

先進医療技術審査部会からの指摘事項 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

2019年8月7日

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

新たに副次評価項目として、副次病変に対するリアルタイム診断における感度、陽性的中率、陰性的中率、正診率（pCLEのWLIに対する優越性、NBIに対する非劣性）、オフラインレビューにおける陽性的中率、陰性的中率、正診率（pCLEのWLIに対する優越性、NBIに対する非劣性）と、既知病変に対するリアルタイム診断における特異度が追加されています。

しかし、試験実施計画書12章では、これらの副次評価項目に対する解析方法の説明が、“primary endpointと同様の解析を実施する”とのみ記載されていることから、NBIに対する非劣性マージンや陽性的中率、陰性的中率などに対する群間比較の解析方法など詳細を説明してください。

また、設定された目標症例数で副次評価項目について、どの程度の精度で結果が得られると想定しているかについても考察してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

Secondary endpointについて、わかりにくい記載となっていたと存じます。この箇所について記載整備を行い修正致しました。

本試験における secondary endpoint は、A) 副次病変に対するリアルタイム診断（感度、特異度、陽性反応適中率、陰性反応適中率、正診率）、B) 有害事象等評価、C) 副次病変に対するオフラインレビュー（感度、陽性反応適中率、陰性反応適中率、正診率）、D) 既知病変に対するリアルタイム診断（特異度）の4つがあります。

このうち、A) 及び C) については、primary endpoint と同様、標準検査法を対照とした 95% C. I. を用いた要約と、5%水準での McNemar 検定による解析を行うことを考えています。しかしながら、37 頁に記載したとおり、これらのエンドポイントは探索・要約目的で実施する解析項目の位置付けであり、検証目的で実施する primary endpoint に対する解析とは異なり、 α エラーを厳密に制御した上での多重性の調整は行わない予定です。多面的な観点から primary endpoint の結果を補足することを目的として、探索・要約目的で secondary endpoint の解析は実施致

します。primary endpoint とは異なりまして、個々の Secondary endpoint 単独ではそれぞれ検証的な結論を得ることは意図していません。

また、これらの NBI 拡大観察と secondary endpoint との比較については、上述の通り α エラーを厳密に制御した上での検証的な比較は想定しておらず、Secondary endpoint 各々に対する非劣性マージンの設定も行っておりません。

B) については対照を設定せず、記述的に要約を行います。D) についても探索・要約目的であるため、標準検査法を対照とした 95% C. I. を用いた要約と、5%水準での McNemar 検定による解析を行います。非劣性マージンの設定は考えておりません。

本施設の過去のデータから総エントリー症例数は 75 例程度と予想され、得られたデータの推定精度は考察に足るものと考えます。例えば、仮定通り NBI の特異度が 90%、pCLE の特異度が 95% として十分なエントリーがあったとすると、NBI 正診（特異度）67/75、pCLE 正診（特異度）71/75 となり、95% C. I. はそれぞれ (82.4%, 96.3%)、(89.5%, 99.9%) となり、結果を考察するために必要な精度は保たれると考えられます。なお、これらに加えて、範囲診断を行う際の最も重要な点の一つは、この技術が内視鏡中にリアルタイムで診断可能であることであり、単なる正診の割合だけではなく、部位が正確であったか、病理学的な差異が認められたか、生検との比較はどうかについても重要な検討項目と考えられます。

以上

先進医療技術審査部会からの指摘事項 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

2019年8月8日

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

実施計画書(2.5.3.3)では、本研究の結果を基に、企業/医師主導治験、あるいは医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議を経て公知申請でのフルオレセインの適応拡大を検討するとされています。その開発予定の中で、本試験を特異度に関して pCLE の NBI に対する非劣性かつ WLI に対する優越性を証明するため予定症例数 1000 例規模の検証的試験として、治験ではなく先進医療 B の枠組みで実施するのかの必要性について説明して下さい。

