

## 高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称:5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断

適応症：筋層非浸潤性膀胱がん（詳細は別添参照）

内容：

(先進性)

膀胱がんは、膀胱鏡検査による観察、組織採取および病理学的診断によって確定診断される。しかし、膀胱鏡検査では視認し得ない病変（がん）の残存により、術後早期かつ頻繁に膀胱内再発を繰り返すことが大きな課題となっている。そこで、蛍光膀胱鏡を用いた光力学的診断により、この視認し得ない病変（がん）を従来行われる膀胱鏡検査より高い精度で検出できれば、その課題を克服することが期待できる。これまでの本邦における本診断法の実施結果ならびにヨーロッパを主とした1,000例を越す臨床試験において、本診断法と従来の膀胱鏡診断と比較して、その診断精度が有意に高かったことが示されている。

本診断法は、特に微小腫瘍や上皮内がんや異形成のような従来の白色光源での膀胱鏡診断では視認困難である平坦腫瘍において有用性が高いとされ、これまでの報告でも平坦腫瘍のうち本診断法でしか検出・同定できなかった病変が約30%認められたと報告されており、本疾患に対する診断精度の向上が期待される。以上から、本診断法が表在性膀胱がんに対する標準的検出法の一つとなり得る可能性がある。

(概要)

本診断法は、光感受性物質である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 溶解液を経口または経尿道的に投与し、蛍光膀胱鏡など光力学診断システムを用いて表在性（筋層非浸潤性）膀胱がんを赤色に蛍光発光させることでより高い精度で検出しようとする診断方法である。

さらに、本診断法を併用して経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで、従来の白色光源下での経尿道的膀胱腫瘍切除術では検出・切除し得なかった平坦病変の残存およびその残存腫瘍の発育（再発）を回避することができ、その結果術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。実際に、これまで表在性膀胱がん患者115名に対し本診断法ならびに従来の膀胱鏡診断を施行し、平坦病変を有する患者を正しく陽性と診断した割合が、前者では94.5%、後者では78.9%と差が認められた。また、表在性膀胱がん患者のうち本診断法を用いて経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った57名の無再発率は術後12ヶ月で88%、術後24ヶ月ならびに48ヶ月で76%であったのに対し、従来の膀胱鏡診断後の経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った149名の無再発率は術後12ヶ月で60%、24ヶ月で44%、48ヶ月で32%と、本診断法の併用により再発率の減少が認められた。

(効果)

本診断法に関するこれまでの結果および文献的考察から、本診断法は、従来の膀胱鏡診断と比較して、特に平坦病変の検出や再発症例において、診断精度が高い検査法であると考えられる。本診断法により、表在性膀胱がんの診断精度をさらに向上させ、残存腫瘍を減少させ、その結果として膀胱内再発率を大幅に低下させる可能性がある。表在性膀胱がんの再発に苦しむ患者に対し、本診断法により経尿道的手術の回数を減らすことができれば、患者の身体的・精神的負担を軽減できると同時に医療経済的にも効率的となることが予想される。

(高度医療に係る費用)

約5万円（1回につき）

【別添】「5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断」の適応症（申請書類より抜粋）

**選択基準**（以下のすべての項目を満たしている症例とする）

- 1) 20 歳以上 80 歳未満。
- 2) ECOG Performance Status（付表 1）が 0-1。
- 3) 心、肺、肝、腎、骨髄機能が保たれており、臨床検査値が以下の条件をすべて満たす。（蛍光膀胱鏡施行前 14 日以内の検査値を用いる）
  - a. 腎機能：BUN  $\leq$  施設正常値の 1.5 倍、血清クレアチニン値  $\leq$  施設正常値の 1.5 倍
  - b. 肝機能：AST (GOT)  $\leq$  施設正常値の 1.5 倍、ALT (GPT)  $\leq$  施設正常値の 1.5 倍、血清総ビリルビン値  $\leq$  施設正常値の 1.5 倍
  - c. 血液：好中球  $1,500/\text{mm}^3$  以上、血小板  $100,000/\text{mm}^3$  以上、Hb 8.5g/dl 以上
  - d. 心機能・心電図：重篤な異常を認めない
  - e. 肺機能：動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)  $\geq$  94% (酸素非投与下)
- 4) 他に活動性の重複癌（血液悪性腫瘍を含む）がない。
- 5) 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある。

**除外基準**（以下のうち 1 つでも該当する症例は本研究の対象としない）

- 1) コントロール不良な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者。
- 2) 重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3 か月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等）を有する患者。
- 3) 同種骨髄移植後の患者。
- 4) 重症の精神障害を有する患者。
- 5) ポルフィリン類縁物質に対して過敏症または既往のある症例
- 6) 他の臨床研究（治験を含む）に参加している患者。
- 7) 当臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した患者（重複登録の禁止）。
- 8) 妊娠、授乳婦である患者。
- 9) その他、医学的、心理学的または他の要因により研究責任医師または研究分担医師が不相当と判断した患者。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性

