言える。

- 放射線治療と TMZ との併用(上記第Ⅲ相試験)については、悪性神経膠腫(膠芽腫を含む)に対する TMZ の製造販売承認申請時の「審議結果報告書(H18年6月1日)」では、以下のように記載されており、特段の問題は見いだされていない。

＜機構における審査の概略＞

(3)安全性について

2)本薬の単独投与時と放射線療法併用時における安全性の相違について本薬と放射線療法を同時併用した臨床試験は、新規の膠芽腫を対象とした海外第Ⅲ相比較試験(CO28*)のみである。本薬単独療法期と放射線併用療法期における有害事象発現頻度の比較(10%以上の発現頻度の有害事象)を以下の表に示す【表略】。機構は、有害事象の種類については類似しており、併用療法期において発現頻度の高かった脱毛症は放射線療法によるものと考えている。Grade 3 以上の有害事象の種類及び発現頻度に大きな差は認められなかったことより、機構は本薬と放射線療法の併用により新たな有害事象が発現すること、並びに本薬による有害事象の発現率が高くなる傾向は認められないと判断した。

- また、本試験の試験治療では、HD-MTX 療法の最終投与日から 20-31 日に、開始規準(二次登録適格規準)を満たした患者のみに TMZ 併用放射線療法を開始する。

よって、TMZ 併用放射線療法で予想される毒性は HD-MTX 療法を伴わない膠芽腫の TMZ 併用放射線療法の毒性とほぼ同等と考えられる。

- 米国では、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)を対象として、化学療法(大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ)後に放射線治療を行い、その後維持 TMZ 療法を実施した第Ⅱ相臨床試験の結果が American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2013 で発表された(RTOG0227 試験)。RTOG0227 試験では、一連の治療期間中に認められた有害事象は

ほとんどが Grade 1-2 であり、予期されない有害事象および治療関連死亡は認められず、放射線治療による晩期毒性の割合も低かったことから、「well tolerated」と報告されている。

以上より、本試験の先進医療技術「照射前大量メトトレキサート療法後に実施するテモゾロミド併用放射線療法＋テモゾロミド維持療法」は安全に実施できると考えられ、「先進医療通知 第 4 の 11」の

『ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院“等”の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。』

の条件を満たしていると考ええる。」

また、このような考え方は、薬事承認されている医薬品の申請データパッケージに含まれる第Ⅲ相試験の実施に先立つ先行試験の実施状況に照らして決して甘い推論ではなく、治験として実施されている第Ⅲ相試験の場合においても同様の考え方で開発がなされているケースも見られる。これらの点に加え、上述のような結論を導くに至った背景を以下①-④に示す。2013年8月21日開催の第8回先進医療技術審査部会で議論となった、同一疾患に対して、同一治療レジメンの「数例の臨床使用実績がある」とみなせるかどうかの判断の際の参考としていただければ幸いである。

① ピボタル試験 1 試験のみで適応拡大の薬事承認が得られている事例はいくつも存在する

通常、治療開発は第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相というステップを踏んで行われる。しかしこれはあくまで一般論であり、「未承認薬」の場合と「既承認薬の適応拡大」の場合とでは治療開発のステップが異なり得る。例えば、リスクに応じて、あるいは医学的・科学的知見に応じて、いくつかのステップがスキップされることは多々ある。

ピボタル試験(その結果に基づき新しい治療法を臨床現場に導入すべきか否かを判断する段階の試験)の前に、同一疾患を対象とした先行試験が行われていないケースの具体例を以下に挙げる。これらはいずれも、「既承認薬の適応拡大」のケースである。

(1)トラスツズマブ(遺伝子組換え)(ハーセプチン注射用 60、同 150) 胃癌への
適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100052/450045000_21300AMY00128_A100_1.pdf (→p11 参照)

<申請資料に含まれた臨床試験>

- ・評価資料(薬事承認のために必須の情報)としての国際共同第Ⅲ相試験
- ・参考資料(必須ではない情報)としての海外第Ⅲ相試験

→胃癌を対象とした国内での第Ⅱ相試験、第Ⅰ相試験データは薬事承認時に求められていない

(2)パクリタキセル(タキソール注) 子宮体癌への適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200500050/67060500_20900AMY00170_A100_2.pdf (→p8 参照)

<申請資料に含まれた臨床試験>

- ・評価資料としての国内後期第Ⅱ相試験

→子宮体癌を対象とした第Ⅰ相試験データは薬事承認時に求められていない

(3)パクリタキセル(アブラキサン点滴静注用 100mg) 胃癌への適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300004/40010700_22200AMX00876000_A100_1.pdf (→p8 参照)

<申請資料に含まれた臨床試験>

- ・評価資料としての国内第Ⅱ相試験

→胃癌を対象とした第Ⅰ相試験データは薬事承認時に求められていない
(ただし、同時に申請されている非小細胞肺癌については、国内第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅲ相試験、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験×2が評価資料として提出されている)

② 臨床試験としてではなく日常診療下でのデータを求めることは、そのデータに基

づきこれから実施することになる臨床試験に参加する患者のリスクを下げることは大きく寄与しない一方、自験例として日常診療下で治療を受ける患者のリスクを高めるというデメリットがある

我が国では治験以外の臨床試験は薬事法の下で管理されていないことに問題があるとの批判もある一方、臨床研究に関する倫理指針の定めるところにより、すべての侵襲を伴う介入研究が臨床試験登録に公開されている。これは世界で日本のみが求めている厳しい要求であるが、これによって、出版バイアスや、良い結果であった臨床試験のみが採りあげられる危険を回避できるようになっている。

一方、日常診療下でのデータを求めることは、望ましい結果であったデータのみが提出される危険性がある。申請医療機関ではそのようなことはないと言えるが(また、ほとんどすべての医療機関でもそのような問題は生じないと期待するところではあるが)、一般論として第三者的に管理し得る臨床試験のデータではないデータを追加で求めることはメリットだけでなくデメリットもある。すなわち、転帰の情報を得る前に研究を行っていることが明確になる・転帰の情報を得る前に対象者を特定し記録を開始する臨床試験と、そうでないものとを同列に扱うことによって都合の良い結果のみが表面化するという構造になっており、このようなバイアスを有する可能性のある情報に基づき将来のリスクを見積もることは避けるべきである。

また、臨床試験としての情報共有の仕組みなしに同時並行的に複数の医療機関で治療開発の一環としての自験例を積み重ねる行動が取られると、回避すべき重複、回避できる安全性上の問題等が回避できなくなり、(後々自験例として報告されることになる)患者が晒されるリスクが大きくなるという問題も生じる。

③ 自験例がないことによって生じ得るリスクについては、臨床試験の仕組みで対応し得る

「既承認薬の適応外使用」に関わる臨床試験を計画する際、ピボタル試験(その試験の結果に基づき治療法の是非を判断する段階の試験)の前に、第Ⅱ相、第Ⅰ相等の試験が行われなことが多々あることは、①に示したとおりである。

一方で、そのような段階で多施設臨床試験を実施することのリスクもある。それを回避し得る場合の例としてあげられる条件は、

- ・既存の用法・用量から著しく乖離することがないこと、
 - ・既承認疾患・使用経験のある疾患と臨床試験の対象疾患との間の疾患の差違によって薬物療法のリスクに大きな問題が生じるとは考えがたいこと、
- である。これらが満たされる場合には、多施設臨床試験を適切な安全管理手段

を伴って実施することで被験者に対する安全性は確保し得る。

なお、我々が属する日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では有害事象報告制度を設けており、実際にそれが機能している。有害事象報告の中で重大なものは「健康危険情報」として2008年より厚生労働省に通告しており、2013年7月までに212件の報告(月平均3~4件、年平均約40件)を行ってきた(脳腫瘍グループ以外の臓器の臨床試験も含む合計数)。しかし、これまでのところ、これらの報告をもとに大きなアクションが取られたことはない。

すなわち(健康危険情報として結果としてアクションを取られないレベルの事象を通告することの是非は別途議論すべきであるが)、危険を広めにとり厚生労働省に通告するという仕組みを設け、実際にその運用も行っているところであり、むしろ日常診療下で事前の規定なしに、複数の医療機関内で情報共有することができない仕組みの中で自験例を積み重ねるよりも、患者への安全管理のレベルを高くすることができる(なお、あくまで「治療開発」という目的の下でどのような仕組みをとると安全管理のレベルを高められるか、ということを議論しているのであって、日常診療のあるべき姿について議論している訳ではないことは申し添えておく)。

④ 「適応外使用」を伴う臨床試験に対する米国での扱い: リスクベースの対策が必要である

米国では、用法・用量が既承認の癌と同様である場合など、リスクが高くないとみなせる場合には、FDAが承認していない癌に対する臨床試験の実施にあたって、IND届を exempt(免除)する制度がある*。実際にこのカテゴリーに該当して行われている臨床試験は多数ある。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM071717.pdf>

これは、「未承認薬」を扱う場合と「既承認薬の適応外使用」に伴う治療開発とを同列に扱うべきか否かという論点が存在することを意味している。

我々は①~③に申し述べたように、少なくともがん領域の薬物療法に限ると、「未承認薬」の場合と「適応外薬」の場合とでは患者に対するリスクが異なり、そのリスクの異なるものを同列に扱う必然性はないと考えている。

4. 申請医療機関からの論文 (Adachi J et al. J Neurooncol (2012) 107:147) では、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対してテモゾロミドの使用経験が 14 例あるとしている。一方、ロードマップにおいては申請医療機関における実施例として 8 例となっている。テモゾロミド使用中枢リンパ腫症例が何例で、当該プロトコールと同じ治療を行ったのは何例などと、わかりやすく示すこと。

【回答案】

論文(Adachi J et al. J Neurooncol (2012) 107:147) (以下、Adachi 論文)と先進医療実施届出書に記載のテモゾロミドの臨床使用実績の内訳は下表のとおりです。

	中枢神経系原発悪性リンパ腫			
	初発	治療抵抗性	再発	
Adachi et al, J Neurooncol (2012) 107, 147-153	6 名	3 名	5 名	
	↓	↓	↓	
	6 名	3 名	5 名	
先進医療実施届出書	2 名	1 名	4 名	Adachi 論文以降、新たに実施
	計 8 名	計 4 名	計 9 名	

Adachi 論文には、初発 9 名、再発 5 名の計 14 名に対してテモゾロミドを投与したと記載がありますが、より詳細な内訳は、初発 6 名、初発治療抵抗性 3 名、再発 5 名です。

Adachi 論文以降、申請医療機関では新たに初発 2 名、初発治療抵抗性 1 名、再発例 4 名に対してテモゾロミドの投与を経験しましたので、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する HD-MTX 療法、放射線治療後の 維持 TMZ 療法の臨床使用実績は「8 名」で、治療開発ロードマップの記載に間違いはありません。一方、届出書 様式第 3 号「15.技術的成熟度」の内容は、わかりにくいところや誤記などがありましたので、以下のように修正いたしました。

「1)ここに申請する、照射前大量メトトレキサート療法後に実施するテモゾロミド併用放射線療法+テモゾロミド維持療法は先進的であり、全く同じ治療法は本法においても国外においても行われていない。

2)再発あるいは治療抵抗性中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミド投与は、埼玉医科大学国際医療センターにおいて 13 例、熊本大学において 17 例の経験がある。埼玉医科大学国際医療センターにおいては、テモゾロミドを 3-8 サイクル(中央値 5 サイクル)投与し、Grade 3 の有害事象は便秘 1 例(7.7%)、リンパ球数減少 2 例(15.3%)を認めたが、Grade 4 の有害事象や治療関連死亡は認めなかった。熊本大学では 1-43 サイクル(中央値 2 サイク

ル)のテモゾロミドを投与し、Grade 3の有害事象は血小板減少1例(5.9%)、好中球減少1例(5.9%)を認めたが、やはりGrade 4の有害事象や治療関連死亡は認めなかった。

- 3) 埼玉医科大学国際医療センターでは初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して、大量メトトレキサート療法＋全脳照射後の維持化学療法としてテモゾロミドを投与した経験が8例ある。テモゾロミドの投与は2-19サイクル(中央値4サイクル)で、Grade 3以上の有害事象は認めなかった。
- 4) 上記項目3)の症例においては中央値で16か月CR(完全寛解)を維持していることから、初発症例における有用性が示唆されている。
- 5) いくつかの治療を経たためにPSの悪い症例も含まれている上記再発症例においてもGrade 3以上の有害事象が最大15%のリンパ数減少であること、および、よりPSの良い初発症例においても上記維持療法においてGrade 3以上の有害事象を認めていないことから、本治療が十分に安全に行えるものとする。」

なお、Adachi論文は、

- ・ テモゾロミドを投与した患者組織におけるMGMTのメチル化の有無を評価した論文であり、テモゾロミドの安全性や有効性を示したものではないこと、
- ・ Adachi論文以降、申請医療機関で新たにテモゾロミドの臨床使用実績が積みまれていること、

以上のことから届出書 様式第3号「19. 文献情報」として追加しておりません。

先進医療B 実施計画等 再評価表 (番号 B012)

評価委員 主担当：大門
副担当：直江 副担当：佐藤 技術委員： —

先進医療の名称	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法
申請医療機関の名称	埼玉医科大学国際医療センター
医療技術の概要	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する照射前大量メトトレキサート療法 (HD-MTX 療法) ＋テモゾロミド (TMZ) 併用放射線療法 ＋ 維持 TMZ 療法が、標準治療である照射前大量メトトレキサート療法 (HD-MTX 療法) ＋放射線治療に対して優れていることを検証するランダム化比較試験。

【実施体制の評価】 評価者：直江

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>前回の議論では、申請医療機関において当該先進医療技術の使用実績があると見なせるのかどうかについて意見があり、今回の申請書ではこれに関する記載が増えた(ページ23-26)。申請者らは、全く同じ先進医療技術とは言えないが、部分的(初発あるいは再発・治療抵抗性に対する維持 TMZ)には、あるいは他の腫瘍(膠芽種に対する TMZ 併用放射線療法)ではすでに経験があり、これらには安全性に問題がない事を述べている。</p> <p>評価者は、対象疾患の希少性や予後不良な疾患に対する治療である事を踏まえ、モニタリングや監査を含む JCOG の実施体制を評価し、実施体制や医療技術には問題がないと判断した。</p> <p>ただし、ページ26に先進医療通知を根拠に、条件を満たしているとした記載があるが、ここはモニタリングや監査を含む実施体制などを記載したほうがよからう。</p>		
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>		

【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。） 説明文書は適切に改訂された。補償はないが、治療を伴うものであるため、やむを得ないと考えられる。患者相談等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：大門

