

第109回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答7

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

2021年 11月 11日

(所属・氏名) 東海大学医学部外科学系腎泌尿器科学・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. 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ロールに基づく閾値（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。

※補足：「治療研究は2回までを許容する。すなわち、2回目以上実施した症例における再発とは、2回実施後の前立腺生検により前立腺 significant cancer が検出された時とし、初回治療研究後の再発は再発としない。」（試験実施計画書 p14）について、この方針が Focal therapy の定義として妥当か否かという議論ではなく、臨床試験のイベント定義として妥当であることの検討が必要である。本試験では生化学的再発が認められた際に実施された前立腺生検により前立腺 significant cancer が検出されたとき、あるいは転移が診断された時を再発と定義している。すなわち生化学的再発が認められても前立腺内に癌が認められない場合はイベントにならない。一方、ヒストリカルコントロールは外科手術後のフォローであるために患者側の状態は異なるが、生化学的再発の時点でイベントになる。この時点でヒストリカルコントロールに比して本技術のプライマリエンドポイントの評価が過剰評価されることになる。この影響の度合いによっては、現行の閾値の設定は不適切である。これらの検討も含め、臨床試験のエンドポイント定義として、初回実施後の再発はその時点で再発と扱うべきではない合理的理由があれば提示すること。

【回答】

ご指摘の点は以下の2つの論点であると考えますので、それぞれに回答いたします。

<根治的治療（外科手術）と Focal Therapy（研究治療） 2回までの治療成績を比較評価する妥当性について、及びご指摘への対応>

Focal Therapy である本技術の臨床的優位性として、外科的治療と比較して、癌のみを治療する一方で、可能な限り正常組織を温存することにより、癌制御と可能な限りの排尿および性機能の温存を目指すことが可能であることが挙げられます。一方で、MRI および生検では、全ての癌を診断することは不可能であることから、前立腺全摘を行う外科手術とは異なり、Focal Therapy 後に、非治療領域から significant cancer が検出された場合もあり得ます。このように Focal Therapy 後に非治療領域発生した病変に関しては、正常組織も含めて全摘を行う外科手術による再発病変とは異なる評価や治療が必要となります。これらは、いわゆる「治療後の再発」ではなく、“初回治療部位とは異なる部位に発生した significant cancer” と評価されます。このため、Focal Therapy では、“初回治療部位とは異なる部位に発生した significant cancer” と評価された significant cancer に対する治療が、初回治療後に実施されることがあります。

以上を踏まえると、外科手術後の再発と同等の臨床的意義をもつ Focal Therapy 後の再発とは、非治療領域からではなく、治療領域からの再発であることがご理解いただけるかと思えます。このような意図で研究計画書を記載しておりましたが、ご指摘を受けて、意図の明確化が必要であると認識いたしました。そこで、今回、初回治療後の治療領域から Significant cancer が検出された場合は、“再発” と評価し、一方で、初回治療後に、その治療領域外から、significant cancer が検出された場合は、“初回治療部位とは異なる部位に発生した significant cancer” と評価し、新たに診断された significant cancer に対する治療は、本技術における一連の治療とすることを明記する方向で改訂いたします。また、初回治療後の再発が、治療領域内あるいは外かの判断は、再発診断時に施行される前立腺生検により可能です。

以上の考えに基づき、本技術の前立腺癌患者への臨床的有用性を説明する目的で、外科治療の成績と複数箇所（同一部位ではない）への当該技術の複数回治療を比較検討することの妥当性は説明可能ではないかと考えます。

* 実際に、近年報告されている国際英文雑誌に掲載されている論文（以下ご参照ください）では、今回我々が提案させていただいた基準による評価が行われております。

1. Shah TT, Reddy D, Peters M, et al. Focal therapy compared to radical prostatectomy for non-metastatic prostate cancer: a propensity score-matched study. Prostate cancer and prostatic diseases 2021; 24: 567-74.
2. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. European urology 2018; 74: 422-9.

特に上記論文 1 では、本研究と同様に外科的治療との比較に、今回我々が提案させていただいた基準を用いて評価が行われています。

また、本技術による単回治療の治療成績として、90 例に対する治療後 6 カ月目に生検を実施し、治療領域からは癌は認められなかったことを報告しています。(Shoji, et al. Int J Clin Oncol 2020;25:1844-53.)

