

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 10月 19日

所属・氏名： 東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直  
東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 主要評価項目が2つあることについて

- ・必要症例数の算出根拠として、ヒストリカルコントロールをロボット支援下根治的摘除術におき、無再発生存率は5年のデータ74-87%から0.80(無効中止の閾値は0.75)とし、尿失禁については1年後の尿禁制率データ69.2-89.7%から0.10を置いているが、共に5年間通しての観察データを対象とするという理解でよいか。仮に尿失禁は1年間のみフォローとする場合、1年以降に尿失禁が出現した場合は本研究ではカウントしないという認識で良いのか。また仮にそうである場合の妥当性を説明されたい。
- ・尿失禁の評価方法は、おそらく「一日に使用する尿パットの量で評価」と言及されているのみで、具体的な測定方法や判断基準はどこにも記載されていないように見える。主要評価項目なので、具体客観的な評価方法および、尿失禁と判断する基準を明確に詳述すべきではないか。
- ・主要評価項目のうち片方のみ達成し、もう片方は達成できなかった場合、この試験の正否判断はどうなるのか。

【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。

1. 主要評価項目である尿失禁の出現割合は、1年時点までに1回以上の尿失禁が出現した対象者の割合とします。前立腺癌の手術に関連した尿失禁が、12ヶ月以降経過してから突然に出現する可能性は低く、長期間経過後に尿失禁が出現した患者は別の要因に関連する可能性も考えられます。このため、本検討では尿失禁については、1年時点の評価時点として設定することは適切と考えます。なお、過去の文献においても、治療後12ヶ月以内に尿失禁が認められなかった症例において、12ヶ月以降の尿失禁と治療を関連付ける報告は認められませんでした。
2. 尿失禁の評価方法については、本来はパッドを測定することで尿失禁量を明らかにすることが望ましいと思われませんが、実際には、自宅で患者さんにパッド交換時に毎回重量を測定いただくことは困

難であるため、1日あたりの80cc吸水量の尿パッドの使用枚数(予防ではなく、尿失禁に対する対応として)を毎日記録していただき、外来日数間での平均値を算出し、1日あたり1枚以上のパッドを使用した場合を尿失禁とします。主要評価項目である1年時点の尿失禁出現割合は、1年時点までに1回以上の尿失禁が出現した対象者の割合と定義します。この点について、追記させていただきます。

試験実施計画書 (p.9) 5 (5) a. 主要評価項目

【修正前】

“尿失禁”の程度は、一日に使用する尿パッドの量で評価する。

【修正後】

尿失禁の出現割合は、1年時点までに1回以上の尿失禁が出現した対象者の割合と定義する。なお、尿失禁は、1日あたりの80cc吸水量の尿パッドの使用枚数(予防ではなく、尿失禁に対する対応として)を患者が毎日記録し、外来日数間での平均値を算出し、1日あたり1枚以上のパッドを使用した場合と定義する。

3. 主要評価項目のうち片方のみ達成し、もう片方は達成できなかった場合、この試験の成否判断は、「有効性は示されていない」と判断します。つまり、主要評価項目の達成は、2つの主要評価項目が両方とも達成された場合に達成されたと判断します。ただし、上記の達成基準とするため、主要評価項目の1つである5年無再発生存割合の達成基準および目標症例数を以下のとおり修正します。

なお、5年無再発生存割合は既存の治療方法ないしはヒストリカルコントロールとの間の同等性を示すことを意図しているとの記載(試験実施計画書 p10)と優越性を示すことを意図しているとの記載が混在しているとの指摘を別途受けておりましたが、「ヒストリカルコントロールと同程度であることを示すこと」を5年無再発生存割合の評価の目的として統一します。以下の修正は、評価の目的との整合を図るための修正でもある点、補足いたします。

試験実施計画書 (p.12) 7 臨床研究実施期間と目標症例数

【修正前】

本治療法における5年無再発生存割合を0.85、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合を0.80と設定し、有意水準片側5%、検出力80%でヒストリカルコントロールに対する優越性を示すために必要な症例数は387例と算出されたことから、目標症例数を390例と設定する。

【修正後】

本治療法における5年無再発生存割合を0.82、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合を0.75と設定し、有意水準片側5%、検出力90%でヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために必要な症例数は311例と算出されたことから、目標症例数を310例と設定する。

## 2. 選択基準について

内分泌療法が少なくとも本研究開始の半年前から実施されていない(または中断されている)ことについて、対象病巣は初発・再発を問わないという理解で良いか。また、一旦内分泌療法が中断されている場合には、本研究への参加のために、ともすれば必要である内分泌療法をわざわざ中断することのないように担保する措置は確保されているのか。

### 【回答】

転移のない前立腺癌の治療において、内分泌療法は、手術前に前立腺体積を縮小する目的、あるいは放射線治療前に内分泌療法を事前に開始して併用することがあります。選択基準において、“内分泌療法が少なくとも本研究開始の半年前から実施されていない”としたのは、内分泌療法後の手術あるいは放射線治療を行うとする前医での治療方針を局所療法へ変更する場合を想定しています。局所療法では、血清 PSA 値の変化が治療効果判定および再発評価に重要な役割を果たすため、局所療法実施に際しての国際的なコンセンサスでは、上記理由により内分泌療法が開始された症例に対して、局所療法を実施する際には、半年以上の内分泌療法の中止が推奨されています。なお、局所療法の対象は、内分泌療法の実施を必要としない症例になります。

## 3. 当該治療後の後処置について

・本療法は既に保険外医療として複数の医療機関で実施されていると承知しており、それらの医療機関では術後の尿排出困難に備えて短期間～2 週間程度尿道カテーテルを留置することが記載されているが、これらの処置は本研究計画書及び同意説明文書では詳述されていないように見える。仮に短期間のみでも術後症例に対する QOL に直結するものであるため、共にその可能性や期間等の情報、従来手術の場合との比較等を詳述すべきではないか。

・また、あくまで確認までだが、複数の医療機関のホームページなどの記載では HIFU を実施した後さらに複数回実施、あるいは TURP を追加することで良好な成績を得る旨の記載(某院の記載では HIFU に TURP を追加することで生物学的再発率が 17%から 7%まで改善したとのこと)もあるが、本研究においては1度の HIFU のみを許容する評価で良いか。

### 【回答】

・今回、申請する前立腺癌局所療法は、従来実施されてきた前立腺全体を治療する方法ではなく、癌とその周囲組織を限局的に治療する治療法になります。従来の前立腺全体を治療した場合は、2 週間の