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。） 構成員からの指摘にともない、当該医療技術が安全に実施し得ることの論拠がさらに付与され、実施計画もより強固なものになったと考えます。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	130例	予定試験期間	6年(登録期間3年, 追跡期間3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。)				
<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> <p>構成員らからの先般の指摘事項についても丁寧に回答がなされ、その回答内容も特段の問題はないものと考えられます。</p> <p>申請医療機関は、早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院ではありませんが、それらのいくつかの対象病院が協力医療機関として参画するとともにJCOGの支援を受けながら、よく練られた実施計画書に基づいて試験を実施することから、当該医療技術を有効かつ安全に実施できるものと判断されます。</p>				

先進医療B012に対する第8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

先進医療技術名：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法

2013年10月10日

JCOG1114 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局（申請医療機関 実施者）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局（調整医療機関 実施者）

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

1. 説明文書において、国立がん研究センター等の窓口名の例示が残っているが、実際に国立がん研究センター以外の医療機関が使用する際には当該医療機関の窓口名が記載されるようにすること

【回答】

承知いたしました。本試験参加施設に周知徹底いたします。今回は例として、申請医療機関（埼玉医科大学国際医療センター）の説明文書・同意書を【雛型】として提出させていただきます。

2. 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドの薬事承認までのロードマップとして先進医療を通じて、公知申請を行うとしている。本来なら治験をすべきではないか？

【回答】

ご指摘のとおり、先進医療B下で臨床試験を実施した後に、さらに企業主導治療を実施し、適応症として薬事法上の承認を得るという方法もあります。しかし、本試験の対象である初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)は、

- ・稀少疾患である
- ・TMZの特許期限が以下のとおりである

米国：2014年2月

欧州：2009年9月

日本：2016年9月

という状況でありますことから、企業主導治験の実施は困難です。

また、本試験は第Ⅲ相ランダム化比較試験であり、本試験の結果、HD-MTX療法+TMZ 併用放射線療法+維持 TMZ 療法の有用性が示された場合には、医師主導治験を改めて行わずとも、日常診療に適用してよい検証的な結論が得られると考えております。結果が公表され、学会の診療ガイドラインに掲載されるなど、HD-MTX療法+TMZ 併用放射線療法+維持 TMZ 療法の有効性ならびに安全性が医学薬学上公知とみなしうる状況になり、さらに患者会の支援や関連学会から要望が出された場合には、製造販売元の企業から公知申請する、という内容の開発ロードマップとしました。

3. PCNSL に対する試験治療群の治療レジメンが、これまでに申請医療機関で実施経験のある諸種の治療レジメンと同一と見做し得る論拠について、先進医療実施届出書等に十分な追記すること

【回答】

様式第3号「15. 技術的成熟度」に以下の内容を追記しました。

【本先進医療技術が、数例の臨床使用実績があるとみなせると考える根拠】

	中枢神経系原発性リンパ腫		膠芽腫
	初発	再発	初発
標準治療	HD-MTX療法 → 放射線治療	未確立	放射線治療 + TMZ → 維持 TMZ 療法
先行研究	HD-MTX療法 → 放射線治療 → 維持 TMZ 療法	維持 TMZ 療法	
試験治療	HD-MTX療法 → 放射線治療 + TMZ → 維持 TMZ 療法 一次登録 → 二次登録 試験治療では、HD-MTX療法の最終投与日から20-31日に、開始規準(二次登録適格規準)を満たした患者のみにTMZ併用放射線療法を開始する。 よって、TMZ併用放射線療法で予想される毒性はHD-MTX療法を伴わない膠芽腫のTMZ併用放射線療法の毒性とほぼ同等と考えられる。	Grade 3以上の有害事象は認められなかった。 Grade 4以上の有害事象は認められなかった。	TMZ併用放射線療法: Grade 3以上の好中球減少4%、血小板減少3%、悪寒発熱7%、その他自覚症状2%、皮膚症状1%、眼症状1%、感染3%。 維持 TMZ療法: Grade 3以上の好中球減少4%、血小板減少11%、悪寒発熱8%、その他自覚症状2%、皮膚症状2%、感染5%、悪心・嘔吐1% →初発膠芽腫の安全性の知見は初発中枢神経系悪性リンパ腫に外挿可能

- まず本試験の試験治療(先進医療技術)は、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対する TMZ の使用(TMZ 同時併用化学放射線療法、維持 TMZ 療法)である。
- 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する現在の標準治療(HD-MTX 療法 +放射線治療)は、日常診療では問題なく安全に実施できている。HD-MTX 療法では、血液毒性のほか、肝障害、腎障害などの非血液毒性(Grade 3 以上)が認められるものの、「ロイコボリンによる救援療法」により毒性はコントロール可能である。
- また、申請医療機関では、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して HD-MTX 療法、放射線治療後の 維持 TMZ 療法の 8 例の臨床使用実績(先行研究)がある。この先行研究では Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。
- 申請医療機関では、再発あるいは治療抵抗性中枢神経系原発悪性リンパ腫 13 例に対しても、維持 TMZ 療法の臨床使用実績がある。初発例に比べてより状態の悪い 再発あるいは治療抵抗性の患者に対しても Grade 4 の有害事象は認められなかった。
- さらに初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)と発生部位が同じである 膠芽腫に対しては、TMZ 併用放射線療法および維持 TMZ 療法が標準治療として確立している。
 欧州とカナダにおける第Ⅲ相試験データでは、TMZ 併用放射線療法において Grade 3 以上の有害事象は以下のとおりであった。
 好中球減少 4%、血小板減少 3%、易疲労感 7%、その他自覚症状 2%、皮膚症状 1%、眼症状 1%、感染 3%。TMZ 維持療法において Grade 3 以上の好中球減少 4%、血小板減少 11%、易疲労感 6%、その他自覚症状 2%、皮膚症状 2%、感染 5%、悪心・嘔吐 1%
 膠芽腫に対する TMZ 併用放射線療法、維持 TMZ 療法は、既に国内でも日常診療として広く普及しており、その毒性はコントロール可能である。
- 本先進医療技術と先行研究とでは、放射線治療に TMZ を併用する点が異なるものの、放射線治療に TMZ を併用した際の、リスクの上乗せについては膠芽腫の上記の欧州第Ⅲ相試験および国内でのデータが存在する。
 膠芽腫を対象とした第Ⅲ相試験において、TMZ 併用放射線療法群にみられ

た有害事象と、放射線治療単独群にみられた有害事象の違いを見ると、TMZ 併用放射線療法群のみでみられた有害事象は、骨髄抑制(骨髄抑制は放射線治療単独群ではみられない)の他、Grade 3 以上の易疲労感 2%、その他自覚症状 1%、皮膚症状 1%未満、感染 1%であった。

このように Grade 3 以上の毒性で見ると、放射線治療に TMZ を併用したとしても、上乗せされるリスクはわずかであると言える。

- 放射線治療と TMZ との併用(上記第Ⅲ相試験)については、悪性神経膠腫(膠芽腫を含む)に対する TMZ の製造販売承認申請時の「審議結果報告書(H18年6月1日)」では、以下のように記載されており、特段の問題は見いだされていない。

＜機構における審査の概略＞

(3)安全性について

2)本薬の単独投与時と放射線療法併用時における安全性の相違について本薬と放射線療法を同時併用した臨床試験は、新規の膠芽腫を対象とした海外第Ⅲ相比較試験(CO28*)のみである。本薬単独療法期と放射線併用療法期における有害事象発現頻度の比較(10%以上の発現頻度の有害事象)を以下の表に示す【表略】。機構は、有害事象の種類については類似しており、併用療法期において発現頻度の高かった脱毛症は放射線療法によるものと考えている。Grade 3 以上の有害事象の種類及び発現頻度に大きな差は認められなかったことより、機構は本薬と放射線療法の併用により新たな有害事象が発現すること、並びに本薬による有害事象の発現率が高くなる傾向は認められないと判断した。

- また、本試験の試験治療では、HD-MTX 療法の最終投与日から 20-31 日に、開始規準(二次登録適格規準)を満たした患者のみに TMZ 併用放射線療法を開始する。

よって、TMZ 併用放射線療法で予想される毒性は HD-MTX 療法を伴わない膠芽腫の TMZ 併用放射線療法の毒性とほぼ同等と考えられる。

- 米国では、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)を対象として、化学療法(大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ)後に放射線治療を行い、その後維持 TMZ 療法を実施した第Ⅱ相臨床試験の結果が American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2013 で発表された(RTOG0227 試験)。RTOG0227 試験では、一連の治療期間中に認められた有害事象は

ほとんどが Grade 1-2 であり、予期されない有害事象および治療関連死亡は認められず、放射線治療による晩期毒性の割合も低かったことから、「well tolerated」と報告されている。

以上より、本試験の先進医療技術「照射前大量メトトレキサート療法後に実施するテモゾロミド併用放射線療法+テモゾロミド維持療法」は安全に実施できると考えられ、「先進医療通知 第4の11」の

『ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院“等”の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。』

の条件を満たしていると考える。」

また、このような考え方は、薬事承認されている医薬品の申請データパッケージに含まれる第Ⅲ相試験の実施に先立つ先行試験の実施状況に照らして決して甘い推論ではなく、治験として実施されている第Ⅲ相試験の場合においても同様の考え方で開発がなされているケースも見られる。これらの点に加え、上述のような結論を導くに至った背景を以下①-④に示す。2013年8月21日開催の第8回先進医療技術審査部会で議論となった、同一疾患に対して、同一治療レジメンの「数例の臨床使用実績がある」とみなせるかどうかの判断の際の参考としていただければ幸いである。

① ピボタル試験1試験のみで適応拡大の薬事承認が得られている事例はいくつも存在する

通常、治療開発は第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相というステップを踏んで行われる。しかしこれはあくまで一般論であり、「未承認薬」の場合と「既承認薬の適応拡大」の場合とでは治療開発のステップが異なり得る。例えば、リスクに応じて、あるいは医学的・科学的知見に応じて、いくつかのステップがスキップされることは多々ある。

ピボタル試験(その結果に基づき新しい治療法を臨床現場に導入すべきか否かを判断する段階の試験)の前に、同一疾患を対象とした先行試験が行われていないケースの具体例を以下に挙げる。これらはいずれも、「既承認薬の適応拡大」のケースである。

(1)トラスツズマブ(遺伝子組換え)(ハーセプチン注射用 60、同 150) 胃癌への適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100052/450045000_21300AMY00128_A100_1.pdf (→p11 参照)

<申請資料に含まれた臨床試験>

- ・評価資料(薬事承認のために必須の情報)としての国際共同第Ⅲ相試験
- ・参考資料(必須ではない情報)としての海外第Ⅲ相試験

→胃癌を対象とした国内での第Ⅱ相試験、第Ⅰ相試験データは薬事承認時に求められていない

(2)パクリタキセル(タキソール注) 子宮体癌への適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200500050/67060500_20900AMY00170_A100_2.pdf (→p8 参照)

<申請資料に含まれた臨床試験>

- ・評価資料としての国内後期第Ⅱ相試験

→子宮体癌を対象とした第Ⅰ相試験データは薬事承認時に求められていない

(3)パクリタキセル(アブラキサン点滴静注用 100mg) 胃癌への適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300004/40010700_22200AMX00876000_A100_1.pdf (→p8 参照)

<申請資料に含まれた臨床試験>

- ・評価資料としての国内第Ⅱ相試験

→胃癌を対象とした第Ⅰ相試験データは薬事承認時に求められていない(ただし、同時に申請されている非小細胞肺癌については、国内第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅲ相試験、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験×2が評価資料として提出されている)

② 臨床試験としてではなく日常診療下でのデータを求めることは、そのデータに基

づきこれから実施することになる臨床試験に参加する患者のリスクを下げることは大きく寄与しない一方、自験例として日常診療下で治療を受ける患者のリスクを高めるというデメリットがある

我が国では治験以外の臨床試験は薬事法の下で管理されていないことに問題があるとの批判もある一方、臨床研究に関する倫理指針の定めるところにより、すべての侵襲を伴う介入研究が臨床試験登録に公開されている。これは世界で日本のみが求めている厳しい要求であるが、これによって、出版バイアスや、良い結果であった臨床試験のみが採りあげられる危険を回避できるようになっている。

一方、日常診療下でのデータを求めることは、望ましい結果であったデータのみが提出される危険性がある。申請医療機関ではそのようなことはないと言えるが(また、ほとんどすべての医療機関でもそのような問題は生じないと期待するところではあるが)、一般論として第三者的に管理し得る臨床試験のデータではないデータを追加で求めることはメリットだけでなくデメリットもある。すなわち、転帰の情報を得る前に研究を行っていることが明確になる・転帰の情報を得る前に対象者を特定し記録を開始する臨床試験と、そうでないものとを同列に扱うことによって都合の良い結果のみが表面化するという構造になっており、このようなバイアスを有する可能性のある情報に基づき将来のリスクを見積もることは避けるべきである。

また、臨床試験としての情報共有の仕組みなしに同時並行的に複数の医療機関で治療開発の一環としての自験例を積み重ねる行動が取られると、回避すべき重複、回避できる安全性上の問題等が回避できなくなり、(後々自験例として報告されることになる)患者が晒されるリスクが大きくなるという問題も生じる。

③ 自験例がないことによって生じ得るリスクについては、臨床試験の仕組みで対応し得る

「既承認薬の適応外使用」に関わる臨床試験を計画する際、ピボタル試験(その試験の結果に基づき治療法の是非を判断する段階の試験)の前に、第Ⅱ相、第Ⅰ相等の試験が行われなことが多々あることは、①に示したとおりである。

一方で、そのような段階で多施設臨床試験を実施することのリスクもある。それを回避し得る場合の例としてあげられる条件は、

- ・既存の用法・用量から著しく乖離することがないこと、
- ・既承認疾患・使用経験のある疾患と臨床試験の対象疾患との間の疾患の差違によって薬物療法のリスクに大きな問題が生じるとは考えがたいこと、

である。これらが満たされる場合には、多施設臨床試験を適切な安全管理手段

を伴って実施することで被験者に対する安全性は確保し得る。

なお、我々が属する日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では有害事象報告制度を設けており、実際にそれが機能している。有害事象報告の中で重大なものは「健康危険情報」として2008年より厚生労働省に通告しており、2013年7月までに212件の報告(月平均3~4件、年平均約40件)を行ってきた(脳腫瘍グループ以外の臓器の臨床試験も含む合計数)。しかし、これまでのところ、これらの報告をもとに大きなアクションが取られたことはない。

