

## 先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療

2017年2月6日

筑波大学医学医療系 櫻井英幸

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（先進医療実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 「1. 研究の背景」：本試験では、局所限局性前立腺癌の中リスクの患者さんを対象としています。この対象集団における標準治療は、放射線療法（+ホルモン療法）だけでなく、手術療法も考えられます。それにもかかわらず、本章では、手術療法の位置づけ（術後の再発時に、ホルモン治療とともに放射線治療を選択肢として残しておくことができること等）、合併症、成績等については全く触れられていません（記述が放射線療法に明らかに偏っています）。実施計画書内で詳述してください。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書内の研究の背景に手術療法と位置づけについて記載致しました。また、文献追加に伴い、文献番号にずれが生じたので修正しました。

### 2. 「4. 対象集団および適格性の基準」

- a) 局所限局性前立腺癌の中リスクの患者さんのうち、本試験では、手術の適応とならず放射線治療を選択する患者さんだけでなく、手術が（/も）適応となり得るがそれを拒否して放射線治療を選択する患者さんを組み入れることを許容しています。ここで重要なのは、手術の可否の判断を適切に行い、手術を拒否するよう誘導することのない形式で「患者さん」が「拒否している」ことの確認を適切に行うことであると考えます。このためには、泌尿器科、泌尿器外科及び放射線治療の医師を含むキャンサーボードによる検討が必要だと考えます。また、前立腺癌の治療の多様性を踏まえてもこの点は必要だと考えます。本章又は選択基準にこの旨を加えてください。また、被験者の選択が適切に実施されるようその他の方策も検討し、記述してください。
- b) 実施計画書には設定されていませんが、申請資料の Annotated CRF の選択基準には「(4) 同意取得前、照会元もしくは当該研究期間のいずれか

における泌尿器科医の判断によって、根治的前立腺摘除術の適応が判定されて適応がないと判断されているか、あるいは、適応があると判断されたが手術を拒否している」が設定されています。実施計画書又は Annotated CRF のどちらの記載が正しいのでしょうか。いずれにしましても、a) の論点について検討し、対応してください。

c) 「4.1. 選択基準」

- ① 2) の記述：より具体的に「画像診断で TNM 分類 (UICC 第 7 版) により、臨床病期 T1c-T2cN0M0 と診断されている」としてはいかがでしょうか。
- ② 4) の記述：「陽子線治療開始時」→「患者登録時」?, ホルモン療法の内容を詳述した方がよいのではないのでしょうか。
- ③ その他：対象集団の規定に用いている PSA, PS, Gleason スコア, 血液・生化学的検査値の項目が設定されていません。盛り込む必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

a)

研究計画書の、

i 選択基準、

4.1 選択基準、

5.2.2 同意取得

5.2.3 適格性判定 について記述を追加しました。

これに伴い、届出書の記述を修正しました。

b) CRF と研究計画書の内容を一致させました。

c) ①-③ ご指導に基づき追加・修正を致しました

3. 「5.1. 研究のデザイン」

- a) 対象集団における標準治療は、上述のとおりであり、また、p.13 の「図 3. 前立腺癌に対するリスク群別の放射線治療成績」にあるように相当数の症例に基づく陽子線治療の成績がすでいくつか示されています。このような状況において、望ましくは、手術/放射線治療と陽子線治療のランダム化試験で比較する、又はランダム化が不可能であるとしたもとで本試験とともに同じ対象集団で手術/放射線治療に関する前向き試験を同時に行い、両者の成績を比較することも考えられると思います。こ

れらを実施することを視野に入れなかった理由を本節内で明記してください。その際、現在国外で進行中の陽子線 vs IMRT のランダム化比較試験の位置づけ等にも言及してください。

- b) 「14. 目標症例数」では、本試験の臨床的仮説は「前立腺癌の陽子線治療は、X線を用いたIMRTよりも、5年生化学的非再発率が高い」と記述されています。これは、標準治療がX線を用いたIMRTであることを前提とした場合に適切な仮説であると考えます。しかしながら、手術療法も標準治療の選択肢になるはずで、手術療法の5年生化学的非再発率はIMRTとそれほど違いがないのかもしれませんが、手術療法（必要であれば、brachytherapy、放射線治療、諸種の併用治療等）の成績を文献とともに明示した上で、比較対照として何をおくべきかを丁寧に実施計画書内で論じてください。

手術の適応とならず放射線治療を選択する患者さん集団については、IMRTが比較対照になり得ると思われませんが、一方で手術が（/も）適応となり得るがそれを拒否して放射線治療を選択する患者さん集団については、手術が比較対照になり得るのではと思われま。この点についても記述してください。

