

## 先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答5

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02月16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、同意説明文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. 「16.2 中央モニタリング」において「指名を受けたデータセンターの担当者は、症例登録票及び症例報告書に関する整合性の確認と進捗状況に関して、中央モニタリングを実施する。詳細については「データマネジメント計画書」に従う。」と記載されています。

データマネジメント計画書を確認しましたが、データ入力者、データクリーニング、MedDRA コーディング、電子署名といったデータマネジメントの一部の業務のことが記載されているだけで、中央モニタリングの内容は全く書かれていません。申請者の所属する施設の臨床研究を支援するセンターに相談するなどして、丁寧に記述してください。

## 【回答】

ご指導有難うございました。DM 計画書を再考しましたので、添付致します。引き続きご指導をよろしくお願い致します。

2. 実施計画書では、割合に対する連続性補正を伴う正規近似に基づく例数設計が行われていますが、生存時間の分布、中途打ち切りを考慮した統計解析の方法 (Kaplan-Meier 法)との整合性を考慮しますと、指数分布を仮定したもとの、Kaplan-Meier 法に基づく95%信頼区間を用いたシミュレーションに基づく方法や Brookmeyer-Crowley の方法を用いた方がよいのではないのでしょうか。検討していただく必要があります。

新旧対照表では、実際のところ、前者の方法が記載されています（ただし、その場合の例数は、正規近似に基づく例数設計のものと同じになっており、値が正しいのか気になります）。因みに、後者の方法であれば、同じ条件設定で必要な例数はかなり削減されるはずです。

## 【回答】

指摘に従い、Brookmeyer-Crowley の方法で設定しました。

これに伴い、ご指摘のように症例数が170例に減少します。  
また、登録期間は70例減少したことにより、2年から1年6ヶ月に変更し、  
研究期間も6ヶ月短縮致しました。

3. 中間解析を実施しない根拠を照会しましたが、「本試験は比較試験でないため、中間解析は実施しない（ICHガイドライン E9 統計的原則）」という回答でした。「比較試験でない」ことは根拠になりません（単アームであっても中間解析を行うことはあります）。必要性を検討し、必要でないならばその理由を、必要と考えるならばその内容を示してください。

#### 【回答】

ICH E9 には、「中間解析とは、試験が正式に完了する前に行われる有効性又は安全性に関する試験治療群間の比較を意図したすべての解析を指す」とあります。本試験は試験治療群間の比較を意図していませんので、中間解析は該当しないと考えます。中間解析ではなく、たとえば、中間評価(Interim evaluation)の必要性を検討せよ、という指摘と解釈して、以下に回答します。

本試験では中間評価を行いません。その理由は以下の4つです。

1) オープン試験のため、中間評価に伴い、偏りが混在する可能性を否定できない。主要評価項目は中央判定ではあるものの、オープン試験である以上、中間評価前後でデータの性質や評価者の態度・姿勢が変わらないことを保証することは極めて困難である。かりにそのような配慮を講じたとしてもそれは精神論に過ぎず、一群の試験での限界でもある。一般的なダブルブラインドの群間比較における中間解析よりも、治療効果の推定値に偏りが生じるリスクが圧倒的に大きいと、偏りが生じにくいデザインを採用すべきと考える。また、中間評価前後で非再発率が変わった場合の結果の解釈が困難になるという懸念もある。

2) これまでの陽子線治療の臨床試験成績（5年非再発率の範囲は88%-99%）から、本試験で早期有効中止（例えば、非再発率99%）や早期無効中止（例えば、非再発率88%未満）を設定しなければならないような極端な成績が得られる確率は低く、本試験の仮説やシナリオと合致しない。情報量が十分でない状態で中間評価を行い、誤った結果を導くリスクは回避すべきである。

3) 中間評価で、主要評価項目に関して有効・無効中止規準を設定し、早期中止となった場合、副次的評価項目の生存率に関する情報が十分に集積できない恐れがある。有効・無効中止に、副次的評価項目の結果を加味することも一案だが、中止規準を複雑にしたところで、結局、試験継続となり、1)や2)の問題を上回る利点があるとは考えにくい。

4) 安全性に関しては、随時、情報収集しており、重大な問題が起これば、

途中中止することが可能である。よって、定期的な中間評価を行う必要はないと思われる。

ICH E9 で定義されている中間解析の必要性を検討すべきというご指摘であれば、何を検討すべきなのか具体的に提示してください。その上で、一群における中間解析の方法や時期、アルファの調整や偏りを回避するための技法、有効中止や無効中止の規準等を具体的にご教示ください。