すなわち(健康危険情報として結果としてアクションを取られないレベルの事象を通告することの是非は別途議論すべきであるが)、危険を広めにとり厚生労働省に通告するという仕組みを設け、実際にその運用も行っているところであり、むしろ日常診療下で事前の規定なしに、複数の医療機関内で情報共有することができない仕組みの中で自験例を積み重ねるよりも、患者への安全管理のレベルを高くすることができる(なお、あくまで「治療開発」という目的の下でどのような仕組みをとると安全管理のレベルを高められるか、ということ議論しているのだから、日常診療のあるべき姿について議論している訳ではないことは申し添えておく)。

④ 「適応外使用」を伴う臨床試験に対する米国での扱い:リスクベースの対策が必要である

米国では、用法・用量が既承認の癌と同様である場合など、リスクが高くないとみなせる場合には、FDAが承認していない癌に対する臨床試験の実施にあたって、IND届を exempt(免除)する制度がある*。実際にこのカテゴリーに該当して行われている臨床試験は多数ある。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM071717.pdf>

これは、「未承認薬」を扱う場合と「既承認薬の適応外使用」に伴う治療開発とを同列に扱うべきか否かという論点が存在することを意味している。

我々は①~③に申し述べたように、少なくともがん領域の薬物療法に限ると、「未承認薬」の場合と「適応外薬」の場合とでは患者に対するリスクが異なり、そのリスクの異なるものを同列に扱う必然性はないと考えている。

4. 申請医療機関からの論文 (Adachi J et al. J Neurooncol (2012) 107:147) では、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対してテモゾロミドの使用経験が 14 例あるとしている。一方、ロードマップにおいては申請医療機関における実施例として 8 例となっている。テモゾロミド使用中枢リンパ腫症例が何例で、当該プロトコールと同じ治療を行ったのは何例などと、わかりやすく示すこと。

【回答案】

論文 (Adachi J et al. J Neurooncol (2012) 107:147) (以下、Adachi 論文) と先進医療実施届出書に記載のテモゾロミドの臨床使用実績の内訳は下表のとおりです。

	中枢神経系原発悪性リンパ腫			
	初発	治療抵抗性	再発	
Adachi et al, J Neurooncol (2012) 107, 147-153	6 名	3 名	5 名	
	↓	↓	↓	
先進医療実施届出書	6 名	3 名	5 名	Adachi 論文以降、新たに実施
	2 名	1 名	4 名	
	計 8 名	計 4 名	計 9 名	

Adachi 論文には、初発 9 名、再発 5 名の計 14 名に対してテモゾロミドを投与したと記載がありますが、より詳細な内訳は、初発 6 名、初発治療抵抗性 3 名、再発 5 名です。

Adachi 論文以降、申請医療機関では新たに初発 2 名、初発治療抵抗性 1 名、再発例 4 名に対してテモゾロミドの投与を経験しましたので、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する HD-MTX 療法、放射線治療後の維持 TMZ 療法の臨床使用実績は「8 名」で、治療開発ロードマップの記載に間違いはありません。一方、届出書 様式第 3 号「15.技術的成熟度」の内容は、わかりにくいところや誤記などがありましたので、以下のように修正いたしました。

- 「1)ここに申請する、照射前大量メトトレキサート療法後に実施するテモゾロミド併用放射線療法+テモゾロミド維持療法は先進的であり、全く同じ治療法は本法においても国外においても行われていない。
- 2)再発あるいは治療抵抗性中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミド投与は、埼玉医科大学国際医療センターにおいて 13 例、熊本大学において 17 例の経験がある。埼玉医科大学国際医療センターにおいては、テモゾロミドを 3-8 サイクル(中央値 5 サイクル)投与し、Grade 3 の有害事象は便秘 1 例(7.7%)、リンパ球数減少 2 例(15.3%)を認めたが、Grade 4 の有害事象や治療関連死亡は認めなかった。熊本大学では 1-43 サイクル(中央値 2 サイク

ル)のテモゾロミドを投与し、Grade 3の有害事象は血小板減少1例(5.9%)、好中球減少1例(5.9%)を認めたが、やはりGrade 4の有害事象や治療関連死亡は認めなかった。

- 3) 埼玉医科大学国際医療センターでは初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して、大量メトトレキサート療法＋全脳照射後の維持化学療法としてテモゾロミドを投与した経験が8例ある。テモゾロミドの投与は2-19サイクル(中央値4サイクル)で、Grade 3以上の有害事象は認めなかった。
- 4) 上記項目3)の症例においては中央値で16か月CR(完全寛解)を維持していることから、初発症例における有用性が示唆されている。
- 5) いくつかの治療を経たためにPSの悪い症例も含まれている上記再発症例においてもGrade 3以上の有害事象が最大15%のリンパ数減少であること、および、よりPSの良い初発症例においても上記維持療法においてGrade 3以上の有害事象を認めていないことから、本治療が十分に安全に行えるものとする。

なお、Adachi論文は、

- ・ テモゾロミドを投与した患者組織におけるMGMTのメチル化の有無を評価した論文であり、テモゾロミドの安全性や有効性を示したものではないこと、
- ・ Adachi論文以降、申請医療機関で新たにテモゾロミドの臨床使用実績が積みまれていること、

以上のことから届出書様式第3号「19. 文献情報」として追加しておりません。

先進医療B012に対する第11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

先進医療技術名：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メ
トトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋
テモゾロミド維持療法

2014年1月17日

JCOG1114 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局（申請医療機関 実施者）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局（調整医療機関 実施者）

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

1. 先進医療実施届出書ページ26に先進医療通知を根拠に、条件を満たしている
とした記載があるが、ここはモニタリングや監査を含む実施体制などを記
載したほうがよいと思われる。修正を検討されたい。

【回答】

ご指摘にしたいがい、様式第3号「15. 技術的成熟度」の記載を以下のように修正
しました。

「【本先進医療技術が、数例の臨床使用実績があるとみなせると考える根拠】

…。

以上より、本試験の先進医療技術「照射前大量メトトレキサート療法後に実施するテ
モゾロミド併用放射線療法＋テモゾロミド維持療法」は安全に実施できると考えられ、
「先進医療通知 第4の11」の

『ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応
じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院“等”の高度で質の高い臨床
研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に
実施できることが明らかである場合には、この限りではない。』

の条件を満たしていると考える。

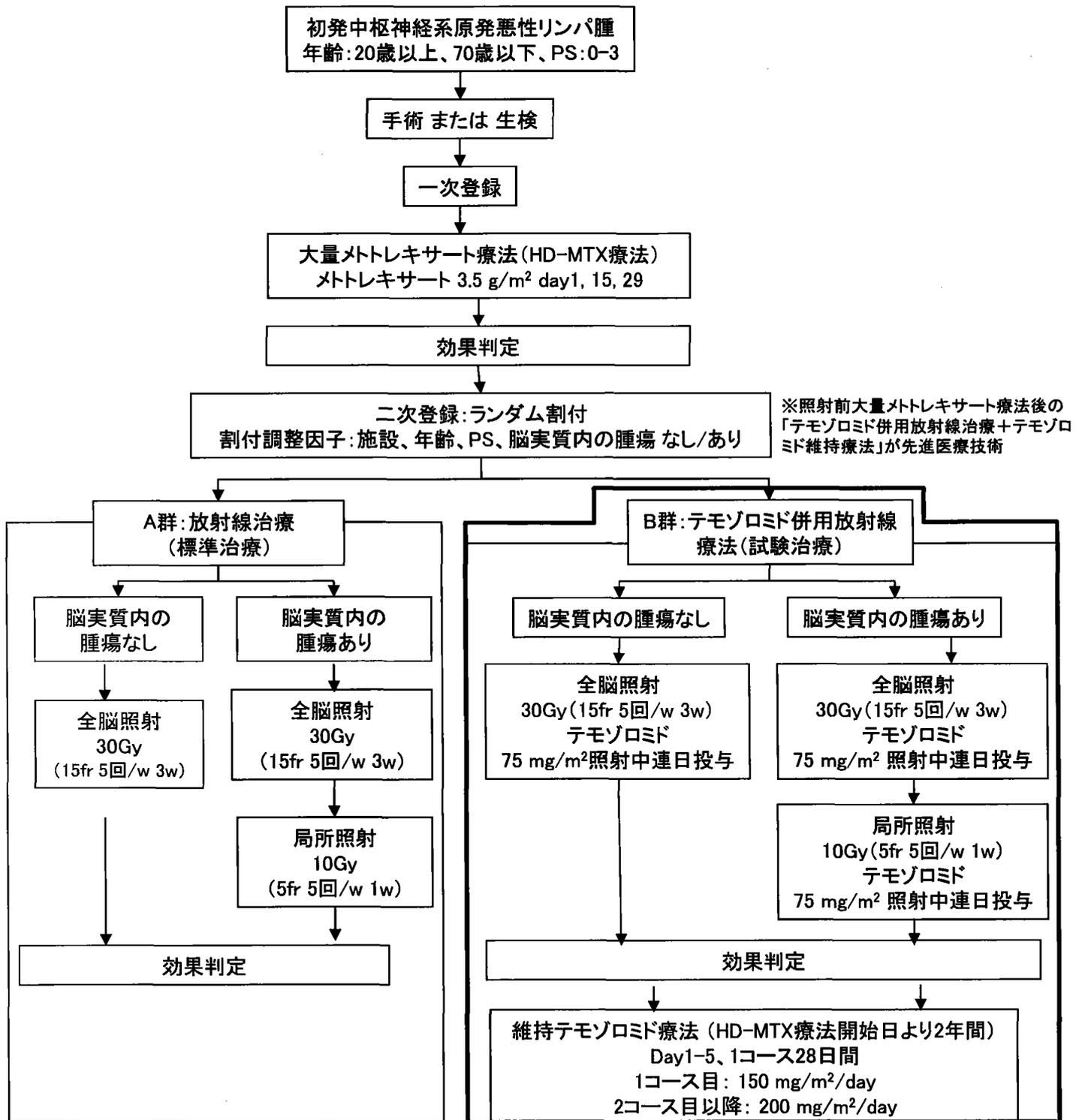
、数例の臨床使用実績があるとみなせると考える。

さらに本試験では、試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認することを目的に定期モニタリングを実施する(8. モニタリング体制及び実施方法)とともに、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的に施設訪問監査(試験実施計画書「14.2.」)を行う。」

先進医療B技術名:

初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療
+テモゾロミド維持療法

- 医療技術の概要図 -



薬事承認申請までのロードマップ

- 試験薬または試験機器: テモゾロミドカプセル
(製品名: テモダール[®]カプセル20 mg/100 mg)
- 適応疾患: 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫

日本脳神経外科学会
など、学会からの要望

申請医療機関における実施例

- 対象: 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫
- 治療レジメン: 照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療+テモゾロミド維持療法
- 患者数: 8名
- 有効性: CR中央値 16か月
- 主な有害事象: Grade 3以上は認められず

先行研究(海外)

- 試験名: 初発高齢の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量メトトレキサート併用テモゾロミド治療
- 患者数: 23名
- 結果の概要:
CR割合55%、無増悪生存期間中央値8か月、2年生存割合38%、全生存期間中央値35か月と非高齢者における標準療法と同等の効果を示した。ただし、Grade 3-4の有害事象は3/23(13%)、血液毒性5/23(22%)と大量メトトレキサート療法単独よりは強かった。
(J. Neurooncol. 2007 Nov; 85(2): 207-11.)

先進医療B

- 試験名: 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療と照射前大量メトトレキサート療法+テモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法とのランダム化比較試験(JCOG1114)
- 試験デザイン: ランダム化比較第Ⅲ相試験
- 期間: 2013~2018年(登録期間3年、登録終了3年で主たる解析を実施)
- 患者数: 130例(各群65例ずつ)
- primary endpoint: 全生存期間

欧米での現状

- 薬事承認: 米国 無、欧州 無
- ガイドラインの記載: 有(NCCNガイドライン)
「再発の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して、テモゾロミド単独治療や、リツキシマブ併用テモゾロミド治療などが有効性を示す報告があるが、標準治療としては確立していない。」
- 進行中の臨床試験: 有(第Ⅰ/Ⅱ相試験[RTOG0227])
大量メトトレキサート療法にリツキシマブとテモゾロミドを併用した免疫化学療法を行った後に30Gyの全脳照射を行い、その後テモゾロミドを5日投与・23日休薬を1コースとし、10コース行う。

実施された臨床試験

(第Ⅰ/Ⅱ相試験[RTOG0227])
大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+テモゾロミド免疫化学療法後に放射線治療を行い、その後テモゾロミドを5日投与・23日休薬を1コースとし、10コース行う。

実施予定の臨床試験

(ランダム化比較第Ⅲ相試験[RTOG])
照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療と免疫化学療法後(大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+テモゾロミド)+放射線治療+テモゾロミド維持療法とのランダム化比較試験

公知申請検討

当該先進医療Bにおける

- 選択規準: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、脊髄を除く中枢神経系原発、20歳以上70歳以下、PSが0-2もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれか など
- 除外規準: 活動性の重複がん、全身的治療を要する感染症、抗HIV抗体陽性、血清HBs抗原陽性、抗HCV抗体陽性 など
- 予想される有害事象: 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、倦怠感、感染症、皮膚炎 など

【別添1】「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症： 中枢神経系原発悪性リンパ腫

効能・効果： 中枢神経系原発悪性リンパ腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは片麻痺、複視などの脳局所症状の緩和と生存期間の延長。

①従来の標準治療と当該技術の有効性

本邦での初発中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）に対する標準治療は、照射前大量メトトレキサート療法＋放射線治療であるが予後不良である（本試験では2年生存割合65%と仮定）。

新たな治療法の開発を行う上で、(1) PCNSL に有効であり、かつ、(2) 血液脳関門（Blood Brain Barrier：BBB）を通過し、さらに(3) 毒性の少ない抗がん剤を用いることが重要なポイントである。

テモゾロミドは BBB を通過すること、ならびに有害事象が少ないという特長を持つ薬剤である。また、再発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象とした過去の報告でその安全性および有効性が示されたため、試験治療（照射前大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド維持療法）は上記の(1)～(3)のすべてを満たす most promising な治療レジメンであると考えた。

試験治療の実施により PCNSL 患者の生存期間の延長が期待される。

②申請医療機関等における実績

本試験 試験治療と全く同一の治療レジメンの使用実績はないが、申請医療機関における初発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象とした先行研究では、

照射前大量メトトレキサート療法

＋放射線治療

＋テモゾロミド維持療法

でも安全に投与ができ、かつ有効性も認められた（CR〔完全寛解〕中央値：16か月）ことから、本試験の試験治療でも有効性が期待できる。

③文献等において示された有効性

再発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象としたものではあるが、TMZ 単剤の効果の報告によると、36名の再発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対し、TMZ を通常の投与方法である 150 mg/m²/day 5日間を4週毎に繰り返す方法で6サイクル行った結果、奏効割合31%、無増悪生存期間中央値2.8か月、全生存期間中央値3.9か月であった³⁾。無治療であった場合の生存期間中央値が2か月であるとの報告がある⁶⁾ことから、本試験の試験治療でも TMZ の有効性が期待される。