尿道カテーテル留置が行われました。一方、本研究で実施される前立腺癌局所療法におけるプロトコルは、治療翌日に尿道カテーテルを抜去します。ご指摘に従い、研究計画書および同意書において、術後1日、カテーテル留置が必要なこと、一時的に排尿困難が出現する可能性があることについて追記いたします。

試験実施計画書 (p.6) 5 (2) e.治療後の排尿管理

【修正前】

(記載無し)

【修正後】

治療後の排尿管理:治療終了直後より尿道カテーテルを留置し、治療翌日にカテーテルを抜去し、退院とする。

同意説明文書 (p.) 4 ③治療後の排尿管理

【修正前】

(記載無し)

【修正後】

治療直後に、尿道カテーテルを留置します。尿道カテーテルは、翌日に抜去してから、退院していただきます。

・ご指摘の複数の施設が示している臨床成績は、従来の前立腺全体を治療する方法であり、今回申請している前立腺癌局所療法とは異なります。前立腺癌局所療法は、高密度焦点式超音波療法(HIFU)による単回治療になります。

#### 4. 有害事象の評価について

・本研究では CTCAEv4.0 で評価すると記載されているが、最新の CTCAEv5.0 を用いなくても支障はないのか。その理由と共に説明されたい。

・既知の有害事象のうち、尿道直腸瘻については研究者らの施設ではまだ経験が無いようだが、時に人工肛門を増設する必要性のある稀で重篤な合併症と説明されている場合もある為、他の既知の合併症の多くが可逆性であるのとは趣を異にしていると考えられる。よって発生が稀であっても本研究には記載や説明が必要ではないか。

【回答】

・ご指摘に従い、最新の CTCAEv5.0 を使用させていただきます。この点について、修正させていただきます。

・従来の前立腺全体を治療する場合と比較して、前立腺癌局所療法後の尿道直腸瘻は、世界的に報告は稀です。しかしながら、実際に生じた場合は、重篤な合併症であるため、研究計画書の“5. 研究の方

法（4）HIFUを用いた局所療法の安全性の評価”、同意説明書の“7. この研究への協力により予想される利益と不利益”において、尿道直腸瘻を追記させていただきます。

同意説明文書(p.8) 7. この研究への協力により予想される利益と不利益

【修正前】

（記載無し）

【修正後】

なお、尿道直腸瘻は、高密度焦点式超音波療法をもちいた局所療法後の合併症としては稀な合併症（国内では報告なし）ですが、人工肛門の造設が必要となる可能性があります。また、尿道直腸瘻の閉鎖が困難な場合は、人工肛門による排便が永続的に必要となる可能性があります。

#### 5. 研究組織について

・様式第9号の記載では、①当該技術を20例以上実施した医師（指導医と呼ぶ）の指導を受けて2例以上実施すること、②当該技術実施前に、研究事務局が開催する教育プログラムを受講（受講証を発行する）し、2症例の見学を行うこと、③当該技術の実施に際し、安全な治療を行うために、指導医との連携体制が整っていること、以上3点が必須要件に含まれている。また入院施設であっても看護配置は要件が定められていない。

・現在、全国にこの3要件を全て満たす医師、また「指導医」と呼べる医師は何名ほどいるのか。

・研究事務局が開催する教育プログラムを実施する側の医師はだれか。またこの医師に対しても上記の3要件が適用されるのは矛盾してはいないか。

・本技術に用いられる医療機器は、研究者の記載からは既に前立腺肥大症においては薬事承認を得ていると認識されるが、係る療養を実施していることは本技術と根本的な相違はわずかであると想像される。係る療養についての実施経験は本技術の実施要件とは今回無関係であるとの認識で良いか。

・③において、実施時の「指導医との連携体制」とは具体的にどのように連携していることを指すのか。またこれは同一施設内でなくてもよいという認識か。

・入院施設に限定した実施を意図して看護体制を明示していないのはなぜか。

【回答】

・前立腺癌局所療法は、新規性の高い技術であり、現在3要件を全て満たす医師、いわゆる指導医は、

現在のところ、全国で1名です。

・前立腺癌局所療法は、高密度焦点式超音波療法(HIFU)を用いる点では、前立腺肥大症と同じですが、その治療計画にかかる時間、術中の操作にかかる技量は、全く異なります。すなわち、前立腺肥大症の実施経験は、本技術の実施要件とは異なります。

・指導医との連携体制は、同一施設内ではなくても、必要時に連絡を取り、患者に対する対応が滞りない体制を示します。具体的には、指導医と常に電話でのコミュニケーションがとれる状況にあり、さらに指導医の助言を受け入れ、患者への対応を指導医と協力して実施することが可能な体制とします。この点について、追記いたします。

先進医療実施届出書(p.21) 様式9号 I.実施責任医師の要件 その他(上記以外の要件)

【修正前】

(記載無し)

【修正後】

ここでいう連携体制とは、指導医と常に電話でのコミュニケーションがとれる状況にあり、さらに指導医の助言を受け入れ、患者への対応を指導医と協力して実施することが可能な体制とする。

・前立腺癌局所療法は、厚労省のご担当先生との話し合いで、癌を診療するのに適切な医療体制で実施するのが望ましいという経緯で、入院施設に限定した経緯があります。癌を診療するのに適した入院施設ということを考慮し、10:1 看護を追記させていただきます。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 10月 20日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先進医療実施届出書 p9によると、今回計画されている臨床試験は申請医療機関以外に2施設の追加を見込んでいる(「本治療の実績は年間 60 例であり、先進医療開始後にさらに 2 施設が本治療を随時開始した場合、初年度 90 例、2 年目以降は年間 120 例程度の実績が期待されることから、約 4 年間で必要症例の集積が可能と考えられる」旨記載されている)が、現在の試験実施計画書は多施設共同研究を前提とした構成になっておらず、大幅改正なしに他医療機関を追加することは出来ない。以下に問題点を例示するが、単に症例集積の実施可能性の観点のみならず、被験者保護の観点、科学性の観点からも問題があり、試験実施計画書全体に渡って修正が必要である。

1-1. データの収集方法として、申請医療機関の医師 2 名が症例報告書に記載することが前提とされており(試験実施計画書 p8-9)、症例報告書の提出方法等が定められていない。

1-2. 患者情報の匿名化に必要な対応表管理が申請医療機関の体制を前提としたものとなっており(同 p1, p12)、多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割とが切り分けられていない。

1-3. 臨床研究法下で多施設共同研究を実施する場合、医療機関毎に研究責任医師を置くことになるが、各医療機関における研究責任医師が担う役割と、申請医療機関が担う役割とが切り分けられていない(同 p1)。

1-4. 特に、疾病等の情報収集及び報告(同 p15)の規定が、研究責任医師の役割として記述されているが(これは単施設の研究であれば取り得る規定であることは理解出来る)、多施設共同研究として本試験を実施する場合には、申請医療機関の責任者が各医療機関での事象の発現状況を把握するプロセスを欠いている。