なお、本技術を単回実施した場合の成績は局所病変の切除という機器性能等を直接反映するものとして重要であることは理解されますので、ご指摘にあるように、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については、提示させていただきます。

<外科的切除後と Focal Therapy 後の血清 PSA 値の再発基準の差について>

2020 年 10 月に提出させていただきました照会事項に対する回答 2-6 において回答させていただいた点について、一部改訂してお示いたします。

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 になるはずですが、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(サドル)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。こうした状況をふまえ、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。

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、初回治療により治療された領域、前立腺癌が新たに疑われた領域が認められた場合には、その領域に対する生検、および前立腺全体から均等に 12 カ所の生検(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。

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ため、追記が必要と考える。

【回答】

8. 統計学的事項 <主要評価項目の欠測値の取り扱い>2 段落目

「主要評価項目の 2 つが達成できた場合には、HIFU を用いた局所療法の有効性が示さ

れたと判断する。」と記載をさせて頂いておりました内容は、主要評価項目の項へ移動させて頂きました。また、中間解析に関する事項の回答を7-8へ記載いたしました。

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。

【回答】

当初記載されていた2.6%は、報告していたグループが、術者の技術が未熟な初期1年間に生じたことを報告しております(Bass, et al. Oncologic and functional outcomes of partial gland ablation with high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. J Urol 2019;201:113-9.)。また、エネルギー出力の調整により、その後に尿道直腸瘻は生じていないことから、0-2.6%と記載させていただき、エネルギー出力の調整により、その後0-0.93%であった旨追記させて頂きました。

また、発生頻度を含めた試験の進捗と事象発生についてのモニタリングに関する点ですが、ご指摘の通り今回の試験データの品質管理にEDCを用い中央モニタリングを行うことにいたしました。

具体的な中央モニタリングの方法については、今回ご指摘の尿道直腸瘻を含め試験の継続に影響する重要な事象を特定し、重篤有害事象とともに発症数の共有を毎月に行う手順を「データマネジメントに関する手順書」に記載させていただきます。同時に、疾病等の手順に定める個別の重篤事象発症時には速やかな共有が可能となるよう手順を定めました。これらのタイムリーなモニタリングに加え、効果安全性評価委員会の定期開催（1年ごと及び中間解析時）において、モニタリングレポート及び有害事象報告を検討対象とし、事象の集計、発症率を議論いただくことで、安全性の観点からの試験継続の可否を審議することを「効果安全性評価委員会の手順書」に記載をさせていただきます。

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。

【回答】

登録症例が単回実施か複数回実施かはわかるようにEDCを構築し、データを収集する予定です。

5. 「なお、この癌再発日を観察期間の打ち切り日と定義する。」(試験実施計画書 p14) について、本試験では再発の中に「前立腺 significant cancer」が含まれるのだから、このがん再発日を観察期間の打ち切り日と定義するのはおかしく、再発イベント日となる。逆に打ち切り日の定義が記されていない。改訂が必要と考える。

【回答】

観察期間の打ち切り日は、正しくは観察期間の終了日となります。同意撤回が得られない限り、観察期間を5年間継続させていただきます。

6. 症例報告書について「有害事象症例報告書 (I) ~ (III)」様式が例示されているが、これは自発報告を念頭においた様式で不適切であり、各フォームの評価時期を明示すべきである。そうしておかなければ、手技に伴う有害事象等を特定し得ない。

【回答】

まず、提出した症例報告書は今回新たにEDCを用いたデータ管理を行う方針に変更したことから、こちらの報告書そのものを用いるのではなく、これらを元に構築したEDCでの情報収集となります。したがって、情報収集日は試験実施計画書 p8 に示すスケジュール表に規定されておりますので、この規定日(必要時は必要時規定外 visit も)において、自発報告ではなく、診察時の情報として、EDCにこの有無を入力いたします。EDCへの入力の規定は、現在実施計画書に10日以内と記載がありますが、適切な期間を検討の上、EDC入力マニュアルへ記載いたします。ただし、緊急を要する重篤有害事象に関しては24時間以内のEDC入力を定め、重要事項としてプロトコールに明記することで適切に情報を扱います。

なお、被験者保護の観点から、有害事象に関しては、重篤事象の報告には統一書式を用いることに変更いたします。

7. 「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、また、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」(試験実施計画書 p12, 17) について、領域内の再発が観察されて

