

## 新規申請技術の評価

整理 番号	高度医療名	適応症	受付日	承認 状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術 委員	
033	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	胃癌 大腸癌 膵臓癌 胆道癌	H23. 2. 16	未承認 体外診断薬	マイクロアレイ (製品名：DSC-RNAチェック 〈仮称〉)、 マイクロアレイスキャナ (製品名：DNAマイクロア レイスキャナシステム)	金沢大学附属病院	山中	藤原	佐藤	宮澤	不適

**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 ・ <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 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 ・ <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 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、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</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
<p>コメント欄：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>③ 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。</p> <p>* 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。</p>			
<p>実施条件欄：</p> <p>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。</p>			

## 【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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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 ・ 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 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：	
<p>●不適と判断する理由については【総評】の箇所に述べます。</p> <p>●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）。</p> <p>6. 期待される適応症、効能及び効果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> </ul> <p>8. 被験者の適格基準及び選定方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ “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・膵臓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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p>9. 治療計画の内容</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> </ul>	

- ・ 消化器症状を訴える全例が候補被験者なのでしょうか。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どうかを目的です。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（現在のような 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。

## 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



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

## 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<sup>(\*)</sup>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。

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

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と。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。

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

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”は重要なお指摘です。

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

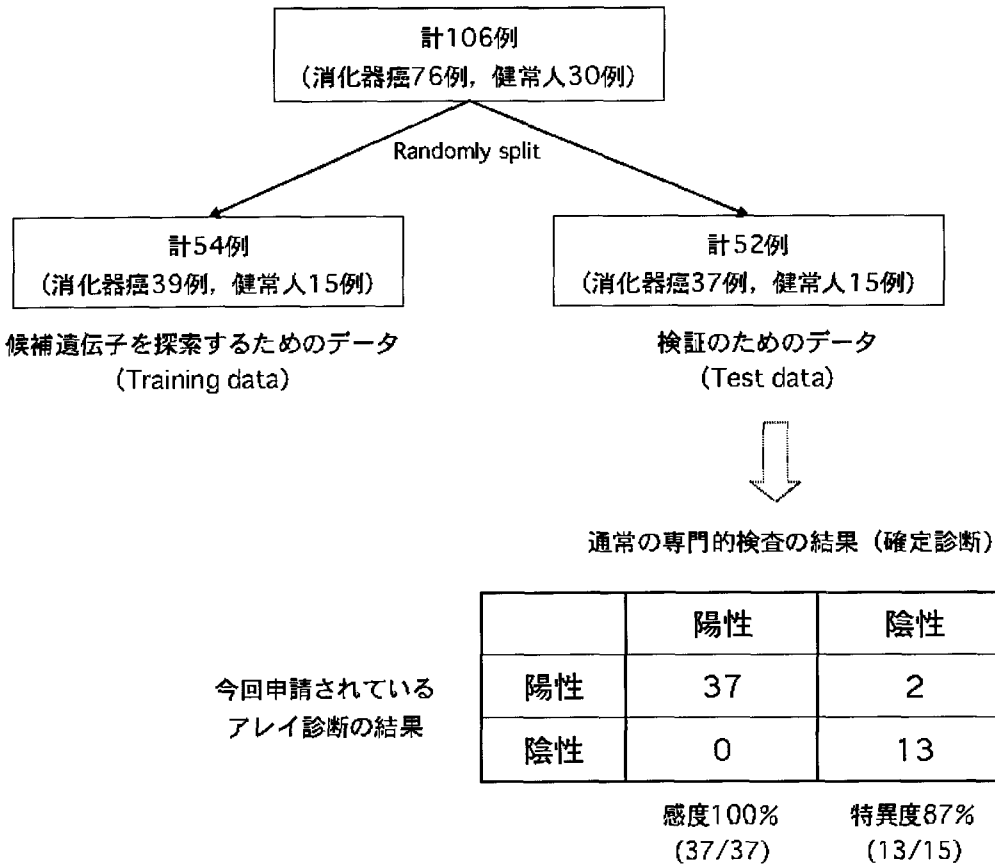
高度医療技術名：

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思われますが、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索するための群と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

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

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	

照会事項：

8-1. BBRC 論文によれば、過去の研究では胃癌・結腸癌・膵臓癌を対象としてアレイ診断の開発が行われています。一方、本申請はこれらの癌種に胆道癌や直腸癌を含めた上で“消化器系癌”をひとくくりにされています。BBRC 論文で対象としなかった部位まで含めるラショナルレ（アレイ診断が機能すると考える理由）をお示してください。

