

先進医療合同会議からの指摘事項 1

先進医療技術名：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の  
診断能に関する多施設前向き研究

平成31年1月16日

所属・氏名：研究代表医師 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 斎藤豊  
研究事務局 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 高丸博之

1. 当該技術の臨床的有用性の評価について

当該技術は、胆管や大腸ポリープ、バレット食道など、生検が比較的困難な領域で、生検の代替手段としての活用が検討されていると承知しています。申請者のご説明では、胃がん領域では正常粘膜を正常とリアルタイムに判断する能力に、主に期待しているようですが、胃粘膜の生検箇所をなるべく減らしたい状況というのが、出血傾向のある対象者を除いて、実臨床であまり想定されません。また通常の白色光非拡大内視鏡検査で疑わしい病変があった場合に、迅速に実施出来る通常の生検に代えて、ある程度時間を要するフルオレセインの静脈内投与をして本法を適応するといった使い方が一般化するとも考えにくく、そのような形での実用化の実現性にやや疑問があります。むしろ、pCLE の性能根拠になっている Bok らの論文のように、内視鏡的粘膜切除術を行う際に、その切除範囲を決定するといった使用法の方が、実用化もより想定され得るように思われます。

本来の臨床上的での使用目的を踏まえて、今回申請された臨床試験の目的や位置づけを明確にしてください。

【回答】

ご評価、コメントを頂きありがとうございます。

当試験の論点について、より明確になったと考えております。その上でご指摘頂きました点につきまして回答させて頂きたく存じます。

○ 臨床試験の目的について

今回申請しました臨床試験は、ロードマップにも示しているように、フルオレセイン静脈投与の消化管検査に対する薬機法上の適応拡大を目指すものです。

pCLE に必要な機器はすでに2014年に薬機法上の認証を受けております(認証番号:27B1X00135000001 および認証番号:226ABBZI00063000)。また、pCLE の診療報酬上の取り扱いについては、現行では胃・十二指腸ファイバースコピーとして包括的

に実施されることになっており（D308、1,140点）、既に保険診療内での実施が可能との扱いになっております。この点については今般の届出にあたり研究開発振興課の担当官のご指導も頂いているところです。

本試験においてpCLE法全体の診断能および有用性を明らかにしていくことは重要であると考えておりますが、今回の主たる評価対象はあくまでフルオレセインです（プロトコール「2.3.1.本研究の試験検査」）。この有用な技術を広く多くの患者さんに応用するためには、フルオレセイン静脈投与に関する薬機法上の適応拡大が最も肝要であると考えております。

#### ○ 胃粘膜の生検癒痕について

日本消化器内視鏡学会による「胃癌に対するESD/EMRガイドライン」には早期胃癌に対する範囲診断について「一部の分化型癌と、未分化型早期胃癌の範囲診断は、内視鏡観察のみでは困難なことがあり病変周囲から生検し、病理診断を参照することが望ましい」<sup>1</sup>と記載されております。

早期胃癌の多くは内視鏡的摘除の適応となり、そのためには上記のように生検によって範囲を確定しなければならない難しい病変もしばしば見られます。

このとき、多数の生検癒痕があると、引き続く内視鏡診断・治療に支障をきたす場合があります。

というのも、生検後には再生上皮が生じることによる粘膜性状の変化や、病変の形状変化、または再検査が必要となった場合、生検癒痕が多数あると生検部位の対応が認識困難になり、正確な診断に支障をきたす場合があります。このため、早期胃癌の内視鏡診断においては、出血傾向のある患者だけではなく、出血傾向が無い患者に対しても、不要な生検は減らすべきと考えます。不要な生検は侵襲の程度は低いとはいえ、患者に対して正しい診断を付けることを妨げる要因となり、内視鏡診断を伴う診療上は軽視できるものでは決してありません。これが（患者の出血傾向の有無にかかわらず）「胃粘膜の生検箇所をなるべく減らしたい状況」に当たります。

#### ○ 実臨床上当該技術が使用される状況について

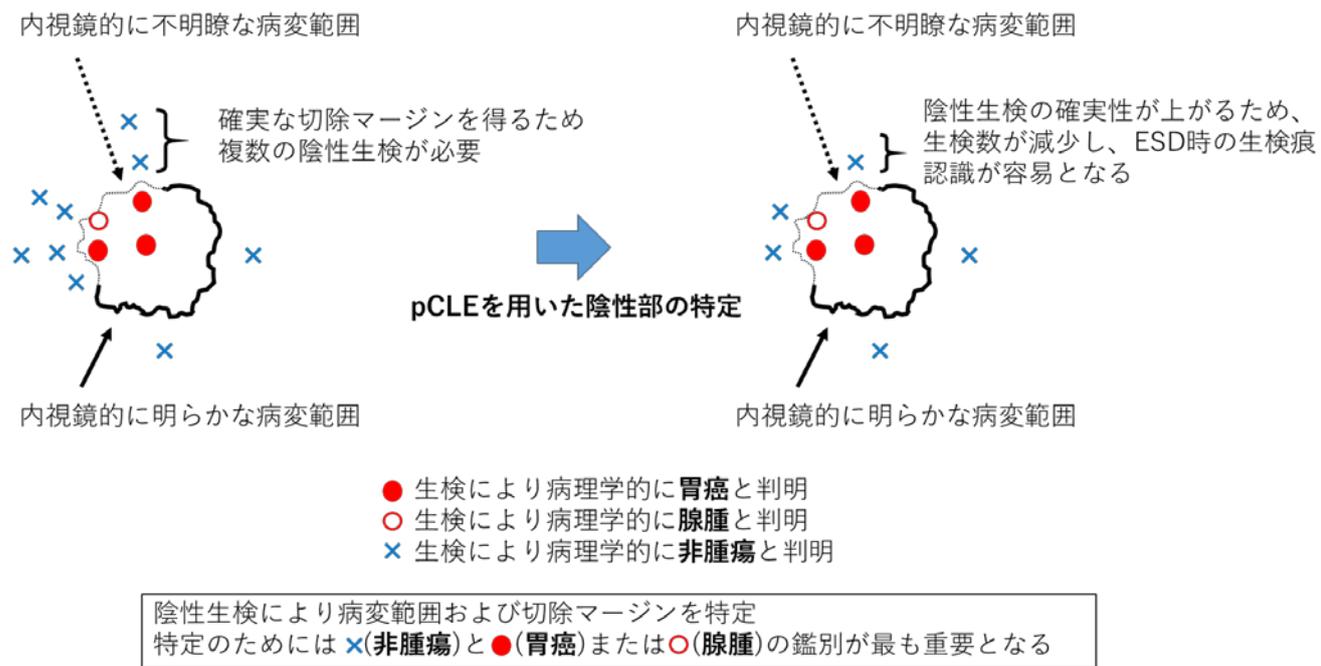
その上で当該技術を臨床応用する状況を想定しますと、ご指摘の通り内視鏡的粘膜切除術（ESD）を行う際に、その切除範囲を決定するといった使用法が最も想定される使用方法と考えられます。

切除範囲は術前に決定する必要があります。というのも切除範囲、腫瘍径によって治療方針が変わるためです。

現在の胃癌治療ガイドライン<sup>2</sup>では腫瘍径3cm以下の潰瘍陽性の分化型cT1a早期胃癌は絶対適応、腫瘍径2cm以下の潰瘍陰性の未分化型cT1a早期胃癌は適応拡

大病変として ESD を考慮し、3cm 以上の潰瘍陽性の分化型 cT1a 早期胃癌及び 2cm 以上の未分化型 cT1a 早期胃癌は相対適応病変として外科的胃切除が考慮されます。

これまではこの切除範囲決定のために、生検を用いていました。生検病理にて腫瘍（後述のとおり、胃癌及び腺腫）と診断された部分は腫瘍の範疇であり、生検病理にて非腫瘍と診断された部分は腫瘍の外であることが明らかになります（図 1）。



(図 1)

図 1 では●を胃癌、○を腺腫、×を非腫瘍としております。この場合範囲診断のためには、「非腫瘍」であるか、「胃癌または腺腫」であるかの鑑別が重要であり、ESD を行う場合には腺腫部分も含めて切除するため胃癌と腺腫の鑑別は不要です。

よって、該当技術の切除範囲を確実とするという臨床応用上の目的のためのカットオフは「非腫瘍」vs「胃癌または腺腫」、とし、特異度が最も重要と考え本試験のようなデザインとしておりました。

	病理学的腫瘍 (胃癌, 腺腫)	病理学的非腫瘍 (正常粘膜, 炎症)
pCLE 陽性	a (真陽性)	c (偽陽性)
pCLE 陰性	b (偽陰性)	d (真陰性)
	病理学的腫瘍	病理学的非腫瘍

特異度 =  $d / (c+d)$  (=真陰性/病理学的非腫瘍)

○ 本臨床試験の位置づけ

以上を考慮しまして、本臨床試験の位置づけとしては、pCLE によって早期胃癌の範囲診断を行えることを評価し、早期胃癌に対する有用性が示された場合には、フルオレセイン静脈投与の適応拡大を目指すという位置づけになるかと考えております。

## 2. 試験デザインについて

照会事項1を踏まえて、申請された試験デザインでは、実際の臨床上で使用目的に即した本技術の評価、結論が十分に行われな可能性がります。

そこで、Bokらの論文を参考にして、内視鏡的粘膜切除術を行う際に、本技術を用いて切除範囲を適切に決定するといった使用法での性能評価が可能となるように、少なくとも特異度と感度（悪性病変を悪性病変と判定できること）の両方が検討できるデザインを採用してください。

以上を踏まえ、試験終了時に保険診療あるいは薬事申請に資する結論が得られると期待される試験となるよう、ロードマップの見直しを含めて試験デザインを再検討してください。

### 【回答】

ご評価、コメントを頂きありがとうございます。試験デザインについて現時点での問題点が明らかになったと考えております。ご指摘頂きました点につきまして回答させて頂きたく存じます。

#### ○ 今回申請した臨床試験におけるデザインの見直し

ご指摘いただきましたとおり、Bokらの論文<sup>3</sup>では感度・特異度について統計学的側面が一見クリアに提示されております。しかしながら、日本の臨床現場におきましては（あるいは欧米においても）Bokらの論文に示された試験デザインを再現することは困難であり、工夫が必要と考えております。また、生検とpCLEの感度・特異度を相互に比較するにあたり、その比較が妥当なものであるか否かを判断するための情報が不足しています。

まず前者についてですが、Bokらの論文におけるESDの適応は low and high grade dysplasia としており、本邦における腺腫を含んでいます。

本邦における胃癌治療ガイドライン<sup>2</sup>や胃癌に対するESD/EMRガイドライン<sup>1</sup>では内視鏡治療（ESD）の適応を早期胃癌としております。これは欧米でも同様であり、ESG（ヨーロッパ内視鏡学会）ガイドラインでも、ASGE（米国内視鏡学会）のガイドラインでも粘膜内癌および粘膜下層浸潤癌をEMRやESDの適応としております。すなわち、本邦の治療方針に照らして（あるいは欧米における主流の治療方針に照らしても）、Bokらの論文のデザインと同一のデザインによる臨床研究を行うことは、患者に対して過剰な侵襲を与えることとなり非倫理的な診療に当たると考えます。

後者については、生検とpCLEの診断能が比較されていますが、生検とpCLEが同一部位であったのか否かをどのように特定したのかについて、論文中には一切述べ

られていません。さらに、生検の診断能を評価するためには限られた数の生検箇所  
の判定結果を gold standard である ESD と比較することになりますが、pCLE の診  
断能を評価する際には判定箇所を複数箇所選択することも可能です。このような問  
題を回避するためには、比較しようとしている部位を可能な限り揃えた評価が必要  
になりますが、Bok らの論文ではそのような情報が一切提示されていません。

また Bok らの論文において生検の感度が低い理由としては、ESD を行って癌だっ  
た症例のうち、術前生検 dysplasia が 4 例、術前生検非腫瘍が 4 例であったため  
です。しかしながら本邦では ESD を行った病変は必ず術前生検結果で癌であることを  
確認しますので、ESD を gold standard とした場合の生検の感度は必ず 100% とな  
らざるを得ません。