【別添2】「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

■ 一次登録適格規準

以下の一次登録適格規準をすべて満たし、一次登録除外規準のいずれにも該当しない患者を一次登録適格例とし、大量メトトレキサート療法（HD-MTX療法）を行う。

- 1) 手術摘出標本または生検の永久標本にて、病理組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であることが確認されている。
- 2) 脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）が原発と判断される。眼内リンパ腫の有無は問わない。
- 3) 初発時病変の単発、多発は問わない。
- 4) 測定可能病変の有無は問わない。
- 5) 脳脊髄液の細胞診で、リンパ腫細胞陰性または疑陽性。ただし、頭蓋内圧亢進が疑われ脳脊髄液の細胞診ができない場合は、脳 MRI と全脊髄 MRI にてリンパ腫性髄膜炎を認めないと判断されれば適格とする。
- 6) 大脳リンパ腫症ではない。
- 7) 摘出術または生検の 3 日後以降、20 日以内である。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日から 3 日以降、20 日以内の場合を適格とする（いずれも摘出術や生検が行われた日を day 0 として day 3 から day 20 まで）。
- 8) 登録時の年齢が 20 歳以上、70 歳以下である。
- 9) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。なお、以下の場合も適格とする。
 - ① 原疾患による症状の緩和を目的とした副腎皮質ステロイドの投与により PS が改善して 0-2 となった場合
 - ② 脳圧降下を目的とした、頭蓋内圧降下剤（グリセオール、マンニトール、イソバイドなど）やステロイドの使用により、PS が改善して 0-2 となった場合
- 10) 他のがん種に対する治療としての化学療法、放射線療法いずれの既往もない。ただし、前立腺癌や乳癌に対するホルモン療法の既往は、最終投与日から 5 年以上再発がない場合は適格とする。また前立腺癌、乳癌、早期声門癌に対する頭蓋外の放射線照射単独治療は、最終照射日から 5 年以上再発がない場合、がん以外に対する定位手術的照射（stereotactic radiosurgery：SRS）、定位放射線治療（Stereotactic Radiotherapy：SRT）の既往は適格とする。
- 11) 頸部、胸部、腹部、骨盤、鼠径部の造影 CT で、脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）と眼内を除く部位に病変を認めない。ヨードアレルギーなどにより造影 CT が行えない場合は、各部位の単純 CT に加えて全身 PET 検査も必須とする。
- 12) 以下のすべての条件を満たす（すべての検査項目は術後 3 日以降、登録前までの最新の検査値を用いる）。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$

- ② ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL (術後 3 日以降、登録前までに輸血を行っていないこと)
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4$ /mm³
- ④ AST (GOT) ≤ 100 IU/L
- ⑤ ALT (GPT) ≤ 100 IU/L
- ⑥ 総ビリルビン ≤ 1.5 mg/dL
- ⑦ 血清 Cr ≤ 1.5 mg/dL
- ⑧ クレアチニンクリアランス ≥ 50 mL/min
- ⑨ 心エコーで EF (Ejection Fraction) が 50%以上

13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、患者本人が意識障害、認知機能障害や失語などのために説明内容の理解・同意が困難である場合には、代諾者からの文書での同意を許容する。また、説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって患者本人の署名が困難である場合は、患者本人の同意確認の署名を代筆者が行ってもよい。代諾者および代筆者は、配偶者もしくは二親等以内の親族とする。

■ 一次登録除外規準

- 1) 活動性の重複がん (同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない) を有する。
- 2) 全身の治療を要する感染症 (感染性髄膜炎を含む) を有する。
- 3) 抗 HIV 抗体が陽性である (未検は不可)。
- 4) 血清 HBs 抗原が陽性である (未検は不可)。
- 5) 抗 HCV 抗体が陽性である (未検は不可)。
- 6) AIDS、X 連鎖無ガンマグロブリン症、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群等の原発性免疫不全症候群を合併している。
- 7) 臓器移植後である。
- 8) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
- 9) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性である。
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 11) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 12) 不安定狭心症 (最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症) を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 13) 肺線維症または間質性肺炎を合併している。
- 14) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムとヨード系薬剤の両方が使用できない。

■ 二次登録適格規準

以下の二次登録適格規準をすべて満たす患者を二次登録適格例とし、放射線照射と B 群においてはテモゾロミドによる化学療法を行う。

- 1) 一次登録後、規定された HD-MTX 療法が少なくとも 1 コース行われ、二次登録日までにプロトコール治療中止となっていない。
- 2) HD-MTX 療法の最終投与日を day 0 として day10 から day21 である。
- 3) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- 4) HD-MTX 療法後における頭部造影 MRI で、脳実質内の腫瘍の有無が判明している。
※ ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRI が行えない場合に限り、①スライス厚 3 mm 以下の造影 CT、②頭部単純 MRI の順で判断することを許容する。
- 5) 二次登録までに行われたいずれの脳脊髄液細胞診でも陽性と診断されていない。
※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で疑陽性である場合には二次登録までに必ず再検を行い、再検で陰性か疑陽性である場合のみ適格とする。
※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で陰性であった場合には再検の必要はない（任意に再検を行い陽性であった場合のみ不適格とする）。
※ 頭蓋内圧亢進が疑われ、一次登録時に脳脊髄液細胞診が未検である場合には、二次登録までに必ず脳脊髄液細胞診を行い、陰性もしくは疑陽性の場合のみ適格とする。
- 6) 中枢神経系（大脳、小脳、脳幹） および 眼内以外に病変を認めない
- 7) 散瞳下の眼底検査およびスリットランプ（細隙灯顕微鏡）検査で、眼病変の有無が判明している。
- 8) Grade 3 の感染※、食欲不振、Grade 2 以上の肺臓炎を認めない（CTCAE v4.0）。
※ 髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
- 9) 感染を疑わせる 38℃以上の発熱を有さない。
- 10) HD-MTX 療法の最終投与日以降かつ二次登録前 3 日以内の最新の検査値が下記のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

5. 被験者の適格基準及び選定方法

■ 一次登録適格規準

以下の一次登録適格規準をすべて満たし、一次登録除外規準のいずれにも該当しない患者を一次登録適格例とし、大量メトトレキサート療法（HD-MTX療法）を行う。

- 1) 手術摘出標本または生検の永久標本にて、病理組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であることが確認されている。
- 2) 脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）が原発と判断される。眼内リンパ腫の有無は問わない。
- 3) 初発時病変の単発、多発は問わない。
- 4) 測定可能病変の有無は問わない。
- 5) 脳脊髄液の細胞診で、リンパ腫細胞陰性または疑陽性。ただし、頭蓋内圧亢進が疑われ脳脊髄液の細胞診ができない場合は、脳 MRI と全脊髄 MRI にてリンパ腫性髄膜炎を認めないと判断されれば適格とする。
- 6) 大脳リンパ腫症ではない。
- 7) 摘出術または生検の 3 日後以降、20 日以内である。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日から 3 日以降、20 日以内の場合を適格とする（いずれも摘出術や生検が行われた日を day 0 として day 3 から day 20 まで）。
- 8) 登録時の年齢が 20 歳以上、70 歳以下である。
- 9) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。なお、以下の場合も適格とする。
 - ① 原疾患による症状の緩和を目的とした副腎皮質ステロイドの投与により PS が改善して 0-2 となった場合
 - ② 脳圧降下を目的とした、頭蓋内圧降下剤（グリセオール、マンニトール、イソバイドなど）やステロイドの使用により、PS が改善して 0-2 となった場合
- 10) 他のがん種に対する治療としての化学療法、放射線療法いずれの既往もない。ただし、前立腺癌や乳癌に対するホルモン療法の既往は、最終投与日から 5 年以上再発がない場合は適格とする。また前立腺癌、乳癌、早期声門癌に対する頭蓋外の放射線照射単独治療は、最終照射日から 5 年以上再発がない場合、がん以外に対する定位手術的照射（stereotactic radiosurgery : SRS）、定位放射線治療（Stereotactic Radiotherapy : SRT）の既往は適格とする。
- 11) 頸部、胸部、腹部、骨盤、鼠径部の造影 CT で、脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）と眼内を除く部位に病変を認めない。ヨードアレルギーなどにより造影 CT が行えない場合は、各部位の単純 CT に加えて全身 PET 検査も必須とする。
- 12) 以下のすべての条件を満たす（すべての検査項目は術後 3 日以降、登録前までの最新の検査値を用いる）。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （術後 3 日以降、登録前までに輸血を行っていないこと）
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$

- ④ AST (GOT) ≤ 100 IU/L
- ⑤ ALT (GPT) ≤ 100 IU/L
- ⑥ 総ビリルビン ≤ 1.5 mg/dL
- ⑦ 血清 Cr ≤ 1.5 mg/dL
- ⑧ クレアチニンクリアランス ≥ 50 mL/min
- ⑨ 心エコーで EF (Ejection Fraction) が 50%以上

13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、患者本人が意識障害、認知機能障害や失語などのために説明内容の理解・同意が困難である場合には、代諾者からの文書での同意を許容する。また、説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって患者本人の署名が困難である場合は、患者本人の同意確認の署名を代筆者が行ってもよい。代諾者および代筆者は、配偶者もしくは二親等以内の親族とする。

■ 一次登録除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない) を有する。
- 2) 全身的治療を要する感染症(感染性髄膜炎を含む) を有する。
- 3) 抗 HIV 抗体が陽性である(未検は不可)。
- 4) 血清 HBs 抗原が陽性である(未検は不可)。
- 5) 抗 HCV 抗体が陽性である(未検は不可)。
- 6) AIDS、X連鎖無ガンマグロブリン症、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群等の原発性免疫不全症候群を合併している。
- 7) 臓器移植後である。
- 8) 登録時に 38°C以上の発熱を有する。
- 9) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性である。
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 11) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 12) 不安定狭心症(最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 13) 肺線維症または間質性肺炎を合併している。
- 14) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムとヨード系薬剤の両方が使用できない。

■ 二次登録適格規準

以下の二次登録適格規準をすべて満たす患者を二次登録適格例とし、放射線照射とB群においてはテモゾロミドによる化学療法を行う。

- 1) 一次登録後、規定された HD-MTX 療法が少なくとも1コース行われ、二次登録日までにプロトコル治療中止となっていない。

- 2) HD-MTX 療法の最終投与日を day 0 として day10 から day21 である。
- 3) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- 4) HD-MTX 療法後における頭部造影 MRI で、脳実質内の腫瘍の有無が判明している。
- ※ ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRI が行えない場合に限り、①スライス厚 3 mm 以下の造影 CT、②頭部単純 MRI の順で判断することを許容する。
- 5) 二次登録までに行われたいずれの脳脊髄液細胞診でも陽性と診断されていない。
- ※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で疑陽性である場合には二次登録までに必ず再検を行い、再検で陰性か疑陽性である場合のみ適格とする。
- ※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で陰性であった場合には再検の必要はない（任意に再検を行い陽性であった場合のみ不適格とする）。
- ※ 頭蓋内圧亢進が疑われ、一次登録時に脳脊髄液細胞診が未検である場合には、二次登録までに必ず脳脊髄液細胞診を行い、陰性もしくは疑陽性の場合のみ適格とする。
- 6) 中枢神経系（大脳、小脳、脳幹） および 眼内以外に病変を認めない
- 7) 散瞳下の眼底検査およびスリットランプ（細隙灯顕微鏡）検査で、眼病変の有無が判明している。
- 8) Grade 3 の感染※、食欲不振、Grade 2 以上の肺臓炎を認めない（CTCAE v4.0）。
※髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
- 9) 感染を疑わせる 38℃以上の発熱を有さない。
- 10) HD-MTX 療法の最終投与日以降かつ二次登録前 3 日以内の最新の検査値が下記のすべてを満たす。
- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

【別添 3】「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

1) 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

全生存期間

2) 副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

HD-MTX 終了後の奏効割合、放射線治療終了時の奏効割合、HD-MTX 終了後の完全奏効割合、放射線治療終了時の完全奏効割合、無増悪生存期間、有害事象発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、MMSE 非悪化割合、HD-MTX 療法の完遂割合、放射線治療の治療完遂割合、維持 TMZ 療法の施行コース数

- (1) HD-MTX 療法各コース終了後、頭部造影 MRI 他によって腫瘍縮小効果等を評価する。
(2) HD-MTX 療法中の安全性評価：各コース開始 3 日前-前日、および HD-MTX 療法中は週 1 回以上、下記①-⑥のすべてを評価する。

- ① 全身状態：体重、PS (ECOG)、体温
② 神経所見：JCS、MMT、失語の有無
③ 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球+分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
④ 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
⑤ クレアチニンクリアランス
⑥ 自他覚症状 (CTCAE v4.0 日本語訳)
i) 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
ii) 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
iii) 感染症および寄生虫症：髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
iv) 代謝および栄養障害：食欲不振
v) 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹
vi) 神経系障害；白質脳症、発作
⑦ 必要に応じて、呼吸困難が見られた場合：動脈血液ガス、胸部 X-P.不整脈が見られた場合：安静時 12 誘導心電図

- (3) HD-MTX 療法中の安全性評価：MTX 血中濃度。MTX 投与開始後 48 時間後と 72 時間後に測定する。72 時間後の濃度が $1 \times 10^{-7}M$ 以上であった場合、 $1 \times 10^{-7}M$ になるまで、24 時間毎に検査を繰り返す。
(4) 放射線治療 (A 群)、テモゾロミド併用放射線療法 (B 群) 後の有効性評価：頭部造影 MRI 他によって腫瘍縮小効果を評価する。
(5) 放射線治療 (A 群)、テモゾロミド併用放射線療法 (B 群) 中の安全生評価：両群とも放射線治療中および最終照射日より 30 日以内は、少なくとも週 1 回の頻度で、下記①

-⑤を評価する。⑥については最終照射日より 30 日以内に 1 回実施する。

- ① 全身状態：体重、PS (ECOG)、体温
- ② 神経所見：JCS、MMT、失語の有無
- ③ 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自覚症状 (CTCAE v4.0 日本語訳)
 - i) 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ii) 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - iii) 感染症および寄生虫症：髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - iv) 代謝および栄養障害：食欲不振
 - v) 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
 - vi) 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹、脱毛症
 - vii) 神経系障害：白質脳症、発作

