

※10月の第63回先進医療技術審査部会において審議されたが、構成員からの照会事項（6ページ目から）を受け、再申請となったもの。

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

筑波大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 76

陽子線治療

【適応症】

前立腺がん（遠隔転移しておらず、NCCN分類で中リスク群と診断されたものに限る。）

【試験の概要】

局所限局前立腺がん中リスク症例を対象に照射線量は63.0 GyE/ 21回で行い、陽子線治療後は最初の2年間は3か月間隔、それ以降は6ヶ月間隔で抗腫瘍効果、有害事象の評価、QOLを評価する多施設共同単群オープン試験である。

主要評価項目：5年生化学的非再発生存率

副次評価項目：5年全生存率、5年疾患特異的生存率、晩期有害事象（腸管、泌尿生殖器）の重篤度別発生率、費用対効果評価、Quality of Life (QOL)評価

登録期間1年4ヶ月、追跡期間5年

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当
陽子線治療システム	製造販売業者名称： 株式会社日立製作所 連絡先：茨城県日立市 幸町三丁目1番1号 電話番号： 0294-55-5900	PROBEAT	21800BZZ10114000	固形がん及び脳腫瘍に対する陽子線治療	適応内

【実施期間】

告示後(2017年7月1日)～2023年10月31日

【予定症例数】

200例

【現在の登録状況】

現在の登録例：0

【主な変更内容】

(1) 被験者の除外基準 6) の変更

変更前：登録時に照射領域に難治性の感染または全身的治療を要する炎症性疾患を有する症例

変更後：登録時に照射領域に難治性の感染もしくは炎症性疾患を有する症例、または全身的治療を要する炎症性疾患を有する症例

(2) 観察および検査スケジュール表に以下の項目を追加

- 1) 併用薬・併用療法・診療費用の追加
- 2) 胸部 X-P を追加
- 3) 胸腹部 CT を腹部・骨盤 CT に変更

(3) 観察・検査項目の本文において、

- 1) ホルモン療法（投与内容、開始日、終了日）、他覚所見、赤血球の追加
- 2) PS は KPS に変更、Glc の削除
- 3) 22.5. 資料提供に関する記録の追記

(4) 効果判定委員を再発中央判定委員に名称変更

(5) 8. 評価項目（エンドポイント）の項目立ての記載整備

【変更申請する理由】

- (1) 全身的治療は要しないが、照射領域の難治性の炎症性疾患が存在した場合に除外するため。
- (2) 1) 併用薬・併用療法・診療費用の記載漏れ。
2) 胸部 X-P の記載漏れであり、一般的な全身チェックとして追加した。
3) 変更理由の詳細は別添としました。
- (3) 1) 被験者の安全性確認のため。
2) 誤記

- 3) 筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会から個人情報保護法の改正に伴い対応するよう指示されての追記。
- (4) 本試験では腫瘍径計測による効果判定ではなく、再発した場合の再発形式を判定する委員会であるため。
- (5) 8.2. 副次的評価項目として項目立てによる記載整備をした。

【試験実施計画の変更承認状況】

2017/09/25 筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会で承認済

(別添)

- 胸腹部 CT を腹部・骨盤 CT に変更する理由の詳細

画像検査において、「胸腹部 CT」を「腹部・骨盤 CT」と変更する理由

CTの主な目的はリンパ節転移診断であり、その最も頻度が高い部位が骨盤内であることから、中リスク前立腺癌の臨床試験では骨盤部 CT が治療前の診断として用いられています。また、遠隔転移のほとんどが骨転移であることから、その診断には骨シンチが用いられます。骨転移や骨盤内リンパ節転移が存在せずに、肝、肺などの臓器転移や腹部リンパ節転移が存在する可能性は極めて低く、それ故、NCCN ガイドラインでも病期診断に胸部~腹部 CT は含まれていません。しかし、腹部 CT は臨床試験の一部で必須検査とされることがあり、今回比較対象とした臨床研究(Zepatero, et al. Lancet Oncol. 2015)では腹部~骨盤 CT を治療前診断として採用していること、また、骨シンチでは加齢による変形の影響で腰椎にしばしば集積が生じ、骨転移の除外診断に腹部 CT を行うことの意義があると考え、腹部~骨盤 CT を本試験の治療前診断として採用することとしました。