よって、本邦において Bok らの論文のデザインと同等のデザインの研究を再現す  
ることは、実臨床上也、病理の評価基準としても、困難であると考えております。  
しかしながら Bok らの論文では pCLE は生検を完全には代替しないが、生検個数を  
減らす事に意義があると結論づけており、この点をより適切なデザインの研究で確  
認すべきと考え、本研究を計画しております。

なお、Bok らも述べているように、pCLE を複数箇所検査することにより病理組織  
と pCLE 画像の一対一対応が不明瞭となりやすく、pCLE 画像と病理組織に乖離が見  
られる恐れがあります。生検を gold standard とすることで、完全に無くすること  
はできないまでも、可能な限りこの乖離を少なくすることが出来ると考えておりま  
す。

更に、診断法の評価は統計学的には非常にシンプルであり、完璧な gold standard  
を用意し、評価しようとしている診断法との対応を調べるだけです。しかし、生検  
が完璧な gold standard でないところのご指摘は論理的には正しいと考えますが、現実  
に患者を対象としてこれを評価しようとした場合に完璧な gold standard を取れ  
ることはまれです（患者に対する非倫理的侵襲を回避しつつ完璧な gold standard  
を得る方法を具体的に見いだすことが出来ません）。

以上をまとめますと、完璧では無いとは言え生検を gold standard とした本研究  
の方針は、日常臨床を逸脱することなく、すなわち患者に対する非倫理的な侵襲を  
回避しつつ、臨床試験を遂行するための、現実的に選択しうるベストなデザインで  
あると愚考しております。もしも当方が見落としている他の倫理的な選択肢があり  
ましたらご教示頂けますと幸いです。

○ 特異度と感度を評価できるデザインとすることについて

本臨床試験においては前述のように範囲診断を正確にするために特異度が最も重要と考えてはいますが、ご指摘の通り診断能の総合的な検討にあたり、感度についての評価も重要と考えられます。よって、前回参考値としていました感度について secondary endpoint とし、プロトコールにおける統計学的な記載も修正しました。なお前述のようにこの場合の感度は前述の表の記号を用いますと「感度= $a/(a+b)$  (=真陽性/病理学的腫瘍 [胃癌+腺腫])」と考えております。

以上

参考文献

1. 小野 裕之, 八尾 建史, 藤城 光弘, et al. 胃癌に対する ESD/EMR ガイドライン. Gastroenterological Endoscopy 2014;56:310-323.
2. 日本胃癌学会 編. 胃癌治療ガイドライン 医師用 (第5版). 2018.
3. Bok GH, Jeon SR, Cho JY, et al. The accuracy of probe-based confocal endomicroscopy versus conventional endoscopic biopsies for the diagnosis of superficial gastric neoplasia (with videos). Gastrointest Endosc 2013;77:899-908.

## 先進医療合同会議からの指摘事項 2

先進医療技術名：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の  
診断能に関する多施設前向き研究

平成 31 年 2 月 13 日

所属・氏名： 研究代表医師 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 齋藤豊  
研究事務局 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 高丸博之

### 1. フルオレセインの薬事適応拡大について

今回の試験の目的はフルオレセイン静脈投与の消化管病変に対する薬機法上の適応についてとのことですが、フルオレセインの添付文書を見ると「効能・効果についてブドウ膜・網膜。視神経等の疾患の診断」となっていて、薬物動態として血中濃度の外国人データがでているだけで、診断能については記載がないので、効能効果の追加に診断能力についての資料作成が必要なのかわかりませんが、先進医療として実施するのであれば、実臨床に有用なデータの作成をしていただきたいと思います。

#### 【回答】

貴重なご意見を頂きありがとうございます。

フルオレセイン静脈投与が消化管病変に対して実臨床上有用な状況としましては、共焦点レーザー顕微内視鏡（probe based confocal laser endomicroscopy; pCLE）を用いた際に血中に静脈投与されましたフルオレセインの造影効果により、pCLEによる明瞭な消化管上皮腺管構造を撮像できることにあると考えられます。

すなわちフルオレセインの実臨床上有用なデータとはpCLEにおける撮像診断能であると認識しております。

すでにパイロットスタディーにおいて、明瞭な消化管上皮腺管構造を撮像できることに加え安全性についても問題がないという結果が得られております。

また、pCLEはMauna Kea technology社により光学的生検（optical biopsy）をコンセプトとして開発し、すでに製造販売承認を得た医療機器です。よって、本試験はpCLEが生検と同様な診断能を得られるかどうかについて注目しております。

以上より、フルオレセインを用いた場合の癌および腺腫における診断能を検討する臨床研究を先進医療制度下で実施し、臨床上有用であることを示すことにより、先進的な技術を広く国民に享受する可能性を示すことが、実臨床に有用なデータを示すことになると考えております。

## 2. 試験デザインについて

ESD をする病変には必ずがんが含まれているのは当然だと思いますが、ESD は当然病変と診断をしている部位から離れた場所を切除線とするのでしょうから、pCLE で病変がないと思われた場所あるいは切除マージンを調べれば（病変があるにもかかわらず、病変が見つからなかったという本来の意味の）1-感度が検出できるのではないかというのが、デザインの再検討を提案した理由です。

申請者が提出してきているデザインでは生検を指標としているのですが、生検された部位が白色非拡大内視鏡検査、NBI 検査、さらに pCLE によって拡大観察している部位と一致しているのかわかりませんし（観察部位を確実に生検している保証はしにくいのではないかと思います）、実臨床でも疑わしい病変については時間をおいて再度観察したり生検していると思いますので、生検をゴールドスタンダードにするのであれば、単回の生検で結論付けられるのかは憂慮します。

その点では ESD では確実に病変の病理結果を検出できるのではと思っています。生検をゴールドスタンダードにすること自体が問題だと思っていたので、指摘してきませんでしたが、今回の評価指標は Bok らの論文で示されていますが、感度が 75%という生検と、白色光非拡大内視鏡検査と、疑わしい病変部位を強拡大した NBI 検査と、さらにそれを顕微鏡レベルに拡大した pCLE と比較すること自体の是非も気になります。遠景である白色非拡大内視鏡検査で異常がない部位を NBI 検査で隈なく観察はしないでしょうし、さらに pCLE で観察することはないはずで、スクリーニング検査と精密検査を同一レベルで比較すること自体に違和感も残っています。pCLE と本来比較すべきなのは生検ではないかと思います。

この技術そのものは生検をせずに非侵襲的に生検を多数するのと同じ効果が得られると思いますし、ESD する前に実施することで切除範囲の最適化が得られると期待はするのですが、それを示す試験計画にされる予定がないのは大変残念です。

指摘事項 1 へのご回答で、使用すべき場面が ESD での切除範囲の決定と認めておられるので、やはり切除範囲の決定において本介入法の評価をすべきで、その際には説明通り、当然、感度と特異度の両方を含めた切除範囲の決定が必要となることから、ESD 適応となる患者対象に、適切な切除範囲の決定及び手技が可能かどうかを評価するののも一案ではないかと思います。

以上を踏まえ、試験デザインの修正について再度ご検討ください。

### 【回答】

貴重なご評価・ご意見を頂きありがとうございます。

ご意見に対し回答するにあたり、本試験の重要なポイントについてご理解いただくため、プロトコールのシェーマと病変の図・写真を用いてあらためて説明いたします。

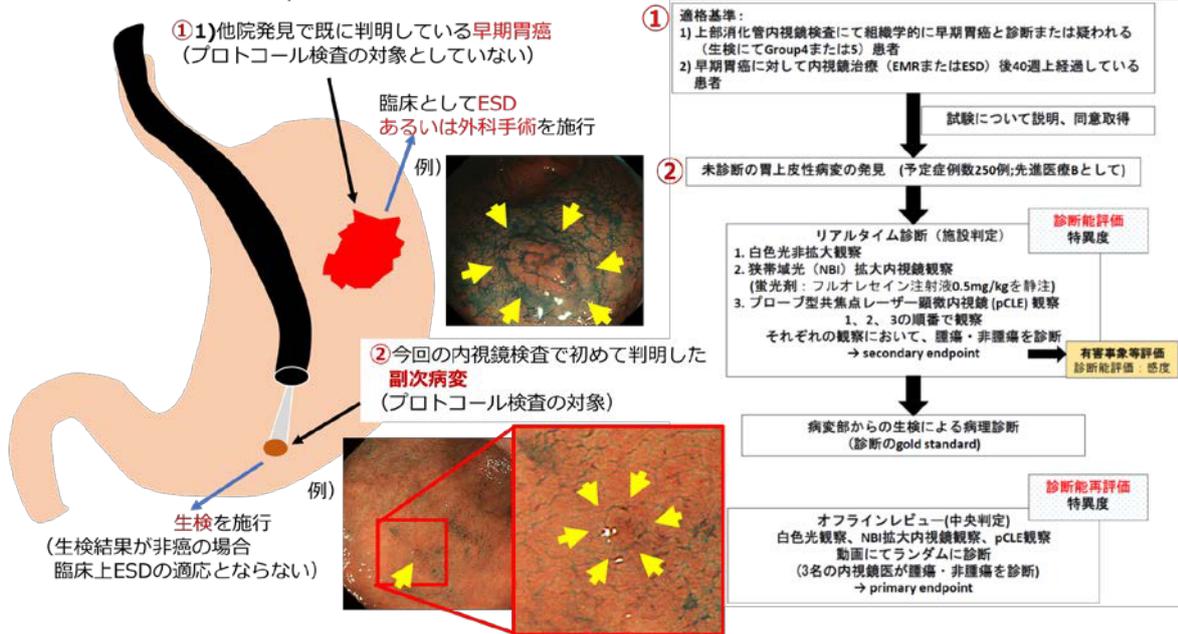
本試験の対象は、図 1（他院で判明した早期胃癌の紹介患者）と図 2（早期胃癌 ESD 後のサーベイランスを受ける患者）に示した 2 パターンあり、一次登録後に内視鏡検査が行われ、内視鏡検査中に未診断の胃上皮性病変（各図の②の病変）が発見された患者を二次登録することとしています。

②に対しては、プロトコル検査日に ESD を実施することなく、生検で癌陰性であることを確認し、数か月後に再度内視鏡検査を行い非癌であることを確認するのが日常診療であり、この病変に対して ESD を実施することはリスク・ベネフィットの観点からも妥当ではありません。

ESD での評価が必要というご指摘と受止めておりますが、ESD を行う必要のない病変に対して ESD を実施することは本邦だけでなく欧米の診療ガイドラインに照らしても不適切な医療行為で有り倫理的に許容出来ないと考えております。

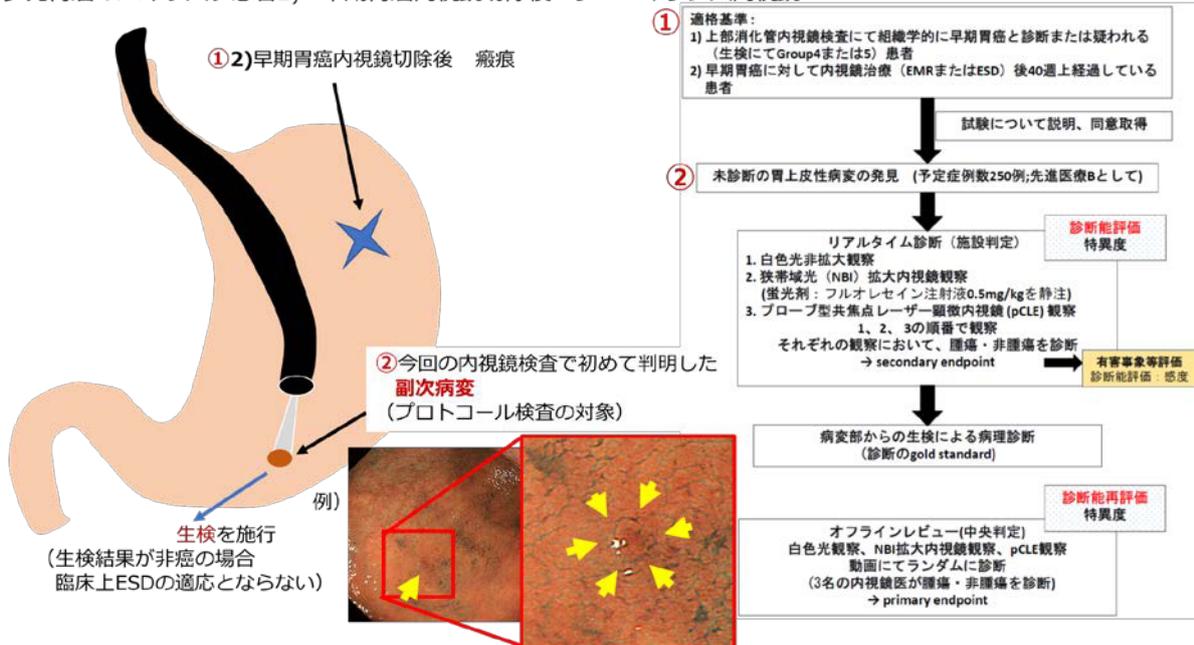
(図 1 適格基準 1) のシエーマ)