⑥ MMSE

- ⑦ 必要に応じて、呼吸困難が見られた場合：動脈血液ガス、胸部 X-P.不整脈が見られた場合：安静時 12 誘導心電図

(6) 維持テモゾロミド療法中の有効性評価 (B 群のみ) : 3 か月毎に頭部造影 MRI を評価する。

(7) 維持テモゾロミド療法中の安全生評価 (B 群のみ) : 少なくとも各コース開始前に下記①-⑤を評価する。またコース中は必要に応じて検査を行う。⑥については一次登録日から 2 年までは 6 か月毎、3 年目以降 5 年目までは 12 か月毎に評価する。

- ① 全身状態：体重、PS (ECOG)、体温
- ② 神経所見：JCS、MMT、失語の有無
- ③ 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自覚症状 (CTCAE v4.0 日本語訳)
 - i) 血液およびリンパ系障害：発熱性好中級減少症
 - ii) 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - iii) 感染症および寄生虫症：髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - iv) 代謝および栄養障害：食欲不振
 - v) 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
 - vi) 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹、脱毛症
 - vii) 神経系障害：白質脳症、発作

⑥ MMSE

(8) プロトコル治療完了/中止後の有効性評価：増悪が確認されるまで 3 か月毎に頭部造影 MRI を評価する。

(9) プロトコル治療完了/中止後の安全性評価：両群ともプロトコル完了/中止後 31 日以降は下記①～④の検査または評価を 3 か月毎に行う。プロトコル治療と因果関係がある (possible 以上) Grade 3 以上の有害事象を追跡調査用紙に記載する。

④については、一次登録後 2 年までは 6 か月毎、3 年目以降 5 年目までは 12 か月毎に評価すること。

① 全身状態：PS (ECOG)

② 神経所見：JCS、MMT、失語の有無

③ 自覚症状 (CTCAE v4.0 日本語訳)

i) 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

ii) 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐

iii) 感染症および寄生虫症：髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染

iv) 代謝および栄養障害：食欲不振

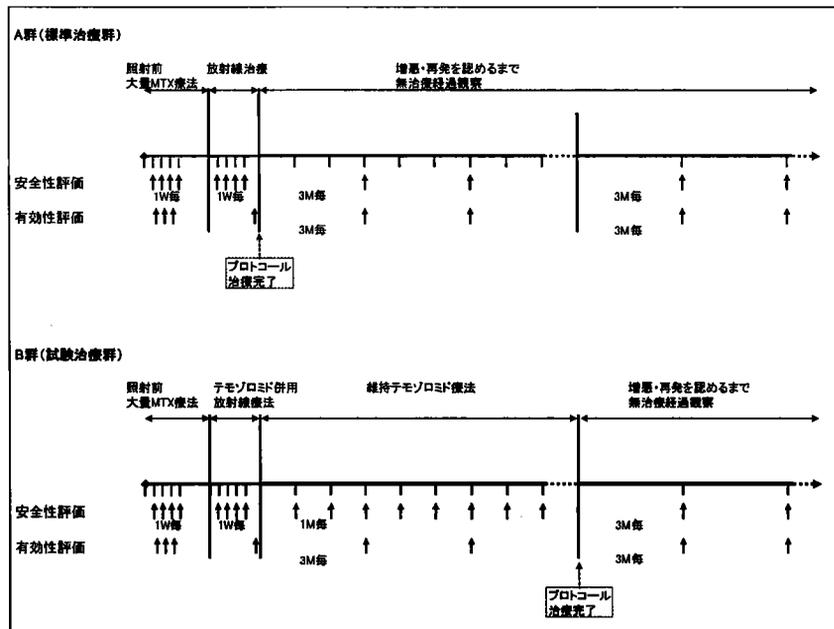
v) 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

vi) 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹、皮膚および皮下組織障害・その他

vii) 神経系障害：白質脳症、発作

④ MMSE

※安全性評価、有効性評価を実施するタイミング



【中間解析の目的と時期】

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 2 回の中間解

析を行う。1 回目の中間解析は登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2 回目の中間解析は登録終了後早期に予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者の放射線治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。

原則として 1 回目の中間解析中も登録は停止しない。

【エンドポイントの定義】

- ・ 全生存期間 Overall survival
 - 1) 一次登録日または二次登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。
 - 2) 二次登録日を起算日とした全生存期間を主たる解析に用いる。参考として、一次登録日を起算日とした全生存期間も算出する。
 - 3) 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記載すること）。
 - 4) 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

- ・ 無増悪生存期間（PFS : Progression-free survival）
 - 1) 二次登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。
 - 2) 「増悪 progression」は、画像上の PD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする（この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。
 - 3) 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする（画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
 - 4) 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日

で打ち切りとしない。

- 5) 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 6) 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- 7) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

・ 奏効割合（奏効率） Response proportion (Response rate)

HD-MTX 療法終了後の奏効割合は、一次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果 (Overall Response) の判定規準」が CR、CRu、PR のいずれかである患者を分子とした割合とする。同様に、二次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とした割合も算出する。放射線治療 (TMZ 併用放射線療法) 時の奏効割合は、二次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果 (Overall Response) の判定規準」が CR、CRu、PR のいずれかである患者を分子とした割合とする。放射線治療 (TMZ 併用放射線療法) 時の奏効割合を提示する場合は、二次登録全適格例数を分母とした奏効割合も記載する他、一次登録全適格例数、二次登録までにプロトコール治療中止となった患者数も併せて記載する。また、施設での効果判定に基づく奏効割合と中央判定に基づく奏効割合の両者を算出する。

・ 完全奏効割合（完全奏効率） Complete response proportion (Complete response rate)

HD-MTX 療法終了後の完全奏効割合は、一次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果 (Overall Response) の判定規準」が CR、CRu のいずれかである患者を分子とした割合とする。同様に、二次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とした割合も算出する。放射線治療 (TMZ 併用放射線療法) 時の完全奏効割合は、二次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果 (Overall Response) の判定規準」が CR、CRu のいずれかである患者を分子とした割合とする。「11.1.5. 総合効果」が CR または CRu である患者の割合を完全奏効割合 (CR 割合) とする。放射線治療 (TMZ 併用放射線療法) 時の完全奏効割合を提示する場合は、二次登録全適格例数を分母とした完全奏効割合も記載する他、一次登録全適格例数、二次登録までにプロトコール治療中止となった患者数も併せて記載する。また、施設での効果判定に基づく完全奏効割合と中央判定に基づく完全奏効割合の両者を算出する。

・ 有害事象（有害反応）発生割合

プロトコール治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、下記の有害事象（毒性）について HD-MTX 療法、放射線治療（TMZ 併用放射線療法）、TMZ 維持療法別にそれぞれ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による最悪の Grade の頻度を（HD-MTX 療法以外は群別に）求める。不適格患者を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

- (1) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- (2) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- (3) 自覚症状（CTCAE v4.0 日本語訳で記載）
 - ① 血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症
 - ② 胃腸障害
口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - ③ 感染症および寄生虫症
髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - ④ 代謝および栄養障害
食欲不振
 - ⑤ 皮膚および皮下組織障害
蕁麻疹、皮膚および皮下組織障害-その他
 - ⑥ 神経系障害
白質脳症、発作

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

・ 早期死亡割合

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

・ 治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）

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

・ Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象

のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

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

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

・ **MMSE 非悪化割合**

二次登録適格例を分母とし、一次登録後 12 か月の MMSE (Mini Mental Status Examination) スコアが登録前の MMSE スコアに比して同じもしくは改善した患者数を分子とする割合を、MMSE 非悪化割合とする。MMSE が測定できなかった場合には、悪化したものとする。

また、参考値として一次登録後 6 か月、18 か月、24 か月、36 か月、48 か月、60 か月の MMSE 非悪化割合も算出する。規定の時期以外に評価された MMSE は、原則として遅れたものとみなして直前 (直前) の規定時期のデータとして扱う。

一次登録前の MMSE が判定されていない場合でも一次登録適格例は MMSE 非悪化割合の分母から除かない。ただし、参考として運動性失語や痴呆などの併存症のために MMSE が評価不能であった適格例を分母から除いた集計も行う。

60 歳以上、59 歳以下のサブグループ解析も行う。

・ **HD-MTX 療法の完遂割合**

一次登録適格例数を分母とし、HD-MTX 療法における MTX の総投与量が 9.0 g/m^2 以上であった患者の数を分子とする割合。

また、参考として HD-MTX 療法施行例数を分母とした割合も算出する。

・ **放射線治療の治療完遂割合**

二次登録適格例を分母とし、①脳実質内の腫瘍なしで 30 Gy を完遂した人数と、②脳実質内の腫瘍ありで 40 Gy を完遂した人数を合計した人数を分子とした割合。

また、参考として二次登録例を分母とした割合も算出する。

・ **維持 TMZ 療法の施行コース数**

TMZ 維持化学療法例を対象に、維持 TMZ 療法の施行コース数の分布を求める。主たる解析時および最終解析時には、増悪例と無増悪例に分けて算出する。

【別添4】「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：3年、追跡期間：登録終了後3年。

本試験の主たる解析は、登録期間3年 + 追跡期間3年 = 6年の時点で実施するが、主たる解析以降（先進医療制度下の臨床試験として終了以降）も、より正確な二次がんの発現頻度を把握するため、患者登録終了後10年間追跡を行う。

予定症例数：臨床試験に登録される全130例のうち、B群（照射前大量メトトレキサート療法+テモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法）に割り付けられる65例。

うち、既の実績のある症例数：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		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

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：

HD-MTX 療法を中心とする化学療法と放射線治療の組み合わせによる多施設臨床試験の 2 年生存割合は 62-69%であった。従って、標準治療群の 2 年生存割合を 65%と仮定する。試験治療は、放射線治療に TMZ を併用し、維持治療として 2 年間の TMZ 投与を行うため、毒性は強くなる。先行研究における HD-MTX 療法+全脳照射に多剤を併用した過去の最も優れた成績における 2 年生存割合が約 70%であることと、標準治療に対する試験治療の毒性の増強を考慮して臨床上に意義のある治療効果の上乗せを 15%と考え、期待 2 年生存割合を 80%と設定した。

HD-MTX 療法を中心とする化学療法と放射線治療の組み合わせによる多施設臨床試験の 2 年生存割合は 62-69%であった。従って、標準治療群の 2 年生存割合を 65%と仮定する。一方、先行研究における HD-MTX 療法+全脳照射に多剤を併用した過去の最も優れた成績における 2 年生存割合が約 70%である。ただし、本試験での試験治療群の期待 2 年生存割合は 80%と設定する。試験治療群の値を先行研究結果を参考として期待 2 年生存割合を 70%としない理由は、試験治療が放射線治療に TMZ を併用し、維持治療として 2 年間の TMZ 投与を行う毒性の強くなるものであり、このような治療法を臨床現場に導入するためには相当の治療成績の向上が必要であるためである。本臨床試験では、この標準治療に対する試験治療の毒性の増強に見合う臨床上に意義のある治療効果の上乗せを 15%と考え、期待 2 年生存割合を 80%と設定した。

標準治療群 (HD-MTX 療法+放射線単独照射) の 2 年生存割合 65%、試験治療群の 2 年生存割合 80%、有意水準片側 5%、登録期間 3 年、追跡期間 3 年で検出力を 80%以上として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要適格例数を求めると、各群 60 例、両群合計で 120 例 (観察されるイベント数として両群合計で 60 例) が必要となる。網掛け部分の必要適格例数 120 例に対し、若干の不適格例を考慮して予定登録数は各群 65 例、両群合計 130 例とした。

参加予定施設にアンケートを行い、適格基準に合致する症例数見込みを総計し、登録期間 3 年で上記症例数が集積できる見込みとなった。またテモゾロミドによる二次癌の観察の必要性から追跡期間は登録終了後 10 年間とした。

ただし、主たる解析は登録終了 3 年後に実施する。

【別添5】「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画：添付プロトコール参照

ランダム割付と割付調整因子

二次登録にあたって治療群は JCOG データセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②一次登録時の年齢（60 歳以下 vs. 61 歳以上）、③二次登録時の PS（0-1 vs. 2-3）、④HD-MTX 療法後の脳実質内の腫瘍の有無（腫瘍なし vs. 腫瘍あり）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。

- 1) 一次登録後、大量メトトレキサート療法を 3 コース施行する。
- 2) 効果判定を行った後、二次登録とランダム割付を行う。
- 3) A 群は放射線照射を行う。大量メトトレキサート療法の結果、脳実質内腫瘍が消失した症例に対しては全脳照射 30 Gy を、大量メトトレキサート療法後の効果判定で脳実質内に残像腫瘍を認めた場合には全脳照射 30 Gy に加えて局所照射 10 Gy を行う。
- 4) B 群は A 群と同様の放射線照射に加えて、テモゾロミドを投与する。放射線照射中はテモゾロミドを 75 mg/m² を 1 日 1 回連日経口投与する。放射線照射終了 4 週間後より維持療法を追加する。維持療法はテモゾロミド 150 mg/m² を経口で 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。次コースにおいては増量基準を満たせば 200 mg/m² に増量する。この維持療法は MD-MTX 療法開始日より 2 年間行って終了とする。

なお、本試験でプロトコール治療として実施する放射線治療の内容は、「放射線治療研究事務局」（実施計画書「16.7.」）と協議の上、計画したものである。「放射線治療研究事務局」は、本試験開始後も各施設からの放射線治療に関する問い合わせ窓口を担当する。また、本試験では各参加施設の「施設放射線治療責任者」の責任の下に各施設でプロトコールを遵守した放射線治療を実施する体制を取っている。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員： _____

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	FDG-PET/CT の不明熱診断への応用
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	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本試験でガリウム SPECT 検査に比べて検査性能が優れていることが証明されれば、保険収載を行うことが妥当と考えますが、費用効果分析を行うことが勧められます。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用（整理番号 B020）」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