- c) 本試験の対象集団での標準治療の成績としてIMRTに焦点を絞っています。IMRTの成績は、2006年から2009年の文献に基づいており、最近の成績を反映したものといえるか気になります。これらの成績が、それ以降の約10年の医療環境の変化により、現在のIMRTの成績に置き換えることができないと考えられるのであれば、ヒストリカルコントロールとして適切なものといえなくなります。当該ヒストリカルコントロールの妥当性について本節内で明記してください。
- d) b) で述べたように、手術の適応とならず放射線治療を選択する患者さん集団については、IMRTが比較対照になり得ると思われませんが、一方で手術が（/も）適応となり得るがそれを拒否して放射線治療を選択する患者さん集団については、手術が比較対照になり得るのではと思われま。この理解でよい場合、これらの患者さんの構成割合がヒストリカルコントロールと本試験で組み入れた集団との間で異なることが、主要評価項目における比較対照との比較可能性に影響を及ぼすのではないのでしょうか。IMRTを比較対照とするのであれば、手術が（/も）適応となり得るがそれを拒否して放射線治療を選択する患者さんを組み入れないことも考えられると思いま。このことも検討してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

a)

質問1で回答したことに加え、1.3 本研究実施の根拠、4.1 適格基準に関する記述を追加・修正致しました。

尚、IMRTの前向き登録につきましては、現在、日本放射線腫瘍学研究機構・泌尿器腫瘍研究グループ（グループリーダー：中村和正 浜松医科大学教授）として、研究計画、プロトコル立案に関して協議中です。本試験とは別の試験になりますが、全国登録であり、本試験の登録終了までにはマッチングにより比較するに十分な症例数の登録が可能と考えております。

b)

ご指摘に従い、1.1.5 対象に対する標準治療に手術成績に関する文献的考察を加えました。

c)

今回の試験は単群ですので、ヒストリカルコントロールの設定に関しましては、事前相談でもご指導頂きました。

ご指摘に従い、3DCRT、IMRT、陽子線治療に関する最近の論文報告を加え、治療成績と有害事象に関する図と表を1つにしました。

また、1.2 これまでに実施された治療成績に関する記載を修正しました。昨年の ASCO で報告された中リスク前立腺癌に対するホルモン療法併用のIMRTに関する最新の報告（文献7）では、5年非再発生存率は84%であり、先の引用文献での試験結果とほぼ同程度でした。また、目標症例数の設計では、ヒストリカルコントロールの成績の将来的な改善が得られた場合を考慮して、本試験の主要評価項目である非再発生存率が最も良好である3DCRTの成績（88%）を予めコントロールの治療成績とした経緯がございます。この点に関する、14. 目標症例数とその設定根拠に関する記述も修正致しました。

d)

適格条件を修正致しました。

前立腺癌に対する根治的な放射線治療はIMRT、小線源治療、陽子線治療のすべてで手術適応のある症例が大多数を占めるため、手術適応のない症例の割合は決して高くありません。局所進行癌T3-4の場合には手術非適応となる可能性があります。今回は中リスク群であり、T2までが治療対象です。期待余命の少ない高齢者の場合には、根治的な高線量照射による有害事象と治療効果とのバランスから、ホルモン療法が行われる傾向にあります。また、これまでの放射線治療の臨床試験でも手術適応のない症例だけを対象にしたものはありません。

4. 「5. 4. プロトコル治療中の併用療法・支持療法」:「4~8 か月間の放射線治療前・中のホルモン療法を併用」の文言は、「プロトコル治療中もホルモン療法を継続」するという文言で置き換えられるのではないのでしょうか。「3~6 ヶ月のホルモン療法が行われている」ことを前提として、これに加えてホルモン療法がどれくらいの期間実施されるのかが少しわかりにくい気がしました（厳密には、1 (=4-3)~2 (=8-6) ヶ月ではないと思います）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

5. 4. 1 に関してご指摘のように修正致しました。

可能性としては1-5 ヶ月がありますが、照射期間が1 ヶ月ありますので、「総投与期間で 8 ヶ月を超えないこと」、でも問題ありませんが、「総投与期間で 4-8 ヶ月間」の表現も残しました。

5. 「6. 5. 再発後の評価項目」:「局所増悪」,「領域リンパ節再発」,「遠隔転移」の定義を与えてください（「25. 特記事項」における「局所制御」についても定義を与えてください）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指導に従い、6. 5 に再発的再発の定義を1 項加え、説明文を追加しました。

また、これに伴い、6. 6~6. 11 までの番号が変更になります。

6. 「8. 4. エンドポイントの定義」:「8. 4. 2. 5 年全生存率」における「生存率のサロゲートマーカーと報告されている... も検討の対象とする。」についてですが、具体的にどのような検討を行うのでしょうか。統計解析として検討するのであれば、「13. 4 解析方法」又は「統計解析計画書」で規定してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

今回の研究には関係なく、削除したと思っていたものが一部残されていました。当方のミスですので削除致しました。

7. 「13. 4. 解析方法」：総研究期間は最大で7年と長期にわたりますが、中間解析の必要性はないでしょうか。必要であると考えている場合には記述してください。必要でないと考えている場合にはその根拠を実施計画書内に記載してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指導に従って13.4の記載を変更致しました。