8-2. 逆に“消化器系”には、当然ながら、胃食道接合部、食道、肝細胞癌なども含まれます。プロトコール適格規準によれば、広く“消化器系”癌疑いで受診した場合・消化器系症状を有する場合は本試験の対象ですが、これらの癌を有していた場合にどう考えるのかお示してください。

照会事項 8-1 への回答：

本多らの先行研究（BBRC 論文）では、“Colon Cancer”として 22 例の解析を行っております。この 22 症例の内訳は、探索群では直腸 4 例、下行結腸 2 例、横行結腸 1 例、上行結腸 4 例、S 状結腸 1 例、検証群では直腸 4 例、下行結腸 1 例、上行結腸 2 例、S 状結腸 3 例であります。従って今回の申請におきまして、結腸癌と直腸癌とを包括して大腸癌といたしました。

また、胆道癌は BBRC 論文発表後に胆道癌症例（n=16）と健常人（n=28）との比較解析を追試しました。その結果は感度 100%、特異度 95%となりました。この内容は国際特許にお願いいたしました。その結果は論文にしておりません。そこで、今回の申請におきまして胆道癌も検出可能と判断し、消化器系癌に含めました。

照会事項 8-2 への回答：

先行研究では、胃食道接合部、食道、肝細胞癌などの対象が含まれておりませんでした。このため、これらの消化器系癌は”マイクロアレイによる判別結果と胃・大腸内視鏡検査、腹部 CT もしくは MRI 検査などの診断結果からマイクロアレイの正診率を検討する”評価には加えません。また、分類が困難な消化器系癌は効果安全評価委員会に諮ります。

照会事項：

9. 高度医療申請書には「マイクロアレイスキャナなどの機器が未承認」とされていますが、スキャナそのものに対して本医療技術承認の可否が判断されるわけではありません。薬事承認を取得するまでのロードマップについて少し具体的にご教示ください。

照会事項 9 への回答：

ご指摘のとおり、今回の高度医療で実施する臨床試験での検証されるデータはマイクロアレイスキャナの届出と連動しておりません。また、高度医療承認後カスタムメイドマイクロアレイの薬事承認までのロードマップはロードマップ別紙として記載させていただきますが、概要は下記