科学的根拠につきましては、以下にその説明をいたします。

CTに関する撮影範囲は多くの臨床試験で骨盤部 CT が行われる。これは、前立腺癌の所属リンパ節領域が閉鎖、内腸骨、外腸骨、および仙骨リンパ節など骨盤内リンパ節のためである。本試験に先だって本邦で行われた前立腺癌に対する IMRT（強度変調放射線治療）の多施設共同 II 相試験（厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究」）でも、骨盤部の CT を治療前の必須診断として用いている。日本人のデータに基づくノモグラムに本試験の対象をあてはめ、潜在的な骨盤リンパ節転移が存在する可能性は 0-11%と推測される（Naito S, et al. J Urol. 2008）。リンパ節転移は順行性、すなわち、前立腺癌では骨盤部領域から腹部領域へと転移が進展するため、骨盤リンパ節転移を認めない症例では、腹部や縦隔リンパ節領域に CT で発見される大きさのリンパ節転移が描出される可能性は極めて低くなると考えられる。

前立腺癌における遠隔転移診断については、遠隔転移の好発部位が骨であることから、その診断には感度の高い骨シンチが用いられる。これまでの研究では、T3 や PSA 値が 10 ng/ml 以上の症例であっても Gleason スコアが 7 までであれば、骨転移が発見される可能性は 8.3%と報告されており（Brigari A, et al. Eur J Urol. 2010）、本試験の対象は T2c 以下、PSA 値は 10 ng/ml 以上を超えることはあっても全例で 20 ng/ml 以下、かつ、Gleason スコアは 7 までの症例であることから、骨転移を有する可能性はより低くなることが予想される。骨以外には肺、肝、骨盤外リンパ節への遠隔転移があるが、骨転移を有する症例に限っても、骨以外への転移が認められる割合は 2 割程度と報告されている(Gandaglia G,

et al. Prostate 2014)。このうち、肺転移は胸部 CT を省略することで、胸部単純 X 線写真のみでは診断能が低下する可能性がある。前立腺癌の肺転移に関する過去の研究では、1975 年から 1989 年に診断された症例の 3.6%に肺転移が認められたが (Fabozzi SJ, et al. Cancer 1995)、PSA による検診が普及し、早期がんとして発見される割合が高まった現在では、初期診断で肺転移を認める可能性はこれより少ない。国内の報告では 1982 年~1991 年に検診で発見された症例の約 4 割に遠隔転移が認められたのに対し、1992 年~1998 年の症例では 1 割まで低下しており (伊藤ら、泌尿器外科 2001)、さらに、遠隔転移を有するほとんどの症例で骨盤内リンパ節転移か骨転移が認められることが知られていることから (Saitoh H, et al. Cancer 1984)、本研究の対象となる症例で、骨盤部 CT と骨シンチで転移がないと判断された症例に、胸部 CT を行わなかったことで肺転移を見逃す可能性は極めて低く、NCCN ガイドラインでも胸部~腹部 CT は必須診断に含まれていない。

しかしながら、腹部 CT は臨床試験の一部で必須検査とされることがあり、今回比較対象とした臨床研究 (Zepatero, et al. Lancet Oncol. 2015)では腹部~骨盤 CT を必須の画像検査として採用している。また、高齢者では腰椎の変形に一致する骨シンチの集積がしばしば認められるため、骨転移の除外診断に腹部 CT を行うことの利益もあると考えられる。

適格性判定では、全身状態の把握、あるいは心不全や呼吸不全を除外するために、心拡大、胸水、肺炎、無気肺などの有無を確認する診断方法としては、放射線防護の基本的な考え方である ALARA(as low as reasonably achievable)の原則に従い、胸部 X 線単純写真を用いる。

試験実施計画変更にかかる照会事項(藤原構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：陽子線治療 前立腺がん（遠隔転移しておらず、NCCN 分類で中リスク群と診断されたものに限る。）

