

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B090)**

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>プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡 (probe-based Confocal Laser Endomicroscopy; pCLE) は生体内にて非侵襲的・リアルタイムに消化管上皮の組織像を描出可能な検査モダリティである。多施設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指す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> <li>・ 副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> <li>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に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の感度、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)</li> <li>②pCLE 時に用いるフルオレセインの有害事象発生割合</li> <li>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)</li> </ul> </li> <li>・ 予定試験期間： 2年6か月 (登録期間は1年6か月)</li> <li>・ 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)</li> </ul>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

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申請者も認めるように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癒痕狭窄、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。

本試験は

① 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）。

② 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。患者 1,000 例を対象として、未診断の胃上皮性病変を認めた場合に、1. 白色光非拡大観察、2. NBI 拡大内視鏡観察を行い、さらに、フルオレセイン注射液 0.5mg/kg（眼科領域での既承認用量：通常 200～500mg の範囲）を静注後 pCLE 観察を行う（予定症例数 250 例）。それぞれの観察において、腫瘍・非腫瘍の診断を行う。病変部の生検を施行し、pCLE 診断に加え、白色光観察（通常内視鏡観察）、NBI 拡大観察と生検病理診断結果と比較する試験である。従って、被験者は本試験に参加することによる診断的・治療的有益性はない。

本試験計画の主要評価項目はオフラインレビュー（中央判定）における胃上皮性病変の腫瘍・非腫瘍診断の胃上皮性病変に対する pCLE 診断の特異度である。複数回のやり取りを通じて副次評価項目として、感度、陽性的中率、陰性的中率、正診率などが追加され、pCLE の診断能を評価する試験となっている。

本試験にかかわる現状では

pCLE は既に薬事承認されているが、2) フルオレセインは「ブドウ膜・網膜・視神経等の疾患の診断」には適応はあるが、消化管粘膜の疾患の診断には適応がない。本技術を将来医療保険として実施するためには、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。フルオレセインの適応を得るためには、治験による臨床成績あるいは医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で適応追加が認められ、製薬企業による承認申請が必要と思慮する。フルオレセインの投与量は眼科領域よりも概ね低用量であり、安全性の懸念は少ない。一方、本技術の最も期待される胆道系などでもフルオレセインの適応をとるためにも、胃粘膜を対象とした本試験に基づき、適応外薬検討会議の承認で十分だという PMDA との協議がされていないため、本試験を実施しても薬事承認を得ることは困難ではないかと憂慮する。

さらに、申請者も認めた、ESD の切除範囲の決定時に使われる技術としながら、実臨床で用いられることが想定される試験デザインではないために、本技術が広く保険診療に導入すべきか否かを判断できないのではないかと思慮する。

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	<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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）          （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。）          方法論に問題があるとすると、そのような研究に被験者をかかわらせることは倫理的に許容できない可能性がある。もっとも、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、倫理的に許容の余地がないわけではないであろう。患者相談等の対応は整備されている。</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 ・ <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。）          pCLE 検査がスクリーニング検査後の精密検査として、真陰性を特定する目的で使用する検査とするのであれば、診断性の評価として白色光非拡大内視鏡検査及びNBI 検査と特異度を比較し、フルオレセインの安全性を評価すること、さらに新たに副次評価項目として感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率の評価が追加された本試験のデザインは許容できると考える。          しかし、これまでの照会のやり取りで、実際の临床上、本技術の活用が想定される場面は、早期胃癌に対する内視鏡的摘除本技術における切除範囲の最適化であることが説明されている。平成31年2月13日付けの回答において、ESDによる切除範囲の最適化を評価する前に、行うべき検討があると認識していて、それが本試験</p>	

における本技術の診断能の確認との説明がされている。

本技術を一般臨床で利用するためには、フルオレセインの薬事承認が必要であるものの、パイロット試験や既存報告では、pCLE 法の診断性能に対して一定の確認が行われている状況であることを考えると、本来期待される ESD による切除範囲の最適化を評価する前に行う検討として、申請された試験デザインでなければならないのか、そもそも、さらなる ESD による切除範囲の最適化を評価する前に検討が必要なのかについては不明である。

また、当該試験デザインで薬事承認を取得できるかについても PMDA とは相談を行っていないことから、フルオレセインの効能追加までの開発に対する最短ルートを再検討して、早期に本技術が実臨床上で使用できる環境を整えるための必要試験とその試験デザインを検討されたい。

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。）

#### 【1～16の総評】

総合評価	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）	
実施条件：				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 本技術はフルオレセインを事前に静脈投与するデメリットはあるが、即時的に光学的生検ができるメリットが期待される。しかしながら、フルオレセインには「ぶどう膜・網膜・視神経等の疾患の診断」しかないため、消化管粘膜の pCLE にフルオレセインを用いるためには薬機法上の適応拡大が必要である。本技術は生検をすることによって癒痕狭窄や穿孔や出血などのリスクが高い胆道系や食道などの精密検査に、より有用性が高いと期待されているが、胃粘膜については通常の生検以上の有用性を期待するのは困難で、申請者らも認めたように ESD の切除範囲の最適化には資すると期待される。しかしながら、フルオレセインの適応拡大を目的とするのであれば PMDA 協議もされておらず、用法を設定するための試験の対象者が適切か、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の対象となりうるかなどの検討が必要ではないかと憂慮する。適応取得可能な臨床試験デザインについては PMDA と協議されることが望まれる。また、胃粘膜を対象にするのであれば、先進医療では将来、保険診療で用いられる対象を評価し、保険診療に資する試験とすべきではないかと思慮する。				