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

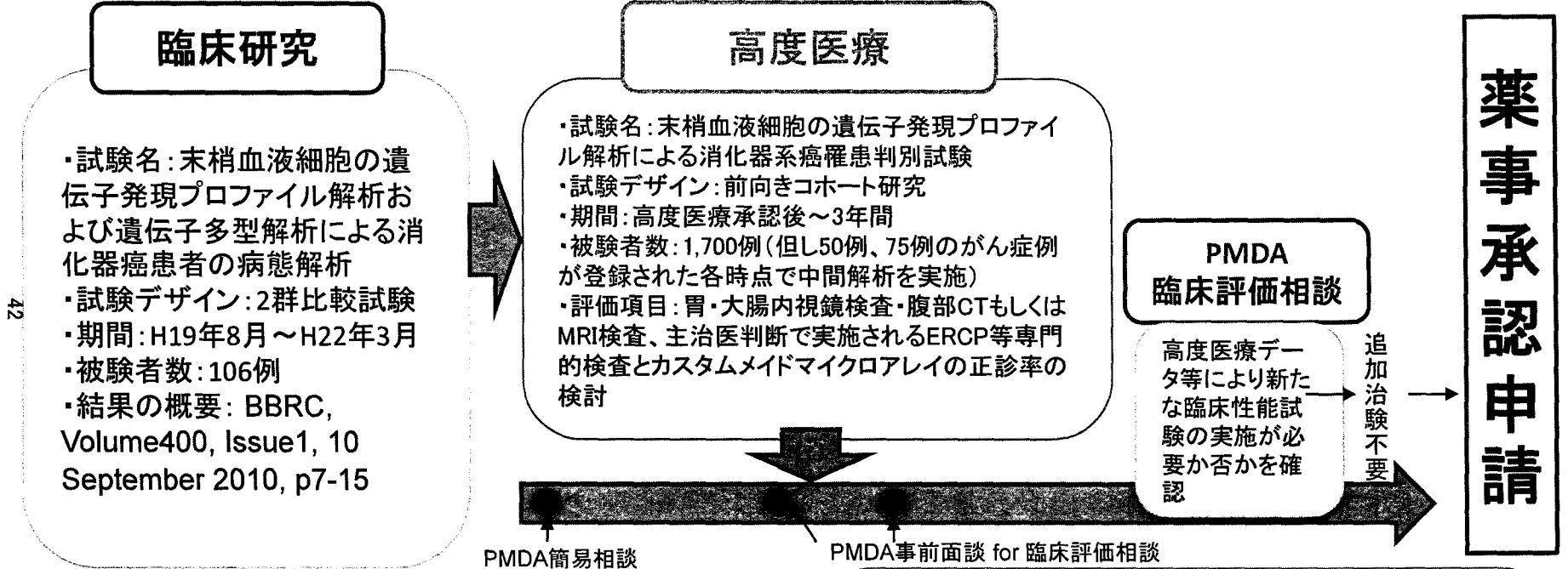
金沢大学附属病院 消化器内科  
科長 金子周一



# 薬事承認申請までのロードマップ(治験)

試験薬または試験機器：カスタムメイドマイクロアレイ  
(製品名：DSC-RNAチェック(仮称))

高度医療での適応疾患：胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌



当該高度医療における

選択基準: ①消化器症状を主訴とした患者、もしくは他医療機関等から消化器癌疑いの精査目的で受診した患者 ②本試験に同意した患者 ③胃・大腸内視鏡検査、腹部CTもしくはMRI検査、主治医判断で実施されるERCP等専門的検査に同意した患者 ④年齢、性別、その他必要な評価項目に関する情報が存在する患者

除外基準: ①上記選定基準に該当しない患者 ②過去5年以内に悪性腫瘍(部位は問わない)と診断された患者 ③造影剤が使用できない患者 ④試験責任医師、分担医師が試験参加に不適切と判断した患者

予想される有害事象: 採血行為による疼痛等

**欧米での現状**

適応外:承認あり(乳癌)  
消化器系癌:承認なし

薬事承認: 米国(有・無) 欧州(有・無)

ガイドライン記載: (有・無)

→有りならば概要:

進行中の臨床試験(有・無)

→有りならば概要:

# ロードマップ別紙(高度医療承認後)

試験薬または試験機器：カスタムメイドマイクロアレイ  
(製品名：DSC-RNAチェック(仮称))

高度医療での適応疾患：胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌

43

## 高度医療

- ・試験名：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判別試験
- ・試験デザイン：前向きコホート研究
- ・期間：高度医療承認後～3年間
- ・被験者数：1,700例(但し50例、75例のがん症例が登録された各時点で中間解析を実施)
- ・評価項目：胃・大腸内視鏡検査・腹部CTもしくはMRI検査、主治医判断で実施されるERCP等専門的検査とカスタムメイドマイクロアレイの正診率の検討