国立国際医療研究センター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：FDG-PET/CTの不明熱診断への応用
適応症：不明熱
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>不明熱の熱源探索に用いられる画像診断には既保険適応のガリウムシンチグラフィーが使われる。ガリウムシンチグラフィーの不明熱診断における診断精度に関しては、感度67%、特異度78%であったとする報告もあるが、多くの報告では感度は30%以下である。さらに、ガリウムシンチグラフィーは、薬剤を注射後、72時間後の撮影が標準で、結果が出るまでに時間がかかる。そのため、医療現場ではガリウムシンチグラフィーに代わる、より高精度で結果が早く出る画像診断法が望まれている。</p> <p>FDGは腫瘍細胞のみならず、活動性の炎症組織にとりこまれ、活動性の炎症病巣を鋭敏に検出することができる。不明熱をきたす原因疾患の主要なものとして、悪性腫瘍、感染症、肉芽腫性炎症、膠原病などが知られている。すなわちFDG-PET/CTでは、保険適用のある悪性腫瘍以外にも種々の炎症性疾患も不明熱の原因になる疾患も、活動性があれば、非常に鋭敏に検出することができ、全身の病巣検索が容易に実施できる。不明熱の患者にとって、FDG-PET/CTは安全に全身をスクリーニングし、活動性の高い病変を速やかに検出することができ、しかも世界でまだ組織的な研究は行われておらず、極めて先進性に富むと考える。</p> <p>（概要）</p> <p>“38℃以上の発熱が3週間以上繰り返し出現し、3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかない”という従来の定義から、現在の医療水準を鑑み2週間以上発熱が継続し、新たに設定した胸部腹部CT等の検査項目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。</p> <p>不明熱とは、構成疾患は極めて多岐にわたるため、いかに速やかに高い精度で正しい診断にたどり着けるかが治療の成否を分ける。一般的な画像診断や血液検査で診断がつかないとき、FDG-PET/CTにより全身の活動性の病変の有無を検索し、既存のガリウムシンチと比較する。病巣が特定されれば、生検や穿刺などで検体を取り、病理診断や細菌検査などで確定診断に到達することができる。</p> <p>（効果）</p>

不明熱の原因病巣診断では、FDG-PET の感度は 83%、特異度は 58%。FDG-PET/CT では、感度 98%、特異度 86%と報告されている。診断精度の向上により、早期に適切な治療方針が決定されるため患者の予後および QOL の改善が望める。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は839,738円、先進医療に係る費用は73,250円である。先進医療に係る費用は、研究費などで補てんするため患者負担は無い。

申請医療機関	国立国際医療研究センター病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 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

国立国際医療研究センター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 12 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) 先進医療 B020 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

国立国際医療研究センター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12回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成25年12月12日	

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：一

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。)	
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ニヤ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。	
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。)	
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	

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。）				

先進医療B020 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/CTの不明熱診断への応用

平成26年3月20日

国立国際医療研究センター病院 核医学科、窪田和雄

1. HIV陽性患者とそれ以外の患者で診断精度について結論が変わるようであれば、対象患者毎に部分集団解析を実施する必要があるかを検討すること。

【回答】 免疫抑制状態にある HIV 陽性患者の感染症に対するリスクが他の患者より高いことは周知のとおりです。しかし、HIV 陽性患者においても、不明熱の原因疾患は他の患者と同様であり、海外の2編の報告(1, 2)でも我々の先行研究(3)でも HIV 感染の有無で診断精度に差異は生じておりません。この理由として以下のようなことが考察されます。

例えば、HIV 患者に多い感染症であるニューモシスチス肺炎は CT や血液検査等の既存の診断法にて容易に診断がつき、本先進医療の対象となる不明熱の原因として想定されません。一方、肺外結核は HIV 陽性か否かにかかわらず診断が容易でなく不明熱としての検索対象になることが想定されます。このように、HIV 感染という免疫不全状態が、既存の検査にて診断確定できないことを定義とする不明熱の原因疾患に対して大きく影響はしないと考えます。

さらに、今回の主な研究目的は不明熱の原因疾患（疾患名）を特定するというのではなく、不明熱の熱源部位（臓器）を特定することに対して評価を行うことにあります。主要評価項目である診断精度は不明熱の原因疾患に影響されるというよりは、より直接的な不明熱熱源部位に影響されると考えており、試験実施計画書には熱源部位ごとの診断能評価を副次的解析項目として記載しております。この解析により、万が一先行研究と異なり HIV 患者に特異的熱源部位が存在し、それにより診断精度が変わることがあってもその変化をとらえることが可能であることから、対象患者毎の部分解析を行う必要性は乏しく、現状の試験実施計画書に沿った解析で十分と考えます。

<参考文献>

1. Castaigne C, et al. Nucl Med Commun 2009;30:41-47.
2. Martin C, et al. HIV Medicine 2013;14:455-465.
3. Kubota K, et al. Ann Nucl Med 2011;25:355-364.

2. 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、考慮してはどうか。

【回答】 インターフェロン γ 遊離試験（IGRA）は結核の診断法としてツベルクリン反応に代わって最近行われるようになっていきます。その特徴として、ツベルクリン反応のようにBCGの影響を受けて陽性になることがなく、非定型抗酸菌症でも陽性にならない等、結核菌感染に特異的であることが利点です。一方でIGRAは結核の既感染でも陽性となり、検査時に、活動性の結核か非活動性であるのかを区別することはできません。このため、米国など結核の罹患率が極めて低い国（2010年人口10万人あたり3.6人）ではIGRA陽性であれば活動性結核として結核治療が行われますが、日本のような高罹患率（同18.2人）の国では過去の結核感染者も多く、不明熱の原因診断としてのIGRAの意義は大きくありません。また、現在、IGRAは保険適用上、D015 血漿蛋白免疫学的検査として「結核菌特異蛋白刺激性遊離インターフェロン γ 産生能は、診察又は画像診断等により結核感染が強く疑われる患者を対象として測定した場合のみ算定できる」とされ、既に画像診断等にて結核が疑われる場合の診断法の位置づけであり、熱源部位が不明である患者が対象である本先進医療では、保険適応にはなりません。

以上のような理由で、現状の日本における不明熱診断の最初のスクリーニングとしてIGRAは必須とまでは言えず、本研究の登録基準には含めておりません。しかしながら、個々の患者において臨床上IGRAが必要であれば担当医の判断により保険診療内で実施されるものであり、それを否定するものではありません。また、例えIGRAが陽性であっても画像診断にて不明熱の熱源部位としての診断が確定されていなければ、本試験に登録することができません。

本試験の試験実施計画書の登録基準についてはIGRAを含んでおりませんが、既にPMDAと議論をした上で決定しており、新たに必須の検査項目として追加することが本試験の評価項目である診断精度に大きく影響するとは考えにくく、保険診療上の問題もあることから、現状のままIGRAを登録の基準には設定せずに実施したいと考えます。

3. 同意説明文書の「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。」と記載されているが、契約の有無に拘わらず、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すること。

【回答】 必要な補償を行うよう、以下のように修正します。

<修正前>

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。

<修正後>

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ますが、万一健康被害が生じた場合は万全の診療体制で誠意をもって診療し、対処いたします。万一、健康被害への補償が必要な事態が生じたときには、医法研被験者の健康被害補償に関するガイドラインに倣って、誠意をもって対応いたします。

4. 同意説明文書の「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るが、「その他の方法」が具体的に記載されていない。「その他の方法」を総て具体的に記載すること。

【回答】 他の疾患と異なり、不明熱は病名ではなく病態です。患者さんにより病状が全く異なる場合が少なくありません。当然、その他の方法もケースバイケースで異なってきます。このためすべてを具体的に記載するのは不可能ですが、どのような方法があるのか、なるべく具体的になるように、下記の通り記載を修正します。

<修正前>

本研究に参加しない場合は、FDG-PET/CT を受けることはできません。ガリウム SPECT を含むその他の方法で不明熱の原因を調べ、最適な治療を行います。

<修正後>

本研究に参加しない場合は、FDG-PET/CT を受けることはできません。ガリウム SPECT、超音波、または造影 MRI などの検査を組み合わせ、必要な場合は造影 CT 検査を再度行います。これらに加え、よりの絞った血液検査の追加などにより、不明熱の原因を調べ、最適な治療を行います。

5. 同意説明文書の「12. 費用について」は、費用の金額を具体的に 73,250 円とし、患者さんがどれくらいの費用が必要かを理解できるように記載すべきである。また、同文書には「患者さんの負担はない」と記載されている一方、先進医療実施届出書、13 ページの様式 3 号において、「平成 25 年度分は国立国際医療研究センターからの研究費にて賄い、次年度以降は、厚労省科学研究費の取得を目指している」と記載されている。さらに、同 17 ページの

様式5号でも、(先進医療にかかる費用)として、「研究費などで補てんするため患者負担は無い予定」と記載されていて、費用負担について不確定な記載内容になっている。説明文書に「患者さんの御負担はなし」と記載する以上は、仮に予定された研究費等が取得できない場合でも、患者さんへの費用負担が発生しないよう何らかの手当の必要がある。もし、費用の手当てができずに患者さんの負担となる場合には、その旨と金額も記載する必要がある。

【回答】 本試験の患者負担は研究費から支払い、患者負担はないものとします。先進医療実施届出書の不確定な記載について整備いたします。

<修正前 同意説明文書>

先進医療である FDG-PET/CT の費用は研究費から支払われます。健康保険の対象であるガリウム SPECT、および他の不明熱の診療の費用は、通常の診療と同じく、健康保険の負担割合に基づいて請求されます。

<修正後 同意説明文書>

先進医療である FDG-PET/CT には 73,250 円の費用がかかります。この費用は研究費から支払われますので、通常診療以外の患者さんへの負担はありません。健康保険の対象であるガリウム SPECT、および他の不明熱の診療の費用は、通常の診療と同じく、健康保険の負担割合に基づいて請求されます。

<修正前 先進医療実施届出書 様式第3号 11. 患者負担について>

FDG/PET 撮像にかかる費用 73,250 円が先進医療として生じるが、研究費より支給するため、患者負担は生じない。平成 25 年度については国立国際医療研究センターからの研究費にて賄い、次年度以降は、厚労省科学研究費の取得を目指している。

<修正後 先進医療実施届出書 様式第3号 11. 患者負担について>

FDG/PET 撮像にかかる費用 73,250 円が先進医療として生じるが、国立国際医療研究センターからの研究費より支給するため、患者負担は生じない。

<修正前 先進医療実施届出書 様式第5号 (先進医療にかかる費用)>

先進医療として 73,250 円とする。なお、研究費などで補てんするため患者負担は無い予定。

<修正後 先進医療実施届出書 様式第5号 (先進医療にかかる費用)>

先進医療として 73,250 円とする。なお、研究費などで補てんするため患者負担は無い。

6. 同意説明文書の「15. 担当者の連絡先、相談窓口について」について、研究代表者の氏名と連絡先のみが記載されているが、研究担当者の氏名と連絡

先も追記すること。

【回答】 同意説明文書にある担当医欄に、担当者の氏名および連絡先を記載するようにいたします。

7. 臨床研究の倫理指針では、臨床研究機関の長は、倫理審査委員会の委員になること並びに審議及び採決に参加することはできない。と定められており、当該施設の倫理審査委員会の構成が適切でないと考えられる。

【回答】 国立国際医療研究センターとは、理事長の下に、センター病院、国府台病院、研究所、看護大学校等が配属されている組織であり、臨床研究機関の長に該当するのは理事長（総長）です。独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会規程 第2条および第4条にあります通り、国立国際医療研究センターの倫理委員会は総長が臨床研究機関の長として設置し、センター病院、国府台病院、研究所、看護大学校等のすべての臨床研究課題について倫理審査を行っております。

従いまして、倫理委員会の委員には臨床研究機関の長である総長は含まれておらず、審議や採決にも参加しておりません。倫理委員会の構成は適切と考えます。

なお、現在進められております臨床研究の倫理指針の見直しの検討状況を踏まえつつ、当センターでは倫理委員会委員及びその構成を検討しているところであり、来年度（4月頃を目途）に規程の改正を行なう予定です。

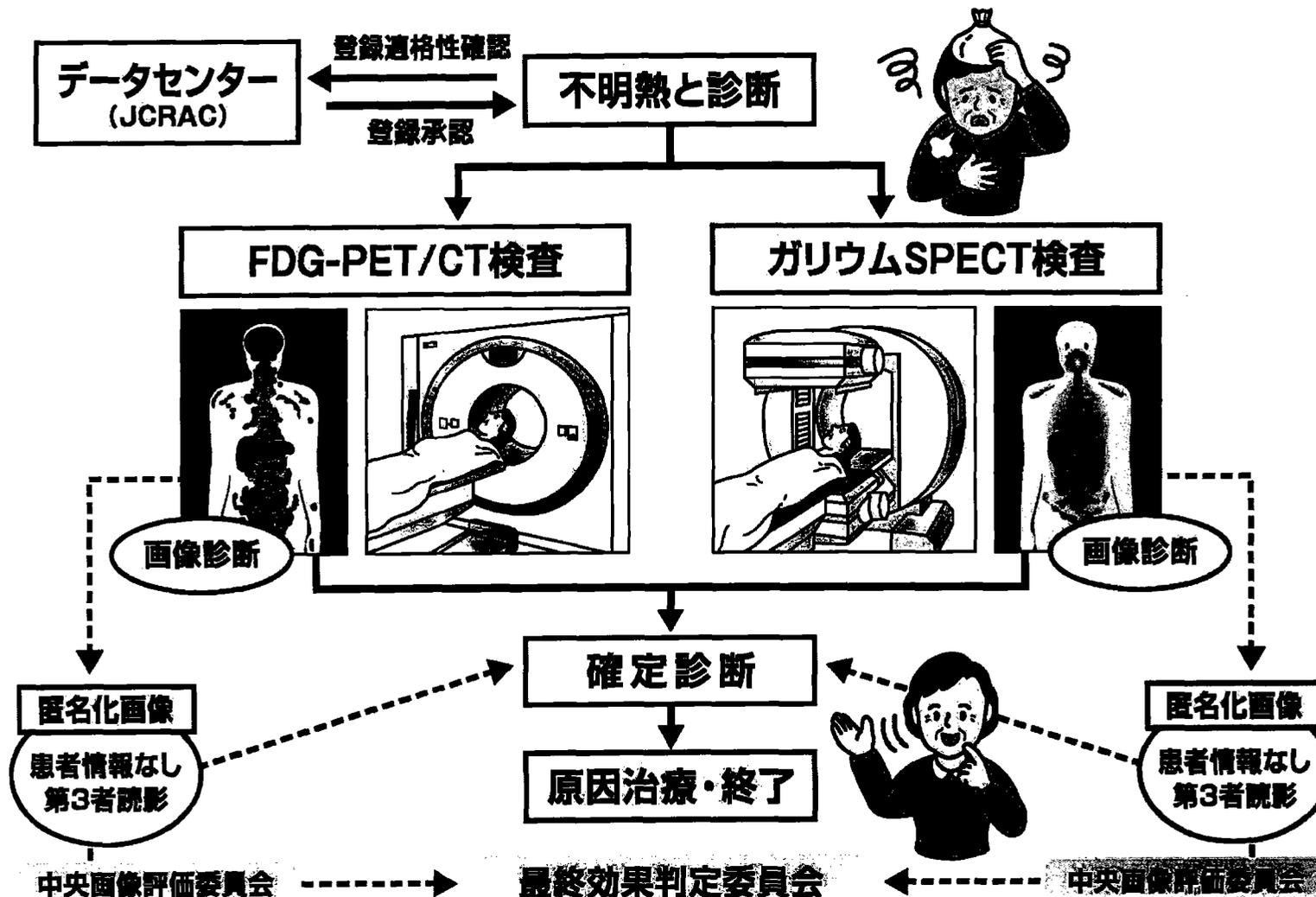
8. プロトコールの規定の中で、画像委員会やモニタリング担当者の具体的名が未確定である。試験開始までに確定し、試験実施計画書等に明記すること。