多発胃癌のハイリスク患者1) 他院からの紹介患者 初診時内視鏡検査



(図 2 適格基準 2) のシエーマ)

多発胃癌のハイリスク患者2) 早期胃癌内視鏡切除後 サーベイランス内視鏡



以下、ご指摘いただいたポイントごとに回答いたします。

■ 「ESD をする病変には必ずがんが含まれているのは当然だと思いますが、」について  
後に触れられます Bok らの論文では ESD を施行されました 54 病変のうち 3 病変 5.6% が非腫瘍病変でありました。本邦では当院の 2016 年の成績を例にしますと ESD 施行例 394 病変のうち 2 病変 0.51% が非腫瘍病変でありました。これは本邦における術前内視鏡検査における生検での診断能が優れていることを示していると考えております。

■ 「ESD は当然病変と診断をしている部位から離れた場所を切除線とするのでしょ  
うから、pCLE で病変がないと思われた場所あるいは切除マージンを調べれば（病変が  
あるにもかかわらず、病変が見つからなかったという本来の意味の）1-感度が検出  
できるのではないかというのが、デザインの再検討を提案した理由です。」

胃癌取り扱い規約、胃癌散治療ガイドラインおよび ESD/EMR ガイドラインのいずれに  
も切除マージンの距離は規定されておりませんが、一般に 1cm 程度の切除マージン  
を確保するかと思います。そのため、理論上は「1-感度」の検討が可能です。しかしな  
がら、以下に示す 2 つの問題があり、実際にご指摘のような検討を行うことは現実には  
困難と考えます。

まず、状況を整理するために場合分けを提示します。

部位	pCLE の診断	生検	ESD 後の病理診断	備考
①	+	+	+	
②	-	+	+	
③	+	- (マージン)	+	極めてまれ
④	-	- (マージン)	+	極めてまれ
⑤	+	+	-	極めてまれ
⑥	-	+	-	極めてまれ
⑦	+	- (マージン)	-	
⑧	-	- (マージン)	-	

ESD 後の病理診断をゴールドスタンダードにし、pCLE の「感度」、「1-感度」を評価す  
ると各々、

$$\text{感度} = (\text{①} + \text{③}) / (\text{①} + \text{②} + \text{③} + \text{④})$$

$$\text{1-感度} = (\text{②} + \text{④}) / (\text{①} + \text{②} + \text{③} + \text{④})$$

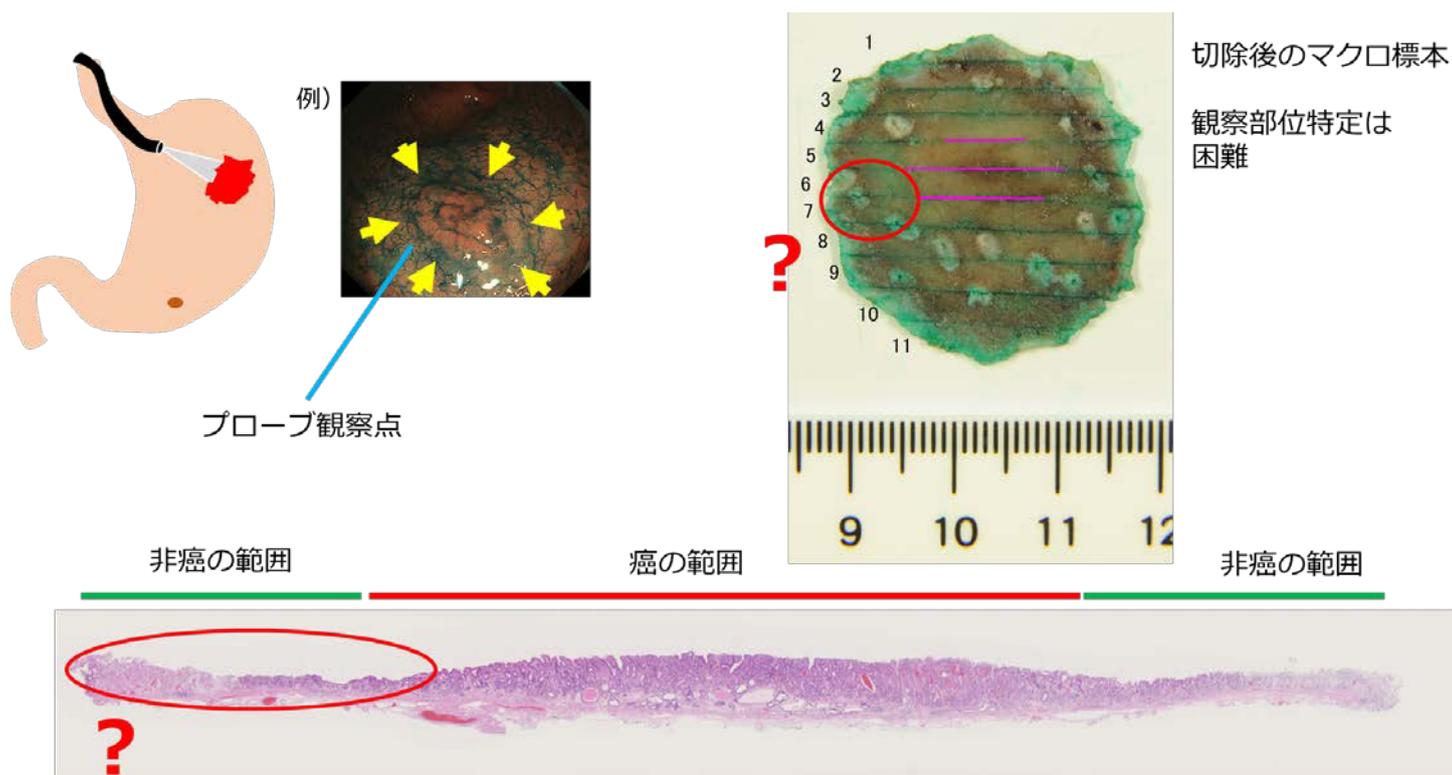
となります。

一つ目の問題点ですが、ESD 標本を病理評価した場合、どの部位を pCLE にて検査した  
かは特定できないと考えられることです。仮定の例として図 3 を用いて説明します。  
左の内視鏡写真の黄色矢印で囲まれる部分を ESD し、標本固定したものが右の写真で  
す。ESD 後病理標本固定の際には、術前マーキングの数・位置により口側・肛門側の方

向は同定しておりますが、病理標本上でそれ以上正確な部位の同定を行うことは困難です。つまり、内視鏡写真で示した「プローブ観察点」が、右の病理標本上では赤丸で囲まれた部分であるくらいの同定は何とか可能であっても、ピンポイントで「プローブ観察点」を同定することはほぼ不可能です。

すなわち、理論上は上述の表のように pCLE を行った部位と ESD 後の病理診断結果との対応から「感度」「1-感度」を算出できますが、実際には pCLE を行った部位あるいは生検を行った部位を ESD 標本上で特定することが出来ないため、診断能の算出が不可能となります。

(図3 “早期胃癌に対する” 内視鏡像、ESD 標本マクロ像および病理パノラマ像)



二つ目の問題点は、切除マージンを調べたときに、実はそこに癌があったということは臨床経験としては極めてまれであるということです。つまり、仮に ESD 標本上で pCLE を行った部位が特定できたとしても、上の表の③、④はほぼゼロとなります。合わせて申し上げますと、生検で陽性となっている箇所が ESD 後の病理診断で一となることもほぼありません（⑤、⑥はほぼゼロ）。つまり前述の感度、1-感度の計算は

$$\text{感度} = \frac{①+③}{①+②+③+④} \doteq \frac{①}{①+②}$$

$$\text{1-感度} = \frac{②+④}{①+②+③+④} \doteq \frac{②}{①+②}$$

となり、これは当方が提案している生検をゴールドスタンダードとした診断能の評価に他なりません。

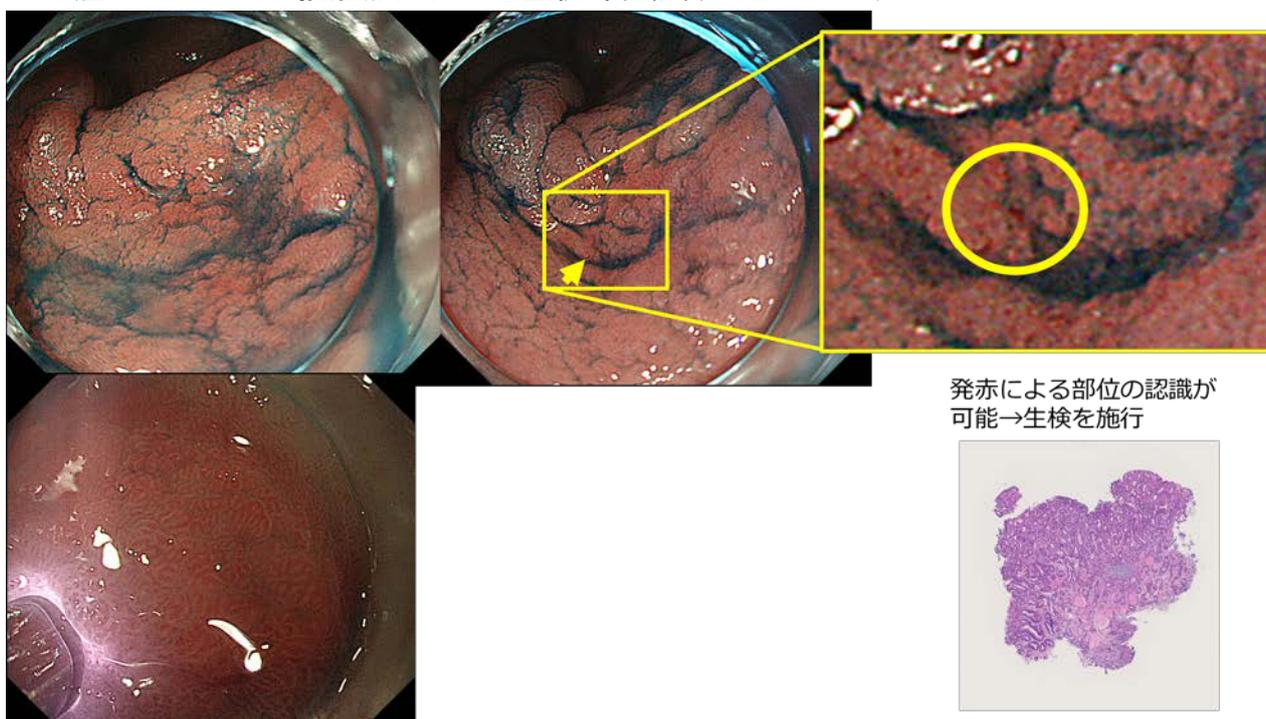
ご懸念の点は、③や④が極めてまれであるという当方の主張と Bok らの論文における生検の感度が 75%であるという報告との乖離であろうと考えます。これについては改めて Bok らの論文をご確認頂きたいのですが、75%という感度を算出するためにどのように部位を特定したのかの情報が論文には提示されておりません。患者さんに不必要な侵襲を与えず可能な限り科学性の高い研究計画とすべく、計画段階でご提案いただきました方針に類似した方針がとれないかについても検討いたしました。前述のように ESD 標本上で検査部位 (pCLE あるいは生検) を特定することは困難であり、非現実的との結論に至っております。Bok らの論文を critical review すると、このように研究の根幹に関わる部分の研究手法の記載が曖昧であるため 75%との数字を鵜呑みにすることは困難です。ですので、Bok らの論文がありながら、独立した研究で pCLE の性能を評価することが必要と考える次第です。

