

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B110）

評価委員 主担当：真田
副担当：掛江 副担当：柴田 技術専門委員：斎藤

先進医療の名称	高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法
申請医療機関の名称	東海大学医学部付属病院
医療技術の概要	<p>前立腺癌の約 90% を占める限局性前立腺癌の治療は、低リスク群の一部に対する監視療法（無治療経過観察）と、その他に対する根治的治療（外科的切除及び放射線治療による全体照射）が一般的で、近年は、ロボット支援下根治的前立腺摘除術の有用性が示されている。一方で、根治的治療では、排尿機能や性機能障害の発生が問題となる。</p> <p>前立腺癌に対する Focal therapy は、「患者の予後に影響する癌を治療する一方、可能な限り正常組織を温存することにより、排尿および性機能を可能な限り温存する治療法」と定義されており、高密度焦点式超音波療法 (high-intensity focused ultrasound、HIFU) を用いて開始された。低リスク群の患者を中心に臨床研究として実施されてきたが、MRI 画像や生検技術の向上に伴い、根治的治療の対象である中リスク及び高リスク群に対しても治療選択肢となる可能性が示唆されている。</p> <p>本研究では、限局性前立腺癌症例（cT1c-T2cNOMO かつ Gleason score が $4 + 4 = 8$ 以下）であり、MRI 画像診断技術及び経会陰式前立腺生検により前立腺内部において臨床的に意義のある癌（significant cancer、腫瘍体積 0.5cm^3 以上）の局在診断が行われた症例を対象として、HIFU の有用性を検討する。</p> <p>○主要評価項目：5 年無再発生存割合、尿失禁の出現割合 ○副次評価項目：治療後 2 週間～1 ヶ月後に撮影した dynamic MRI による癌局在の血流解析、治療前および 1、3、6、9、12、15、18、21、24、30、36、42、48、54、60 ヶ月後における生検における癌検出部位（治療領域内あるいは治療領域外）、排尿機能関連検査、性機能関連アンケート、生活の質関連アンケート、有害事象、及び 5 年全生存割合 ○予定試験期間：jRCT 公開日～2029 年 12 月、（登録期間：～2024 年 6 月、観察期間：～2029 年 6 月） ○目標症例数：310 例</p>

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 説明文書および同意書について、事前の各指摘事項に対しては所要の修正がなされたことを確認しました。 ・ 補償についても、適切に説明されていることを確認しました。 		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者相談等の窓口として、臨床研究実施施設の問合せ窓口のみならず、認定臨床研究審査委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の設置も必要であるが、この連絡先の記載がない。この点について窓口が適切に設置されていること、ならびに連絡先の記載が確認されることを条件とする。 ・ 説明文書において、臨床研究法施行規則第 46 条各号に定める事項について記載がないものがあるため、この点についての記載が確認されることを条件とする。 		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
--------------------	---------------------------------------	------

7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	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	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

申請段階の試験実施計画書は申請医療機関単独の臨床試験の形となっているが、先進医療実施届出書 p9 にも記載されているように、多施設共同研究として実施することを前提としたものである。しかし、別途照会事項として提示したように、提出された試験計画書は多施設共同研究の試験実施計画書としての役割を果たし得ない。また、被験者等に対して重大な事態が生じた場合に対処方法・記録の管理・保存方法等も、多施設共同研究を前提としたものとすべきところ、そのようになっていなかった。そもそも、単施設で行う研究であったとしても前向きに臨床試験として実施するものであるため、被験者の登録方法は明示されるべきところ、一切記載がなされていなかった。いずれも問題であるが特に最後の点については、臨床試験の試験実施計画書として非常に問題である。

また、統計学的な設定についての臨床的観点からの妥当性の検討が行われておらず、主要評価項目を明らかに達成できない数の再発イベントが観察されても患者登録を継続するとの計画になっていたことなど、本臨床試験を被験者への安全を確保し先進医療制度下で適切に進める研究実施体制が構築されているのか否かについて懸念がある内容であった。ただし、この点については改訂がなされている。

上記等、申請段階の試験実施計画書は大幅改訂が必要であり申請時点での内容で適との判断を下すことは不可能であるとの認識であった。しかしながら、その後改訂がなされたことから、別途記す記載整備を経れば、上記項目のいずれも適と判断しうるものと考ええる。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

- 現時点での中間解析における無効中止基準・解析のためのデータとりまとめの方法は先行研究情報に基づき許容しうるが、試験開始後に万が一再発イベントが想定よりも多く観察される傾向にある場合には、一年に一度のイベント数集計で十分であるか否か（無効中止の基準を満たした後も多くの患者登録がなされるような事態が生じない形の設定となっているか、等）、および対応策の検討を行う旨、試験実施計画書に追記すること。

2. 試験治療の実施は、登録の確認後とする旨を明示すること。
3. 「5. 研究の方法」の節の「予測しない有害事象」については、定義が明らかとなるように記すこと。
4. 「1年毎に（略）主要評価項目および副次的評価項目について、解析される。」については解析結果をどう取り扱うのか、別途定める中間解析との違いを明確にすること。事前に定めたタイミング・方針に沿わずに試験進捗中の結果を ad hoc に対外的に公表することは不適切であること、仮に適切な手続きをとって公表する場合であっても先進医療技術審査部会への報告が必要となることについて、念のために申し添える。
5. 臨床研究保険に関して、各協力医療機関がカバーされる契約となっているのか否か、および、協力医療機関が追加された場合にどのような対応を取ることになるのかを明示すること。
6. 「7. 臨床研究実施期間と目標症例数」の記載について、非劣性マージンに相当する情報が記載されていないが、非劣性マージンを含めて 0.75 という数値を設定したということだと推察する。それで正しければその旨追記すること。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	310 例		予定試験期間	jRCT 公開日～2029 年 12 月、（登録期間：～2024 年 6 月、観察期間：～2029 年 6 月）
実施条件： 上記、各評価者の「実施条件欄」に記載の各指摘事項について、全て適切に改訂が加えられること。				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				