1-5. モニタリングの規定(同 p14)自体は不適切では無いが、本試験実施中に試験全体としての登録状況、合併症等の発現状況を把握する手立てを欠いている。

1-6. 生検組織の保管及び廃棄方法として、「得られた前立腺生検組織は、通常の病理検体と同様に、当院病理部門で5年間保存後に廃棄する」(同 p12)と定められているが、もし本試験で病理検体を他医療機関から申請医療機関に集積するのであれば、生検組織の送付方法等を具体的に規定する必要がある。そうでない場合であっても、多施設共同試験を前提とした規定とする必要がある(これについては他の情報の管理・廃棄法についても同様)。

1-7. そもそも本臨床試験への登録方法が一切定められていない。これは仮に単施設で行う臨床試験としても著しく不適切である。

#### 【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。まず、本研究は、多施設共同研究を前提としており、試験実施計画書(研究実施計画書)における研究体制について、不備がございました。まずは、“2. 研究の実施体制”、および“別添 1「個人情報の取扱い」”について、改訂をさせていただきました。そのうえで、ご指摘内容について、回答させていただきます。

症例報告書の提出方法について、試験実施計画書(研究実施計画書)5 研究の方法、(6) データの収集方法を以下に改訂させていただきました。

⇒“研究参加医療機関(申請医療機関および協力医療機関)は、各施設に2名の個人情報管理補助者(研究データ収集者)と個人情報管理責任者を選定する。データは、別途添付の症例報告書に、個人情報管理補助者が記載する。さらに、記載された症例報告書は、別紙1のごとく匿名化された状態で研究参加医療機関の個人情報管理責任者を經由して、研究責任医師に提出される。協力医療機関の研究責任医師は、症例報告書を受け取り次第、1カ月以内にパスワード付きのPDFファイルにして、申請医療機関である東海大学医学部外科学系泌尿器科学の研究責任医師の小路直宛( )@ )にメールにて送付する。”

また、同意説明文書の“3. この研究の目的”、“4. この研究の方法”、および“5. この研究に協力していただく患者さんの人数及び臨床研究期間”において、多施設共同研究であることを追記いたしました。

・試験実施計画書(研究実施計画書)の10. 個人情報等の取扱いについて、一部改訂いたしました。また、別添1について、多施設共同研究として協力医療機関を含めて使用できるような対応表管理としました。

多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割については、試験実施計画書（研究実施計画書）5 研究の方法, (6) データの収集方法に追記いたしました。

さらに、5. 研究の方法に“(7) 研究データの共有”と“(8) 研究データの解析”を追記し、多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割について示しました。

・多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割については、試験実施計画書（研究実施計画書）5 研究の方法, (6) データの収集方法に追記いたしました。

さらに、5. 研究の方法に“(7) 研究データの共有”と“(8) 研究データの解析”を追記し、多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割について示しました。

・5. 研究の方法に“(7) 研究データの共有”として、下記を追記いたしました。

“なお、CTCAE 5.0 における Grade 3 以上、あるいは予測しない有害事象が申請医療機関で発生した際は、48 時間以内に全ての協力医療機関に対して、生じた事象内容と対応状況をメールをもちいて周知する。また、協力医療機関で同様の有害事象が発生した際は、24 時間以内に申請医療機関の研究責任医師に生じた事象内容と対応状況をメールにより報告し、申請医療機関の研究責任医師は 24 時間以内に全ての協力医療機関の医師に対してメールにて周知を行う。”

・ご指摘に従い、試験実施計画書（研究実施計画書）の 5.研究の方法に、“(7) 研究データの共有”を追記いたしました。

・本試験では、病理検体を他医療機関から申請医療機関に集積しません。一方、多施設共同研究であるため、“12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法”において、多施設共同研究を前提とした書き方に改訂させていただきました。

・試験実施計画書（研究実施計画書）の 5.研究の方法において、“(1) 症例の適格性の確認と登録”を追記させていただきました。

2. 本試験の主要評価項目は 5 年無再発生存割合および尿失禁割合とされている。しかしながら、以下の問題点があり、本技術の評価のための試験実施計画として不十分である。

① 試験実施計画書からは 5 年無再発生存割合の起算日、イベントの定義（遠隔転移が観察された場合の扱い）・打ち切りの定義が明らかにされておらず、前向き臨床試験のエンドポイントとして解析可能なように定義されていない（カルテ情報をもとにした観察研究であれば、一連の経過を一例

ずつレビューしつつイベントの有無・タイミングを確定することもあり得るが、前向きの臨床試験としては同様の手続きを取ることは一般には不適切である。仮にそうする必然性があるのであるならば、試験実施計画書に明記するべきである。

- ② 提示されている CRF のどの項目をどのように処理して患者毎のイベント・打ち切りの有無を判定するのかが不明瞭である。例えば、血清 PSA nadir 値よりも 2.0ng/ml 以上上昇が認められることによる再発イベントの有無・打ち切りとする日を把握する方法等、は前向きの臨床試験である以上、具体的な処理方法が把握できる形となっている必要がある。
- ③ 尿失禁割合の分母、分子が明示されていない(主たる解析以前に患者が他病死も含め亡くなられてしまった場合、欠測があった場合の扱いなど)。
- ④ 5 年無再発生存割合は既存の治療方法ないしはヒストリカルコントロールとの間の同等性を示すことを意図しているとの記載(試験実施計画書 p10)と優越性を示すことを意図しているとの記載が混在しており、閾値 0.80 がいかなる観点で設定されたのかが曖昧となっている。
- ⑤ 尿失禁割合の比較対照のデータが不明瞭である。国内における、本試験と同様の患者集団におけるロボット支援下根治的前立腺摘除術後の成績をその評価基準と共に明示するべきである。
- ⑥ 解析対象集団を明記する必要がある。
- ⑦ 2 つの項目いずれも探索的に評価するとされているため、本試験の結果に基づき本技術の有効性・安全性に関する結論を導くことは出来ないと解釈するが(実際ロードマップでも次に治験を行うよう記載されているためこの点は問題無い)、各項目がどのような結果であった場合にどのような結論を導くのかの意志決定方針を試験実施計画書に明示する必要がある。