■ 「申請者が提出してきているデザインでは生検を指標としているのですが、生検された部位が白色非拡大内視鏡検査、NBI 検査、さらに pCLE によって拡大観察している部位と一致しているのかわかりませんし (観察部位を確実に生検している保証はしにくいのではないかと思います)、」

このご指摘については厳密にはまさにその通りですが、pCLE は接触型のプローブですので、pCLE 観察を行った部位に軽度の発赤などの変化が認められます。その変化を認識して生検を行う、といった工夫にて観察部位と生検部位の乖離を最低限にすることを考えております (図 4)。

前述のように ESD 標本上で pCLE 部位、生検部位を特定することはほぼ不可能であり、むしろ生検部位と pCLE 部位等との間の対応の方がより特定しやすい状況です。

(図 4 プローブ接触点における生検部位認識のシエーマ)



■ 「実臨床でも疑わしい病変については時間をかけて再度観察したり生検していると思いますので、生検をゴールドスタンダードにするのであれば、単回の生検で結論付けられるのかは憂慮します。」

一回の生検を病理のゴールドスタンダードとするよりも、ESD 標本（もしくは手術標本）において病理診断を行った方が確実ではございます。ただし、術前に癌が特定できない病変に対して ESD を施行することは本邦だけでなく海外も含め通常の診療としては許容されていません。

逆に、生検で(－)との判断を下した場合に、それが真の(－)であるかについてはご指摘のように一定期間経過観察後に再検査を行うことが日常診療では行われます。一定期間経過後にがんが検出されることもあります。まれです。更にその中で初回の生検時に仮に ESD を行っていたら病理で(+)になっていたのであろうものを見逃していたと判断できるケースもまた極めてまれです。

■ 「その点では ESD では確実に病変の病理結果を検出できるのではと思っています。」

ESD 標本の病理検索では確実に「病変」の病理結果を検出可能であることは間違いありません。しかし、生検部位がどこであったのか、pCLE の観察がどこであったかが分からない限り ESD の病理をゴールドスタンダードと置くことは不可能です。また、繰り返しになりますが、ESD の適応とならない患者・部位に ESD を行うことは、不適切です。Bok らの論文でなぜそれが可能となったのか理解が困難ですが、少なくとも本邦だけで無く欧米も含めガイドライン上そのような行為は許容されない、との認識です。

■ 「生検をゴールドスタンダードにすること自体が問題だと思っていたので、指摘してきませんでした。今回の評価指標は Bok らの論文で示されていますが、感度が 75%という生検と、白色光非拡大内視鏡検査と、疑わしい病変部位を強拡大した NBI 検査と、さらにそれを顕微鏡レベルに拡大した pCLE と比較すること自体の是非も気になります。」

生検をゴールドスタンダードにすること自体についての問題点は理解しております。しかし生検をゴールドスタンダードにすることを問題と考えられる根拠としてあげられている Bok らの論文に、当該部位をどのように特定したのかが記されていないという方法論上の重大な弱点を無視していただきたくないと考えます。

更に、繰り返して大変恐縮ですが、Bok らの論文における生検の感度 75%という数字に関して、少なくとも本邦でハイボリュームセンターと一般に言われる施設においては、実臨床上相当な差があると考えております。

すなわち、方法論上の問題があること、並びに、この臨床的直感から、Bok の論文に基づいて生検や pCLE の成績について結論を導くことは不適切と考えます。

また、ESD における切除マージンを用いた場合も、理論上は結論が明確に導けそうに見えますが、繰り返し申し上げたように、ESD 標本で診断能を評価することにも大きな問題があります。

今回の試験において生検が完璧で一切の弱点のないゴールドスタンダードであるか

と問われると、弱点はあると答えざるを得ません。しかし、縷々述べて参りましたように、これまでご提案頂いた方法のいずれも、生検よりも問題の大きな方法と申し上げるを得ず、現実的な判断として生検をゴールドスタンダードとした根拠の一つです。

比較に関しましては、標準的な「精査」である白色光と pCLE の比較を考えております。しかしながらすでに特殊光として NBI があり、保険収載されている状況ですので、費用対効果のデータも含めて有用なデータとすべく、NBI との比較も可能とするプロトコールにしている次第です。

■ 「遠景である白色非拡大内視鏡検査で異常がない部位を NBI 検査で隈なく観察はしないでし、さらに pCLE で観察することはないはずで、スクリーニング検査と精密検査を同一レベルで比較すること自体に違和感も残っています。」

白色光→NBI 拡大→pCLE という観察手順を取ることは全くそのとおりで、そこにはいわゆる上乗せ効果も存在します。しかしながら、本邦では臨床的にどのように切除ラインを決定しているかと申しますと、白色光（インジゴカルミン撒布を含む白色光）で観察し、生検により非腫瘍を確認しその部位を安全マージンと考えて、切除ラインを決定しております。よって本試験における白色光はスクリーニング検査ではなく精密検査としての位置づけと考えております。

■ 「この技術そのものは生検をせずに非侵襲的に生検を多数するのと同じ効果が得られると思いますし、ESD する前に実施することで切除範囲の最適化が得られると期待はするのですが、それを示す試験計画にされる予定がないのは大変残念です。」

前述のように、切除範囲の最適化はもっとも我々が目指すべき理想ではございますが、そこにたどり着く前に行うべき検討があると認識しております。診断能を確認する前に切除範囲の最適化をいきなり行うことは、非倫理的です。すなわち、現在標準的に行っている生検による切除範囲確定について患者負担、病理医負担、医療経済的な改善も含めて生検個数を減らすことから開始するための本試験であります。ステップバイステップで目標を達成するための第一段階の試験と考えております。

■ 「指摘事項 1 へのご回答で、使用すべき場面が ESD での切除範囲の決定と認めておられるので、やはり切除範囲の決定において本介入法の評価をすべきで、その際には説明通り、当然、感度と特異度の両方を含めた切除範囲の決定が必要となることから、ESD 適応となる患者対象に、適切な切除範囲の決定及び手技が可能かどうかを評価するのも一案ではないかと思えます。」

使用すべき場面は ESD の切除範囲の決定ではございますが、本邦の標準法は白色光による観察（インジゴカルミンを使用した精査）であり、その確認のために陰性生検を使用するということが大前提となるかと思えます。

基本的に、現時点では pCLE があらゆる生検の代替となるまでは考えておらず、将来的にも pCLE が完全に生検に置き換わるということも考えておりません。本邦における癌診断の現状を考慮すると最低限の生検は必須と考えます。そのような立場から pCLE

がESDの切除範囲決定にどのように貢献するか考えますと、Bokらも述べているように不要な陰性生検を減らすことが出来るという点であると考えております。

ご指摘のとおり適切な切除範囲決定および手技が可能かどうか評価するというご意見も大変魅力的ではございます。一方、pCLEはあくまで検査診断において真価を発揮するモダリティであり、昨今ハイボリュームセンター以外の施設も含む、多数の施設で施行されております胃ESDに適用するほど、現時点では確立した技術ではないと考えており、革新的な技術ではありますが臨床応用には今後段階を踏み検討していく必要があると考えております。本試験のデザインは絶対的な最善とは言えないまでも、現状に即し臨床上患者さんの負担がない範囲で比較的正確なデータを得るためのデザインと考える次第です。

本技術の理論上の可能性についてはご指摘ごもっともと考えますが、これまで述べて参りましたように、現時点で実現可能な選択肢の中でより良いデザインを採択しているという結論であり、実際に実現不可能なデザインであっては臨床研究として実施することが困難であると考えます。本試験のデザインに関し不十分な点もあるかと思いますが、どのようにすべきかご専門のお立場から代案をお持ちであれば、ご助言頂ければ幸いです。

以上

先進医療合同会議（第70回先進医療会議、第78回先進医療技術審査部  
会）における継続審議にかかる照会事項に対する回答1

先進医療技術名：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡  
の診断能に関する他施設前向き研究

2019年3月1日

所属・氏名：研究代表医師 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 斎藤豊  
研究事務局 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 高丸博之

1 フルオレセインの適応拡大に向けて、適応取得可能な臨床試験デザイン  
について、PMDA との相談記録および試験デザインの概要があればご提示くだ  
さい。

【回答】

ご評価・コメントをいただきありがとうございます。以前、当院で準備中であ  
った先進医療B申請予定案件で、開発課からのご指導に基づきPMDAに事前相談  
に伺いましたところ、当該相談内容についてPMDAの担当ではない旨のご指導を  
賜ったことがあるため、本試験について、現時点ではPMDAのレギュラトリーサ  
イエンス戦略相談は未だ行っておりません。

しかしながら、PMDAのwebサイトで公開されている「治験・臨床研究、薬事  
戦略相談に関するQ&A」(<https://www.pmda.go.jp/files/000210443.pdf>)に  
よると、治験でない臨床研究であっても有用な臨床研究であると考えられる場  
合には薬事戦略相談の対象とする旨が説明されており、その類型として、①医療  
機器・再生医療の一部、②ヒトの細胞加工物の一部に加え、「③その他厚生労働  
省が有用性を認める臨床研究」という項目が挙げられておりますので、③に合致  
するようであれば、今後、適応拡大に向けて、迅速にPMDAとの相談を進めてい  
きたいと考えております。

本試験のデザインについては、可能な限り画像評価者（診断医）のバイアス  
を少なくするため、画像をランダム化した後のオフラインレビューをプライマ  
リーエンドポイントとしております。概要について、別添PowerPointファイル  
にて提出したく存じます。

以上

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B090)**

評価委員            主担当：伊藤             
 副担当：佐藤            副担当：飛田            技術専門委員：                                

先進医療の名称	胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡 (probe-based Confocal Laser Endomicroscopy; pCLE) は生体内にて非侵襲的・リアルタイムに消化管上皮の組織像を描出可能な検査モダリティである。多施設前向き臨床試験にて胃上皮性病変に対する pCLE の診断能を評価し、pCLE の有用性とフルオレセイン静脈投与の適応拡大につながるエビデンスを構築することを目指す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目： オフラインレビュー (中央判定) における、未診断の胃上皮性病変に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度 (白色光観察に対する優越性、狭帯域光 (Narrow Band Imaging; NBI) 拡大観察に対する非劣性)</li> <li>・ 副次評価項目：                     <ul style="list-style-type: none"> <li>①リアルタイム診断 (施設判定) における、未診断の胃上皮性病変に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度 (白色光観察に対する優越性、狭帯域光 (Narrow Band Imaging; NBI) 拡大観察に対する非劣性)</li> <li>②pCLE 時に用いるフルオレセインの有害事象発生割合</li> </ul> </li> <li>・ 予定試験期間： 2年6か月 (登録期間は1年6か月)</li> <li>・ 予定症例数： 1000人 (うち未診断の胃上皮性病変を有する予定症例数： 250例)</li> </ul>

**【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 checked="" 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>プローブ型共焦点レーザー顕微鏡内視鏡検査 (pCLE) はフルオレセインの静脈内投与を必要とするが、内視鏡施行中、生検の代わりにリアルタイムで病変部位の良性・悪性を判定可能としうる技術である。通常の白色光非拡大内視鏡検査で疑わしい病変があった場合に、通常の生検に代えてフルオレセインの静脈内投与をして本法を適応するといった使い方は一般的とは考えにくい、内視鏡的粘膜切除術を行</p>	