4. 「ホルモン療法併用 X 線治療、特に強度変調照射法（IMRT: intensity-modulated radiation therapy）を比較対象とする。」とありますが、手術適応となる患者さんには、先ずは(拒否する以前に)、手術療法と放射線療法の両方が標準治療として目前に提示され、手術を受けた場合と放射線療法を受けた場合とでどのような予後を辿るかを考慮していただくこととなります。このことを踏まえると、手術適応患者さんを含めるのであれば、評価の観点からは、比較対照を IMRT に絞るのは適切ではなく、IMRT だけでなく手術も含めるべきです。これを前提として実施計画書の文言や議論を書き換え、各治療の閾値に基づくか、保守的な例数を与える方の閾値（高い方の閾値）に基づいて例数を設計し直してください。その際、閾値の設定については、可能であれば、手術を受けた集団、手術適応となったにも関わらず放射線療法を受けた集団、手術適応とならずに放射線療法を受けたときの集団の成績が異なり得るので、それらを峻別して詰めてください。

手術適応患者を含めるのであれば、(その後それを拒否しようがしまいが)本試験治療が標準治療としての地位を得るには、手術と IMRT の成績よりも優ることを示す必要があります。とくに、手術の成績が IMRT の成績よりも優っている場合には上記の論点を詰めておくことが必要ですし、逆に IMRT の成績が手術の成績よりも優っているとしてもそのことを計画時に明示的に記述して論点を整理しておくべきです。

両者の成績はおそらくそれほど大きくは変わらないのですが、患者さんへの試験結果の還元を意識して記述や論点を整理してください。

#### 【回答】

ご指摘いただきました点につきましては、先に回答しました質問 1-4 で以下のように手術に関する方法、効果、放射線治療との比較について 1.1.5 および 1.3.1 で、ご指摘に従いまして、以下のように加筆致しております。

#### 1.1.5

中リスク前立腺癌に対しての本邦における保険診療上選択可能な標準治療は、手術療法と放射線治療である [5, 9]。

手術療法では、前立腺全摘術 (RP: radical prostatectomy) として、開腹による恥骨後式前立腺全摘除術 (RRP: retropubic radical prostatectomy)、腹腔鏡下前立腺全摘除術 (LRP: laparoscopic radical prostatectomy)、ロボット支援前立腺全摘除術 (RALP: robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy) が行われる [10]。待機遅延ホルモン療法と比較した2つのランダム化比較試験では、とくに中リスク症例で全死亡率の改善が認められた [11, 12]。メタアナリシスおよびコホート研究では、RALP, LRP, RRP 後の断端陽性率および生化学的再発率はほぼ同等と報告されている [10, 13, 14]。一方、手術と放射線治療を直接比較したランダム化試験はない。手術療法に関するメタアナリシスでは、主に低、中リスク群に対する5年非再発生存率は74-84%と報告されている [13]。手術療法では、再発時の救済療法として放射線治療の選択肢が残される点で有利とされるが、コホート研究では中リスクに相当する前立腺癌の手術療法と放射線療法の治療成績に明らかな差は認められていない [5, 10, 15, 16]。Aizer らは、556例の前立腺癌に対する手術療法とIMRTの成績を比較した結果、高リスク群ではIMRTの5年非再発生存率が良好であったが (38.4% vs. 62.2%)、中リスク群ではそれぞれ86.7%、85.3%でほぼ同等の結果であった [16]。手術後の有害事象として尿失禁や性機能低下が知られており [10]、小線源を用いた放射線治療と手術療法の比較試験では、排尿と性機能に関するQOL (quality of life) 調査では手術群で不良であったものの [17]、治療前から下部尿路症状がある場合には手術療法で改善が期待できる [18]。

このように中リスク前立腺癌では治療法の異なる2つの根治療法が広く行われており [10]、耐術能がない場合の標準治療は放射線治療になるものの、耐術能がある場合には2つの治療法に関する十分な説明のもとで治療法が決定されている。本試験では耐術能を有する症例であった場合でも、泌尿器科医による十分な説明を受けた後で、手術を拒否し、放射線治療を選択した症例を対象にしているため、手術は本試験の対象ではない。それ故、患者背景が同一である、ホルモン療法併用X線治療、特に強度変調照射法 (IMRT: intensity-modulated radiation therapy) を比較対象とする。

