

第 39 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：肺野型Ⅰ期肺癌に対する重粒子線治療

2016年3月10日

所属・氏名：九州国際重粒子線がん治療センター・塩山善之

1. 今回の試験計画に付き、ランダム化試験を計画することが相応しくないと考える理由について、申請者の見解を述べられたい。

【回答】

ご指摘のとおり、本来であればランダム化比較試験を行うことが望ましいとは存じますが、重粒子線治療と定位エックス線治療の費用負担の違いから、ランダム化試験の実現は困難であり、ヒストリカル対照を用いた単群試験を採用致しました。定位エックス線治療についてヒストリカルデータを用いることで、被験者背景を揃えることに限界はありますが、近年行われた国内の臨床試験の患者選択基準にできるだけ合わせる等して比較対照性を可能な限り担保しております。どうぞご理解いただければ幸いに存じます。

2. 現在の選択基準では、手術不能の患者（外科医の判断で肺葉切除が困難）に加え、手術可能であるが手術を拒否した患者（研究責任者もしくは研究分担者以外の医師により手術拒否が確認されている患者）も登録可能となっており、両集団を併合し既存の定位放射線治療との比較を行うことが計画されている。しかし、この設定には以下のような問題点がある：

①手術可能であるが手術を拒否した患者に関しては、申請者も研究実施計画書に記しているように本来の第一選択となる治療は手術であり、その成績との比較がなされるべきと考える。

②本試験での比較対照とされている定位放射線治療に関して申請者が引用している臨床試験論文での手術可能例臨床病期ⅠA期の3年全生存率が68%～75%（第39回先進医療技術審査部会 資料、及び、研究実施計画書 p3）に留まる一方、手術例では臨床病期ⅠA期の5年生存率が82%（研究実施計画書 p2）であり、大きな乖離がある。

③実際、前述の論文においても結論は” This treatment can be considered a standard treatment for inoperable stageⅠ NSCLC, and it also has a potential to be an alternative to surgery for operable stageⅠ NSCLC.” と手術可能例に対しては抑制的な内容に留まっており、本医療技術の臨床的有用性を主張するための比較対照としての妥当性に疑問がある。

これらの点に鑑み、手術可能であるが手術を拒否した患者（研究責任者もしくは研究分担者以外の医師により手術拒否が確認されている患者）を除き純粋に手術不能の患者（外科医の判断で肺葉切除が困難）に登録を限定する試験計画とするべきである。

【回答】

ご指摘・ご指導誠にありがとうございます。

確かにその通りかと存じます。承知致しました。手術拒否例を除き、肺葉切除が困難な例に対象を限定することに致しました。それに伴い、症例数を再設計致しました。また、対象患者が限定されることにより、登録期間を延ばす必要性が生じたので、当初の3年から4年に延長させて頂きました。

3. 同意説明文書に、「この臨床試験に参加されない場合の他の治療法について」といった説明項目を追加し、重粒子線治療を選ばない場合の Alternative Therapy について明示して説明されたい。

【回答】

ご指摘・ご指導誠にありがとうございます。

同意説明文書に「この臨床試験に参加されない場合の他の治療法について」の説明項目を追加させて頂き、代替療法についての説明を追加いたしました。

4. 試験計画書に定義されたカンサーボードに、必ず診療領域の専門家（今回は肺癌診療を専門とする「呼吸器内科」及び「呼吸器外科」の医師）を含めること。またその事実を試験計画書等に明示すること。

【回答】

ご指摘・ご指導誠にありがとうございました。

ご指摘の通り、肺癌治療における適応判断・治療方針の決定等における客観性の担保においては、「呼吸器外科医」、「呼吸器内科医」および「放射線治療医」を含むカンサーボードによる検討・意見交換が不可欠だと思います。つきましては、「対象患者選択において、呼吸器外科、呼吸器内科及び放射線治療の医師を含むカンサーボードにおいて検討を行い客観性の担保に努めること」を、明記させて頂く等、試験計画書、申請書の対象患者選定方法および適格性基準を改訂させて頂きました。

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：肺野型Ⅰ期肺癌に対する重粒子線治療

2016年3月24日

所属・氏名：九州国際重粒子線がん治療センター・塩山善之

1. 例数設計におけるⅠA期の閾値として、中央での再評価が行われた場合の60%が採用されています。

以下の点を考慮しますと、登録時の64%を用いるべきでないでしょうか。

(1) 第39回先進医療技術審査部会で別途提出された説明資料(机上配布資料)で申請者が示唆されたように、中央での再評価に基づく判断は手術可能例の成績がよくなること(逆にいえば、手術不能例の成績が悪くなること)のバイアスを生み得た点が危惧されること、

(2) 本試験では、JCOG0403試験と同様の手術不能の基準を用いて、登録時の施設/カンサーボード単位での判断に基づくように計画されていること、

(3) 保守的な立場にたつて、閾値を60%よりもむしろ64%として、全生存割合の信頼区間の下限が後者を確実に超えることでもって本試験の効果を明確に伝える方がより望ましいこと(閾値を厳しくすることで例数が増加し、全生存割合を精度よく推定できる利点もあります)

