

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： ー

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、臨床的に意義のある癌の局在診断が行われた限局性(転移の認められない)前立腺癌の患者を対象として、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：1) 治療研究後4週目に撮影した dynamic MRI による癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失の有無、2) 治療研究後24週目に撮影した MRI における癌を疑う所見の有無、3) 有害事象、4) 経過観察中の生検における癌検出部位が治療研究領域内である再発または死亡をイベントとした5年無治療研究領域内再発割合、5) 経過観察中の生検における癌検出部位が治療研究領域外である再発または死亡をイベントとした5年無治療研究領域外再発割合、6) 5年全生存割合。</p> <p>○予定試験期間：jRCT 公開日～2029年12月31日 (登録期間：～2024年6月30日、 観察期間：～2029年6月30日)</p> <p>○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。） 実施体制及び医療の有用性については、前回評価時から大きく変更はないため、「適」と判断した。		
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。）		

【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。）		
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。） 柴田構成員より[3]としてご指摘がございました稀な合併症とされている「尿道直腸瘻」の説明について、説明文書において適切に加筆修正がなされることを実施の条件としたいと考えます。		

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。）		
[1] 今回、再発イベント定義が変更されており、一方で従来のヒストリカルコント		

ルールに基づく閾値（非劣性マージンを込みにした値）は変わっておらず、本技術の成績を過剰評価の可能性がある。この新しい定義による影響を確認する必要がある。比較対照が手術であり患者側の状態が大きく異なるため、厳密に同一の評価方法で両者の成績を評価することが困難であることは理解するが、本技術施行後に再発が観察されても二度目の本技術施行後の再発まで無再発と扱うという方針を取るのであればそれによってどの程度本技術の評価を過剰評価することになり得るのかの検討が必要である（本技術の臨床的扱いが妥当か否かではなく、本研究の評価方法として妥当か否かについて、主要評価項目の設定根拠の妥当性が説明されるべきということ）。それとは別に初回の再発をイベントとしたデータ、二回施行する必要があった患者の割合、当該患者での合併症等の割合も提示する必要がある。

[2] 主要評価項目を二つ設定することに伴う多重性の問題をどう取り扱うのか、前回評価時の照会事項内では言及があったが改訂版の試験実施計画書に記載が無い。追記が必要。

[3] 今回改訂された情報に基づくと、尿道直腸瘻の発現頻度が国内では観察されていないとはいえ海外では 2.6%発生しており、本技術のリスク・ベネフィットバランスを議論する上で重要な事象であることも鑑みると、「稀な合併症」という説明・同意文書の記載方法は不適切で、具体的数値と共に提示されるべきと考える。

更に、本研究実施中に許容出来る範囲を超えて発生した場合に効果・安全性評価委員会で検討を行うこととなっているが、委員会に諮る基準は研究責任医師が「有害事象（又は副作用）又は不具合の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合」と判断した時であり、そもそもその発現率の上昇をどのように検知するのか手順が試験実施計画書に定められていない。

患者さんには「稀な合併症」と説明している一方、試験実施計画書では既知の情報として 2.6%との数字が載っていることから、仮に今回の試験で 2~3%程度の尿道直腸瘻が観察されても研究責任医師や効果・安全性評価委員会から問題視されないままに新規の患者さんの登録が進む可能性もある。

中央モニタリングの一環として定期的に有害事象等の発現状況を取りまとめ、参加医療機関等も含め共有するなどの手立てを検討し、客観的な試験運営が可能となるように検討して頂きたい。また、このような重要な事象については発生件数などによる登録継続可否の判断基準を設け、試験実施計画書に定めるべきである。

[4] 今回の改訂で、本技術を二回実施したケースが説明・同意文書の記載によると海外では 5 年間に 20%とされている。であるならば、複数回発生する術中検査記録他の情報をどのように扱うか、データ収集方法等が具体的に定められている必要がある。

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。）

【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 31 日、(登録期間：～2024 年 6 月 30 日、観察期間：～2029 年 6 月 30 日)	
<p>実施条件：</p> <p>前回以降のプロトコール改変および事前再照会事項への対応を経て、前回申請された研究計画よりもかなり改善はされたが、一方で再発イベントを中心とする評価項目の設定根拠あるいは合併症の説明・把握等に関する懸念事項が指摘されており、よって柴田構成員ご指摘の[1]～[4]に対して適切に加筆および改訂されることの確認を条件に「適」と判断したい。</p>				
<p>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。）</p>				