も、領域外の再発有無の観察を継続する（その逆も同様）という理解で正しいか。その点は試験実施計画書に明示されるべきである。

【回答】

ご理解のとおりとなります。領域内の再発が観察された再発時点においても、生検により領域内か、領域外からの再発かどうか明らかとなるよう含めております。

8. 中間解析時の情報時間の定義について（試験実施計画書 p16）、現在の定義では情報時間が単調増加とならないケースが生じうるが、問題無いのか。また、主要評価項目とは分けて中間解析の項を設け、統計家以外の関係者が中間解析のタイミングを読み取ることが可能なように記載する必要がある。

【回答】

ご指摘のとおり、情報時間が単調増加とならないケースが生じうるため、問題が生じることを理解しました。解決策として、情報時間の計算をイベント数に基づく計算に統一しました。また、無効中止のための中間解析は、登録を中止するための実施へ限定し、目標症例数の登録終了後の中間解析の実施は計画しないこととしました（登録終了後の中間解析の実施が必須であれば、目標症例数の登録終了後の3回の中間解析<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>の削除を元に戻します）。

以上の変更に従い、計画書を修正いたしました。今回の修正により、中間解析のタイミングの複雑さが減少したこともあるが、中間解析の項を主要評価項目とは分け、統計家以外の関係者が中間解析のタイミングを読み取ることが可能なように記載を修正しました。

9. 記録の保存（試験実施計画書 p19）について、「研究が終了した日から5年間」との規定が、末尾に添付されている別添1「個人情報の取扱」と同一でないため記載整備が必要である。

【回答】

別添1「個人情報の取扱」の記載を“■当該研究が終了した日から5年を経過した日までの期間”と修正いたしました。

10. 「その後、登録事務局は登録情報を確認し登録番号を発行する。なお、同意取得後、適格性を満たさない状況が発生した症例の場合、参加医療機関の研究責任医師又は研究分担医師はその理由を研究対象者に説明しその内容をEDCに入力する。また、本研究への組入数には含めない。」（試験実施計画書 p6）との記載について。臨床試験であるので、「同意取得後、適格性を満たさない状況が発生した」場合であっても intention to treat の考え方に沿った扱いがなされるよう、一旦登録されたら登録の事実は記録

される必要がある（p6 ではそのように定められている）。その際、「組み入れ数には含めない」というのは不適切であり、組み入れられた数には計上されるべきである。様々な解析において集計対象に含める、含めないということが生じるのであれば、その解析対象集団の定義のなかで含める・含めないの方針を明記することで対応するのが一般的である。

【回答】

「その後、登録事務局は登録情報を確認し登録番号を発行する。なお、同意取得後、適格性を満たさない状況が発生した症例の場合、参加医療機関の研究責任医師又は研究分担医師はその理由を研究対象者に説明しその内容を EDC に入力する。また、本研究への組入数には含めない。」（試験実施計画書 p6）との記載は、「その後、登録事務局は登録情報を確認し登録番号を発行する。なお、適格性を満たさない症例に対し、参加医療機関の研究責任医師又は研究分担医師はその理由を研究対象者に説明し、その内容を EDC に入力し不適格の理由を記録する。」と修正させていただきました。

本指摘は「同意取得後、登録前の患者」の扱いとは別件であり、一旦登録手続きを行った後に患者の登録がなかったことにする方式を許容するのは不適切なので改訂が必要とのことですが、上記修正前の記載の仕方が良くなかったと考えています。修正後の記載は、「同意取得後、登録されなかった患者」に関する記録の扱いを規定するものです。

11. 「治療研究」はそれ以外の部分が研究ではないと誤解させる、あるいは本臨床試験が一体として実施されるものではないと誤解させる表現であるため、「試験治療」などと書き換える必要がある（「研究」という言葉に多義性が生じるために試験の運営上混乱や誤りが生じるリスクがある）。

【回答】

本技術について、「治療研究」という呼称は、以前の照会事項にてご提案いただいた呼称であり、修正を行ったところです。あらためて、改訂のご指摘を受けましたので、ご指摘いただきましたとおり、「治療研究」は「試験治療」として書き換えさせていただきます。

12. 先進医療実施届出書の「既の実績のある症例数」（p9）について

ここでは、12 カ月間以上経過観察した 180 症例を対象に、①有効性が認められた事例、②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例が例示されているが、本技術を施行後、他病死も含め 12 ヶ月以内に死亡された方の数、12 ヶ月以内に追跡不能となった方の数をそれぞれ示して頂きたい。