技術の名称	5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断
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 checked="" 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 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="text-align: center;"> <span style="font-size: 2em;">[</span> </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 ・ 否 コメント:

平成22年2月4日

「5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断 (高度医療整理番号 016)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

高知大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・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. 高度医療の概要

高度医療の名称：5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断	
適応症：表在性（筋層非浸潤性）膀胱癌で、経尿道的膀胱腫瘍切除術が適応である症例	
内容： （先進性） 膀胱癌は、膀胱鏡検査による観察、組織採取および病理学的診断によって確定診断される。しかし、膀胱鏡検査では視認し得ない病変(癌)の残存により、術後早期かつ頻回に膀胱内再発を繰り返すことが重大な問題である。そこでこの視認し得ない病変(癌)を的確に検出するべく、国内初の試みでかつ最先端技術である蛍光膀胱鏡を用いた光力学的診断を行っている。本法は、我々のこれまでの結果およびヨーロッパを主とした1000例を越す臨床試験でも、従来の膀胱鏡診断と比較して診断精度が有意に向上したことが証明されており、現在、日米の多くの施設が本法の実施に向け動いている。今後、膀胱癌に対する標準的検出法の一つとなりうると考える。 （概要） 光感受性物質である5-アミノレブリン酸(5-ALA)溶解液を経口または経尿道投与し、蛍光膀胱鏡など光力学診断システムを用いて表在性(筋層非浸潤性)膀胱癌を赤色に蛍光発光させることでの的確に検出する診断方法である。 本診断法は、特に微小腫瘍や上皮内癌や異形成のような従来の白色光源での膀胱鏡検査では視認困難である平坦腫瘍における診断精度の向上が期待できる。さらに、本診断法を併用した経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。 （効果） 我々のこれまでの結果および文献的考察から、本法の効果は、従来の膀胱鏡診断と比較して、特に平坦病変の検出や再発症例において有意に感度が高く、診断精度が高い検査法であるといえる。本法によって、癌診断精度をさらに向上させ、腫瘍の残存を減少させ、結果として膀胱内再発率を大幅に低下させうる。膀胱癌に苦しむ患者さんに多大な恩恵をもたらすものと確信する。  （高度医療に係る費用） 75,000円（1回につき）	
申請医療機関	高知大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

### 第1回審議

①開催日時： 平成21年9月30日(水) 10:00~12:00  
(第11回 高度医療評価会議)

### ②議事概要

平成21年4月23日付けで高知大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:表在性(筋層非浸潤性)膀胱癌)について、申請者からの申請書を基に、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、本会議より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、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議および会議終了後におけるコメント)

### 【臨床研究実施計画】

○ 評価項目(主要評価項目、副次評価項目)、評価方法・データの収集方法、中間解析の目的と解析内容・実施時期を明確にすること。

例えば、無再発生存を評価項目にする場合、本試験結果をどの時点で評価するのか(例えば最終被験者の登録から2年の追跡を経た後に本試験の主たる解析を実施する、等)、また、被験者をどのようにフォローアップし再発と無再発の情報を得るのか具体的に記載すること(観察開始日と再発日・死亡日を記録するだけでは無再発生存割合等を集計することは出来ない。各被験者毎に、再発の有無、再発の場合は再発日、無再発の場合は最後に無再発を確認した日、生死、死亡の場合は死亡日、生存の場合は最後に生存を確認した日の情報が一定期間毎に記録されていること、すなわちCase Report Form(CRF)上にこれらの情報を記録する欄が設けられていることが必要である。なお、被験者毎に2年間の追跡が終了した時点でCRFに記入する方法を採用すると、最終被験者の登録から2年を経るまで無再発生存に関して集計が不可能となることから、一定期間毎に繰り返しCRFの送付・回収が必要であることにも留意されたい)。

あるいは、診断精度を評価項目とする場合、どのような条件で癌の範囲を正確に診断できたと判定するのか具体的に記載すること。診断精度に関しては定義を明らかにすることが必要であり、感度、特異度、PPV等のいずれを評価するのか、また、その評価を行うための情報をどのように得るのかについても記載すること。

さらに、本臨床試験の主たる評価項目を明らかにした上で、予定症例数が過大でないか検討し、目的に合致する適切な被験者数を設定すること。

そのほか、評価項目、評価方法を明確にした後、高度医療に提出した書類に変更の必要性が生じれば、適宜、修正しておくこと。また、CRFを提出すること。

○ 申請様式第3号の3.で、当該技術を使用した場合の無再発生存率が84.2%であり、従来の方法では31.6%とあるが、前者の追跡期間は平均17ヶ月と短く、一方、比較対照とされている従来の方法の追跡期間は明示されていない。追跡期間が異なる集団間で追跡開始例に対する再発例の割合(ないしは追跡開始例に対する無再発生存例の割合)を算出して比較することは、観察期間が短い集団の治療成績を過大評価することになり不適切である。従来の方法の追跡期間