### 1.3.1

しかしながら、本試験の対象である中リスク前立腺癌を含めて、前立腺癌に対する陽子線治療とIMRTを直接比較した研究はない。さらに、前述したように、手術療法とIMRT、あるいは陽子線治療を比較した試験も皆無である。このように、前立腺癌の根治療法には多様性があり、我が国の診療ガイドラインでも試験対象に対する根治療法として手術療法と放射線療法のいずれも選択できるように記載されている。それ故、医学的な理由に加えて、患者の社会的な背景やニーズにあう治療が選択されている [10]。ガイドラ

インでは本試験の対象となる中リスク前立腺癌では10年以上の期待余命がある場合に推奨されているものの、本試験では手術を拒否あるいは、医学的な理由で手術が不適応とされた症例を対象としているため、比較対象をIMRTとした。一方、陽子線治療の有効性を確認するためには前向き比較試験デザインが望ましい。しかしながら、手術の場合と同様に、放射線治療のなかで、陽子線治療を希望する症例を対象にしていることに加え、我が国の保険診療制度上の問題で、先進医療と保険診療に要する患者負担の差が大きいため比較試験の実施は困難である。唯一、米国で低~中リスク前立腺癌に対する比較試験が現在行われているが、主要評価項目は治療から2年間のQOL調査であり、2019年には解析結果が報告される予定である(PARTIQoL試験：NCT01617161)。

本質問について

1. 中リスク群に限った手術と外部照射(IMRT含む)の直接比較はなく、メタアナリシスやコホート研究による比較では、2つの治療成績に明らかな差はないと認識されています。

ここで問題なのは先の質問1-2a)にもあったようにキャンサーボードが機能することです。それ故、ご指導に従いまして、

(p16 5.2.2 同意取得)

「研究担当者は被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の治療への参加の有無等を考慮し、被験者を本研究の対象とすることの適否を慎重に検討したのち、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キャンサーボードで確認する。本研究の対象として適切と判断された患者に対し、本研究の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。」

(p16.5.2.3 適格性判定)

「研究責任者等は、選択基準および除外基準に基づき、被験者の適格性を判定する(詳細は「4.対象患者および適格性の基準」参照)。

尚、根治的前立腺摘除術の適応については同意取得前、紹介元もしくは当該研究機関のいずれかにおける泌尿器科医の判断に基づく。」

と修正済みです。

また、次の5.の指導に従いまして、研究実施計画書、説明文書、先進医療届出書様式第3号内の「選択基準8)には

「同意取得前、紹介元もしくは当該研究機関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。」と今回修正致しました。

次に、手術と外部照射に関する最新の大規模比較試験(主に低・中リスク群)

ProtecT trial のデータを追加しました。(N Eng J Med 2016)。この試験の エンドポイントは厳密には本試験のエンドポイントの非再発生存率ではなく、類似したエンドポイントである生存率と非再発率であります。いずれも手術と外部照射には明らかな差は認められません。また、本試験の付随研究として行われた QOL 調査では排尿機能と性機能に関しては手術が長期間、有意に不良であり、一方で、排便機能に関しては外部照射が不良との報告がされています。また、最近我が国から報告されたコホート研究結果でも、手術と外部照射との比較で、放射線治療群の年齢が高いものの生存率に差は認められませんでした (J Radiat Res 2016)。一方で、非再発生存率に関しては放射線治療群が手術群に比べて有意に良好であり、この結果は最近報告された 2 つのコホート研究と同様の結果でした (BMC Cancer 2013, Strahlentherapie und Onkologie 2015)。これらの点について、先に修正した研究計画書、および説明文章に反映させました。また、論文追加により、文中の文献番号を修正しております。

以上から、我が国の前立腺癌診療ガイドラインでも手術と放射線治療の位置づけ、選択アルゴリズムは同レベルに記述されており、前立腺癌に対する外部照射で標準である IMRT と陽子線治療を比較することは妥当と考えます。

