

高度医療 評価表 (番号 033)評価委員 主担当：山中副担当：藤原 副担当：佐藤 技術委員：宮澤

高度医療の名称	末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイル解析による消化器系癌罹患の判別診断
申請医療機関の名称	金沢大学附属病院
医療技術の概要	末梢血液中の遺伝子の発現プロファイルをカスタムメイドマイクロアレイによって解析し、消化器系の癌を有する患者を診断する。

【実施体制の評価】 評価者：藤原

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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：「消化器系癌」を正しく診断することが既存の診断法を凌駕する臨床的意義が乏しいと思われます。2008年に米国FDAが承認した、原発不明がんの組織由来を明らかにする遺伝子発現プロファイルをみる診断キットであれば、使用意義もあると思いますが、胃がん、大腸がん、すい臓がん、胆道がんと治療法も大きく異なる癌腫をひっくるめて「消化器系癌」と診断する意義を説明して頂きたいです。また、臨床的意義の乏しい診断法の開発段階で、患者個人から56000円弱の検査費用を徴収することの妥当性も疑問です。</p> <p>1700例もの患者サンプルを集めるのであれば、企業が体外診断薬の承認目的の治験を組む方が、よほど診療への導入が近くなると思います。</p>	
実施条件欄：	

【実施体制の評価】 評価者：宮澤

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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：検査の方法についてはすでに確立された技術であり、実施責任医師等の体制、実施医療機関の体制についても問題はない。ただし、本技術の医療における有用性については問題が少なくない。もともと感度の極めて低い腫瘍マーカー検査を比較対照として本検査の優性（高感度）をあげているが、臓器特異性がないこともあって、これまでの腫瘍マーカーと同様、一般スクリーニング検査の域を超えるものではない。一方では、通常の腫瘍マーカーと異なり癌 stage との相関については言及されていない。有症状者で陽性に出た場合、結局は診断確定のために画像診断（生検も含む）を実施することになり、<u>本検査の費用が55990円と高額であることから対費用効果も考えれば、臓器特異性がないことから、本検査を実施するよ</u></p>	

りは最初から症状に対応する上部内視鏡、下部内視鏡、腹部 CT・MRI あるいは超音波検査を実施したほうが妥当と考えられる。cut off 値を 13 と設定しているが、14 以上で偽陽性となる症例では長期に亘る follow-up 再検査、あるいは画像診断など無用な検査実施につながることになりかねず、とくに無症状者に対して本検査を実施することは健康診断の範疇に入ることから、将来に向けて保険収載を考えると「高度医療の意義」には、当然ながらなじまない。さらに、患者に無用な混乱を生じかねず、適応とされる 4 つの癌以外の腹腔内臓器・後腹膜臓器癌や非消化器系癌との関連についても検討（言及）されるべきと考える。

実施条件欄：

【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：

① 末梢血液は単に「血液」でよいのではないか。また、「RNA」は、タイトルである「遺伝子発現」との関係が分かるように説明が必要ではないか。

→事務局を通じて確認を行ったところ適切に対応された。

② 本人同意が必要なのか、代諾も許されるのか、明らかではないように見受けられるが、原則として本人同意が必要、つまり判断能力のある患者のみを対象とすべきではないか。

→事務局を通じて確認を行ったところ適切に対応された。

③ 本人への利益はあるのか。つまり、CT や MRI などで診断をするのであるから、RNA 発現検査が利益になることは多くはないように思われる。もしあるとすると、他の検査ではがんが見つからなかったが、実はがんはある、あるいはその後みつかる、という場合であるが、その可能性がどのくらいあるかが分からず、もしかすると混乱をさせることになってしまうのではないか。また、17. でカウンセリング体制について触れられているが、遺伝の観点からのカウンセリング体制も採られることを希望する。

→事務局を通じて確認を行ったところ遺伝カウンセリングについて適切に対応された。

* ③は、単に説明同意文書の問題ではなく、本研究計画そのものについてのことがらかもしれない。被験者の利益ではなく、方法の検証が主目的なようであり、これに患者負担および一部保険カバーを認めてよいのか。また、将来、健康診断に導入することも検討されているようであるが、高度医療評価制度の性質になじむか、検討が必要と考える。

実施条件欄：

①②は文言の適切な修正で足りるが、③は研究計画全体についての検討が必要と考える。

→①②については事務局を通じて確認を行ったところ適切に対応された。

【プロトコールの評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・	不適
7. 予測される安全性情報	適	・	不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・	不適
9. 治療計画の内容	適	・	不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・	不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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処方法	適	・	不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・	不適
14. 患者負担の内容	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	適	・	不適
16. 個人情報保護の方法	適	・	不適