う際に、切除部位を決定するといった使用法が想定されている。

生検は悪性と判断されれば悪性病変と取り扱いされ、特異度は100%と考えられるが、pCLEの性能根拠になっている Bokらの論文でも、内視鏡的に切除された組織標本54病変（うち腺がんは32病変）中、生検で陽性となった病変は24病変（感度75%）とされており、生検部位に必ずしも悪性病変が含まれていないことはよく知られている。一方、内視鏡的切除された組織標本をゴールドスタンダードとした同論文ではpCLEはオフライン判定で感度87.5%、特異度95.5%となっている。この試験成績を再現し、生検に必要な個所が減少することを示すことがpCLEの有用性を明らかにすることではないかと思慮する。しかしながら、本試験計画は感度の低い生検結果をゴールドスタンダードとしており、フルオレセインの安全性を検討するには十分としても、1)感度の検討が十分にされない可能性や2)白色光非拡大内視鏡検査、NBI検査に加えてpCLEを行うことによるため、病変の特定が白色光非拡大内視鏡検査、NBI検査よりも精度が高まる可能性、3)生検との比較のため、生検をゴールドスタンダードとすると本法では陽性ではあっても生検では陰性といった擬陽性が発生する（特異度が低下する方向）可能性もあり、本試験計画終了後の結果の安定性に懸念がある。

内視鏡的粘膜切除術を行う際に、切除部位を決定するといった使用法を評価するためにも感度（悪性病変を悪性病変と判定できること）が検討できるデザインを採用すべきで、本試験計画は十分とはいえず、試験終了時に保険診療あるいは薬事申請に資する結論が得られないことを憂慮する。

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。）

【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。）

方法論に問題があるとすると、そのような研究に被験者をかかわらせることは倫理的に許容できない可能性がある。もっとも、フルオレセインのリスクは低いと想定できること、被験者の費用負担が増さないこと、健康被害に対して臨床研究保険に加入していること、から、倫理的に許容の余地がないわけではないであろう。患者相談等の対応は整備されている。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<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>pCLE 検査がスクリーニング検査後の精密検査として、真陰性を特定する目的で使用する検査とするのであれば、診断性の評価として白色光非拡大内視鏡検査及びNBI 検査と特異度を比較し、フルオレセインの安全性を評価する本試験のデザインは、pCLE 検査で用いるフルオレセインの用量設定根拠、データの取扱い及び統計解析に関して不明瞭な点があったこと、主要評価項目である特異度の他に診断性能を測る指標について評価することなど事前の照会を経て修正する旨の回答が得られているので許容できると考える。</p> <p>一方で、実際の临床上では、早期胃癌に対する内視鏡的摘除における範囲診断で癌の取り残しが無い完全切除を目的として pCLE 検査法を使用することを想定している。そのため、フルオレセイン静脈投与下で pCLE 検査法の性能を適切に評価するためには、特異度だけではなく、早期胃癌に対する内視鏡的摘除において、標準的に生検で切除範囲を特定する場合と pCLE で切除範囲を特定する場合の性能を比較するなどの試験デザインが適当であると考え。</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> <p>フルオレセインの適応拡大のためには、フルオレセイン静脈投与下で pCLE 検査法に対する临床上での使用目的や位置づけを明確にした上で、性能を最も的確に評価ができる試験デザインでの臨床試験を本試験あるいは、本試験の後に改めて計画し実施するなど、ロードマップの見直しを含めて検討が必要であると考え。</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	1000人（うち未診断の胃上皮性病変を有する予定症例数：250例）	予定試験期間	2年6か月（登録期間は1年6か月）	
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。）				
<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>この技術はフルオレセインを静脈投与しなければならないにしても、内視鏡施行中にリアルタイムに病変の病理性状を判断できる技術であると期待される。生検は悪性病変が見つければ悪性であるが、見つからなかったから病気ではないとはいえない（感度は低いの特異度は高い）ことは理解されている。本技術が内視鏡的粘膜切除術を行う際に、切除部位を決定するといった使用法に際して生検の代わりあるいは生検か所の減少に資するかどうかを検討するためには特異度だけでなく、感度の検討も重要であり、本試験計画では困難ではないかと思慮する。本試験がフルオレセインの安全性を検討し、本技術の臨床応用可能性を検討することを目的とするのであれば、適当と判断するが、この試験結果をもって保険収載等を検討するには十分な試験計画とは言いがたいと憂慮する。</p>				

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究

2018年11月2日

所属・氏名：研究代表者 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 斎藤豊  
研究事務局 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 高丸博之

※回答に伴い変更した場合は、漏れなく関係書類の記載も修正してください。

1. 術前診断のリスクや患者負担の軽減のため（計画書 2.2 章）、本試験における評価項目を特異度とすることに関しては理解できますが、過去の NBI 法及び WLI 法を用いた診断能の臨床試験の感度や正診率のバラツキが大きいことから、副次評価項目として感度や正診率、陰性的中率などを比較する必要はないか説明してください。

### 【回答】

本試験における primary endpoint としては、すなわち、本技術の既存技術との比較を行う際の判断に用い、試験の結論を導くためのものとしては特異度が良いと考えておりますが、副次的評価項目として感度、正診率、陰性適中率などを算出することはご指摘の通り有益と考えます。ただし、各項目の比較に十分な統計学的な検出力を担保する、多重性の調整を行う等の条件設定をすることまではせず、比較はあくまで参考として行うに留めることといたします。

2. 本試験における病理診断腫瘍となる患者に対する評価としては、フルオレセインの安全性のみという理解でよろしいでしょうか。

### 【回答】

本試験においては、2次登録される患者は、a) 上部消化管内視鏡検査にて組織学的に早期胃癌と診断または疑われる（生検にて Group4 または 5）かつ副次病変が病理学的に腫瘍と診断、b) 上部消化管内視鏡検査にて組織学的に早期胃癌と診断または疑われる（生検にて Group4 または 5）かつ副次病変が病理学的に非腫瘍と診断、c) 早期胃癌に対して内視鏡治療（EMR または ESD）後、40 週以上経過しているかつ副次病変が病理学的に腫瘍と診断、d) 早期胃癌に対して内視鏡治療（EMR または ESD）後、40 週以上経過しているかつ副次病変が病理学的に非腫瘍と診断、の 4 つの場合に分けられます。このとき「本試験における病理診断腫瘍となる患者」としては a)、b)、c) が考えられます。

いずれの場合においても副次病変に対して pCLE の評価を行いますので、「pCLE 診断における特異度およびフルオレセインの安全性」について評価すると考えられます。

一方で主病変のみが 2 次登録前にすでに病理学的に癌と診断されている患者に焦点を置

きますと、主病変については pCLE の評価を行いませんので、a)および b)の患者において、「フルオレセインの安全性のみ」評価を行うということになるかと存じます。

3. 目標症例数（計画書 p. 33～35）は、McNemer 検定に基づいて pCLE 法の WLI 法に対する優越性と NBI 法に対する非劣性を証明ために、必要な未診断の胃上皮性病変を有する症例数として 250 例が設定されています。しかし、本臨床試験では、特異度を指標としているため、未診断の胃上皮性病変を有する患者のうち病理診断非腫瘍である患者数として 250 例を予定症例数と設定しなければ、主要評価項目の検証に対して under power になり、本試験の主目的が達成できない可能性があります。予定症例数の見直しを含めて検討する必要があるか説明してください。

【回答】

ご指摘の通り未診断の胃上皮性病変を有する患者のうち病理診断非腫瘍である患者として必要被験者数（本試験では必要病変数として算出）228 病変～232 病変が必要です。

これに対して、早期胃癌を有する、または既往にある症例における同時性・異時性多発性病変はそれぞれ 10%強に存在するとされていることから（試験実施計画書 p9 2.1.8 節）<sup>1-4</sup>、本試験の対象のうち副次病変において病理診断で腫瘍ありと判断される患者は 10%程存在すると見込んでおります。これ自体は厳密な数字ではございませんので、1 例単位で見積もりを行っている訳ではございませんが、同一患者内で複数病変が存在すること、逆に脱落等も加味し、250 例の二次登録を想定しております。この旨は現行の試験実施計画書には明示的に記載しておりませんでしたので、試験実施計画書および先進医療届け出書の改訂を行います。

すなわち、試験実施計画書 p35 の「本研究でも 25%の症例で早期胃癌を疑う病変を有し、NBI 拡大観察、pCLE 観察ならびに生検を行うと仮定した。このうち、複数病変を有する症例、脱落などを考えて、予定一次登録病変数を 1000 例とし、未診断の胃上皮性病変を有する予定症例数（先進医療 B として検査を実施する症例数）は 250 例とした。」との部分を、「本研究でも 25%の症例で早期胃癌を疑う病変を有し、NBI 拡大観察、pCLE 観察ならびに生検を行うと仮定した。また、本試験に登録される未診断の胃上皮性病変を有する患者のうち、10%程に病理診断で腫瘍ありとされると見込んでいます。以上を踏まえ、更に複数病変を有する症例、脱落などを考えて、予定一次登録病変数を 1000 例とし、未診断の胃上皮性病変を有する予定症例数（先進医療 B として検査を実施する症例数）は 250 例とした。」と修正いたします。先進医療届出書についても該当記載がある部分については同様に修正いたします。

なお、厳密には「未診断の胃上皮性病変を有する患者のうち病理診断非腫瘍である患者」が 232 病変になるまで二次登録を続けることが理想的かとは考えますが、二次登録時に 232

病変の集積が得られたか否かを即時に判定できるわけではなく、登録終了のタイミングを規定することが困難です。そのため、現時点では二次登録時に判断出来る情報に基づき、未診断の胃上皮性病変を有する患者として 250 例の登録と設定しております。試験開始後、この割合が著しく想定から乖離しているようであれば、二次登録症例数の見直しを行うことと致します。

4. 主要評価項目の解析について (計画書 12.1 章)、WLI 法に対する優越性および NBI に対する非劣性の 2 つの仮説に対して適切に多重性の調整方法をプロトコルに記載してください (閉検定手順法が検討されていると想定されますが、一部の記載で破綻しているように見受けられます)。

【回答】

本試験においては、WLI に対する pCLE の優越性が両側 5%で統計学的に検証出来た場合のみ、NBI に対する pCLE の非劣性検証を片側 2.5%で行います。

試験実施計画書 p34 の「このときの仮説の検証に用いる有意水準は両側 5%とする。この仮説の検証以外は探索・要約目的であるため、副次的評価項目の解析も含め信頼係数は 95%を用いる。」は「このときの仮説の検証に用いる有意水準は両側 5%とする。標準検査法と試験検査法の比較については、この仮説の検証以外は探索・要約目的であるため、副次的評価項目の解析も含め信頼係数は 95%を用いる。」と修正いたします。また、「また、試験検査法が、NBI 拡大観察 (必ずしも一般的とは言えないものの、精密検査として普及しつつある先進的な検査法と考えられる) に対し非劣性であることが証明された場合には、」との部分は、「また、標準検査法に対する試験検査法の優越性が統計学的に検証された場合で、かつ、試験検査法が、NBI 拡大観察 (必ずしも一般的とは言えないものの、精密検査として普及しつつある先進的な検査法と考えられる) に対し非劣性であることが証明された場合には、」と修正し、更に、「非劣性であっても WLI との比較で優らなかった場合には、先進的な検査法である NBI 拡大観察が引き続き有用な検査法であると結論する。NBI 拡大観察に対する検討は非劣性を検証する試験であるため、片側検定を行う。このときの有意水準は ICH-E9 に従い、片側 2.5%とする。」との部分は、「標準検査法に対する試験検査法の優越性が統計学的に検証されなかった場合には形式的に非劣性であっても WLI との比較で優らなかった場合には、先進的な検査法である NBI 拡大観察が引き続き有用な検査法であると結論する。NBI 拡大観察に対する検討は非劣性を検証する試験であるため、片側検定を行う。このときの有意水準は ICH-E9 に従い、両側 5%に対応する片側 2.5%とする。また、この検定は標準検査法に対する試験検査法の優越性が統計学的に検証された場合にのみ検証的な位置づけとして実施することから、検定に用いる有意水準について多重性の調整は行わない。」と修正いたします。

