

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 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 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 type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" 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: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> pCLE 検査の診断能の優越性あるいは非劣性、フルオレセインの安全性が示されれば、眼科領域ですでに安全に用いられていることを考えると、公知申請でよいと思う。 </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：

「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（整理番号B094）」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 山口 俊晴

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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、その結果を以下の通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：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：早期胃がんおよび胃の良性腫瘍

内容：

（先進性）

上部消化管内視鏡検査においてフルオレセインを使用する場合は適応外使用であるため、今後の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る。これまでに厚生労働省研究開発振興課との複数回の特別事前相談を行い、本研究を先進医療 B として申請、研究を進めることについて事前相談にて議論している。さらに、本研究である多施設前向き臨床試験に参加するすべての施設について参加の意思を確認済みである。

（概要）

本試験は、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。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、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（副次病変）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（副次病変）に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率（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）、pCLE 時に用いるフルオレセインの有害事象発生割合、および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（副次病変）に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の感度、陽性的中率、陰性的中率、正診率（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）、リアルタイム診断（施設判定）における、既知の胃上皮性病変（既知病変）に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度（ESD を gold standard とした切除範囲診断能）である。

（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 倍の拡大組織像描出が可能となる。そ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内視鏡スコープで使用が可能である。この方法を用いることで、常に焦点距離の合った組織構造の画像を得ることが可能であり、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 を用いた画像診断により、病理組織を高い精度で予測できれば、組織学的診断のための生検数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。また、この技術により病理生検によることなく光学的にリアルタイム診断が可能となってくる。従来早期胃癌の内視鏡的摘除に対する範囲診断は生検による病理診断によるところもあったが、時には生検を複数回要する場合も考えられた。本技術により非腫瘍部がリアルタイムに診断可能となることにより、切除範囲診断が時間的・経済的にも最適化される事が期待される。

（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、8 万円で、全て研究費より負担するため患者負担額は、約 1 万 3 千円となる。

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
協力医療機関	

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和元年 8 月 22 日（木） 16:00～17:00

（第 88 回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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、有効性・安全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、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) 第 88 回先進医療技術審査部会資料 1 - 2、1 - 3 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B094)

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： ー

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>本試験は、多施設共同前向き臨床試験にて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 (probe based confocal laser endoscopy; 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。対象は、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 Group 4 または 5)、または、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、のいずれかを満たす症例である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 (副次病変) 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) ・ 副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> 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 (副次病変) に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率 (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) ②pCLE 時に用いるフルオレセインの有害事象発生割合 ③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 (副次病変) に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の感度、陽性的中率、陰性的中率、正診率 (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) ④リアルタイム診断 (施設判定) における、既知の胃上皮性病変 (既知病変) に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度 (ESD を gold standard とした切除範囲診断能) ・ 予定試験期間： 2 年 6 か月 (登録期間は 1 年 6 か月) ・ 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【先進医療実施】： 250 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	・ 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>プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡（pCLE）は10年以上前から内視鏡中に顕微鏡イメージングができる技術として開発され、食道、胆道系、腸管を中心としてPubMedで検索すると既に200近い論文が公開されている。本技術は内視鏡施行中、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が、フルオレセインを静脈投与しなければならないのでスクリーニング検査ではない。また、胃粘膜よりも生検をすることによって瘢痕狭窄、穿孔や出血などのリスクが高い胆道系や食道などの粘膜病変の精密検査がより有用性が高いと期待される技術である。pCLEは既に薬事承認が得られているが、フルオレセインの薬事承認による適応拡大が必要である。</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>		

【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	・ 不適
5. 補償内容	<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>本研究から得られるであろう知見がフルオロセインの適用拡大にどのようにつながるか、必ずしも明らかでないようではあるが、被験者との関係では、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、倫理的に許容できるものと考えられる。患者相談等の対応も整備されている。</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：飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

