

高度医療審査の照会事項(宮澤技術委員)に対する回答

高度医療技術名：

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

照会事項：

1. 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。

照会事項への回答：

ご指摘のように、今回の技術によって「消化器系癌」と診断されても癌腫によって治療法は大きく異なります。このため、「消化器系癌」の結果をもとにして治療を開始することはありません。今回の技術によって「消化器系癌」の診断がなされた場合は、胃がん、大腸がん、すい臓がん、胆道がんの存在を疑い、内視鏡や画像検査などの精密検査を実施することになります。それらの精密検査によって、癌腫を特定し、癌腫に適した治療法を行います。

今回の技術の意義を以下に述べます。今回の試験の被験者のように、消化器症状を主訴とした患者、もしくは消化器系がんが疑われる患者であっても、患者は内視鏡検査や CT などの画像診断を望まないことがよくあります。また、医師も経過を観察することにして、患者に内視鏡検査や CT などの検査を勧めないことがあります。残念ながら、これによって診断や治療が遅れることをしばしば経験します。今回の技術は、血液を測定するだけで高い精度で「消化器系癌」を診断します。今回の技術による検査は、比較的、患者も医師も受け入れやすいものです。

このことから、今回の技術は、多くの「消化器系癌」患者の早期発見、早期治療につながります。また、こうした医療における意義に加えて、早期治療を可能とすることから社会経済的な意義も大きいと考えます。

平成 23 年 2 月 23 日

金沢大学附属病院 消化器内科
科長 金子周一

高度医療審査の照会事項(佐藤構成員)に対する回答

高度医療技術名：

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

照会事項：

2. 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。

照会事項 2 への回答：

ご指摘のとおり、患者への説明文章では、患者にとってわかりやすい文章であるべきかと思えます。「末梢血液」を「血液」と修正いたします。また、また「RNA」に(*)を付け、「遺伝子発現」との関係が分かるような説明文を挿入いたしました。変更した文章は次のとおりです。

2.あなたの病気（病状）について

あなたは、今回、消化器系（お腹）に不調を訴えられたか、もしくは他医療機関等から精査を目的に来院されました。消化器系の不調には、多くの疾患が考えられます。正確な診断をするために様々な検査を行いますが、金沢大学附属病院 消化器内科 I では血液から消化器系の癌（胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌）を検出する技術を開発いたしました。あなたの血液から RNA* という物質を抽出し、その状態を検討することにより、癌に罹患している人に特有なパターンが出ていないかどうか判別するものです。また、現行の診断技術として腹部 CT もしくは MRI、主訴とする部位によって胃・大腸内視鏡検査をおこないます。また、主治医の判断で実施された ERCP 等の専門的検査を行います。

RNA*：RNA（リボ核酸）とは細胞の中で合成される物質です。いろいろな刺激が細胞に加わると、細胞の中で遺伝子の活性が変動し、遺伝子に対応した RNA もその動きに合わせて量が変動します。病気の際に量が増える RNA もあれば、反対に下がる RNA もあります。この量の上がり下がりや遺伝子発現が上がったり下がったりすると言います。癌に罹患している人にだけ特別に変動する遺伝子が見つかっており、健康な人と比較して上がっているのか、下がっているのかを RNA 量を測定する事で体の中に癌が存在しているかどうかを判別する事ができます。

（修正箇所）

説明文章：P3 5 行目、7 行目、下から 5 行目（2 箇所）、P9, 10 同意文章中 8 行目にある「末梢血液」を「血液」と修正いたしました。

照会事項：

3. 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。

照会事項 3 への回答：

ご指摘のとおり、原則として本人同意が得られ、本試験の説明に対し受け入れ可否等の判断能力を有する患者のみを対象となるよう修正いたしました。修正点および修正箇所は下記のとおりです。

(修正箇所)