次に治療選択までの経緯についてですが、放射線治療医が少ない我が国においては、日常臨床として、診断を行った泌尿器科医が手術、放射線療法の両方を説明しているのが現状です。その結果、放射線治療に関する説明を希望した場合、あるいは手術を拒否した場合に、放射線治療医に紹介されるといった経緯をたどるのが典型的なパターンです。本研究ではカンサーボードでももちろん検討、吟味するものの、紹介元は他の放射線治療医からではなく、ほぼ全ての症例で泌尿器科医であるため、すでに手術に関しては、適応だけでなく、治療法や成績についても十分説明を受けて、それでも放射線治療を選択している症例です。こうした背景から、前立腺癌の手術と放射線治療の比較試験は国内のみならず、国外でも症例登録が進まずに中止されています (SWOG8890、Medical Research Council PR06、SPIRIT trial、など)。

以上から、本試験の対象に関するインフォームドコンセントなどについて、手術に対して、極端に放射線治療、あるいは陽子線治療を誘導するように働くバイアスとなることは極めて少ないと考えます。その上、各施設のカンサーボードで手術適応を含め十分検討した結果を患者に伝え、適格条件や説明文で明文化したことで、倫理的にも問題ないと考えます。

2. 本試験の対象は、カンサーボードで手術適応があるが、拒否症例である症例と設定しました。

手術不能症例については、i) 腫瘍の浸潤による切除不能例と ii) 高齢や合

併症で耐術能のない症例となります。i)に関しては T3 以上になり、高リスク群に該当するために、今回の試験対象とは関係ありません。一方、ii)に対しては、前立腺癌の場合には主にホルモン療法が行われます。たとえば、肺癌や食道癌、あるいは進行頭頸部癌などに代表されるように、多くのがん治療では、手術可能である際には手術が標準的な局所治療となりますが、耐術能がないような症例に対する治療法の選択肢として、根治性や有害事象の観点からは化学療法単独ではなく、放射線療法+/-化学療法が適応となります。それに対して、前立腺癌はその疾患特異性として、高齢者に多いこと、ホルモン療法が他の固形癌に対する化学療法と比較すると奏効率が極めて高く、有害事象が少ないこと、などの理由で、全身状態の不良な症例に対してホルモン療法が行われることが多く、ホルモン療法が効果的でなくなった場合に（去勢抵抗性前立腺癌）、尿路確保や出血予防のために、姑息的な放射線療法が行われています。

以上から、これまでの根治的な放射線治療の臨床試験では、手術と比較すると平均年齢が高いものの、全身状態が比較的良好な症例に対して行われており、耐術能がない症例の割合は極めて少ないと考えます。また、患者背景のバイアスを少なくするために、今回のヒストリカルコントロールデータとなる DART01/05 GICOR 試験に適格基準をすでに合致させています。また、この試験による中リスク前立腺癌症例の5年非再発生存率:88%はこれまでのX線治療に関する臨床試験ではチャンピオンデータであると同時に、手術成績と比較しても同等、あるいはそれ以上の成績と考えます。尚、手術不能の症例に対する根治的な IMRT に関する研究報告もありません。以上から、ご指摘された3群のうち、手術不能のみでデータが今回の比較対象とはなりません。

### 3. 再発定義について

手術適応群に関しては1で回答したように、IMRTと比較して本研究の Primary endpoint に関して、手術が良好であることを示す報告は調査した範囲ではないように思われます。それ故、IMRTを比較対象としたほうが、「各治療の閾値に基づくか、保守的な例数を与える方の閾値（高い方の閾値）に基づいて例数を設計する」というご指摘の点では妥当と考えます。さらに、手術比較との比較を考えた場合、これまで RTOG-ASTRO コンセンサスで十分に吟味されて決定された生化学的再発率の定義そのものが、手術と放射線治療を比較する上でバイアスになっている可能性があります。その点でも、本試験の Primary endpoint である非再発生存率では手術成績と比較する際にバイアスとなる可能性もあります。

以上を踏まえ、

本治療の適格は

「コントロールとしている論文で定義されている全身状態を有する症例」であり、「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ことが規定のキャンサーボードにおいて確認されている。」です。

一方、比較する5年非再発生存率は従来の88%とするものの、症例設計については、ご指摘頂いたように変更したため、症例数が変更となりました。また、上記の説明をもとに計画書、および説明書を加筆・修正しました。

5. 適格基準8「同意取得前、紹介元もしくは当該研究機関のいずれかにおける泌尿器科医の判断…」について：p.16の5.2.2 同意取得の文言と整合性をとるため、「キャンサーボードによる確認」の旨の文言を書き入れてください。

**【回答】**

ご指導ありがとうございました。

研究実施計画書、説明文書、先進医療届出書様式第3号内の「選択基準8）」に追加記載致しました。

以上