8. 「14. 目標症例数」

- a) 3のb), c), d)での検討の結果、必要であれば、臨床的仮説を修正してください。さらに閾値を変更することになった場合、目標症例数を設計しなおしてください。必要でない場合、それが読み取れるよう目標症例数の設定根拠を示してください。
- b) 3のb), c), d)での検討の結果、IMRTの成績を閾値として採用する場合、「IMRTの結果をまとめると、... 76-88%である」と記載されていますが、p.13の図3によれば、「76-86%」ではないでしょうか（次のパラグラフの陽子線治療の成績についても「88-97%」ではなく「88-99%」ではないでしょうか）。この理解でよければ、閾値が変わり、例数も異なるはずです。修正してください。
- c) 例数設計の方法（仮定した分布、統計量等）をより明確にして記述してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

- a) 新たに文献検索を行い検討致しました。修正点などにつきましては、質問3での回答の通りであります。
- b) についてはご指摘の通りです。ありがとうございます。
- c) 14. 目標症例数とその設定根拠につきまして修正致しました。

9. 実施計画書内の以下の点について記載を整備してください

- a) 「倫理審査委員会」、「審査委員会」：どちらかに用語を統一してください

い.

- b) 「17.3. 個人情報の保護」：個人情報の保護に関する法律の最終改正日を更新してください.

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

- a) 「以下、倫理委員会とする」の後に2か所に倫理審査委員会とありますので、倫理委員会に修正しました。ありがとうございます。
- b) 申し訳ございません。変更致しました。

10. その他

- a) 症例報告書：4-5 ページの選択除外基準が、実施計画書を選択基準、除外基準と整合していません。修正してください。
- b) 中央モニタリング：中央モニタリングについては「データマネジメント計画書」に記載するとあります。中央モニタリングが適切に行われることになるかを確認する必要があるため、「データマネジメント計画書」を提出してください。

**【回答】**

ご指導ありがとうございます。

- a) 大変申し訳ございません。修正致しました。
- b) 提出済みです。お手数をお掛け致しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療

2017年2月6日

筑波大学医学医療系 櫻井英幸

1. 説明文書5頁において、手術療法と放射線治療を生存率や再発率等で比較し、明らかな差は無いとしていますが、具体的にどの程度の差があるのか数値で分かり易く示して下さい。
- また、表1. の PSA 値について、①10 以下、②10-20、③20 以上と記載していますが、これでは10は①と②に、20は②と③に、それぞれ重複して属することになってしまいます。②の記載を訂正して下さい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指導に従って治療成績を紹介し、解説文を修正致しました。

また、ご指摘頂いた PSA 値についての表を修正しました。なお、PSA に関する表については計画書も併せて修正しました。p. 8/50 (1.1.3 病期別の標準治療と予後の概略)

2. 説明文書7頁において、陽子線治療の方が通常の放射線治療より良好な治療結果(再発率と副作用発生率の低下)が期待できるという結果が得られたとしていますが、双方の治療結果について具体的に数値を用いて分かり易く記載して下さい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指導に従い、記載しました。

3. 本臨床研究終了後の対応について、どのような医療が提供されるのか具体的に説明文書に記載して下さい。



【回答】

ご指導ありがとうございます。P7（3. 試験の目的と意義）の最後の段落を修正致しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(山本構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療

2017年2月6日

筑波大学医学医療系 櫻井英幸

1. 先進医療実施届出書(様式3号)の5. 被験者の適格基準及び選定方法には、「下記の選択基準に合致していることを泌尿器科の医師を含むカンサーボードで確認する。」とありますが、研究計画書を選択除外基準および登録手順の記載には、カンサーボードに関する記述がなく、カンサーボードでの確認がいつどのように行われるかが不明です。除外基準に追加する(例：カンサーボードで不適切と判断された)か、登録手順に追加することをご検討ください。

### 【回答】

研究計画書の、

i 選択基準、

4.1 選択基準、

5.2.2 同意取得

5.2.3 適格性判定 について記述を追加しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療

2017年2月8日

筑波大学医学医療系 櫻井英幸

「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」内の1と3の回答が充足されていない様ですので、以下についてご対応ください。

1. 1について、説明文書 P.4~5 において、本文と表1の中の記述が不一致です。説明文書 P.4 に PSA 値について「この値が 20 ng/ml 以上の場合には高リスクと判定されますので、中リスクは 20 未満であることが条件」とあり、表の②の部分が間違っていると判断して②を訂正するようお願いしたものの、①と③を訂正されて本文はそのままです。これでは本文と表が一致しません。どちらが正しいのか整合性を持たせて頂くよう求めます。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

大変失礼しました。確認して修正しました。

2. 3について、本治療が奏功しなかった場合の後治療がどうなるかを説明してほしいということでした。指摘が分かりにくかったかもしれませんが、それを説明文書に記載して頂きたいと思います。

### 【回答】

ご指導ありがとうございました。

説明文書内（8. 治療後の診察と注意事項）に追加記載致しました。

以上