#### 【回答】

- ① 5 年無再発生存割合の起算日は治療日とし、プロトコル上のスケジュールで測定された血清 PSA 値が、治療後最低値よりも 2.0ng/mL 以上上昇した場合、3 カ月以内に再測定し、同様に最低値よりも 2.0ng/mL 以上上昇したことを確認した場合、最初に 2.0ng/mL 以上の上昇が認められた日程を“再発日”と定義し、打ち切りの定義とさせていただきます。一方、前立腺癌は血清 PSA 値の上昇なくして遠隔転移が生じることは考えにくいいため、遠隔転移をイベントとはいたしません。上記、試験実施計画書の 5. 研究の方法における、(5)評価項目の主要評価項目に追記させていただきました。
- ② ①のご指摘と同様、下記を追記させていただきました。  
5 年無再発生存割合の起算日は、プロトコル上のスケジュールで測定された血清 PSA 値が、治療後最低値よりも 2.0ng/mL 以上上昇した場合、3 カ月以内に再測定し、同様に最低値よりも

2.0ng/mL 以上上昇したことを確認した場合、最初に 2.0ng/mL 以上の上昇が認められた日程を“再発日”と定義し、打ち切りと定義させていただきます。上記、試験実施計画書（研究実施計画書）の 5. 研究の方法における、(5)評価項目の主要評価項目に追記させていただきました。

- ③ 分子は回答書 1 に示した通り(1 年時点までに 1 回以上の尿失禁が出現した対象者)です。解析対象集団は、最大の解析対象集団(FAS)とし、解析対象集団の定義を試験実施計画書（研究実施計画書）に追記します。欠測値の取り扱いは、LOCF 法に基づき補完することとします。すなわち、欠測が発生した時点までに既に尿失禁ありと判定されていれば尿失禁ありとして扱い、尿失禁なしと判定されていれば尿失禁なしとして扱います。
- ④ 指摘を踏まえ、ヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すための閾値を 0.75 と設定することとします。該当箇所は以下のように修正します。

#### 【修正前】

本治療法における 5 年無再発生存割合を 0.85、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の 5 年無再発生存割合を 0.80 と設定し、有意水準片側 5%、検出力 80%でヒストリカルコントロールに対する優越性を示すために必要な症例数は 387 例と算出されたことから、目標症例数を 390 例と設定する。

#### 【修正後】

本治療法における 5 年無再発生存割合を 0.82、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の 5 年無再発生存割合を 0.75 と設定し、有意水準片側 5%、検出力 90%でヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために必要な症例数は 311 例と算出されたことから、目標症例数を 310 例と設定する。

- ⑤ 本研究で比較対照とするロボット支援下根治的前立腺摘除術後の尿失禁割合は、本研究と同様の方法で、同様の患者集団(限局性前立腺癌)に対して評価されています。ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の尿失禁割合については、試験実施計画書(研究実施計画書)の4. 研究の科学的合理性の根拠において、システマティックレビューのデータを明示しています。  
国内のみでのシステマティックレビューは行われておらず、明確なデータを提示することはできませんが、国内外でロボット支援下根治的前立腺摘除術後の尿失禁割合に大きな差異があるという報告はなされていないこと、国内の尿失禁割合が海外と比較し低い可能性を考慮し、海外で報告されているロボット支援下根治的前立腺摘除術の術後 12 ヶ月目の尿禁制率は 69.2%–89.7%から、1 年時点の尿失禁割合を保守的に 10%と設定していることから、この成績を比較対照とすることは可能と考えます。
- ⑥ 解析対象集団は、最大の解析対象集団(FAS)とし、解析対象集団の定義を試験実施計画書（研究実施計画書）に追記します。欠測値の取り扱いは、LOCF 法に基づき補完することとします。すなわち、欠測が発生した時点までに既に尿失禁ありと判定されていれば尿失禁ありとして扱い、尿失禁なしと判定されていれば尿失禁なしとして扱います。

- ⑦ 主要評価項目のうち片方のみ達成し、もう片方は達成できなかった場合、この試験の成否判断は、「有効性は示されていない」と判断します。つまり、主要評価項目の達成は、2つの主要評価項目が両方とも達成された場合に達成されたと判断します。この意志決定方針を試験実施計画書(8. 統計学的事項)に明示しました。

3. 中間解析の設定が不適切である。試験実施計画書では、5年間追跡された症例が目標症例数390例の20%(78例)となった時点で初回の無効中止のための中間解析が行われるように規定されている。仮に初年度にこの78例が登録できたとして、初回の無効中止のための中間解析が実施されるのは5年後であり、予定登録期間は既に終了している。統計学の理論上は、このような設定は誤りとは言えない。しかしながら、重篤な疾患を対象とした臨床試験において無効中止のための中間解析を実施する理由として、倫理的観点からは、試験に参加される患者に対する倫理的配慮(既に有効性が証明できないことが確実である新規治療への登録を可能な限り早く回避するとの意図)、試験外の患者に対する倫理的配慮(有効な治療法は早期に臨床導入できるようにとの意図)の2つの視点があることに鑑み、前者が無視されているという意味で問題である。タイミング並びに無効と判断する閾値75%の設定を再考する必要がある(言い替えると、このまま継続しても主たる解析時に統計学的に優位に有効性が証明できないほど再発例が試験途中に観察されていても、現行の規定では390例が登録され続けてしまう設定になっていることが臨床上問題であろうということ)。

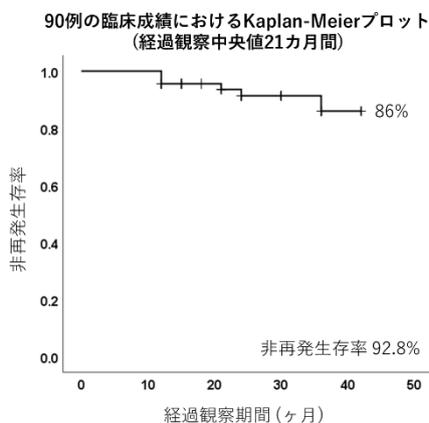
#### 【回答】

無効と判断するためにも一定の情報量必要なこと、対象集団を踏まえると再発症例の割合は高くなく、長期間追跡して初めてイベントが観測されることが期待されます。一般に、登録期間に比べて追跡期間の長い、術後補助療法の臨床試験では中間解析を登録期間内に行ってもあまり意味がなく、登録期間の終了時に行い、その後の追跡期間中に実施されるということはあると考えられますが、倫理的に問題視されている報告があればお示しいただきたいと思います。また、今回患者に適用されるフォーカルセラピーは、侵襲性が少なく、緊密なフォローアップが行われることから、急速な進行による標準治療の機会を失う可能性は極めて低いため、登録を途中中止できないことが倫理的に重大な問題とは考えにくいと思います。また、無効中止基準は、有効中止基準とは異なり、このまま試験を継続しても明確な結論が得られる見込みがどの程度あるかに基づいて行うものであり、いずれかの治療が明らかに優っている、または劣っていることが判明した場合の判断を行うための有効中止基準とは、倫理的な観点から想定されている設置の意義が異なるものと認識しています。従って、現在の中間解析の設定が不適切とまでは言えないのではないのではないかと考えます。さらに、5年追跡例が全体の20%という比較的情報量が少ない時点も設定していることも勘案すると、臨床上、タイミングと閾値の設定が不適切と判断することも、必ずしもできないと考えます。