【回答】 プロトコールの「11 試験実施組織」において、画像委員会やモニタリング担当の責任者の氏名は既に記載しております。

各担当者は申請時点で決定しており、指名書の発行は先進医療としての承認を得てから試験開始までに行う予定でした。しかしながら今回のご指摘を受け、再検討いたしました結果、指名書を発行することといたしました。担当者は手順書の作成時点で決定しておりましたので、手順書と同一の日付にて指名書を作成し、提出いたします。また、今後追加される担当者につきましては、順次指名書を発行いたします。

なお、国立国際医療研究センターにおけるモニタリングおよび監査の担当者は上記の責任者がかねております。

FDG-PET/CTの不明熱診断への応用



FDG-PET/CTとガリウムSPETの病巣検出感度の差を求める

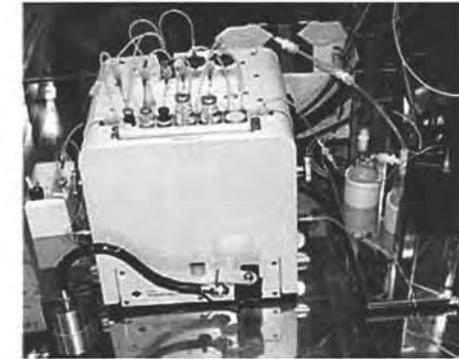
薬事承認申請までのロードマップ

医療機器（複数使用についてPMDA了承済み）

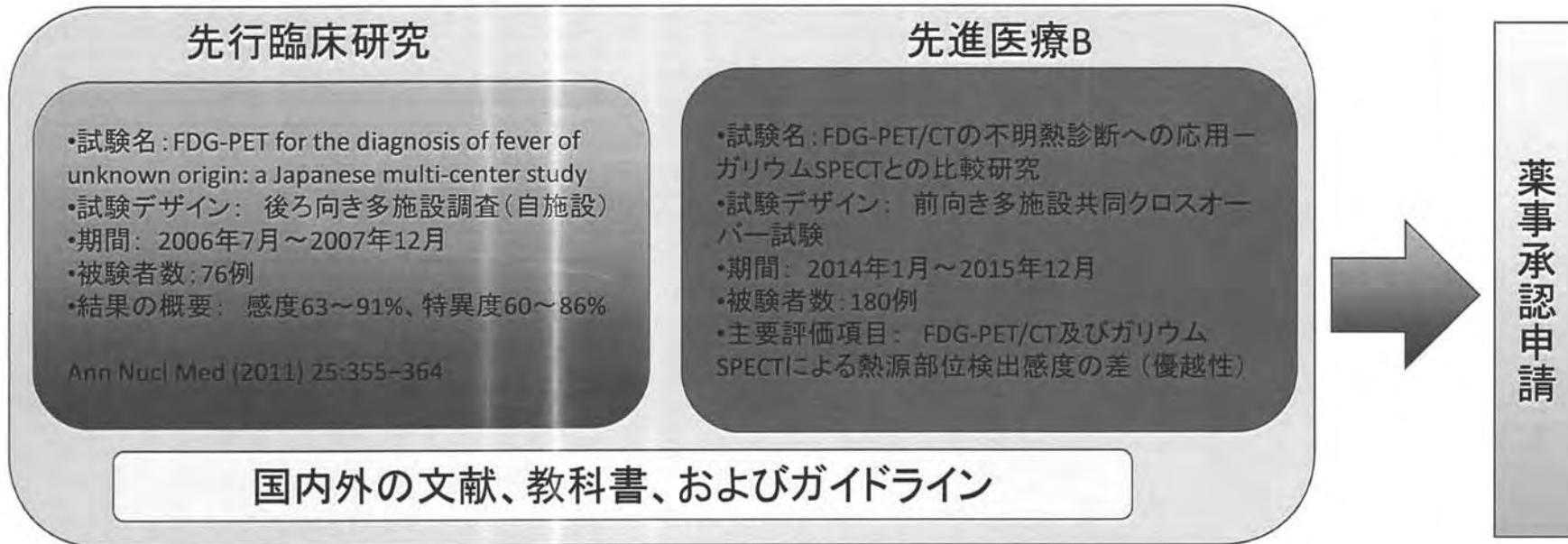
- ①: FDG合成装置 H100、F200、F300（住友重機械工業株式会社）
- ②: FDG合成装置 AMFG01（JFEテクノス株式会社）
- ③: FDG合成装置 TRACER1ab MX FDG（ジーイーヘルスケア・ジャパン株式会社）

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



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）

【別添1】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」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：不明熱

効能・効果：

CT等の画像診断を行ったにも関わらず診断のつかない不明熱の熱源診断

不明熱 (Fever of unknown origin, FUO) とは、1961年に Petersdorf & Beeson による古典的な定義では、「38.3度以上の発熱が何度か認められる状態が3週間を超えて続き、1週間以上の入院精査でも原因が不明のもの」と定義された。「3週間を超えて」と規定された理由は、急性ウイルス性疾患を除外するためである。発熱の基準とされた38.3℃は、元の定義で使われている米国の高熱基準である101°F（舌下温）を℃に単純換算した数字である。このいわゆる「古典的不明熱」の定義に対し、その後の医療技術の進歩等を勘案して、1991年に Durack & Street により、「38.3℃以上の発熱が3週間以上持続し、3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかないもの」とする改定案が提唱された。また、患者背景を考慮した下表のような新たな分類が提唱され、従来の「古典的な不明熱」に加え、新たに3タイプの不明熱、すなわち急性期疾患で入院中の患者や術後患者の不明熱、化学療法による好中球減少を背景に持つ患者の不明熱、HIV感染者の不明熱が追加された。

不明熱のタイプ	定義
古典的不明熱 (Classical FUO)	38.3℃ (101°F) 以上の発熱が3週間以上持続 3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかない
院内発症不明熱 (Nosocomial FUO)	入院時には感染症は存在しない 入院中に38.3℃ (101°F) 以上の発熱が3日間以上持続 潜伏感染も否定的 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性
好中球減少患者の不明熱 (Neutropenic FUO)	好中球数<500/ μ L 38.3℃ (101°F) 以上の発熱が3日間以上持続 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性
HIV感染者の不明熱 (HIV-associated FUO)	HIV感染患者 38.3℃以上の発熱が外来患者では4週間以上、入院患者では3日以上持続 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性

不明熱をきたす疾患として、悪性腫瘍、感染症、非感染性炎症性疾患が多いとされてきた。加えて、近年は人や物の移動が広範かつ高速になり、新興感染症や再興感染症を含む疾患の多様化がみられていることもあり、原因疾患の特定がより困難な状況になってきている。不明熱に対しては、いかに速やかに正確な診断を下せるかが治療の成否を分けるため、原因病巣を的確に特定できる診断法として、従来から存在する種々の血液検査に加え、鋭敏に全身をスクリーニングできる画像診断の重要度が高まってきてい

る。

不明熱の熱源探索に用いられる画像診断には既保険適応のガリウムシンチグラフィーが使われる。ガリウムシンチグラフィーの不明熱診断における診断精度に関しては、感度 67%、特異度 78%であったとする報告もあるが、多くの報告では感度は 30%以下である。さらに、ガリウムシンチグラフィーは、薬剤を注射後、72 時間後の撮影が標準で、結果が出るまでに時間がかかる。そのため、医療現場ではガリウムシンチグラフィーに代わる、より高精度で結果が早く出る画像診断法が望まれている。

FDG には癌組織のみならず炎症巣にも高い集積を示す特性があることを我々は以前報告した(1)。最近、FDG-PET/CT を炎症性疾患の診断や治療・評価に応用する試みが行われるようになってきており、FDG-PET/CT の不明熱診断における有用性が強く示唆されている。Dong らは、FDG-PET の不明熱診断における感度は 83% (95%信頼区間：73-90%)、特異度は 58% (95%信頼区間：49-67%) であり、さらに FDG-PET/CT を用いると感度 98% (95%信頼区間：94-99%)、特異度 86% (95%信頼区間：75-93%) に大幅に向上したと報告している(3)。

我々が行った多施設共同研究において有効解析対象 76 例で、FDG-PET/CT の感度 81%、特異度 75%という好成績を報告している(5)。

本試験では、上記の 4 つの不明熱の分類中の古典的不明熱および HIV 感染者の不明熱を対象とし、5 に述べる基準で患者選択を行う。古典的不明熱では舌下温を基準にしていることから、本試験では腋窩温として 38℃度以上の発熱を対象とし、現在の医療水準を考慮し 2 週間以上の発熱が継続し、一定の検査を施行しても診断が確定しない患者を対象とすることとした。適格基準や主要評価項目等については平成 25 年 6 月 3 日に行った医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談の対面助言（薬機審長発第 0708003 号 平成 25 年 7 月 3 日）と、その後の追加の事前面談（平成 25 年 7 月 29 日）にて合意を得ている。

【別添2】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」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

（医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談において適格基準は合意を得ている。）

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を本臨床試験の対象とする。

1. 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
（設定根拠：放射線被曝を伴うこと、および小児では熱性疾患のリスクが異なる点を考慮した。）
2. 同意取得前の14日間に38℃以上（腋窩体温）の発熱が週2回以上繰り返していた患者（設定根拠：米国の基準38.3℃は舌下温で設定されている。日本で一般的な腋窩温は舌下温よりも0.3～0.5℃低いとされているため、日本では腋窩温38℃以上と設定した。また、3週間以上という以前からの定義は急性ウイルス性感染症を除くための設定であった。前ページの定義から20年以上経て、高度化した日本の医療水準を考え、14日間で急性ウイルス感染は除外できると考え設定した。）
3. 発熱の出現後、同意取得前3週間以内に実施した髄液検査が正常、もしくは臨床症状として項部硬直及び意識障害のいずれも認めなかった患者
（設定根拠：原因疾患が髄膜炎など、緊急治療を要する患者が含まれないようにするため。）
4. 発熱の出現後、同意取得前3週間以内に胸腹部CT検査及び下記検査を行ったにもかかわらず、発熱の原因の診断がつかなかった患者。なお、発熱の原因が敗血症であっても、感染巣が不明の場合は発熱の原因の診断がつかないと判断する。
 - 血算検査（RBC、Hb、WBC、好中球数（桿状核球＋分節核球）、Plt）
 - 血沈検査
 - 生化学検査（T-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、血糖）
 - 血清学検査（CRP、TP、血清アルブミン、フェリチン、抗核抗体、RF）
 - 甲状腺機能検査（F-T3、F-T4、TSH）
 - ウイルス抗体価検査（HIV Ab、CMV-IgM、EB VCA IgM）
 - 尿一般検査（pH、比重、蛋白定性、糖定性、ケトン体、潜血反応、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿沈渣）
 - 血液培養検査 1セット
 - 心臓超音波検査
5. 文書による本人同意が得られている患者

【除外基準】

以下の基準のいずれかに抵触する患者は本臨床試験の対象としない。

1. 同意取得直前の1カ月以内に外科手術を受けた患者
（設定根拠：外科手術後に特有の感染症等のリスクがあるため。）
2. 妊婦及び授乳中の患者

3. コントロール不良の糖尿病患者

(設定根拠：血糖値が上昇すると、FDG の体内分布が変化し、同時に熱源部位への集積も低下し、正確な検査結果が得られないと考えられるため。)

4. 同意取得前 2 週間以内に好中球数が $< 500/\mu\text{L}$ であった患者

(設定根拠：好中球減少不明熱は本試験の対象外であるため。)

5. 同意取得前 3 週間以内に FDG-PET/CT またはガリウム SPECT 検査を受けた患者

(設定根拠：患者の被曝にたいする配慮から。)

6. 精神的または法律的な観点から自由意思による適切な同意が疑われる患者

【別添3】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」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

（医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談において合意を得ている。）

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

副次評価項目

いずれも中央判定結果に基づく下記項目

- FDG-PET/CT 検査により特定された画像陽性部位
- FDG-PET/CT 検査の感度、特異度、陽性的中率、正診率、貢献度
- ガリウム SPECT 検査により特定された画像陽性部位
- ガリウム SPECT 検査の感度、特異度、陽性的中率、正診率、貢献度

担当医判断に基づく下記項目（なお、最終診断を得るまでの経過観察は3カ月を目標、6カ月まで延長可）

- 最終診断に対する FDG-PET/CT 検査結果のクリニカルインパクト
- 最終診断に対するガリウム SPECT 検査結果のクリニカルインパクト

加えて、下記項目についても副次的に評価する。

- 検査担当医による熱源部位と中央画像判定委員会による画像陽性部位の一致性

②安全性

FDG-PET/CT 検査実施日（第1日）から第18日（ガリウム SPECT 撮像日の14日後）までに発現した有害事象を調査する。

【別添4】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」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：2014年1月～2015年12月

予定症例数：180例

既に実績のある症例数：81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 65歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	大動脈炎 症候群	(自) 2011年7月8日 (至) 2011年7月26日	治癒	6カ月に及ぶ37～38℃の発熱。CT検査で原因不明、血液培養陰性、頸動脈の圧痛あり、CRP2.0。6/29PETにて大動脈炎の診断。プレドニゾロン20mg投与にて寛解。
整理番号2 年齢 74歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	人工血管 感染	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	治癒	腹部大動脈瘤置換術から1年後に発熱。2007/5/10PETで熱源確定、抗生剤にて一旦改善したが熱が再発し、再手術となった。
整理番号3 年齢 78歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	化膿性脊 椎炎、 腸腰筋膿 瘍	(自) 2007年7月2日 (至) 2007年9月13日	治癒	肝癌、肝硬変、食道静脈瘤にて治療後発熱つづきCTにて原因不明。07/8/1PETの後MRIにて病巣確認し、抗生剤で治療を続け、改善した。

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 年齢 36歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	深部アス ペルギル ス症	(自) 2007年1月 23日 (至) 年 月 日	死亡	血友病、HIV感染、生体肝移植後、C型肝炎治療中に発熱し原因不明。07/1/31PETにて所見なし。血液・喀痰検査で確認、抗菌剤にて一旦改善。
整理番号2 年齢 42歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	AIDS 熱源は不 明	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	寛解	HIV感染、食道カンジダ、カリニ肺炎治療後。発熱、07/5/8PETでは腸炎が疑われたが、精査で否定、熱源は不明のまま対症療法で改善。
整理番号3 年齢 45歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	関節炎 大腿骨頭 壊死	(自) 2007年5月 8日 (至) 年 月 日	不変	先天性赤芽球癆にてステロイド、免疫抑制剤使用中。07/5/28PETにて臀部軟組織炎疑い、しかし臨床的には関節炎と考えられた。