【回答】

ご指摘・ご指導誠にありがとうございます。JCOG0403試験においては、試験計画上は手術不能例に分類されるべき症例(合併症等の理由で肺葉切除不能であるが縮小手術であれば可能という症例を含め)が、一部で手術可能例に分類されていたことが、中央での再評価が必要となった主たる要因とされています。手術可能か手術不能かの判断は登録施設の呼吸器外科医が依頼を受けて行う方法が取られました。そのため一部で、判断における客観性や試験計画上の手術不能の定義に対する正しい理解が担保できなかった可能性が推察されます。一方、本試験では、JCOG0403と同様の基準を用いて施設単位で行うこととしていますが、その判断については、呼吸器外科医、呼吸器内科医、さらに実施計画上の選択基準を十分理解した放射線治療医を含むカンサーボードによる合議により判断することとしており、その客観性や妥当性に関して十分に担保できるものと考えております。従って、ⅠA期の閾値として、中央での再評価に基づき最終的に示された60%を採用して例数設計をさせて頂いております。閾値を厳しく設定する

ことで症例数を多くし統計学的精度をより高める意義は十分に理解しておりますが、64%とした時の必要症例数は現在の2倍以上となり、限られた施設数でそれを実施するのは現実的に困難となります。何卒ご理解頂きたくよろしくお願い申し上げます。

2. 選択基準の「... 肺葉切除が不能又は困難...」について：

「又は困難」という語は、曖昧であり、削除されてはどうか。
試験課題名とも厳密には齟齬がありますし、「困難」の定義は実施計画書で言及はされていません。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

確かに曖昧な表現でした。申し訳ございません。削除致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答2

先進医療技術名：肺野型Ⅰ期肺癌に対する重粒子線治療

2016年4月5日

所属・氏名：九州国際重粒子線がん治療センター・塩山善之

1. 加入可能な補償保険が無かったため補償無しとしている点について、群馬大学医学部付属病院が先進医療として実施予定の、切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療(第40回先進医療技術審査部会において審議済み)については、補償保険に加入の上補償有りとしていることに鑑みると、手術不能肺野型Ⅰ期肺癌に対する重粒子線治療についても補償保険加入が可能ではないかと思料されるので、保険加入を再検討されたい。

【回答】

ご指摘・ご指導誠にありがとうございます。

対象疾患を手術不能例に限定する等、改訂した試験計画書を開示の上で、再度、複数の保険会社へ補償保険条項を付帯した臨床研究保険に加入が可能か否かについて検討・見積もりをお願い致しました。その結果、何とか1社、補償保険を引き受け頂けることとなりました。(一旦は、各社引受不可との返事で、再々の検討をお願いしたこともあり、最終的な回答に時間を要し誠に申し訳ありませんでした。)

つきましては、試験計画書等、関連資料を改訂させて頂きました。

何卒よろしくお願い申し上げます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答3

先進医療技術名：肺野型Ⅰ期肺癌に対する重粒子線治療

2016年4月5日

所属・氏名：九州国際重粒子線がん治療センター・塩山善之

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の1. に更問になりますが、JC0G0403 試験でのプロトコル改訂に基づく中央での再評価は、どのような診療科の医師が評価者として関与したのか、登録時の評価結果を遮蔽した状態で行われたのか、等の評価方法について、確認させてください。

【回答】

JC0G0403 試験について再度確認を致しました。「当初は標準手術不能の判断基準に合併基礎疾患が考慮されていなかった。途中でプロトコル改訂により、臨床的に合併基礎疾患も考慮した新たな標準手術可能の基準が設けられた。改訂前の登録例の再評価のため、また、改訂後に多少の混乱が見られたため、改めて合併基礎疾患の有無、施設における標準手術可能不能の判断が調査され、それに基づいてデータセンター、研究事務局（放射線治療医）およびグループ事務局（放射線治療医）で確認の上で分類が修正された。」ということであります。勿論、治療結果や経過については遮断した状態で行われております。そういう意味では、いわゆる中央再評価とは異なるものではないかと考えられます。プロトコル改訂に至った経緯、評価方法に関する小職の確認・理解が不十分でありました。心よりお詫び申し上げます。

本試験では、標準手術可能の判断基準に、「その他の重篤な合併症がなく、耐術可能」という定義を設け、JC0G0403 でプロトコル改訂後に最終的に用いられた判断基準に準じたものを用いております。プロトコル改訂前の旧基準によって分類された症例を相当数含む登録時評価に基づく成績を閾値とするには問題があると考えられ、本試験の手術不能ⅠA期の閾値としては、JC0G0403 試験プロトコル改訂後に分類が再評価され最終的に示された60%を採用させて頂くのが妥当ではないかと考える次第でございます。

何卒よろしくお願い申し上げます。

以上