も明示すると共に、打ち切りを考慮した方法(Kaplan-Meier 法など)で算出した値を提示するよう、修正が必要であること。

○ 5-アミノレブリン酸の投与方法で、膀胱内投与と経口投与があるが、どのように被験者を割り振るのか明確にし、試験終了後に両群を比較検討できるような試験実施計画にすること。

○ 協力医療機関の追加が必要ならば、「11. モニタリング体制及び実施方法」、「13. 試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法」についても検討を行うこと。CRF の回収時期について記載すること。

#### 【説明同意文書】

○ 説明文書 p. 1、2. 本試験の内容、意義・目的は、(1)現在、この診断は、先進医療として行われている、(2)この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療(=(1))が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。

○ 同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、①の(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか(そうだとすると前段はその理由とはならないであろう。)。医師の説明通りに行われることは、研究性を排除することの理由とはならない。

○ 患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい。

○ 同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書(様式第1号)では「被験者本人に」とあり、また、説明文書4. では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か(家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう。)。たとえば、「立会人」とか「家族確認」とかではどうか。

○ 同意説明文書に従来からの白色法の診断率と蛍光による診断率の違いなどがわかりやすく記載されている方がよいのではないか。

### 3. 高度医療評価会議における審議を踏まえた第1回審議時からの申請書及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

○ 別紙申請書訂正一覧表を参照。

#### 4. 高度医療評価会議での検討結果

高知大学医学部附属病院からの新規技術（5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書及び患者への同意説明文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い妥当であると判断した。その上で、申請医療機関より施設要件の変更申請（当該技術の実施症例数を20例→10例）があり、再度審査担当構成員に確認を行い、第13回高度医療評価会議にて最終確認を行った結果、「適」とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

## 高度医療 評価表（番号 016）

評価委員 主担当：伊藤 \_\_\_\_\_  
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：出口 \_\_\_\_\_

高度医療の名称	5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断
申請医療機関の名称	高知大学医学部附属病院
医療技術の概要	蛍光剤である 5-ALA を経口投与または経尿道投与し、腫瘍に特異的に集積させ、蛍光膀胱鏡にて蛍光部位を観察し、生検、切除する方法。

【実施体制の評価】 評価者：山口 \_\_\_\_\_

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。）		

【実施体制の評価】 評価者：出口 \_\_\_\_\_

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。）		



【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 ・ <input type="checkbox"/> 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>① 説明文書 p. 1、2. 本試験の内容、意義・目的は、(1) 現在、この診断は、先進医療として行われている、(2) この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療（＝(1)）が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。</p> <p>② 同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、①の(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか？（そうだとすると前段はその理由とはならないであろう）</p> <p>③ 患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい</p> <p>④ 同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書（様式第1号）では「被験者本人に」とあり、また、説明文書4. では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か（家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう）</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>	
<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>上記コメント欄が解決されれば適としてよいものと思量する。</p>	

【プロトコールの評価】 評価者：伊藤\_\_\_\_\_

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>偽陽性、がんでない dysplasia の検出の可能性も高いようですが、5-ALA も膀胱内投与と局所投与で安全性に大きな懸念はないので 106,000 円の自己負担額が見落としの頻度を下げる利益と見合うかの問題がありますが、被験者の判断だと思います。同意説明文書に従来からの白色法の診断率と蛍光による診断率の違いなどがわかりやすく記載されているとよいと思います（申請者の試験結果では同一患者で白色光と蛍光を使った診断率をみているだけなので、比較試験にはなっていませんので資料を探すのにてこずるかもしれませんが）。</p> <p>このオープン試験では白色光との比較はできませんので、承認資料とするのは困難ですが、がんの検出率をあげる効果はあるのでしょうか。医療としては有効性はあると考えます。少なくとも、再発率が少なかったという外国データはあるようですから。</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>他医療機関が参加した時のデータ管理（モニタリングを含む）を記載すること。</p>		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 ・ <u>条件付き適</u> ・ 不適		
予定症例数	300 症例	予定試験期間	承認日より 5 年間
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。）			
① 説明文書 p. 1、2. 本試験の内容、意義・目的は、(1) 現在、この診断は、先進医療として行われている、(2) この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療（＝(1)）が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。			
② 同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、①の(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか？（そうだとすると前段はその理由とはならないであろう）			
③ 患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい			
④ 同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書（様式第1号）では「被験者本人に」とあり、また、説明文書4. では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か（家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう）			
（上記を解決すれば適とする）			
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。）			
他医療機関が参加した時のデータ管理（モニタリングを含む）を記載すること。			