説明文章：P4、選定基準に⑤として「原則として本人の同意が文章で示され、本試験の説明に対し受け入れ可否等の判断能力を有する患者」と追記いたしました。

P9、P10 同意文章 下段 代諾者氏名（自署）欄を削除いたしました。

臨床試験実施要綱：P3 4-1-1) 選定基準に⑤として「原則として本人の同意が文章で取得され、本試験の説明に対し受け入れ可否等の判断能力を有する患者」と追記いたしました。

高度医療申請書：P12 5. 被験者の適格基準及び選定方法の選定基準に⑤として「原則として本人の同意が文章で取得され、本試験の説明に対し受け入れ可否等の判断能力を有する患者」と追記いたしました。

照会事項：

4. 本人への利益はあるのか。つまり、CT や MRI など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、あるいはその後に見つかる、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。

照会事項 4 への回答：

本人への利益について記載します。ご指摘のように内視鏡検査、CT、MRI など診断を行い消化器癌が診断された患者の利益は多くありません。しかし、内視鏡検査、CT や MRI など診断を行い消化器癌が診断されなかった患者で、この新しい技術であるマイクロアレイによる診断によって“消化器系癌が強く疑われる”と判定された患者が少なからず発生することを予想します。

その患者の利益は相当に大きいと考えます。

実は、本試験の対象となる患者が精密検査をうけても多くの患者で消化器癌が見逃されることがよく知られています。多数の報告があります。例えば、東京都多摩がん検診センター消化器科水谷らが第 73 回日本消化器内視鏡学会総会で発表したデータによると上部消化管検査を受け胃癌が発見された患者 276 人（305 病変）を対象に研究を行った結果では、158 病変が胃癌と診断された時点から過去 2 年以内に内視鏡検査を受けていました。この結果は、場合によっては 52% もの患者が癌の存在を見逃されていたことを示しています。このように、消化器癌があつて精密検査を受けても、実は、以外に多くの患者が見逃されていることが知られています。

今回の試験では、内視鏡検査、CT や MRI などでの診断を行い消化器癌が診断されなかった患者であっても、新しい技術であるマイクロアレイによる診断によって“消化器系癌が強く疑われる”と判定された患者は、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月後に無償でマイクロアレイによる診断を受けることができ、かつ、精密検査による観察が継続されます。これによって、消化器系癌の見逃しは相当に少なくなると考えられますので、試験に参加する本人の利益は大きいと考えます。

また、ご指摘のように、マイクロアレイによる診断によって“消化器系癌が強く疑われる”にもかかわらず、“実はがんはある、あるいはその後に見つかる”患者の可能性がどの程度あるかは先行研究によっても明らかにされていません。今回の検査は消化器系癌の診断を専門とする医師が検査を行いますので、見逃しの可能性はさらに低いかもしれません。しかし、先述のように精密検査を受けても、かなりの患者が見逃されている事実が良く知られています。ご指摘いただいておりますことは大変に重要なことであるため、今回の研究ではこの点について副次的評価項目に入れて解析します。

“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、あるいはその後に見つかる、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”は重要なご指摘です。

そこで、上述の定期観察に加えて下記の対応をとりました。

- 1) 他のがんの可能性を想定して他診療科の受診を勧める、他の血液検査を無償で行う体制
- 2) それでも不安が解消されない患者に対して、同一の医療機関の精神科へ紹介を行う体制、医療相談室、CRC による定期的なカウンセリング体制

次に、遺伝の観点からのカウンセリングとして、説明文章中 17 「また、同病院内の CRC による定期的なカウンセリングを外来来院時に実施します。被験者の家族歴で悪性腫瘍を罹患した人がいないかどうか、ご家族の癌罹患歴、患者の喫煙歴、飲酒歴など発癌に係るリスク要因や基礎疾患の有無なども確認し、また、遺伝の可能性についてもカウンセリングを行っていきます。」