処方法	
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 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<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>pCLE に必須であるフルオレセイン静脈投与が適応外であり、通常診療下での使用ができないため、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本試験デザインで構築したいとする研究者の意図については、これまでの照会事項の回答からある程度理解はできる。</p> <p>その上で、前回申請時の診断能に対する白色光非拡大内視鏡検査及び NBI 検査との比較、フルオレセイン静脈投与の安全性の評価に加えて、臨床的有用性に関する ESD における切除範囲診断能の評価を副次評価項目として設定されたことから本試験デザインについては許容はできると考える。</p> <p>なお、フルオレセインが早期に適応拡大されるかの観点から、本試験の結果も参考になると思われるが、本試験だけで公知申請につながるのか、企業/医師主導治験が必要となるのかについては、今後も引き続き検討が必要であると考えます。</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	<input checked="" type="checkbox"/> 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）	
<p>実施条件：</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> <p>（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>本試験は先進医療B実施計画評価表（番号B090）に比して、1）リアルタイム診断（施設判定）における、既知の胃上皮性病変（既知病変）に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度（ESD を gold standard とした切除範囲診断能）を追加し、2）フルオレセインの適応拡大のために、企業あるいは医師主導治験、もしくは医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に申請したうえでの公知申請での適応拡大を検討する点に変更され、新規課題として申請された。公知申請の対象となりうるかが現段階では不明、企業/医師主導治験実施の前段階の予定症例数 1,000 例規</p>				

模の臨床試験の適切性は判断しがたいが、被験者に対する費用負担がなく、フルオレセインの安全性の懸念も少ないため、被験者の利益・不利益は別にしても、科学的知見の集積を目的として、先進医療Bの枠組みで本試験が実施されることは許容の範囲と判断した。

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 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

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

多施設共同試験の概要

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

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

試験説明・同意取得: 1次登録 1000例

内視鏡検査施行 → 未診断胃病変の発見 (250例)

2次登録 (先進医療B) 250例

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

175例

75例

75例

副次病変

① 診断能/施設判定
secondary endpoint
= 感度
特異度
陽性反応的中率
陰性反応的中率
正診率

副次病変

- 1) 白色光非拡大観察
- 2) NBI拡大内視鏡観察
- フルオレセイン注射液静注
- 3) pCLE観察 の順に観察

病変部からの生検による病理診断
(診断の gold standard)

既知病変

- 1) 白色光非拡大観察
- 2) NBI拡大内視鏡観察
- フルオレセイン注射液静注
- 3) pCLE観察 の順に観察

非癌部からの生検 → 後日ESD
(診断の gold standard)

既知病変

① 診断能/施設判定
secondary endpoint
= 特異度

secondary endpoint
= 有害事象等評価

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

secondary endpoint = 感度・陽性反応的中率・陰性反応的中率・正診率

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：造影剤フルオレセイン（製品名：フルオレサイト静注）
適応疾患：早期胃がんおよび胃良性腫瘍

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 フルオレセイン

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：フルオレセイン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

1次登録：1000例

2次登録：250例(pCLE実施：先進医療B)

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
感度・特異度・陽性反応的中率・
陰性反応的中率・正診率(施設判
定)、感度・陽性反応的中率・陰性
反応的中率・正診率(中央判定)、
フルオレセインの有害事象

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
- ・ 藤田医科大学病院

【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：

早期胃癌および胃の良性腫瘍

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倍の拡大組織像描出が可能となる。そ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内視鏡スコープで使用が可能である。この方法を用いることで、常に焦点距離の合った組織構造の画像を得ることが可能であり、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を用いた画像診断により、病理組織を高い精度で予測できれば、組織学的診断のための生検数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。また、この技術により病理生検によることなく光学的にリアルタイム診断が可能となってくる。従来早期胃癌の内視鏡的摘除に対する範囲診断は生検による病理診断によるところもあったが、時には生検を複数回要する場合も考えられた。本技術により非腫瘍部がリアルタイムに診断可能となることにより、切除範囲診断が時間的・経済的にも最適化される事が期待される。

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）

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（副次病変）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副次病変に対して腫瘍・非腫瘍の診断を、既知病変に対しては範囲診断を行う。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：総研究期間2年6か月（登録期間1年6か月、解析期間1年）

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）

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。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る。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。国立がん研究センター中央病院内視鏡科における過去 5 年の内視鏡検査件数を参考にすると、早期胃癌を疑う症例に対する内視鏡検査数と早期胃癌の内視鏡治療後の内視鏡検査数は約 3:7 である。本試験において同様の比率で一次登録がなされると仮定すると、250 例中既知病変を認める症例は 75 例と予想される。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。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副次病変より生検を行う。また範囲診断として、既知病変の非腫瘍部分で pLCE 観察を行った部位より生検を行う。観察病変数、病変内からの生検回数、病変外の生検の有無および既知病変・副次病変の観察順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 早期胃がんおよび胃の良性腫瘍	
I. 実施責任医師の要件	
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)	
II. 医療機関の要件	
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年以上の日本消化器内視鏡学会内視鏡専門医が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。