

第78回先進医療会議(令和元年10月10日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	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	総評	その他 (事務的 対応等)
132	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	・フルオレセイン (ノバルティスファーマ株式会社)	国立がん研究センター中央病院	8万円 (全額研究費負担)	3万千円	1万3千円	適	別紙資料

※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。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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。

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。

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)

6

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

施設判定

中央判定

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