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

と修正いたしました。

平成 23 年 2 月 25 日

金沢大学附属病院 消化器内科
科長 金子周一

高度医療審査の照会事項(山中構成員)に対する回答

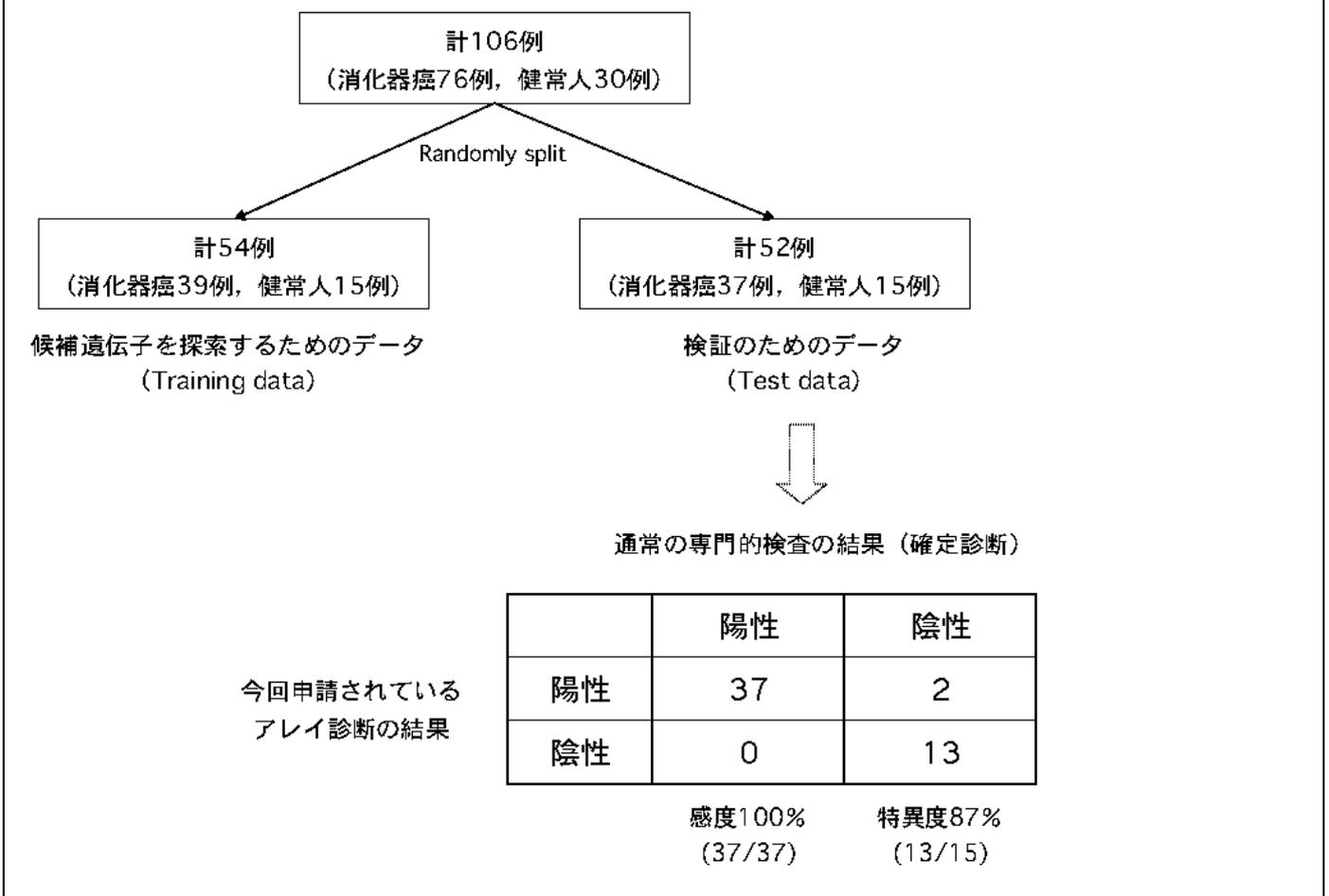
高度医療技術名：

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

照会事項

5. 現時点における本医療技術の評価は、Honda M et. al. Differential Gene Expression Profiling in Blood from Patients with Digestive System Cancers, *Biochem Biophys Res Commun* 400, 7-15, 2010 (以下、BBRC 論文) にすべて依拠しています。