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：

有効性の検討はマクネマー検定統計量によって行われるため、本試験では、Schork と Williams による正確な方法に基づいて例数設計を行った。

<算出式>

$$\text{Power} = \sum_{x=r}^M \sum_{y=0}^I \frac{M!}{(M-x)!y!(x-y)!} (1-D)^{M-x} (D+\delta)^y (D-\delta)^{x-y} \quad \dots (9.3.1)$$

ただし、

$$D = \text{Pr}(B) + \text{Pr}(C)$$

$$\delta = \text{Pr}(B) - \text{Pr}(C)$$

とする。また、

M : 最終診断で局所性炎症ありと診断された症例のうち、どちらかの検査で TP または FN と判断された症例数

R : $(1/2)^r \leq \alpha$ をみたす最小の整数

I : $\sum_{j=0}^{I,R} \binom{x}{j} \left(\frac{1}{2}\right)^x \leq \alpha$ をみたす最大の整数

M が有病数であることから、(9.3.1) 式より M について逆推定し、必要な症例数 N は計算式 $N=M/P$ (P は有病割合) により計算できる。先行研究結果より、ガリウム SPECT 検査の感度は高くても 70% 程度であることが予想される。また、FDG-PET/CT 検査の感度は、Kubota ら、Dong ら、Meller らによる先行研究を参考に、先行研究と同程度以上確保されるとすると 85~95% 程度と予測される。有病割合 (全対象者の中で局所熱源ありと最終診断される割合) については、Kubota ら、Bleeker-Rovers ら、Keidar ら、Pedersen らの先行研究より 40~70% と予想されるが、本研究の選択基準及び除外基準を考慮すれば、最も低い 40% と想定するのが妥当と判断した。さらに設定が必要となる 2 つの検査の不一致率 D については、先行研究での目安が得られないため、両検査が完全に独立であると想定したときの期待不一致割合

$$E(D) = SE1(SE2) + SE2(1-SE1)$$

(ただし、SE1 : ガリウム SPECT 検査の感度、SE2 : FDG-PET/CT 検査の感度)

を用いると、FDG-PET/CT 検査の感度がそれぞれ 85%、90%、95% の場合に必要となる例数は次の通り算出される。

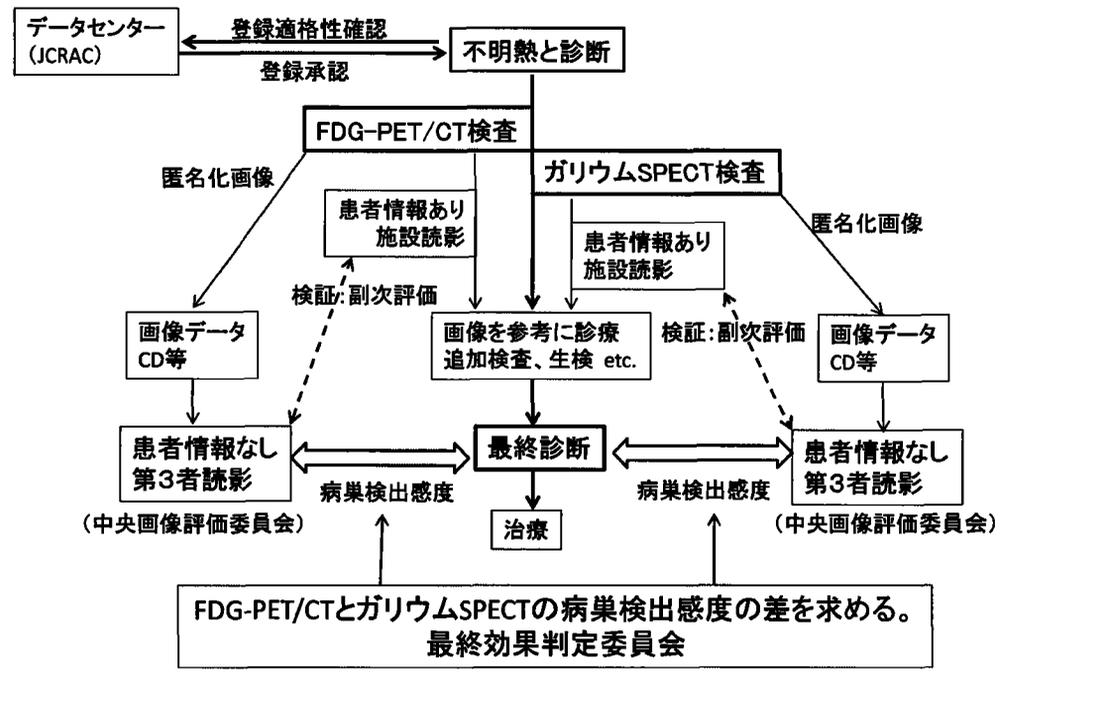
PET-CT 感度	D	N
0.85	0.36	377
0.9	0.34	203
0.95	0.32	117

FDG-PET/CT 検査の感度を 90%、ガリウム SPECT 検査の感度を 70%、有病割合を 40%、期待不一致割合を、両検査が完全に独立であるという設定が現実的ではないことから、独立と仮定した場合よりも少し低い 30% とした場合、有意水準 0.05 で 152 例の集積があれば検出力 80% を確保できる。そこで、本試験では、最終診断の得られる患者の割合を 90% と仮定し、更に脱落例も考慮の上、目標登録例数を 180 例と設定した。最終解析に 150 例が用いられた場合、FDG-PET/CT 検査の感度が 0.85 程度しか達成されなかった場合においても、ガリウム SPECT 検査の感度が 0.6 以下であれば D の値にかかわらず検出力 75% 以上が確保される。

【別添5】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

不明熱患者を対象として、熱源部位探索のためFDG-PET/CT検査（評価対象の検査）及びガリウムSPECT検査（対照となる既承認の検査）の両検査を実施する。撮影されたそれぞれの検査画像は、中央判定方式により読影評価される。この中央判定による読影結果及び担当医による最終診断結果を用いて、最終効果判定委員会がFDG-PET/CT検査及びガリウムSPECT検査それぞれの診断精度を判定する。



先進医療会議における利益相反の対応について

先進医療会議（以下「本会議」という。）及び先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）における議事の取りまとめ及び特定医療技術の検討については、「先進医療会議」開催要綱（以下「開催要綱」という。）に示されているところであるが、具体的な取り扱いについては旧先進医療専門家会議等を参考として、下記 1. 及び 2. の通りとしてはどうか。

「先進医療会議」開催要綱

5 議事の取りまとめ

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 8 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。

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。

1. 構成員、技術委員及有識者の検討不参加の基準について

- (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の場合、「当該技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）」には加わらない。
- (2) 申告対象期間^{*1}中、500万円を超える額の寄附金・契約金等を受領していた年度がある場合、「当該技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）」には加わらない。
- (3) 申告対象期間中、500万円以下の額の寄附金・契約金等を受領していた場合、「当該技術に関する検討」において意見を述べることができるが、「議事の取りまとめ」には加わらない。

- (4) (3) の場合であっても、申告対象期間中のいずれの年度も受取額が 50 万円以下の場合は、「議事の取りまとめ」に加わることができる。

※1 本会議開催日の属する年度を含む過去3年度

2. 事前評価について

本会議及び部会においては、構成員、技術委員又は有識者が事前評価を実施し、その結果を踏まえて検討がなされているところであるが、事前評価も重要なプロセスの一つであることから、利益相反状態にある場合の事前評価の取り扱いについては、1. の「議事の取りまとめ」と同様とする。

寄付金・契約金等の 年度当たり受領額等	会議前 2.	会議中 1.	
	事前評価	当該技術に関する 検討への参加	議事の取りま とめへの参加
(1) 自らが所属する 保険医療機関からの届出 に係る医療技術の場合	×	× ※2	×
(2) 申告対象期間中に 年度当たり <u>500 万円を超える</u> 年度がある場合	×	× ※2	×
(3) 申告対象期間中の いずれの年度も <u>500 万円以下</u> である場合	×	○	×
(4) 申告対象期間中の いずれの年度も 50 万円以下の場合	○	○	○

※2 座長が必要と認めた場合は当該技術の検討の参加が可能とする。開催要綱の6(2)の規定による。

3. 上記1. 及び2. の具体的な取り扱いについては、「先進医療会議」運営細則（先-1-2）に定める。

「先進医療会議」運営細則

(通則)

第1条 先進医療会議（以下「本会議」という。）及び先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）の議事運営に関し必要な事項は、先進医療会議開催要綱（以下「開催要綱」という。）に定めるもののほか、この細則の定めるところによる。

(適用対象構成員等)

第2条 構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）に適用する。

(定義)

第3条 この細則において「寄附金・契約金等」とは、コンサルタント料・指導料、特許権・特許権使用料・商標権による報酬、講演・原稿執筆その他これに類する行為による報酬及び構成員等が実質的に用途を決定し得る寄附金・研究契約金（実際に割り当てられた額をいい、教育研究の奨励を目的として大学等に寄附されるいわゆる奨学寄附金を含む。）等や、保有している当該企業の株式の株式価値（申告時点）をいう。ただし、構成員等本人宛であっても、学部長あるいは施設長等の立場で学部や施設などの組織に対する寄附金・契約金等を受け取っていることが明らかなものは除くものとする。

2 前項に規定するもののほか、この細則において使用する用語は、開催要綱において使用する用語の例による。

(検討不参加の基準)

第4条 構成員等は、本人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の場合は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

2 構成員等本人又はその家族（配偶者及び一親等の者（両親及び子ども）であって、構成員等本人と生計を一にする者をいう。以下同じ。）が、第6条第1項に規定する申告対象期間（以下単に「申告対象期間」という。）において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取（又は割当て。以下同じ。）の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中に年度当たり500万円を超える年度がある場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

3 構成員等本人又はその家族が、申告対象期間において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中のいずれの年度も500万円以下である場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討に加わることができるが、議事の取りまとめ及び事前評価には加わらない。

- 4 前項の規定にかかわらず、寄付金・契約金等が、申告対象期間中のいずれの年度も50万円以下の場合、議事の取りまとめ及び事前評価にも加わることができる。
- 5 前4項のほか、当該医療技術の評価の公平性に疑念を生じさせると考える構成員等は、座長にその旨を申し出るものとし、当該申出があったときは、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価に加わらない。
- 6 前5項のほか、当該医療技術の評価の公平性に著しい疑念を生じさせる可能性があるとして座長が認めた場合にあっては、当該構成員等の検討への参加について、座長が会議にかかって、第1項から第4項までの規定に準じて取り扱うこととする。

（部会の審査対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例）

第5条 部会の審査対象となる医療技術について検討する場合には、当該医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者の競合企業（部会において申告対象となった競合品目を開発中又は製造販売中の企業に限る。）についても、前条の規定を適用する。

（申告対象期間）

第6条 申告対象期間は、原則として、検討が行われる会議の開催日の属する年度を含む過去3年度とする。

- 2 構成員等は、会議の開催の都度、その寄附金・契約金等について、申告対象期間において最も受取額の多い年度につき、自己申告するものとする。

（報告）

第7条 第4条の規定に基づく構成員等の参加の可否については、会議において、事務局より報告するものとする。

附 則

この細則は、平成25年7月19日から施行する。

先 - 1
2 5 . 9 . 6

第5回先進医療技術審査部会 平成 25 年3月 26 日	資料4 (改)
---------------------------------	------------

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（案）

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は、平成24年7月31日付「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」に示されているところであるが、具体的な運用については下記1.～6.の通りとしてはどうか。

「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日付医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号）

11 未承認若しくは適応外の医薬品又は医療機器を用いる医療技術に係る留意事項

関係する法令又は指針の遵守の下で行われた当該施設において数例以上の臨床使用実績があること及びその1症例ごとに十分な検討がなされていることが必要である。

申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。

1. 申請医療機関の要件

申請医療機関が早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院（以下「早期・探索的臨床試験拠点等」という。）に該当する医療機関であって、当該医療機関において整備する臨床研究の支援部門が、試験実施計画書等の作成及び試験の実施等に携わっている場合には、数例以上の臨床使用実績がない場合であっても、申請は可能であることとする。

早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院（一覧）

【早期・探索的臨床試験拠点整備事業】

- ・ 国立がん研究センター
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 国立循環器病研究センター
- ・ 東京大学医学部附属病院
- ・ 慶應義塾大学病院

【臨床研究中核病院整備事業】

- ・ 北海道大学病院
- ・ 千葉大学医学部附属病院
- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 群馬大学医学部附属病院
- ・ 国立成育医療研究センター
- ・ 国立病院機構 名古屋医療センター
- ・ 岡山大学病院

（平成25年5月13日現在）

第5回先進医療技術審査部会	資料4 (改)
平成 25 年3月 26 日	

2. **協力医療機関の要件**

協力医療機関は、早期・探索的臨床試験拠点等であることとする。

3. **数例の臨床使用実績の効率化の可否の評価**

先進医療技術審査部会において技術的妥当性の評価を行う際に、数例の臨床使用実績の効率化の可否について評価を行う。この場合、当該技術の安全性、有効性、先行研究の内容、申請医療機関等の実施体制等を勘案する。

4. **先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数等**

3. で数例の臨床使用実績の効率化が可とされた場合は、先進医療として数例の実施を行った後に、先進医療の継続の可否を評価する。そのため、先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数および評価項目を先進医療技術審査部会において定める。

5. **先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数に達した際の報告**

申請医療機関は、先進医療において4. で定めた症例数まで実施し、その結果について独立データモニタリング委員会※等で審議した後、先進医療技術審査部会へ報告する。

6. **報告結果を踏まえた先進医療継続の可否の評価**

- ① 先進医療技術審査部会において、4. で定めた評価項目と5. の報告に基づいて、先進医療の継続の可否を評価し、結果を先進医療会議に報告する。
- ② 先進医療として継続することが可とされた場合は、早期・探索的臨床試験拠点等以外に協力医療機関の範囲を拡大することを可能とする。

※ 独立データモニタリング委員会

(医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドライン (ICH E6 GCP 日本語訳) より抜粋)

1.25 独立データモニタリング委員会 (IDMC) Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (効果・安全性モニタリング委員会、モニタリング委員会、データモニタリング委員会)

治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適当な間隔で評価し、治験依頼者に治験の継続、変更、又は中止を提言することを目的として、治験依頼者が設置することができる独立したデータモニタリング委員会。