【回答】

他病死を含め、12 ヶ月以内に死亡された方は 0 名です。

12 ヶ月以内に追跡不能となった方の数は 0 名です。

以上

第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 8

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

2021 年 11 月 11 日

(所属・氏名) 東海大学医学部外科学系腎泌尿器科学・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. 説明文書の 4 頁「一方、局所療法では、…」の箇所ですが、これまで報告された局所療法の治療成績として記載されている確率等は、何症例のデータに基づく成績なのでしょうか？

6 頁の「②治療研究の方法」に東海大学病院で実施した 90 例の報告について情報がありますが、これと同じ研究でしょうか？いずれにしても、4 頁の記載においては、1,400 症例以上とされている前立腺全体を治療する方法と対比して記載して頂いているので、局所療法の症例数も記載頂ければと思います。

【回答】

局所療法について、他モダリティによる臨床成績が混在しておりましたので、高密度焦点式超音波療法のための成績を症例数、参考論文とともに、以下下線部のとおり追記いたしました。

これまでに報告された局所療法の治療成績として、治療後半年から一年以内に施行された効果判定のための前立腺生検で癌が検出されない確率は 80.8% (56 例中)¹、85% (71 例中)²、91.1% (90 例中)³、また、96 ヶ月間の術後経過観察期間における前立腺特異的生存率(治療後に前立腺癌が原因で亡くならない確率)は、1032 名を対象とした研究において、96.6%⁴と報告されています。

1. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, et al. Focal Ablation Targeted to the Index Lesion in Multifocal Localised Prostate Cancer: a Prospective Development Study. Eur Urol 2015;68:927-36.

2. Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, et al. Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiblation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes. Eur Urol 2016;69:214-20.

3. Shoji S, Hiraiwa S, Uemura K, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for the localized prostate cancer for Asian based on the localization with MRI-TRUS fusion image-guided transperineal biopsy and 12-cores transperineal systematic biopsy: prospective analysis of oncological and functional outcomes. Int J Clin Oncol 2020;25:1844-53.

4. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. BJU Int 2019;124:431-40.

2. 説明文書 9 頁の研究スケジュールですが、「治療研究日」は「治療研究実施日」に、左列の項目中の「治療研究」は「超音波照射」に修正頂いた方が誤解なく理解頂けるかと思えます。

【回答】

当該箇所における「治療研究日」を「試験治療実施日」へ変更させていただきました。また「試験治療」の言葉に関しましては、患者様が分かりやすいように初出の箇所に下記説明を追記し、ご理解いただきやすいように対応いたしました。

*試験治療とは「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺局所療法」の施術のことを指します。

3. 照会事項 7-3 で指摘のあった「尿道直腸瘻」については、11 頁の予想される不利益の項目に追記頂ければと考えます。

【回答】

これまで報告された「尿道直腸瘻」の出現割合を“8. この研究への参加により予想される利益と不利益”に以下のとおり下線部を追記させて頂きました。

尿道直腸瘻は0-2.6%（但し、2.6%の発現率は、初期 1 年間に実施した場合に生じた割合として報告されています。なお、同じ報告では、治療のためのエネルギー調節を改善させたところ、2 年目以降実施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において、尿道直腸瘻は認められなかったと報告されています。また、その他の報告では、尿道直腸瘻の発現率は0-0.93%と報告されています。本研究では、尿道直腸瘻の発現を最小限に抑制するための対策として、熟練した指導医による、治療のためのエネルギー調節を含めた教育プログラムを受けた医師が、試験治療を実施することとしています。

また、照会事項 7-3 で回答させていただきましたとおり、実施計画書内の記載を修正させていただきました。

4. 臨床研究法施行規則第 14 条で求めている記載事項のうち、研究計画書に「12 倫理的な配慮に関する事項」について、「(ア) 当該臨床研究において、臨床研究の 対象者に生じる 利益及び 負担並びに予測される不利益、これらの総合的評価並びに当該負担及び不利益を最小化する対策の倫理的背景や理由。」を含むことと、平成 30 年 2 月 28 日の課長通知（医政研発 0228 第 1 号）では明示していますが、この記述が不十分と考えます。（前述 3 の指摘事項とも関連します。）追記頂ければと考えます。

【回答】

前述 3 のご指摘に係る不利益の項目にも関連して、出現割合を追記させて頂きました。また、11. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益に下記のとおり追記させて頂きました。

「なお、これらの研究対象者におけるリスクを最小化する対策としては、試験期間中の患者観察を密に行い、新たな情報や重要な情報は研究組織内で速やかに情報共有を行い、迅速に適切な対応を行う。」

以上