5. BBRC 論文における結果の記載から、研究対象を復元すると以下のようになると思われませんが、正しいでしょうか。



照会事項 5 への回答：

お示しいただきました図の通りでございます。

全部で 106 例の検体を乱数によって 54 例の候補遺伝子を探るための群と 52 例の検証のための群とに分けました。候補遺伝子探索群 (図中 Training data) の消化器系癌症例 39 例と健常

人 15 例との比較解析で有意差のある遺伝子群を選出し、ROC カーブを利用した統計解析によって、予測アルゴリズムを作製しました。検証群（図中 Test data）をこれら選出した遺伝子群を用いた予測アルゴリズムによって判定した結果、消化器系癌症例 37 例中 37 例が陽性判定のため感度は 100%、健常人 15 例中 13 例が陰性判定のため特異度は 87%となりました。

照会事項：

6. ケースデータとなった消化器癌症例（76 例）は、いずれも金沢大学附属病院において、確定診断後、アレイ診断が施行された、と記載されています（BBRC 論文）。一方、プロトコール内で“健常人”と表現されている 30 例のコントロールデータは、BBRC 論文では“screening examination”から選択された、と述べられています。具体的には、地域検診等のデータなどと考えてよろしいですか。

照会事項 6 への回答：

ご指摘のとおり、コントロール群は地域の検診と先行試験に参加したクリニックにて、一人ひとり試験の説明と同意を得た人で同意書に署名した人からのみ本検査用の追加採血を実施いたしました。また、検診を実施した自治体および先行試験の登録事務局が検診者全員をナンバーリングし匿名化いたしました。健常人の判定は各症例の臨床検査値および検診を実施した医師の診断により行われました。尚、ケースデータとなった消化器癌 76 例は金沢大学附属病院とその関連病院で消化器癌の確定診断後、アレイ診断が行われた症例です。

照会事項：

7. 申請された本研究は、消化器系症状を主訴として（ないし他院より消化器系癌の疑いで）受診した場合を対象に、専門的検査による確定診断および新たに開発されたアレイ診断を共に実施して、アレイ診断の感度・特異度を評価するという研究デザインです。プロトコール内に「確定診断で陰性かつアレイ診断で陽性となった場合、フォローアップを実施し、アレイ診断をする」という旨の記載があります。プロトコール 4-2 節におけるシェーマの中で、このフォローアップ中は“アレイ診断（無償）”とのみ表記されていますが、フォローアップ中のアレイ診断は、自己負担分を研究費による支払いなどに置き換えて高度医療の下で実施する、という意味でしょうか？

照会事項 7 への回答：

ご指摘のとおり、フォローアップ中のアレイ診断の患者負担は無償として高度医療の下で実施します。

第 23 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 3 月 3 日	

のとおりです。

1. 高度医療承認後、PMDAに体外診断用医薬品事前相談を実施する。
2. 第三項先進医療承認後、消化器系癌と診断された症例数が 50 例に達した時点で効果安全性評価委員会において中間解析（感度、特異度、発見率等）を実施する。中間解析では本臨床試験の継続、中止、変更などの方向性を評価し決定する。
3. 50 例で十分な臨床成績が得られた場合、本試験を終了しPMDAに臨床評価相談を申請する。
4. PMDA臨床評価相談により、追加性能試験等が必要な場合は追加性能試験を実施。必要でない場合は、申請前相談など薬事承認申請に向けてPMDAと交渉を継続する。
5. 50 例の中間解析で試験継続と判断された場合は、消化器系癌 75 例に達した時点で同様の解析を行い、50 例の場合と同様に各対応をおこなう。
6. 100 例に達した時点で、本試験を終了し最終解析を行いPMDAに臨床評価相談を実施する。
7. PMDA臨床評価相談により、追加性能試験等が必要な場合は追加性能試験を実施、必要でない場合は、申請前相談など薬事承認申請に向けPMDAと交渉を継続する。

平成 23 年 2 月 25 日

金沢大学附属病院 消化器内科
科長 金子周一