4. 先行して実施された本試験の適格基準を満たす集団と同一の(ないしはほぼ同様の)集団における、本試験のイベント定義と同一定義の5年無再発生存割合及び無再発生存期間のKaplan-Meierプロットを提示されたい。

【回答】

ご指摘のKaplan-Meierプロットについて、私たちの実施したHIFUをもちいた前立腺癌局所療法90例の臨床成績が、国際英文雑誌に報告されています(Shoji S et al., International Journal of Clinical Oncology; 25: 1844-53, 2020)。このデータにもとづいたKaplan-Meierプロットを以下に提示させていただきます。



5. 現時点で治験を実施することが出来ない理由について整理し、本臨床試験が治験実施のために必要であることの理由を明らかにされたい。また、PMDA から指摘されている「Focal Therapy に関しては明確な評価規準はないため、先進医療を進めながら評価規準を考え、学会の意見も考慮しながら評価方法を決めていくべきである」との内容に答えるための情報が本試験で得られるのか、今後どのように検討していく予定であるのかについても説明されたい。

【回答】

治験を実施するにどのような患者を対象とするか考察する必要があり、まずは本先進医療で適格基準の範囲を広くとり、治療した患者の各検査の結果(PSA やグリソンスコア等)から適格基準を絞る必要があるため、治験に先立って先進医療が必要であると考えています。

日本泌尿器科学会では、Focal therapy ガイドラインワーキンググループが発足し、現在、評価方法などについて検討しています。申請医療機関の研究責任者は、当該ワーキンググループの副委員長となっており、本研究で得られた情報が学会にフィードバックされる体制は整っています。

6. Modality が異なるためやむを得ないことは理解出来るが、本試験で Phoenix ASTRO 基準(血清 PSA nadir 値よりも 2.0ng/mL 以上上昇)で生化学的再発をイベントとして含む 5 年無再発生存割合が、本試験の比較対照とされている「ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の 5 年生化学的無再発生存率(血清 PSA 値が 0.2ng/mL 以上への上昇)は、74-87%」と比較可能であると考え得る理由について説明されたい。

なお、申請医療機関で実施された先行臨床試験の論文(日泌尿会誌 109(4):194-203,2018)において「今後、Focal Therapy の有用性について、限局性前立腺癌に対する他治療と無作為化比較対照試験を行うことが望ましいが、Focal Therapy が根治的治療とコンセプトが大きく異なること(略)からその実施は困難な状況である。今後、Focal Therapy の概念の周知と、実施に際する環境の改善により、他治療と無作為化比較対照試験が実施されるようになることが期待される」と考察されている。仮に、ロボット支援下根治的前立腺摘除術とのランダム化比較試験を実施するとしたら何を主要評価項目として評価すべきと考えているのか、申請医療機関の見解を提示されたい。

#### 【回答】

前立腺全摘除術では、PSA を分泌する臓器が全て摘出されるため、血清 PSA 値は0になることが想定されています。このため、前立腺全摘除術後には、血清 PSA 値のわずかな上昇も再発とされ、0.2ng/mL 以上の上昇は再発として定義されています。一方、前立腺癌局所療法後は、正常部位が残存しているため、会陰部圧迫(自転車やバイクのサドルによる物理的な刺激など)や、炎症により、血清 PSA 値は容易に上下します。さらに、残存組織に存在する前立腺肥大症組織が徐々に拡大することにより、血清 PSA 値は徐々に上昇する傾向を示す場合が臨床的に経験されています。こうした状況を踏まえ、前立腺癌局所療法後の再発評価方法として、Phoenix ASTRO 基準が、国際的に使用されているのが現状です(Shoji S, et al. International Journal of Clinical Oncology; 25: 509-20, 2020)。

以上のことは、逆に基準値を揃えることを仮に考えた場合、前立腺全摘除術において 2.0ng/mL 以上の上昇は再発として定義してしまうと偽陰性が多くなってしまい、前立腺癌局所療法において 0.2ng/mL 以上の上昇は再発として定義してしまうと偽陽性が多くなってしまふことを意味しています。従って、癌の発生を適切に捉えるためには、むしろ両治療法間で PSA 基準値の設定が異なっているほうが、偽陰性と偽陽性の観点から適切な評価方法であると考えます。

さらに、前立腺癌は、血清 PSA 値の上昇なくして転移することは極めて稀です。このため、本プロトコールでは、血清 PSA 値から再発とされた症例に対しては、さらに MRI を施行し、前立腺癌が疑われた前立腺内部の領域に対する生検、および前立腺全体から均等に 12 力所の生検(系統的生検)を実施し、再発を明らかにします。MRI で癌が疑われた領域に対する生検と系統的生検の併用により、前立腺内部に存在する臨床的に意義のある癌の 90%以上が診断可能と報告(Rud E, et al. BJU International; 114: E32-42, 2014) (Baco E, et al. European Urology; 67: 787-94, 2015)されていることから、生検による癌再発の評価の精度は高いと考えます。われわれの自験例(Shoji S et al., International Journal of Clinical Oncology; 25: 1844-53, 2020)では、前立腺癌局所療法後に全例で生検を行い、Phoenix ASTRO 基準での再発症例を比較したところ、生検による癌検出症例と Phoenix ASTRO 基準での再発と評価さ

れた症例の一致が認められました。以上から、前立腺癌局所療法後の再発評価方法として、Phoenix ASTRO 基準をもちいることは、現状において妥当性は高く、ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の5年生化学的無再発生存率と比較することは可能と考えます。

現在のところ、前立腺癌局所療法と他治療の医療制度上の位置づけがことなることから、経済的観点、および患者の意思を考慮しない臨床研究は困難であり、前立腺癌局所療法と他治療とのランダム化比較試験は、実施困難な状況です。このため、われわれは、本研究ではヒストリカルコントロールによる比較が最も適当と考えます。今後、保険収載され、実施される場合にも、5年生化学的無再発率と尿失禁が主要評価項目になることに変わりありません。

7. 「“尿失禁”の程度は、一日に使用する尿パッドの量で評価する」と記載されているが(試験実施計画書 p7)、この程度が主要評価項目の解析にどのように用いられるのか、明らかにされたい。

