

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B073)**

評価委員 主担当：山本  
副担当：田島 副担当：大門 技術専門委員：斎藤

先進医療の名称	局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療
申請医療機関の名称	筑波大学附属病院
医療技術の概要	<p>本技術は、局所限局前立腺がん中リスク症例に対して陽子線を照射することで治癒を目指すものである。本技術の有効性および安全性等について単群試験とし、IMRT を比較対象として優越性を検証する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目：5年生化学的非再発生存率</li> <li>・ 副次評価項目：晩期有害事象、5年全生存率、5年疾患特異的生存率、費用対効果評価、Quality of Life (QOL) 評価</li> <li>・ 予定試験期間：7年間</li> <li>・ 予定症例数：240例</li> </ul>

**【実施体制の評価】 評価者：山本**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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：田島

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。） ○説明文書については事前指摘に即して所要の修正がなされ、問題点が解消したので適と評価した。 ○補償は保険により対応され、内容は適切と判断した。 ○患者相談の対応は整備されている。  （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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。） ● 「16.2 中央モニタリング」において「指名を受けたデータセンターの担当者は、症例登録票及び症例報告書に関する整合性の確認と進捗状況に関して、中央モニタリングを実施する。詳細については「データマネジメント計画書」に従う。」と記載されています。 データマネジメント計画書を確認しましたが、データ入力者、データクリーニング、MedDRA コーディング、電子署名といったデータマネジメントの一部の	

業務のことが記載されているだけで、中央モニタリングの内容は全く書かれていません。申請者の所属する施設の臨床研究を支援するセンターに相談するなどして、丁寧に記述してください。

- 実施計画書では、割合に対する連続性補正を伴う正規近似に基づく例数設計が行われていますが、生存時間の分布、中途打ち切りを考慮した統計解析の方法 (Kaplan-Meier 法) との整合性を考慮しますと、指数分布を仮定したもとの Kaplan-Meier 法に基づく 95%信頼区間を用いたシミュレーションに基づく方法や Brookmeyer-Crowley の方法を用いた方がよいのではないのでしょうか。検討していただく必要があります。

新旧対照表では、実際のところ、前者の方法が記載されています (ただし、その場合の例数は、正規近似に基づく例数設計のものと同じになっており、値が正しいのか気になります)。因みに、後者の方法であれば、同じ条件設定で必要な例数はかなり削減されるはずですが。

- 中間解析を実施しない根拠を照会しましたが、「本試験は比較試験でないため、中間解析は実施しない (ICH ガイドライン E9 統計的原則)」という回答でした。「比較試験でない」ことは根拠になりません (単アームであっても中間解析を行うことはあります)。必要性を検討し、必要でないならばその理由を、必要と考えるならばその内容を示してください。
- 「ホルモン療法併用 X 線治療、特に強度変調照射法 (IMRT: intensity-modulated radiation therapy) を比較対象とする。」とありますが、手術適応となる患者さんには、先ずは (拒否する以前に)、手術療法と放射線療法の両方が標準治療として目前に提示され、手術を受けた場合と放射線療法を受けた場合とでどのような予後を辿るかを考慮していただくこととなります。このことを踏まえると、手術適応患者さんを含めるのであれば、評価の観点からは、比較対照を IMRT に絞るのは適切ではなく、IMRT だけでなく手術も含めるべきです。これを前提として実施計画書の文言や議論を書き換え、各治療の閾値に基づくか、保守的な例数を与える方の閾値 (高い方の閾値) に基づいて例数を設計し直してください。その際、閾値の設定については、可能であれば、手術を受けた集団、手術適応となったにも関わらず放射線療法を受けた集団、手術適応とならずに放射線療法を受けたときの集団の成績が異なり得るので、それらを峻別して詰めてください。

手術適応患者を含めるのであれば、(その後それを拒否しようがしまいが) 本試験治療が標準治療としての地位を得るには、手術と IMRT の成績よりも優ることを示す必要があります。とくに、手術の成績が IMRT の成績よりも優っている場合には上記の論点を詰めておくことが必要ですし、逆に IMRT の成績が手術の成績よりも優っているとしてもそのことを計画時に明示的に記述して論点を整理しておくべきです。

両者の成績はおそらくそれほど大きくは変わらないのですが、患者さんへの試験結果の還元を意識して記述や論点を整理してください。

- 適格基準 8 「同意取得前、紹介元もしくは当該研究機関のいずれかにおける泌

尿器科医の判断...」について：p.16の5.2.2同意取得の文言と整合性をとるため、「キャンサーボードによる確認」の旨の文言を書き入れてください。

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。）

上記のコメント欄について適切な回答又は修正が得られれば適としてよいと考えます。

【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	240例		予定試験期間	7年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 特に、試験実施計画書に関わる不適事項について再検討された上で、再度の審議が必要。				
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。） 個々の不適事項に関しては、該当する箇所のコメントを参照してご対応頂きたい。				