コメント欄：

●不適と判断する理由については【総評】の箇所に述べます。

●以下は、【プロトコールの評価】の各項目に関する個別のコメントです（本申請のための修正条件ではなく、今後の研究計画の際にご考慮頂きたい事項です）。

6. 期待される適応症、効能及び効果

- ・ 効果・効能の臨床的意義の評価については、3名の評価委員の審査意見の通りと考えます。

8. 被験者の適格基準及び選定方法

- ・ “消化器系癌”が対象ですが、胃・大腸・膵臓・胆道以外はデータがないという理由から他の消化器癌は含まれていません。25個の遺伝子群は、胃癌・大腸癌・膵癌に対する解析に基づいて選択されていますが、その後、（当初対象とはしていなかった）胆道癌でも診断能が観測されたため、胆道癌も追加されたようです。腫瘍マーカーに比べて精度の高い、しかも臓器横断的な（原発巣によらない）診断法の開発を目指しているのだと思いますが、その研究目的からすれば、胆道癌だけでなく、その他の消化器癌についても検討を行うべきではないでしょうか。たとえば、“消化器系”で、胃は対象とするが、胃食道接合部は扱わないというのは検討を要します。
- ・ なお、今後、新たな研究を実施する上で、被験者をどこからどのように抽出するかは、デザイン上、非常に重要な事項ですので慎重にご検討ください。たとえば、ケース 76 例とコントロール 30 例を「性別と年齢でマッチングして」選択したとありますが（Honda et al, BBRC, 2010）、患者背景にある性別や年齢の分布には乖離がありますので、マッチングの方法をご確認ください。

9. 治療計画の内容

- ・ 候補被験者に対し、IC、試験への登録、CT/MRI/ERCPなどの専門検査、検体採取などがどのような順序で実施し、どのようにデータ取得までのプロセスの標準化を計画しているのかを明示してください。また、アレイ診断を行う外部機関への検体搬送に関する手順について記載がありませんのでお示しください。

- ・ 消化器症状を訴える全例が候補被験者なののでしょうか。そうでないとすれば、登録被験者をどのように選別するのでしょうか。

10. 有効性及び安全性の評価方法

- ・ 専門的検査で陰性かつアレイ診断で陽性となった場合に、フォローアップをしてアレイ診断を継続することになっていますが、どのように解析をし、どのような結果が得られた場合にどのように解釈するか、については副次エンドポイントですので、十分ご検討ください。先行研究 (Honda et al, BBRC, 2010) を含めて、この副次エンドポイントに関する意義は確認されていませんが、今後この医療技術の有用性を語る上で研究者が重要視している点のようです。
- ・ 登録 → 検体採取・評価 → データ報告という手順ですから、登録票と症例報告書 (CRF) は一枚にまとめるのではなく、別々の用紙として作成されるべきです。なお、CRF については、主要エンドポイントに関すること以外は、画像を貼る構成になっていますが、(非デジタルな) データなので、今のままでは利用しづらいように思います。
- ・ CRF にどの癌種であるかが明確に記入されるようになっておらず、癌種とアレイ診断能の関係に関する解析が実施できないので、適切にご修正ください。
- ・ 消化器系の症状を有すると言っても大変広いので、「・ ・ など」でなく、どのような症状をもつ場合が対象になるかについて定義が必要と思います。また、どのような消化器症状を有することが確認されて適格となったのか、登録時に確認が必要です (現在は、主訴を手書き報告する形式なので、確認しづらいだけでなく、データとして利用できません)。
- ・ 臨床的には、病期とスコアの関係は、当然、検討対象になると思いますので、病期などの情報はとられた方がよいかと思います。
- ・ 50 例や 75 例のときに効果安全性評価委員会において中間解析を実施して評価し、結果に応じて、試験中止・継続の判断、症例数の再見積もり etc. を (効安が) 行う、とありますが、どのような結果が得られたとき、どのように評価して、どのような結論を下すかは研究者・データセンターが試験前に計画すべき事項です。効果安全性委員会は、そのプランに沿った中間解析の結果の評価、および試験の質・進捗の監視などを行う第三者機関です。

11. モニタリング体制及び実施方法

- ・ 2つの企業がデータ収集・モニタリングに携わるとされていますが、うち1社の役割が不明瞭です。さらに残りの1社がアレイ診断技術を提供および試験データの管理を行うことになっていますが、具体的に社内のどの部門で、どのような体制・手順で行われるのかについて記載がありません。
- ・ モニタリング手順書が提出されていますが、その内容は“1700 全例を対象に GCP 遵守状況に関して SDV をするオンサイトモニタリング”に関する手順書というものです。本当にこのモニタリングを実施されるのでしょうか？ 中央モニタリングについて特に記載がありませんが、こちらの適切な整備と実施を望みます。

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

- ・ 医療技術の提供元 (大学発ベンチャー企業)、研究代表者、症例登録をする施設が、すべて同じ大学の医学部に由来しています。大学、企業、研究代表者の間の

関わりについて、利害の衝突がないことを適切にご記載ください（プロトコール、説明文書）。また、効果安全性評価委員 4 名中 3 名が同大学医学部教員です。本試験上、望ましい構成と思えないので、再考をお願いします。