【回答】

尿失禁の評価方法については、本来はパッドを測定することで尿失禁量を明らかにすることが望ましいと思われませんが、実際には、自宅で患者さんにパッド交換時に毎回重量を測定いただくことは困難であるため、1日あたりの80cc吸水量の尿パッドの使用枚数(予防ではなく、尿失禁に対する対応として)を毎日記録していただき、外来日数間での平均値を算出し、1日あたり1枚以上のパッドを使用した場合を尿失禁とします。主要評価項目である1年時点の尿失禁出現割合は、1年時点までに1回以上の尿失禁が出現した対象者の割合と定義します。この点について、追記させていただきます。

8. 主たる解析を実施する時期、結果の報告方法、結果の厚労省・先進医療技術審査部会等への報告方法について明記すること。また、先進医療の定期報告についての記載を(多施設共同臨床研究の体制を前提に)盛り込むこと。

【回答】

ご指摘いただきました定期報告についての記載を、試験実施計画書(研究実施計画書)の5.研究の方法に、“(9)厚生労働省地方厚生局および医政局研究開発振興課への定期報告”として、下記を追記しました。さらに、“25.定期報告等”の項を新たに作成し、追記しました。

定期報告については1年に1回、申請医療機関が協力医療機関分もとりまとめの上地方厚生(支)局に報告する。総括報告は全ての評価項目のデータ収集期間が終了後、原則として1年以内に申請医療機関の研究責任医師が臨床研究の結果等を取りまとめた総括報告書を作成し、認定臨床研究審査委員会で「承認」とされた後に厚生労働省医政局研究開発振興課に提出する。

9. 疾病等の情報収集及び報告(試験実施計画書 p15)について、先進医療として要求される報告についての規定がないため追記が必要である。なお、報告の基準として事象の予測性については、試験実施計画書 p6~7 の表に基づいて行われるものと解釈しているが(すなわち、この表に無いものは予測できない事象と解釈するが)それで良いか。

【回答】

ご指摘の内容について、下記2点を“疾病等の情報収集及び報告”に追記いたしました。

“また、厚生労働大臣への疾病等報告について、厚生労働省のホームページに掲載されているJRCT(臨床研究実施計画・研究概要公開システム)の疾病等報告より報告書を作成、提出する。”

“【先進医療における規定】

次に掲げる症例(①又は②に掲げる症例に該当の適否の判断に迷う場合を含む。)が発生したものについては、それぞれ①又は②に掲げる期日までに医政局研究開発振興課に報告すること。協力医療機関で有害事象が発生した際には申請医療機関を経由し、医政局研究開発振興課に報告すること。

ただし、報告の対象となる症例について、臨床研究法第13条及び第14条に基づく報告を行っている場合には、この規定による報告は不要とする。

① 死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より7日以内に届け出ること。

② 次に掲げる症例(①に掲げるものを除く。)であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より15日以内に届け出ること。

ア 重篤な有害事象等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(ただし、重篤な有害事象等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、重篤な有害事象等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、重篤な有害事象等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。)

イ 日常生活に支障をきたす程度の永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る症例(先天異常を来すもの及び機器の不具合を含む。)

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例:集中治療を要する症例等)

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合であっても、報告すること。”

また、報告の基準としての予測性については、すでに試験実施計画書(研究実施計画書)に記載しており、それ以外のものは、予測できない事象と解釈していただいて結構です。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 11月 26日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究実施計画書 P2 「各協力医療機関において、“効果・安全性評価委員”、“モニタリング担当者”、および“監査委員”をそれぞれ3名ずつ選出する。」について

効果・安全性評価委員会、モニタリング担当委員会、監査委員会において、協力医療機関ごとに3名ずつ選出するという事は、一つの中央会議体の委員を増員していくという趣旨か、委員会を協力医療機関ごとに立てるという趣旨のいずれか。

前者では成立し得ないことはないが、評価対象者が途中から増えて多数となり、まとまりがつかなくなる、あるいは途中から異なる委員が加わって判断が変化する可能性がある。後者では一つの事象に対する各施設の委員会毎の判断が異なる場合、研究としての妥当性が取れなくなる。いずれにしても望ましくないと考えるが、如何か。

【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。

効果・安全性評価委員会、および監査委員会は、研究実施計画書に記載の各3名の委員により構成され、すべての研究実施機関の効果・安全性評価および監査を担当します。また、モニタリングは、意思疎通や判断に影響を及ぼす業務ではないため、各研究医療機関において選定されることといたします。この点について、研究実施計画書を改訂させていただきます。

2. 割り付け情報や有害事象報告等をメールでやりとりすることについて

個人情報等を一般のメールでやりとりする可能性について、その情報遺漏の可能性を効果的に防止するための取り決めは記載されていないように見えるが、どのような取り決めがなされているか。

【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。

研究実施計画書の“5. 研究の方法, (1)症例の適格性の確認と登録”において、以下を追記いたしました。

申請医療機関の症例登録にあたって、PDF化された“適格性確認票”は、パスワード付きのデータとして、申請医療機関の研究責任医師にメールにて送付する。また、症例の登録後は、協力医療機関および申請医療機関との間の症例情報のやりとりは、連結匿名化されたパスワード付きの電子データをもちいて行う。なお、登録番号と症例の個人情報の対応表は、該当症例の登録を行った協力医療機関と申請医療機関において、施錠可能な場所で管理する。

**3. 研究実施計画書 P6 「本治療の実施後は、内分泌療法などの前立腺癌に対する治療は行わずに経過観察」することについて**

このことが不利益とならない根拠が、少なくとも同意説明文書には記載されていない。また、研究計画書ではどこにこの根拠が明確に記載されているか。

**【回答】**

ご指摘の根拠について、以下を同意説明文書に記載いたしました。

なお、本治療の実施後は、内分泌療法などの前立腺癌に対する治療は行わずに経過観察をします。転移のない前立腺癌治療において、治療後の内分泌療法の実施は標準的な治療ではありません。

局所療法では、血清 PSA 値の上昇が再発評価とされます。治療後に内分泌療法などの他の前立腺癌に対する治療を行い、血清 PSA 値が低下すると、局所療法自体の治療効果判定は不可能となります。一方、経過観察のスケジュールの中で、血清 PSA 値の測定は継続的に行われるため、局所療法後の前立腺癌の再発、追加治療の必要性、および追加治療のタイミングの評価ができ、不利益となることはありません。

ご指摘の根拠について、以下を研究計画書に記載いたしました。

転移のない前立腺癌治療において、治療後の内分泌療法の実施は標準的な治療ではない。

局所療法では、血清 PSA 値の上昇が再発評価とされます。治療後に内分泌療法などの他の前立腺癌に対する治療を行い、血清 PSA 値が低下すると、局所療法自体の治療効果判定は不可能となる。一方、経過観察のスケジュールの中で、血清 PSA 値の測定は継続的に行われるため、局所療法後の前立腺癌の再発、追加治療の必要性、および追加治療のタイミングの評価ができ、不利益となることはない。