2017年10月26日

所属：筑波大学附属病院 放射線腫瘍科

氏名：櫻井 英幸

1. 当初、申請時には元々胸部CTも撮影することとなっていたにもかかわらず、今回胸部を除外することを変更申請するに至った理由を教えてください。

【回答】

前立腺がんに対する手術や放射線治療を行うCT検査の撮影範囲に関しましては、日常臨床だけでなく、多くの臨床試験でも、「骨盤CT」あるいは「腹部～骨盤CT」として行われていること、胸部については治療の適格性を考える上で、単純X線写真を通常撮影していることは、以前提出致しました、「科学的根拠」に関する記述のとおりです。

本来、上記の点に関して、実施計画書を作成する際に、「胸腹部CT」について修正する必要性を認識していながら、その誤植の修正を失念していたことが原因です。しかし、前立腺がんのCT検査では、「腹部CT」としても、「骨盤を含める」、と考えることもできたため、この事項に対する配慮が不足しておりました。

しかし、今回承認された実施計画書に記載された「胸腹部CT」のまま、本試験を開始するのは、被験者への不要なリスクを負荷することと、将来的に他の治療成績と比較するときへの影響を考慮し、本試験を開始せずに、「腹部・骨盤CT」として再申請しました。

この点について説明します。

今回、「胸腹部CT」から「腹部・骨盤CT」に変更する際に2つの修正点があります。

第一に、「骨盤CT」を明記することであり、これは照射部位であることと、リンパ節転移の頻度が最も高い部位が骨盤領域であることから修正すべきと考えます。

第二に、その修正に加えて「胸部」を省くのが良いという結論に至りました。その理由として、「患者の被曝を避けること」、「Xp 検査で全身状態の把握や活動性の肺炎などを除外できること」に加え、手術や IMRT による標準治療を行う場合に、必ずしも胸部 CT はルチーンで行っておらず、公表されているほとんどの臨床試験の結果でも、適格条件には含まれていないことです。今後計画する手術や IMRT による成績と比較する事を考え、実臨床に合わせた適格条件にて試験を開始すべく、修正するべきと考えました。

以上が、胸腹部 CT に骨盤部を含めた「胸部～骨盤 CT」への変更よりも、当初予定していた「腹部・骨盤 CT」が良いと考えた経緯です。

今後とも何卒宜しくお願い申し上げます。

以上

試験実施計画変更にかかる照会事項(藤原構成員)に対する回答2

先進医療技術名：陽子線治療 前立腺がん（遠隔転移しておらず、NCCN 分類で中リスク群と診断されたものに限る。）

2017年11月6日

所属：筑波大学附属病院 放射線腫瘍科

氏名：櫻井 英幸

1. 米国で進行中の低・中悪性度の前立腺癌患者を対象とする IMRT と陽子線治療の有用性を検証するランダム化比較試験（米国臨床試験登録サイト <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617161?term=IMRT+and+proton&recrs=ab&cond=Prostate+Cancer&rank=1>）をみると、除外基準で単に CT で遠隔転移をチェックするとしか読めずこれが胸部 CT を除外してるとはわかりません。
この米国マサチューセッツ総合病院が主体となっているランダム化比較試験のことをご存知だと思いますので、そのプロトコルで CT はどの範囲と書いてあるのかをご教示ください。

【回答】

まず、NCCN ガイドラインについて、ご説明させていただきます。ガイドラインの中の病期診断では、胸部および腹部 CT は推奨される診断法として記載されていません。中リスク症例の中では、転移の頻度が高い症例に限定して、「骨盤部 CT または MRI」、「骨シンチ」が推奨されており、ここでも「胸部 CT」は、推奨されていません。また、転移の可能性が低い症例には、さらに必要性が低いために推奨されておられません。

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf
(PROS-1 のページ)

ご質問に正確に回答するために、ご指摘の比較試験の Principle Investigator である、Jason A. Efsthathiou 博士に本試験の事務局である石川准教授が確認の連絡をしたところ、以下の返信を11月3日に頂きました。やはり、中リスク前立腺癌の病期診断において、胸部 CT は撮影していないとのことです。

Hello Dr. Ishikawa,

Staging (of any body region) is not mandated/necessary for intermediate risk prostate cancer in the United States according to guidelines, nor is

it required on our PARTIQoL trial. Although we often do have a CT of the abdomen/pelvis or MRI of the prostate/pelvis for many patients, this is not required. We would never get a chest CT for staging unless there was a specific indication/concern.

I hope this helps.

Best regards,
Jason Efstathiou

以上