実施条件欄：

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	1700 例	予定試験期間	高度医療承認後～平成 28 年 3 月 31 日	
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。）				
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。）				
以下の理由から、本医療技術は高度医療下で実施する段階に達してないと判断しました。				
① <臨床的意義> 高度医療下で実施する臨床的な意義が乏しいこと				
② <医療技術自体のラショナル> 本医療技術の評価は先行研究（Honda et al, BBRC）に全面的に依拠しているが、この研究のデザイン上、有用性は未だ不明であると考えられること				
①について				
・ 副担当および技術委員より指摘されている通りです。				
②について				
・ 先行研究では、消化器系癌の確定診断がついた後の症例をケース、地域検診などで正常と判断された健常人をコントロールに設定しています。この 2 群の間に系統的に大きな差があっても何ら不思議はありません。BBRC 論文で同定された 25 個の遺伝子の発現状況が癌・非癌の間で大きく異なる可能性については否定しませんが、先行研究における検討では、感度・特異度といった診断能が optimistic に見積もられていた可能性は高いと思います。				
・ BBRC 論文のケース群とコントロール群は、今回の試験で対象とするよりも極端な“癌症例”、極端な“健常人”であった可能性があります（たとえば、コントロール群では CEA や CA19-9 でさえ、それぞれ単独で特異度 100%を達成しています。基礎疾患のない、喫煙者も含まれない、健常人の中でもかなりセレクトされた集団だった可能性があります etc.）。そのような集団ゆえに、25 個の遺伝子で高い感度・特異度を達成できた可能性があります。				
・ 今回の研究は「癌関連の消化器症状を有している人」を対象に、癌症例と非癌症例を区別できるかが目的です。依拠している唯一の先行研究が対象とした集団ほど、癌・非癌の差の区別は容易でないことが予想されますし、今回の対象（すなわち、真の対象）において、本医療技術の感度・特異度がどの程度の値に				

なるかは現時点で不明と言わざるを得ません。

- ・ まず、本試験の対象集団に相当するデータを多施設で取得して、診断能の一般化可能性について確認するステップが必要です（ただし、そのような評価を実施してよい結果が得られたとしても、①の臨床的意義についてはまた別の問題です）。
- ・ 多くの消化器系癌を含み、さらに病期も問わないというヘテロな集団（たとえば、ESD が施行される程度の早期胃癌も、転移性進行膵癌も“同じ対象”です）をひとくくりに、25 個の遺伝子によって診断しようとしています。また、マイクロアレイ自体、診断能や予測能を報告した研究は活発ですが、結果の再現性が得られにくいことも周知の事実と思います。独立したデータを用いたバリデーション作業（現在のよう split sample でなく）が必要です。
- ・ 研究段階にある医療技術を扱うのが高度医療とは言え、このプロセスを経てからでないと、被験者から約 56,000 円の個人負担を徴収可能とする科学的ラショナルレが得られないように思います。

将来的にキット化などを行って体外診断用医薬品として承認を得るまでのロードマップが現行ではあまり煮詰められていないように見受けられます。高度医療として実施すべき医療技術かも含め、ご検討ください。

※試験期間及び症例数の設定根拠

本多らの先行研究における validation サンプルでの結果、消化器系癌検出用カスタムメイドマイクロアレイの感度は 100% (37/37)、特異度は 86.7% (13/15) であった。それらの正確な 95%信頼区間の下限値を、Clopper and Pearson の方法により算出すると、それぞれ 90.5% (感度)、81.5% (特異度) である。感度の 95%信頼区間の下限値を約 5%上昇させ、96%とするために必要な癌患者数を Clopper and Pearson の方法から逆算し算出すると 98 名となる。平成 20 年度消化器癌検診全国集計委員会報告によると、50 歳以上の胃癌あるいは大腸癌要再検査受診者における癌発見率は、それぞれ約 2% (胃癌)、約 5% (大腸癌) であった。また、山本らによる国立がんセンター統計では、大腸癌便潜血症例における大腸癌発見率は 6.33% であった。本研究における消化器系癌 (胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌) の発見率を約 6% と仮定すると、100 名の消化器系癌患者を検出するために必要な対象者数は約 1667 名となる。なお、この対象者数のもとでは、マイクロアレイの特異度を 86.7% とすれば、208 名の偽陽性が予想され、特異度の正確な 95%信頼区間の下限値は 86.2% (約 5% の上昇) になることが期待される。以上の検討から、目標癌患者数を 100 名、癌患者を含む全体での目標症例数を 1700 名とする。ただし、消化器系癌発見率に関してはばらつきが大きいことが予想されるので、癌患者数が 50 名、及び 75 名に達した時点で、感度、特異度、発見率等の中間評価を行い、目標症例数の再検討を行う。尚、効果安全性評価委員会にて、消化器系癌症例と評価された症例数が 50 例、75 例に達した時点で症例数の再見積を行う。またそれぞれの時点で臨床試験の継続、中止、変更などの方向性を評価し決定する。