**4. 研究実施計画書 P6-7 「(3) HIFU を用いた局所療法の有効性の評価」および「(4) HIFU を用いた局所療法の安全性の評価」について**

これらはいずれも副次評価項目に対する検査についての記載となっており、主要評価項目に関する記載はないがそれで宜しいか。

【回答】

主要評価項目である5年無再発生存割合については、「(3) HIFUを用いた局所療法の有効性の評価」のb. 治療後血清PSA値の推移の観察およびc. 生化学的再発時の前立腺生検において記載しております。一方、もう1つの主要評価項目である尿失禁の出現割合については、ご指摘のとおり記載されておきませんので、1日あたりの80cc吸水量の尿パッドの使用枚数(予防ではなく、尿失禁に対する対応として)を患者が毎日記録することについて、「(4) HIFUを用いた局所療法の安全性の評価」の「a. 排尿機能」に追記させていただきます。

5. 研究実施計画書 P10 「(8) 研究データの解析: 申請医療機関の研究責任医師に集積された申請医療機関および協力医療機関のデータは、申請医療機関の研究責任医師によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、excelファイルに入力される。」について

この状況では研究責任医師が生データを最終的にデータ表に構成すると認識されるので、研究データの独立性が担保されないように見受けられるが、如何か。

【回答】

「(8) 研究データの解析: 申請医療機関の研究責任医師に集積された申請医療機関および協力医療機関のデータは、申請医療機関の研究責任医師によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、excelファイルに入力される。」について、以下のように改訂いたしました。

申請医療機関の個人情報管理責任者に集積された申請医療機関および協力医療機関のデータは、申請医療機関の個人情報管理責任者、および個人情報管理補助者によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、excelファイルに入力される。

6. 研究実施計画書 P15 「11. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益」について

この欄には、治療成績上のリスクベネフィットの他にも、治療検査メニュー上での負担、経済的負担、得られる情報に対する心理的負担等、多面的なリスクベネフィットが反映されるのが通常かと思われるが、如何か。

【回答】

ご指摘の通りと思います。「11. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益」に、以下を追記させていただきます。

この研究に協力していただける場合、予想される利益は、少ない合併症で前立腺癌治療ができる可能性がある点である。これまでに報告された高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法の治療成績として、治療後に施行された効果判定のための前立腺生検における癌陰性率は

80.8-92%と報告されている。また、尿失禁は0-20%、勃起障害は23-30%と報告されており、これは、手術などの他治療で一般的に認められる合併症発現率よりも著しく低いものになっている。その他、すでに知られている合併症として、尿路感染症、尿道直腸瘻、尿道狭窄・尿閉、血尿、性器浮腫、陰部痛、肛門痛、痔出血が挙げられる。なお、尿道直腸瘻は、高密度焦点式超音波療法を用いた局所療法後の合併症としては稀な合併症(国内では報告なし)であるが、人工肛門の造設が必要となる可能性がある。また、尿道直腸瘻の閉鎖が困難な場合は、人工肛門による排便が永続的に必要となる可能性がある。

また、研究参加により、外来通院による検査や、入院による生検が行われる場合があり、これらは本治療の評価に必要なものではあるが、本研究に参加しない場合には、行う必要がないものも含まれている。さらに、当該治療に関する新たな情報の中には、研究対象者に不安を生じさせる情報が報告される場合もあり、心理的なストレスを与えてしまう可能性が想定される。

経済面での負担として、治療費用が自費(約117万円)になるため、経済的な負担が大きいことも不利益と考えられる。

7. 研究実施計画書 P15 「15. 研究に関する情報公開の方法:本研究で得られた研究成果の発表に際しては、被験者の秘密(プライバシー)を保全する。」について

手法や程度を交えて現状より詳細に記載されるべきところであるが、如何か。

#### 【回答】

ご指摘の通りと思います。「15. 研究に関する情報公開の方法」に、以下を追記させていただきます。

本研究において、得られた検体や診療情報などのこの臨床研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、個人情報外部に漏洩することを防止する。学会および医学雑誌などにおける公表の際にも、個人情報外部に漏れることがないように取り扱う。

この臨床研究のデータを別の目的の研究に二次的に利用する可能性がある。別の目的において二次利用する場合には、新たに研究計画書を作成し、別途臨床研究審査委員会の承認を受けて実施する。その場合も臨床研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、個人情報外部に漏洩することを防止する。

8. 研究実施計画書 P16 「17. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容」について

本研究は先進医療として行われることを前提とした申請と理解されるのでこの記述の必要性はないように思うが、如何か。また、仮に先進医療として認められない場合は、前後に払う医療費だけでなく全てのパートが原則保険外(主に自費)負担となると理解されるが、如何か。

**【回答】**

ご指摘の通りと思います。「17. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容」について、削除させていただきます。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 12月 3日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 登録期間中に早期無効中止を判断するための(登録継続の可否を判断するための)中間解析を設定すること。

### 【回答】

ご指摘をいただき、有難うございます。ご指示に従い、以下のとおり、登録期間中に早期無効中止を判断するための(登録継続の可否を判断するための)中間解析を設定いたしました。

#### <変更前>

なお、5年間追跡した症例数が目標症例数310例の20%、40%、60%となった各時点(情報量時間 $t=0.2, 0.4, 0.6$ )において、無効中止に使用する5年無再発生存割合の閾値は75%と設定し、無効中止のための中間解析を実施する。無効中止基準に用いる有意水準は、片側5%水準の下で計算されたO'Brien & Fleming型の $\alpha$ 消費関数に基づき計算する。主解析と同様にKaplan-Meier法に基づき、点推定値とGreenwoodの公式及び二重対数変換に基づく両側 $100[1-2\alpha(t)]\%$ 信頼区間を算出し、統計的に有意に閾値75%を下回った場合に無効中止と判断する。 $\alpha(t)$ は、ある情報量時間 $t$ において実際に行われる各中間解析に対し、O'Brien & Fleming型の $\alpha$ 消費関数に基づき計算された棄却限界値を $c(t)$ とし、 $\alpha(t) = 1 - \Phi[c(t)]$ 、 $\Phi[\cdot]$ は標準正規分布の分布関数で定義する。

#### <変更後>

なお、登録した症例数が目標症例数の50%、75%となった各時点(5年間追跡した症例数が存在する場合には、5年間追跡した症例数が目標症例数310例に占める割合に基づき情報量時間を計算する。5年間追跡した症例数が存在しない場合、目標症例数310例を5年間追跡した際に観察されると期待されるイベント数である78イベント<310例の25%>に占める、当該時点で観察されたイベント数の割合に基づき情報量時間を計算する)、及び5年間追跡した症例数が目標症例数