【回答】

ご指摘、ありがとうございます。上記につきまして回答申し上げます。

まず、なぜ本試験が1次登録(スクリーニング登録)予定者数1000例規模の計画になっているのか、という部分についてご説明申し上げます。

診断法の評価を行うにあたり、臨床的有用性を主張するためには、第一段階として感度・特異度といった診断性能を押さえる必要があります。これらの情報無しに臨床的有用性を示すことは困難です。その感度・特異度といった診断性能を示すためには、陽性的中度・陰性的中度とは異なり、gold standardとしての診断が特定された患者を確保することが必須です。本試験ではその gold standard の診断が付く患者を確保するために、予め1次登録として1000例規模の患者登録が必要になっている、というものです。先進医療 B として実施するのは研究の主たる解析集団である2次登録された250例であり1000例規模にはなりません。本邦の保険診療の制度上、この1000例規模(実際に先進的な技術を用いることになる患者様は250名、1次登録時には1000名)の登録部分を日常診療下で実施できないとの認識ですが、保険診療下で実施して良いという前提であれば、より小規模な研究とすることは可能であったと考えられます。しかしながら、日常診療下では、この診断性能の定量化はほぼ不可能であり、診断法の開発を行うためには、何らかの形で1000例規模の患者を登録して前向きに情報を収集し、評価するというステップを踏む必要があると考えました。

なお、可能性としては、単群・小規模なデザインで医師の主観的評価に基づき臨床的有用性を示すデザインとするか、はじめから検証的試験として何らかの医学的なアウトカムをエンドポイントとしたランダム化比較試験を行い（診断性能が分からずとも）臨床的有用性を主張するという方策はあります。しかしながら、前者では医師の思い込み的な評価に過ぎず、将来の薬事承認・保険収載への道はほぼ閉ざされるものと予想されます。一方、後者は、仮にデータが出てくればエビデンス自体はハードであり見栄えの良い結果となりますが、問題は、そのようなランダム化をするための根拠情報としての診断能すら押さえられていないのに、患者をランダム化比較試験にリクルートして良いのかという倫理的問題が生じます。患者が致命的な転帰を取らない疾患領域においてはそのようなアプローチのランダム化比較試験が実施されていることは当方も十分承知しておりますが、今回の対象疾患でそのようなデザインを取ることは不適切だと考えております。

次に、治験ではなく、先進医療 B の枠組みで実施する理由について以下に記します。

本来であれば、将来的な薬事承認取得を目指すのであれば、治験あるいは医師主導治験で実施すべきであると考えます。更に、最終的には企業が薬事承認を取得するわけですから、企業が治験を実施すべきというのが本来のありかたです。医師主導治験の制度が導入された際にすら、承認申請を行えない医師が治験を実施することはおかしいとの指摘が研究開発の専門家からなされたこともありました。しかし、それでも医師主導治験の制度が必要であるのは、企業にも企業なりの事情があり、医療現場で必要とされるニーズが開発から取りこぼされる問題に対処する必要があるためです。

最後に、本試験を医師主導治験で実施しない理由ですが、本来であればこれを医師主導治験で実施するべきとのご指摘であれば、それは正論として当方も理解いたします。しかしそれが出来るのであれば、薬機法の対象となる医療技術を先進医療 B のもとで実施するという制度の枠組み自体の存在意義が無くなります。実際、2019/8/8 時点で jRCT に登録されている医師主導治験を調べますと、実施予定被験者数は、中央値 30 例、75%点 が 45.5 例、100 例未満の試験が 92% (33/36) と小規模な試験に留まります（フリーワード検索で「医師主導治験」でヒットした 41 件中、研究の種別が医師主導治験の者 36 件での集計結果。100 例を超えている試験は 120 例、164 例、400 例の 3 件であり 400 例の試験は企業の資金提供あり）。現実には、次のステップで企業に治験実施を求めるための根拠情報、あるいは次のステップで医師主導治験を実施するための根拠情報を得るためには、現状ではどうしても先進医療 B の枠組みでの実施しか現実的な解決策がありません。一方で、本試験で診断能について一定の情報が得られれば、それをもとに次のステップに進むための交渉の余地が出てきます。

既存の企業主導の治験による開発、医師主導治験による開発からこぼれ落ちる領域での、より良い医療技術の開発のために、先進医療 B の制度の活用が必要であることについてご理解頂けますと幸いです。

以上