5. 1次登録時の除外基準（計画書 4.2.1 章）の 3)におけるフルオレセインのアレルギーの有無についての確認方法を説明してください。

**【回答】**

フルオレセインアレルギーの有無については医師診察における問診にて患者本によりアレルギーの既往について問診し、フルオレセインによるアレルギーと判断された場合にはアレルギー有りとして判断します。パッチテストやリンパ球幼若試験などの検査は造影剤アレルギー有無の判断としては一般的ではなく、かつ比較的侵襲的であり、フルオレセインアレルギーの有病率を考えると現実的とは考えにくいため施行は予定しておりません。

6. 「プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡施行時のフルオレセインの至適用量決定のための dose finding study」の結果から、本試験でのフルオレセインの用量を 0.5 mg/kg とした根拠について、先行試験の結果及び眼科で既承認の用量との違い等も提示して説明してください。

**【回答】**

眼科領域で既承認のフルオレセインの用量は 250 mg/body です。一方海外の報告では pCLE でのフルオレセイン用量は 5 mg/kg といわれていましたが、当院では経験的に、より少ない用量でも十分な蛍光画像が得られることがわかっていました。そこで、pCLE を用いる場合の至適用量を探索するため dose finding study を先行試験として行いました。この試験では、5段階のフルオレセイン注射液の投与量を 5 mg/kg(既報の投与量)、4 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg、0.5 mg/kg と設定し、4 mg/kg を開始用量としました。フルオレセイン静注後 30 秒後、5 分後、10 分後にそれぞれ pCLE 観察時に上部および下部消化管における非腫瘍粘膜を pCLE を用いて観察しました。内視鏡専門医 3 名の中央判定により、10 分後の pCLE 観察にて非腫瘍粘膜が観察不能であった場合を観察不能量としました。各レベルで 3 症例ずつ pCLE 観察を行い、観察不能が 0 例の場合に投与量を次段階へ減量し、至適投与量は観察不能が確認されたフルオレセイン注射液の投与量の一段階上の投与量としました。本試験には、上部消化管観察 12 例、下部消化管観察 12 例が登録され、上部・下部ともに 4 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg、0.5 mg/kg の全レベルで良好な観察が可能でした。この結果より、フルオレセイン注射液の至適投与量を 0.5 mg/kg と決定しました。

【参考文献】

1. Eradicating H. Pylori Reduces Gastric Cancer Risk. *Cancer Discov* 2018;8:Of4.
2. Abe S, Oda I, Minagawa T, et al. Metachronous Gastric Cancer Following Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *Clin Endosc* 2018;51:253-259.
3. Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018;88:475-485.e2.
4. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015;47:1113-8.

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究

2018年11月12日

所属・氏名：研究代表者 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 斎藤豊  
研究事務局 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 高丸博之

※回答に伴い変更した場合は、漏れなく関係書類の記載も修正してください。

1. 本検査法は白色光非拡大内視鏡観察で異常が認められない限り、検査をされる可能性は低いと思われるが、そのスクリーニング検査とその後の精密検査である pCLE を比較することは妥当でしょうか。

### 【回答】

早期胃癌を含む胃病変に対する内視鏡検査は、まず白色光によって行われ、病変が検出されます。この検査をスクリーニング検査とします。もし病変が見つかった場合、一般的に、非拡大の白色光を用いて治療前（術前または化学療法前）の精密検査を行います。よって、その後の精密検査も一般的には白色光にて行われます。

よって本試験では、精密検査である白色光非拡大内視鏡検査と pCLE を比較しており、試験として妥当と考えます。

さらに、ごく一部の先進的な施設では NBI 拡大観察にて術前精密検査を追加する施設もあるため、より詳細な知見を得るため、NBI 拡大観察と pCLE との比較も検討している次第です。

追記しますと、すでに病変が存在している場合に本試験にエントリーされた場合については、臨床的には白色光観察はスクリーニング検査とは定義できません。

2. 本試験は pCLE の性能検討試験であり、この試験を受けることによりフルオレセインの投与による有害事象の危険、検査時間の延長に加え、保険診療個人負担の増加を求めるのは妥当でしょうか。

### 【回答】

本試験は先進医療 B の制度の下行うことを考えております。通常この試験を受けない場合、白色光観察、場合によっては NBI 非拡大観察によって詳細な術前内視鏡検査が施行され、第 2、第 3 の病変に対して、場合によっては長時間の検査が想定されます。本試験では検査は 15 分と決められており、必ずしも検査時間が延長するとは限らないと考えております。

本試験に参加しない場合は、鎮静剤投与、白色光非拡大内視鏡観察、NBI 拡大観察、生検が保険診療にて行われます。本試験に参加しますと、鎮静剤投与、白色光非拡大内視鏡観察、

NBI 拡大観察、生検は本試験に参加しない場合と同様保険診療にて行われ、フルオロセイン投与及び pCLE 検査に必要な物品はすべて AMED 研究費で負担し、人件費等は本試験に参加しない場合と同様、白色光非拡大内視鏡観察の延長で行われるため、保健診療の個人負担は増加しないと考えられます。

本試験にて明らかに危惧される患者個人のリスクとしてはフルオロセイン投与による有害事象であり、通常眼底検査においても日常診療の範囲で既に多くの症例に行われている検査であることを考えられると、臨床的に許容される範囲の危険性思われ、妥当性のある試験内容と考えております。

3. 感度や正診率、陰性的中率などについては、主要評価項目である特異度の結果をサポートする評価項目であるため、多重性の調整や検出力の担保までは求めないことに関しては異論ありませんが、副次評価項目として試験実施計画書にも追加することが望ましいです。ただし、副次評価項目にも設定しないのであれば、本試験で不要と考える理由について説明してください。

**【回答】**

本試験では、癌を疑う症例では生検を行うこととしています。この判断については全ての医療機関で同一であることの担保が論理的には困難です。そのため、癌・非癌の構成比に依存する陽性的中率、陰性的中率、正診率は形式的に算出できてもその解釈は意志決定に用いることは困難であり、故に副次評価項目としても適さないと考えています。感度については、本試験においては癌の症例数が少なく、参考情報にとどまると考えています。すなわち、特段の意思決定に用いる予定はないため、副次評価項目には適さないと考えていました。しかしながら、本項目において御照会下さった趣旨も十分に理解できますので、解析項目として明示するよう次回改訂時に追加することとします。

4. 試験実施計画書の 12.1、12.4、17.6 章に関して、「主たる解析レポート」及び「最終解析レポート」に対する統計解析担当責任者、データマネージ責任者、データセンター管理者、データマネージメントの役割を明確に説明してください。

**【回答】**

データマネージメントは個々の適格性確認、登録、CRF の管理、試験結果のデータ登録、および画像データを含む試験データの管理を行います。また各試験参加施設医師へのデータ照会、疑義照会、連絡を行います。

データマネージ責任者はこれらの業務を統括し、データマネージメントに関連した事項に関して研究代表医師、研究事務局への連絡調整を行います。さらに主たる解析および最終解析のためのデータを固定します。これらは全てデータセンター内で行われます。

統計解析担当責任者はデータセンターで固定されたデータを元に、主たる解析のための統計解析、および最終解析レポートのための統計解析を行います。

データセンター管理者はデータマネージメント、データ管理およびデータセンター内の全ての業務を統括します。統計解析担当者の行った統計解析から主たる解析レポート、最終解析レポートを作成、確定し、研究代表医師および研究事務局へ提出します。又、データセンター管理者は研究代表医師および研究事務局とともに主たる解析および最終解析レポートの公表に関して責任を持つとともに、学会発表、論文等のデータおよび結果の開示の方法等についても研究代表医師および研究事務局と協議します。

5. 12.1 章の pCLE 法と NBI 法の非劣性の解析方法については、特異度の差の信頼区間に基づいて検討する方法がより結果の解釈等に対して容易ですので、McNemar 検定及び非劣性マージンのハンディキャップを持たせた検定（正規近似）については、必要があればあくまで参考ということが分かるように記載してください。

【回答】

本試験においても、検定と共に特異度の差の信頼区間（正規近似）は算出いたします。ただし、御承知の通り、その結果は 12.1 で規定致しました非劣性マージンのハンディキャップを持たせた検定（正規近似）に基づく結論と矛盾せず、1 対 1 に対応します。検定の結果を用いても、信頼区間を用いても、同じ試験の結論が得られます。この解析は意志決定に直接結びつく評価になることから、主たる解析としては、現在の通り、検定が率直であると考えます。

なお、信頼区間の提示により、実際の差の大きさについて解釈を深めることができるという点については同意致します。実際の算出にあたって正確を期すために、明示的に試験計画書内に記載した方が良いとのご指摘もごもっともと考えます。試験計画書の解釈において不要な揺らぎが生じないよう、次回改訂時に特異度の差の信頼区間（正規近似）の算出を行うことも明記いたします。

### 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究

2018年11月14日

所属・氏名：研究代表医師 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 斎藤豊  
研究事務局 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 高丸博之

※回答に伴い変更した場合は、漏れなく関係書類の記載も修正してください。

1. 生検を行う病変部位の特定方法について、pCLE 検査の性能根拠になっている Bok らの論文（論文 19）によれば、内視鏡的切除術において組織検査がされた 54 病変（うち腺がんは 32 病変）の中で、生検で陽性となった病変は 24 病変（感度 75%）であり、一方、pCLE 検査のオフライン判定では、感度が 87.5%、特異度が 95.5%となっている。このことから、仮に白色光非拡大内視鏡検査により生検部位を特定し、その生検結果を gold standard にすると、pCLE 検査あるいは NBI 検査では擬陽性が高くなる可能性がある。逆に、pCLE 検査で生検部位を特定することで特異度が意図的に高くなる可能性がある、ことから生検部位の特定方法について事前に規定を設ける必要がないか説明すること。

#### 【回答】

この点に関してはご指摘の通りであり、その点については内視鏡を用いたあらゆる試験におけるリミテーションとなり得ると考えております。pCLE で生検部位を特定する事が可能であればより正確な検討が可能かと存じます。しかしながら、pCLE は 1000 倍の拡大能を持つため、pCLE を用いて決定した 1000 分の 1 の微小な部位を通常内視鏡を用いて生検することは不可能であること、および、NBI 拡大観察を用いたとしても、生検操作は白色光非拡大を用いて行うという 2 つの理由から、生検部位を特定する方法は実臨床上困難と考えております。

この問題を少しでも改善するため、プロトコル上の 3.4 に、内視鏡生検と内視鏡的摘除標本の病理組織学的診断に乖離がある症例については中央判定を行う場合がある、としております。

2. プロトコル検査の順序が評価に与える影響について、本試験の主要評価項目がリアルタイム診断による特異度であるが、pCLE 検査の前に NBI 検査を実施すると、(NBI 検査で異常がある場所を pCLE 検査で精査することになるため) 意図的に NBI 検査よりも pCLE 検査の精度が高くなり、非劣性の評価にバイアスが含まれる可能性がある。プロトコル検査の順番をランダム化するなど、評価に与える影響を最小限に留める方策を取る必要がないか説明すること。

【回答】

ご指摘の通り、本試験で行う pCLE の評価において生じうる限界としては、

1. 評価者バイアス
2. 先行する診断法 (NBI) の影響を、後から実施する診断法 (pCLE) が受けて性能を過大評価してしまう可能性

があると考えております。

前者 1. に関しては、プロトコール中の 1 および 12.1 において primary endpoint はリアルタイム診断ではなく、オフラインレビュー (中央判定) における pCLE の特異度としており、8.7 において判定に用いる各動画はランダムに提示されることを明記しております。このときの各動画とは、pCLE の順番のみならず白色光、NBI を含めた全ての動画についてランダム化いたします。評価者と検査者 (オペレーター) を独立させており、試験デザイン上も評価者バイアスを防止できていると考えています。

次に後者 2. に関しては、pCLE 撮像に関して、検査者 (オペレーター) が先行する NBI の情報を得たととしても、pCLE の撮像部位など含む観察条件は (NBI 情報がない場合に比べて) 評価が良くなる方にバイアスを受けない、又はあったとしても極めて軽微で無視できるレベルであると考えています。というのも、NBI は 80 倍の拡大率で粘膜構造を拡大し画像を撮像するのに対し、pCLE は 1000 倍の拡大率で細胞腺管構造を撮像するからです。