310 例の 20%, 40%, 60% となった各時点 (情報量時間  $t=0.2, 0.4, 0.6$ ) において、無効中止に使用する 5 年無再発生存割合の閾値は 75% と設定し、無効中止のための中間解析を実施する。無効中止基準に用いる有意水準は、片側 5% 水準の下で計算された O'Brien & Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき計算する。主解析と同様に Kaplan-Meier 法に基づき、点推定値と Greenwood の公式及び二重対数変換に基づく両側  $100[1-2\alpha(t)]\%$  信頼区間を算出し、統計的に有意に閾値 75% を下回った場合に無効中止と判断する。 $\alpha(t)$  は、ある情報量時間  $t$  において実際に行われる各中間解析に対し、O'Brien & Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき計算された棄却限界値を  $c(t)$  とし、 $\alpha(t) = 1 - \Phi[c(t)]$ 、 $\Phi[\cdot]$  は標準正規分布の分布関数で定義する。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年12月4日

所属・氏名： 東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. (回答4-1に関して)打ち切りの影響を無視した概算で良いので、5年無再発生存割合に関して、
- ①統計学的に有意な差が得られなくなるイベント数
  - ②点推定値が非劣性マージンよりも低い値になるイベント数
  - ③片側5%水準で統計学的に有意に非劣性マージンよりも劣るという結果が得られるイベント数を提示すること。

その上で、現在提示されている登録期間中の無効中止基準は、解析時点での登録患者集団において5年経過の有無にかかわらず、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続する意思決定ルールが臨床的に妥当だと判断した理由を提示されたい(イベントが起きないと予想されるからと言うのは理由にならないので予め指摘しておく)。

なお、提示される理由にもよるがこれまでに提示されている情報からは、経過観察期間の如何によらず5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が①あるいは②に該当した時点で、登録を一時中断しそれ以降の新規患者の登録中止の可否を検討する・登録中止をするとともに試験中止の可否を検討する、更にその結果を先進医療技術審査部会に報告する等といった意思決定ルールとすべきと考える。

【回答】

ご指摘について、以下回答させていただきます。

- ① 5年無再発生存割合の両側90%信頼区間(二項割合の正規近似)の下側が0.75を下回るのは、310例中66イベント以上の再発が生じた場合(5年無再発生存割合の点推定値が78.7%以下となることが判明した場合)となる。よって、イベント数は66とします。
- ② 5年無再発生存割合の点推定値(二項割合)が0.75を下回るのは、310例中78イベント以上の再発が生じた場合となる。よって、イベント数は78とします。

③ 5年無再発生存割合の両側90%信頼区間(二項割合の正規近似)の上側が0.75を下回るのは、310例中91イベント以上の再発が生じた場合(5年無再発生存割合の点推定値が70.6%以下となる)ことが判明した場合)となる。よって、イベント数は91とします。

回答4で設定した意思決定ルールが、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続するシナリオを包含し得ることは、二項割合に基づく概算を行っていなかったこと、及び③よりも多くのイベントが登録期間内に生じるほどのイベント発生率(※参照)が高い状況は想定していなかったことから、事前に検討できていない。従って、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続する意思決定ルールが臨床的に妥当だとは判断していない。よって、その理由は提示できない。仮に事前に検討していた場合にも、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続する意思決定ルールが臨床的に妥当だとは考えられない。

一方、提示された③の無益性基準と回答4の無益性基準は、いずれも極端にリスクが高い状況という意味では共通点もあると考えられ、回答4で設定した意思決定ルールが、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続するシナリオを許容しないケースもあり得るものとする。ただし、登録が3年で終了した場合等、KM曲線が5年時点に達していない場合は、5年無再発生存割合はワイブル分布の下でパラメトリックに推定する必要がある。

※ ③よりも多くのイベントがおきた場合に無益性中止の判断を行うことは、最終解析で片側約5%で統計学的に有意に非劣性マージンよりも劣る条件付き検出力が(ハザードで考えなくとも少なくとも)約100%になるという、無益性中止基準と理解可能と考える。これに対し、仮に登録1年時点、2年時点、3年時点の各々で③の91イベントが発生した場合、イベント発生ハザードには各々およそ $91 \div (310 \div 3 \times 0.5 \text{年}) \doteq 1.76$  イベント/人年、 $91 \div (310 \div 3 \times 2 \times 0.5 \text{年}) \doteq 0.88$  イベント/人年、 $91 \div (310 \times 0.5 \text{年}) \doteq 0.59$  イベント/人年となる。これは、310例を5年間追跡した際に25%の累積イベント発生率となる場合のハザード(保守的にこの場合は登録期間の人年は無視する) $310 \times 0.25 \div (310 \times 5) = 0.05$  に対し、各々ハザード比が約35倍、18倍、12倍のリスクを想定することになる。③の無益性基準と回答4で設定した無益性基準は、指標が異なるため対応しないケースも存在するが、極端にリスクが大きいケースを想定しているという点で、全く互いに排反な基準ではないと考える。

「経過観察期間の如何によらず5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が①あるいは②に該当した時点で、登録を一時中断しそれ以降の新規患者の登録中止の要否を検討する・登録中止をす

るとともに試験中止の要否を検討する、更にその結果を先進医療技術審査部会に報告する等と言った意思決定ルールとすべきと考える。」の指摘については、③ではなくなぜ①あるいは②なのか理由が述べられていないが、③や回答4の統計的な無益性基準に該当しない場合でも登録期間内に①や②に該当する状況は、想定したイベント発生率を大きく上回る状況であることには変わりないため、指摘のとおりに意思決定ルールを追加することとする。ただし、そのようなデータが得られた時点で、回答4に示した基準だけでなく、観察されたイベント発生ハザードが継続した場合に観察されるであろう5年無再発生存率、条件付き検出力等の統計的な指標も併せて評価する旨を追記させていただきます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年12月9日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系泌尿器科学 小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

- |                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. 本先進医療は多施設で行われる事が想定されていますが、実際に今後参画予定の協力医療機関を示して下さい。また、本先進医療を適切に行う体制が整わない医療機関が参画されることがないように、先進医療実施届出書様式第9号の医療機関の要件に追記・修正下さい。</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

【回答】

ご指摘の点につきまして、以下回答申し上げます。

先進医療実施届出書様式第9号の医療機関の要件に、当該診療科の経験年数において、責任医師は、臨床試験あるいは治験の経験を5年間以上有することを追記し、病床数を200床以上と改訂させていただきました。

さらに、他の医療機関との連携体制は、“不要”とさせていただきます。

以上