がん症例  
50例  
効果安全性  
評価委員会

がん症例  
75例  
効果安全性  
評価委員会

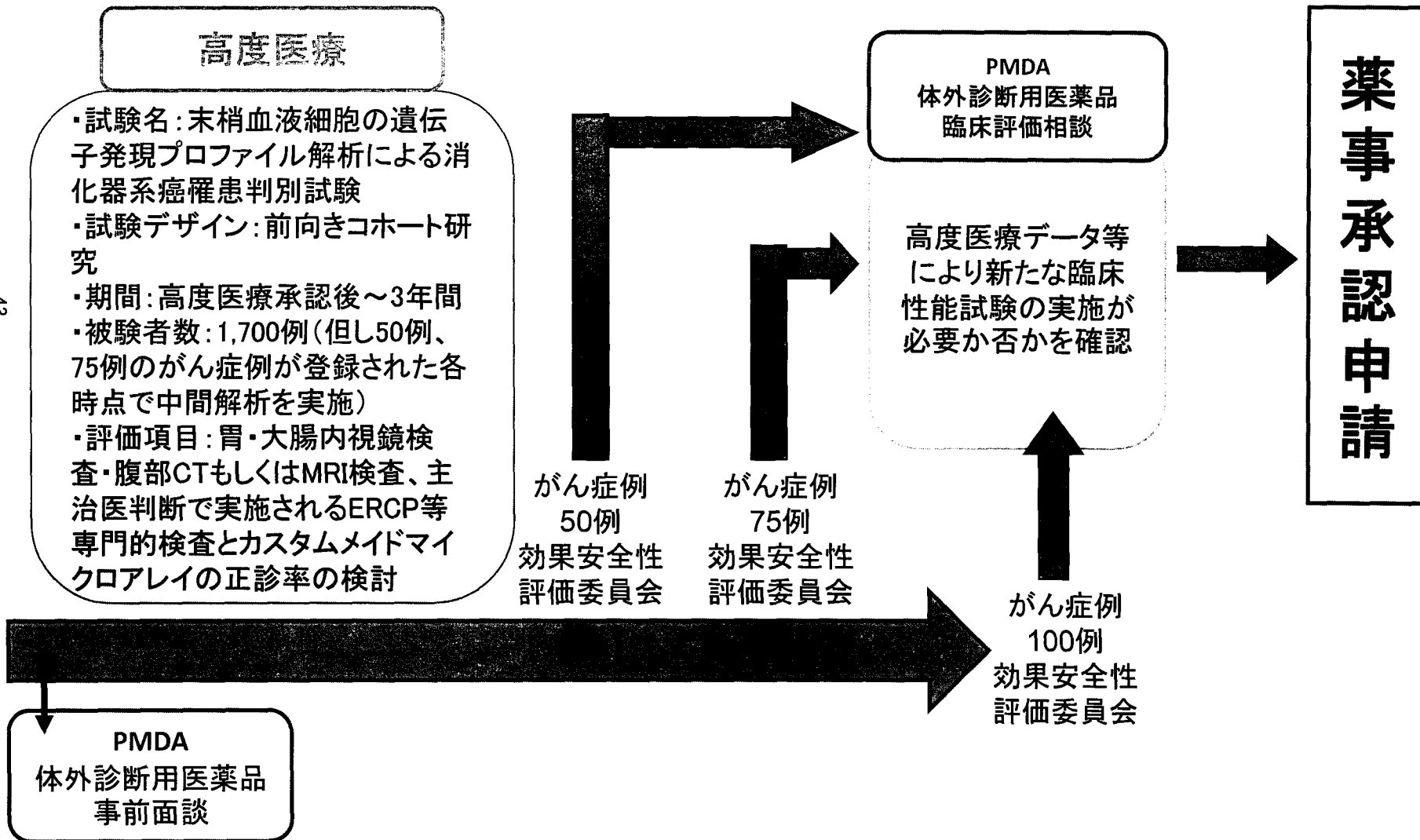
がん症例  
100例  
効果安全性  
評価委員会

PMDA  
体外診断用医薬品  
臨床評価相談

高度医療データ等  
により新たな臨床  
性能試験の実施が  
必要か否かを確認

薬事承認申請

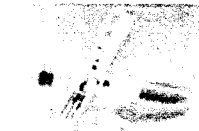
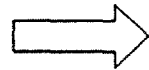
PMDA  
体外診断用医薬品  
事前面談



# 消化器癌検出検査方法



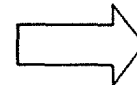
採血



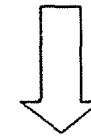
PAX-Gene  
採血管



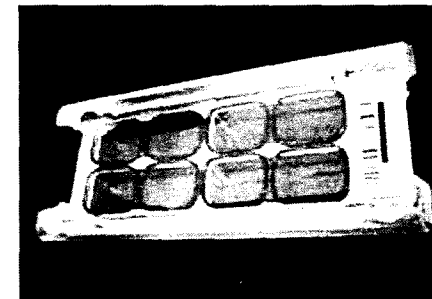
血液からRNA  
を抽出する



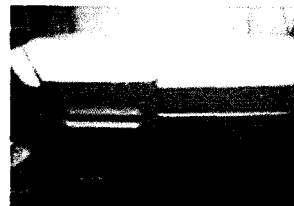
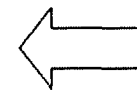
- ・300ng total RNA
- ・コントロールRNA
- ・Quick Amp Labeling Kit



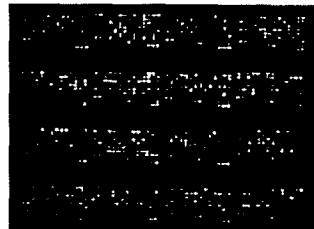
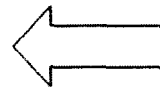
ハイブリダイゼーション



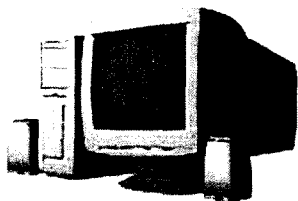
カスタムメイドマイクロアレイ  
と反応させる



反応結果のスキャン



読取映像



遺伝子発現解析



スコアリングによる判定