3. pCLE の有用性は生検の前に病変範囲を特定することができる (本法で陽性の部位は悪性病変がありそうと予測ができそうなので) ことにあると思慮するが、生検陽性検体が本法でも陽性であることが示されないと生検に代わりうるかどうかは不明である。pCLE の有用性を示すために、生検との比較検討が必要であると思われるが、如何か。

【回答】

本試験の診断 (判定) は生検を gold standard としており、生検との比較検討を行っていると考えられます。

本試験では、がんの症例数が少なく、生検陽性が pCLE でも陽性であることを示す「感度」は参考情報に留まると考えております。別の委員よりいただいた意見にも回答させていただきましたとおり (「先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2」)、次回改訂の際に、解析項目としてプロトコールに追加いたします (詳細は後述)。

ちなみに、病変の範囲診断において、腫瘍が存在する「点」を生検または pCLE 等の検査にて明らかにするよりも、ある病変が存在し、病変辺縁よりも外側と考えられる点が極めて高い可能性をもって腫瘍ではないと判断できることが臨床上有用と考えています。その理由は、腫瘍が存在すると思われる「点」よりも外側にさらに腫瘍があるかどうか判断できず正確な病変範囲の特定は困難である一方、ある病変が存在し、病変辺縁よりも外側と考えられる点が極めて高い可能性をもって腫瘍ではないと判断できた場合、それよりも内側を切

除することで確実な腫瘍切除が可能となるからです。

#### 次回改訂内容

11 章に以下の項目を追加します。

##### 11.2.4. オフラインレビュー（中央判定）における感度

gold standard とする病理診断において腫瘍と判断されたものの数を分母として、そのうちオフラインレビュー（中央判定）における pCLE においても腫瘍と診断されたものの数を分子として感度を求める。WLI 及び NBI 拡大観察光についても同様に求める。対象集団は全検査例とする。なお、本試験においては癌の症例数が少ないことがと想定される。このため、感度については参考値として求める。

##### 11.2.5. オフラインレビュー（中央判定）における陽性的中率

オフラインレビュー（中央判定）における pCLE において腫瘍と診断されたものの数を分子として、そのうち gold standard とする病理診断においても腫瘍と判断されたものの数を分子として陽性的中率を求める。WLI 及び NBI 拡大観察光についても同様に求める。対象集団は全検査例とする。なお、癌・非癌の構成比に依存し、その解釈を意思決定に用いることは困難であるため、参考値として求める。

##### 11.2.6. オフラインレビュー（中央判定）における陰性的中率

オフラインレビュー（中央判定）における pCLE において非腫瘍と診断されたものの数を分子として、そのうち gold standard とする病理診断においても非腫瘍と判断されたものの数を分子として陽性的中率を求める。WLI 及び NBI 拡大観察光についても同様に求める。対象集団は全検査例とする。なお、癌・非癌の構成比に依存し、その解釈を意思決定に用いることは困難であるため、参考値として求める。

##### 11.2.7. オフラインレビュー（中央判定）における正診率

オフラインレビュー（中央判定）における pCLE による診断と gold standard とする病理診断による判断が一致するものの割合を正診率として、全検査例を対象集団として求める。WLI 及び NBI 拡大観察光についても同様に求める。なお、癌・非癌の構成比に依存し、その解釈を意思決定に用いることは困難であるため、参考値として求める。

12.4. の追加に伴い、章番号がひとつずつずれ、「12.5. 最終解析」「12.6. 研究終了」となります。

##### 12.4. その他の解析

本試験では癌を疑う症例では生検を行うこととするが、その判断については全ての医療機関で同一である事の担保が理論的には困難である。したがって、癌・非癌の構成比に依

存する陽性的中率、陰性的中率、正診率は形式的に算出できてもその解釈を意思決定に用いることは困難である。また、感度についても、本試験においては癌の症例数が少ないと想定され参考情報にとどまると考えられる。以上より、感度、陽性的中率、陰性的中率、正診率は secondary endpoint には設定せず、参考情報として算出する。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究

2018年11月29日

所属・氏名：研究代表医師 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 斎藤豊  
研究事務局 国立がん研究センター中央病院内視鏡科 高丸博之

1. プロトコールには、本医療技術は将来的に、(1) 消化管病変に対して病理組織生検を行うことなく、リアルタイムかつ簡便に精度の高い内視鏡診断が可能となる、(2) 生検による組織学的診断を減らすことが可能となる、(3) リアルタイムに抗腫瘍薬・分子標的薬の効果を予測できる可能性がある、などの記載があります。本医療技術が薬事承認、保険収載された場合に、実際の臨床上で pCLE 検査法を使用する場面や目的をもう少し詳細にご説明ください。

### 【回答】

本技術(pCLE)はリアルタイムに病理組織像に類似する粘膜上皮構造を、通常の胃カメラと組み合わせることで撮像できる技術です。(1)、(2)について実際の临床上、活用が想定される場面は、早期胃癌に対する内視鏡的摘除(内視鏡治療)です。早期胃癌は早期食道癌、早期大腸癌と比べてどのくらい癌が横に広がっているかを診断することが難しく、どの範囲で切除すれば良いかを決定すること(範囲診断)が難しい場合があります。範囲診断のために現状では病理生検を行います。範囲診断が容易な場合は5個の生検施行で十分です。一方、範囲診断が困難な場合は確信の持てない部分を全て生検して確認することが多いため、生検が10個以上必要となる場合があります。このようにすることで、絶対癌が広がっていない部分(正常部分)を病理生検で確定し、生検結果が陰性の部分を含めて切除することで癌の取り残しがない完全切除が可能になります。もし10個の生検結果のうち最も外側のどれか一つが予想外に陽性だった場合は、その部分が癌ということになり、範囲を確定するため、もう一度胃カメラの検査をやり直し、生検を施行し直す必要があります。生検をやり直す場合は、生検結果待ち時間、説明のための外来予約待ち時間、胃カメラ再検査待ち時間、2回目生検結果待ち時間が必要となります。なお、一般に病理生検の結果はどんなに急いでも1週間はかかります。

pCLE は特に正常粘膜を正常と診断する性能が高いと考えられています(胃癌に対する特異度が高い)。本試験の結果、確かに特異度が高いことが示された場合には、早期胃癌の範囲診断を行うための胃カメラ精密検査時に pCLE を用いて検査することで、内視鏡医はその場で確実に正常粘膜だと確信出来る部分をリアルタイムに確認しながら生検を施行す

ることが可能になります。この方法により通常では範囲診断が困難な場合の早期胃癌について、より精度の高い範囲診断が可能となるとともに、より確実な生検のみを行う事により、生検の個数を減らすことが期待されます。すなわち、本医療技術が薬事承認、保険収載された場合には、(1)、(2)の観点での使用が想定されます。

(3)については、主に切除不能・ステージ IV 進行胃癌を治療する場合が想定されます。pCLE が他の光学診断(例えば NBI や拡大内視鏡)と異なる点の一つとして造影剤を注射し、この薬剤の蛍光を撮像するという点にあります。通常の検査としての観点からはデメリットと考えられがちな蛍光造影剤の注射ですが、別の視点からは、pCLE は血流動態を介した病態機能の可視化、造影剤等の化学物質による可視化、すなわち分子イメージングをすでに可能としていると考えられます。現状では、海外において、血流破綻を来す炎症性腸疾患の機能イメージングや、大腸癌の化学療法に重要な役割を果たす EGFR の抗体を用いた分子イメージングが試みられています。胃癌においても、小分子化合物や免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療が今後も期待されますが、これらの薬剤は高価であるとともに、ある一定割合で奏効せず、また一定割合副作用が生じます。現時点ではこれらの化学療法における最適化を試みる検査は生検により得られた組織を用いた検査が一般的です。現状ではまだまだ構想段階と言わざるを得ませんが、これらの小分子化合物や免疫チェックポイント阻害薬の適応、効果予測、予後予測が可能なる分子化合物・物質を開発することが可能となった際には、pCLE はそのリアルタイム性と分子イメージングを可能にするという特性から、生体の状態のまま、その場で化学療法の適応、予後予測、副作用予測等を行い、すぐに最適化された胃癌治療を開始することが可能となり、患者の生命予後改善・QOL 改善・精神的な負担の軽減・医療費軽減等に寄与することが期待されると考えています。すなわち、本医療技術が薬事承認、保険収載された場合に直ちに(3)の観点での使用が想定される訳ではありませんが、将来的には(3)の観点での使用が期待される技術です。

評価者 構成員： 梅村 敏 先生      技術委員： \_\_\_\_\_

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の 診断能に関する多施設前向き研究
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">           本法により、白色光非拡大観察に対し優越性が示され、NBI拡大 観察への非劣性が検証された上で、病理組織生検を行わずにリ アルタイムで簡便な診断が可能になれば、病理医の負担が減り、 医療経済的な利点も生む可能性がある。         </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ <u>条件付き適</u> ・ 否 コメント： 生検とほぼ同様の病理学的診断がリアルタイムに可能となると、今まで 以上に早期の治療戦略が可能となり、患者のメリットも大きい。 欧米では pCLE は臨床応用され(Bannett 食道がん、大腸ポリープ質的 診断等)、pCLE 時のフルオレセインの安全性も報告されている(n=2272 例)。 しかし、将来の保険収載の評価には、特異度のみならず感度の検討も 要すると考えられるため、先進医療技術審査部会での再審議が妥当。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究
適応症：胃の悪性新生物および良性新生物
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡(probe based confocal laser endoscopy; pCLE)は消化管上皮について 1000 倍の拡大組織像を描出する。この画像は病理組織診断に類似し、pCLE による画像診断により、病理組織を高い精度で診断可能である。消化管病変、特に胃の非腫瘍性病変の質的診断能が向上し、組織診断を行わずにリアルタイムに質的診断を行うことが期待され、先進的な技術である。</p> <p>また、消化管に対するフルオレセインの使用は薬機法上適応外で、多施設共同臨床試験は先進医療 B を申請の上で実施することが必要であり、厚生労働省との特別事前相談を行った。また、本研究の Primary endpoint である、胃上皮性病変に対する、pCLE を用いた腫瘍性病変診断の特異度について、白色光観察に対する優越性と NBI 拡大観察に対する非劣性を確認するという点についても、同様に特別事前相談において相談済みである。</p> <p>(概要)</p> <p>本試験は、胃上皮性病変に対する pCLE の診断能を評価し、pCLE の有用性とフルオレセイン静脈投与の適応拡大につながるエビデンスを構築することを目的とする。先進医療 B の制度下で、多施設共同前向き臨床試験にて胃上皮性病変に対する pCLE の診断能を評価、pCLE の有用性を示すことにより、フルオレセイン静脈投与の適応拡大を目指す。本試験の適応は、上部消化管内視鏡検査にて組織学的に早期胃癌と診断または疑われる（生検にて Group4 または 5）、または、早期胃癌に対して内視鏡治療後（EMR または ESD）後、40 週以上経過している、のいずれかを満たす患者である。1 次登録は 1000 例を予定しており、内視鏡検査を実施し未診断の上皮性病変が発見された患者が 2 次登録となる。2 次登録は 250 例を予定している。プロトコル検査は 1)標準的検査である白色光非拡大観察、2)比較的先進的な施設で施行されている狭帯域光 (Narrow Band Imaging;NBI) 拡大内視鏡観察、3)フルオレセイン（造影剤）静脈投与後の pCLE 観察を行い、病変部からの生検による病理診断を施行する。病理診断が確認されたことをもってプロトコル検査完了となる。その後、動画を用いてオフラインレビュー（中央判定）を行う。本検討の Primary endpoint は、オフラインレビューにおける、未診断の胃上皮性病変に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度（白色光観察に対する優越性および、狭帯域光（NBI）拡大観察に対する非劣性）である。Secondary endpoint はリアルタイム診断（施設判定）における、未診断の胃上皮性病変に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度（白色光観察に対する優越性、狭帯域光（NBI）拡大観察に対する非劣性）、および pCLE 時に用いるフルオレセインの有害事象発生割合である。</p> <p>(効果)</p>

プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡(probe based confocal laser endoscopy; pCLE)は専用プローブを消化管内視鏡スコープの鉗子孔に挿入して消化管病変の粘膜表面に接触させることにより、1000 倍の拡大組織像を描出することを可能にする。このため専用の内視鏡スコープを必要とせず、従来用いられているどのような内視鏡スコープでも使用が可能である。この方法では、常に焦点距離の合った組織構造の画像が撮像可能であり、病変の構造について病理組織診断に類似した評価を行うことが可能である。pCLE によってえられた画像診断により、病理組織を高い精度で予測できれば、生検による組織学的診断を減らすことが可能となり、患者に対する侵襲をより少なくできるのみならず、病理検体数の減少など、医療経済的にも様々な利点を生むことが期待される。消化管病変、特に胃の非腫瘍性病変の質的診断能が向上し、組織診断を行わずにリアルタイムに質的診断を行う機会が増えることが期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、約 12 万 5 千円である。先進医療にかかる費用は、79,947 円で、全て研究費より負担するため患者負担額は、約 1 万 4 千円となる。

# 多施設共同試験の概要

- 1) 適格基準：上部消化管内視鏡検査にて組織学的に早期胃癌と診断または疑われる (Group4, 5) 患者 または、
- 2) 早期胃癌に対して内視鏡治療 (EMRまたはESD) 後40週以上経過している患者鏡治療後の症例 (予定症例数 1000症例)

試験説明・同意取得(1次登録)

胃病変の発見 (予定症例数 250症例；先進医療B)

2次登録

- 1) 白色光非拡大観察
- 2) NBI拡大内視鏡観察  
(蛍光剤投与)
- 3) pCLE観察 の順に観察

① 診断能/施設判定  
secondary endpoint = 特異度

フルオレセイン注射液  
250mgを静注

病変部からの生検による病理診断  
(診断の gold standard)

有害事象等評価  
=secondary endpoint

白色光観察, NBI拡大内視鏡観察, pCLE観察  
各々を動画にてランダムに診断  
(3名の内視鏡医が腫瘍、非腫瘍を診断)

② 診断能/中央判定  
(オフラインレビュー)  
primary endpoint = 特異度

当院の年間症例数：早期胃癌内視鏡治療 22 約 550例 /年  
早期胃癌内視鏡治療後 約 450例 /年

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：造影剤フルオレsein（製品名：フルオレサイト静注）  
適応疾患：早期胃癌および胃上皮性病変

## パイロット研究

試験デザイン：2施設 pilot試験  
被験者数：40症例

結果の概要：  
感度 80%、特異度 100%、  
正診率 88%

有害事象を認めず安全性を確認

すでに終了

pCLEプローブ：薬機法上承認済み

## 欧米での現状 フルオレsein

薬事承認：米国（無し）/ 欧州（無し） ガイドライン記載（無し）

医師によるオフラベル使用（混合診療）が認められている

進行中の臨床試験（あり）

概要：消化管腫瘍性病変の他、胆膵分野、呼吸器、泌尿器、婦人科等

当該先進医療における 選択基準：早期胃癌を疑う病変を有する症例 除  
外基準：フルオレseinのアレルギーの既往

予想される有害事象：皮膚黄染、アレルギー

## 先進医療B

試験デザイン：多施設前向き試験  
期間：1.5年間  
被験者数 登録 1000症例  
(予想pCLE検討 250症例)

主要評価項目：  
胃病変に対するpCLEの腫瘍診断  
特異度 (中央判定)

副次評価項目：  
胃病変に対するpCLEの腫瘍診断  
特異度 (施設判定)  
フルオレseinの有害事象

日本消化器内視鏡  
学会より要望

医療上の必要性の高い  
未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請検討

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療  
または臨床試験の追加を検討

【別添1】「胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
- ・ NTT 東日本関東病院
- ・ 近畿大学医学部附属病院
- ・ 埼玉医科大学国際医療センター
- ・ 東京慈恵会医科大学附属病院
- ・ 新潟市民病院
- ・ 藤田保健衛生大学病院

【別添2】「胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究」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：

胃の悪性新生物および良性新生物

効能・効果：

プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡(probe based confocal laser endoscopy; pCLE)は専用プローブを消化管内視鏡スコープの鉗子孔に挿入して消化管病変の粘膜表面に接触させることにより、1000倍の拡大組織像を描出することを可能にする。このため専用の内視鏡スコープを必要とせず、従来用いられているどのような内視鏡スコープでも使用が可能である。この方法では、常に焦点距離の合った組織構造の画像が撮像可能であり、病変の構造について病理組織診断に類似した評価を行うことが可能である。pCLEによってえられた画像診断により、病理組織を高い精度で予測できれば、生検による組織学的診断を減らすことが可能となり、患者に対する侵襲をより少なくできるのみならず、病理検体数の減少など、医療経済的にも様々な利点を生むことが期待される。消化管病変、特に胃の非腫瘍性病変の質的診断能が向上し、組織診断を行わずにリアルタイムに質的診断を行う機会が増えることが期待される。

申請医療機関等における実績：

24病変の検討においてpCLEの胃上皮性病変に対する良悪性診断能は感度80%、特異度100%、正診率88%であった。早期・晩期の有害事象は認めなかった。

(平成26-28年度 日本医療研究開発機構委託費：革新的がん医療実用化研究事業「消化管がんに対する特異的蛍光内視鏡の開発とその臨床応用に向けた研究」)

文献等において示された有効性：

胃の腫瘍性病変に対する多施設読影試験におけるpCLEの正診率は73.9%、白色光非拡大観察は65.6%で優位にpCLEの正診率が勝っていた。

本邦の内視鏡医師のpCLEの感度、特異度、正診率はそれぞれ72.7% (95% C. I. 68.9%-76.3%)、81.0% (95% C. I. 76.7% -84.8%)、76.0% (95% C. I. 73.2% -78.7%)であった。(Kobayashi M, Endoscopy2016)

内視鏡治療適応の胃の腫瘍性病変に対するpCLEの感度、特異度、正診率はそれぞれ90.6% (95% C. I. 78.8%-95.8%)、90.9% (95% C. I. 75.2%-98.1%)、90.7% (95% C. I. 77.9%-96.6%)であった。

(Bok GH, Gastrointest Endosc 2013)

**【別添3】「胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究」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

主な適格基準：

1次登録時適格基準

上部消化管内視鏡検査にて組織学的に早期胃癌と診断または疑われる（生検にて Group4 または 5）、または、早期胃癌に対して内視鏡治療後（EMR または ESD）後、40 週以上経過している、のいずれかを満たす患者

2次登録時適格基準

未診断の胃上皮性病変を認めた患者

主な除外基準：

病変の生検が困難な併存疾患（慢性の血液疾患など）を有する者

抗凝固・血小板剤を消化器内視鏡診療ガイドラインに従って中止できない者

フルオレセインのアレルギーを有する者

選定方法：

早期胃癌内視鏡治療前の精査あるいは早期胃癌内視鏡治療後のサーベイランスを目的とした上部消化管内視鏡検査を受ける患者のうち、適格基準を満たす患者に対して、内視鏡検査前に本研究の説明同意文書を用いて本研究への同意を取得し、1次登録（スクリーニング登録）を行う。1次登録（スクリーニング登録）を完了した患者に対する白色光非拡大内視鏡観察中に、未診断の胃上皮性病変を疑う所見を認めた場合、2次登録（本登録）を行う。

**【別添 4】「胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究」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

白色光非拡大観察、NBI 併用拡大観察、pCLE 検査を行いそれぞれのモダリティで病変に対して腫瘍・非腫瘍の診断を行う。また、オフラインレビューとして、検査終了後、白色光非拡大観察、NBI 併用拡大観察、pCLE 検査動画を、検査施行医とは異なる内視鏡専門医が確認し、腫瘍・非腫瘍の診断を行う。

安全性評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳)」を用いる。

外来受診日 (検査後 14 日±10 日) に採血検査を施行し、有害事象の有無を確認する。臨床上問題となる有害事象を認めた場合には再度外来受診 (採血) を予定する。

i) 末梢血算：白血球数、ヘモグロビン、血小板数

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

iii) 自他覚症状 (CTCAEv4.0-JCOG)

**【別添5】「胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究」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 1年6か月

予定症例数：予定登録患者数：1000人

うち未診断の胃上皮性病変を有する予定症例数：250例（250例は先進医療Bとして検査を実施する）

既の実績のある症例数：

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	早期胃癌	(自) 2015年2月 20日	治癒 切除	pCLEにて癌と正診。内視鏡的 切除を施行し、偶発症無く手 技終了。結果治癒切除が得ら れた。フルオレセインによる 有害事象認めず。
年齢 78歳 性別 男		(至) 2015年2月 26日		
整理番号2	早期胃癌	(自) 2015年3月 19日	治癒 切除	pCLEにて癌と正診。内視鏡的 切除を施行し、偶発症無く手 技終了。結果治癒切除が得ら れた。フルオレセインによる 有害事象認めず。
年齢 73歳 性別 男		(至) 2015年3月 25日		
整理番号3	早期胃癌	(自) 2015年3月 23日	治癒 切除	pCLEにて癌と正診。内視鏡的 切除を施行し、偶発症無く手 技終了。結果治癒切除が得ら れた。フルオレセインによる 有害事象認めず。
年齢 66歳 性別 女		(至) 2015年3月 29日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究の primary endpoint はオフラインレビュー（中央判定）における pCLE の特異度であり、主たる解析の目的は、標準検査法である白色光非拡大観察に対し、試験検査法である pCLE が、特異度において上回るかどうか、および、NBI 拡大観察に対し、試験検査法である pCLE が、許容範囲を超えて下回ることが否定できること（非劣性）の検証である。既報の診断成績を基に、本研究では腫瘍性病変に対する pCLE システムを用いた期待特異度を 95%とした。さらに白色光非拡大観察での特異度 80%とする。McNemer 検定を用いた優越性仮説の評価に関して、両側  $\alpha=5\%$ 、検出力 85%とすると、dis-concordant となる q および p が全体の 35%および 20%となる場合を想定すると 228 病変が必要となる。

NBI 拡大観察での特異度 90%とする。McNemer 検定を用いた非劣性仮説の評価に関して、非劣性マージン 5%、片側  $\alpha=2.5\%$ 、検出力 85%とし、dis-concordant となる q および p が全体の 20%および 15%となり、かつ非劣性の評価における帰無仮説の下での q と p を全体の 10%、15%（この比は 1.5）とした場合を想定すると 232 病変が必要となる。

既存の報告より、本研究は 25%の症例で早期胃癌を疑う病変を有し、NBI 拡大観察、pCLE 観察ならびに生検を行うと仮定した。このうち、複数病変を有する症例、脱落などを考えて、予定一次登録病変数を 1000 例とし、未診断の胃上皮性病変を有する予定症例数（先進医療 B として検査を実施する症例数）は 250 例とした。患者登録期間を 1 年 6 か月、解析期間を 1 年として総研究期間を 2 年 6 か月とした。

**【別添6】「胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究」の治療計画（申請書類より抜粋）**

**6. 治療計画**

2次登録完了をもってプロトコール検査に移る。

1. 白色光非拡大観察、2. NBI 拡大内視鏡観察、3. pCLE 観察の順に観察を行う。pCLE 観察の前にはフルオレセイン注射液 0.5mg/kg を静注し、検査を開始する。なお、病変の観察時間の上限は観察方法ごとに15分とする。すべての観察終了後に病変より生検を行う。観察病変数、病変内からの生検回数、病変外の生検の有無については規定しない。上記の観察以降は、他の超音波内視鏡等の観察についても許容する。

検査後の有害事象の確認、生検病理結果の確認が得られた場合プロトコール検査終了とする。

**【別添7】「胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）**

先進医療名及び適応症：胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究 胃の悪性新生物および良性新生物	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（消化器内科またはそれに準ずる科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（日本消化器内視鏡学会内視鏡専門医）・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	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（消化器内科、内視鏡科またはそれに準ずる科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：経験年数5年以上の消化器内視鏡学会専門医が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> 要（臨床工学技士）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（100床以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要（7対1看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（内科系または外科系当直医1名以上）・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	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： （臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

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

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