

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答1

先進医療技術名：局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療

2016年09月02日

所属・氏名：放射線医学総合研究所・辻比呂志

1. 対象患者さんの病気と治療方法について

患者説明文書で、総ての前立腺がんを対象として、その各治療方法の説明から始めているため、焦点が定まらず理解しにくい。まずは「局所限局性前立腺がん高リスク症例」が何かを分かり易く説明し、その後で、それに対する標準治療と他の治療方法の説明を行うこと。病気の説明に際しては、病期分類についての説明と同レベルで、組織型（グリソンスコア）、PSA 値、低から高に掛けてのリスク群分類についても丁寧に説明すること（「がん細胞の形の違いによる分類」「前立腺の細胞から分泌されるタンパク質の値」とだけ言われても、何のことか分からない。）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

説明文章を修正いたしました。治療法の説明部分もなるべく本試験の対象である限局性前立腺癌高リスク症例に限定したものになるよう一部修正しました。

2. 補償について

先進医療実施届出書には「補償金有、保険への加入有」と記載され、試験実施計画書にも健康被害の補償に備えて臨床研究保険に加入する旨記載されているが、それに続く記述では、この保険は医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものであるとされており、矛盾がある。補償と賠償は異なるものであることを踏まえ、補償の有無を整理し直すこと。その際、補償保険に加入の上補償を行うことが望ましいことに留意すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。記述に誤りがありました。補償保険に加入予定で、対応可能であることも確認が取れておりますので、記述を修正しました。

3. 重粒子線治療を行うことにより予想される利益について

試験実施計画書には、「本試験へ参加することによる被験者への直接的利益としては、従来の放射線治療より有害事象の少ない治療を提供できる可能性がある。」(38頁)とのみ記載されているが、患者説明文書では、治療の有効性を謳っていて矛盾がある。他の治療と比較して優れた点が無処にあると考えているのか整理すること。

なお、過去の治療成績を具体的数字を挙げて記載する際は、何時何処で何人を対象に行われた治療に関するものを特定し、また比較対照のため標準治療の場合の治療成績も説明すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本試験の達成目標である、再発率の低下を予想される利益として追記しました。有害事象の低下は副次的評価指標で評価対象としていますので、そのまま残しました。

過去の治療成績の記述について修正いたしました。

4. 重粒子線治療を行うことにより予想される不利益について

試験実施計画書には、予期される主な副作用が整理して列挙されているのに対し、患者説明文書7～8頁では、発現部位毎に早期・晩期に分類され、関連する項目を丸で囲むと注記して、一部を□で囲んでいて、記述のスタイルが異なる。説明文書での説明方法がより理解しやすいとは言えないように思われるが、どのような意図があるのか。患者さんに関連する項目を丸で囲むというのは、対象者毎に有害事象が異なるということか。その場合、□で囲んでいるものは例示という趣旨か。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。該当する項目の記載は早期と晩期に分け、かつ発生頻度も記述した試験計画書に合わせて説明同意文書を修正しました。説明文書内の個々の副作用についての説明部分はそのまま残しました。

5. 利益相反について

単に利益相反の管理の方法について説明するのみでなく、製薬企業等の利害関係人から資金や機器の提供を受けているか否かについて説明すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実際に利益相反に該当する資金や機器の提供がないことを追記いたしました。

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：局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療

2016年09月05日

所属・氏名：放射線医学総合研究所・辻比呂志

「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1」を受け、患者説明文書について以下の点にご対応ください。

1. 病気の説明に際して、PSH値とグリソンスコアの説明を省略することを求めたのではなく、より丁寧な説明を求めた(PSH値について、前立腺の細胞から分泌されるタンパク質の値と説明するだけでなく、そのタンパク質とは何か、増減の理由が何に由来するかにも触れ、またグリソンスコアについては、がん細胞の形の違いによる分類と説明するだけでなく、形が何故どのように違うのか、それが何を意味するのかも説明する。)にも拘わらず、それが省略されています。書き加えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明を復活して、さらに少し追加いたしました。

2. 3頁の被験者として選定された理由の欄に、患者さんの選択基準と除外基準も記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
記載を追加いたしました。

3. 7頁に、これまでの重粒子線臨床試験の経緯に関する記述があるところ、これまでの重粒子線治療の内容として書かれていることが、標準治療の場合と比較してどの程度の差があるかを示す必要があるため、記載された内容が何時何処で何人に対して行われた治療か、他の標準治療の場合にはどのような数値になるかを記載することを求めたにも拘わらず、何も補足されていません。必要な情報を書き加えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。試験計画書のみを修正し、説明同意文書の修正を行っておりませんでした。大変失礼いたしました。試験計画書と同じ具体的な時期、症例数などを記載いたしました。

4. 補償保険に加入し、適切に補償することが何処にも記載されていません。むしろ12頁に金銭的な補償は無い旨の記載があります。訂正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。これも試験計画書のみ修正しておりました。説明同意文書の方も修正いたしました。

5. 利益相反について記載された13頁に、製薬企業等の利害関係人から資金や機器の提供を受けているか否かが記載されていません。記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。これも試験計画書のみ修正しておりました。説明同意文書の方も修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療

2016年09月13日

所属・氏名：放射線医学総合研究所・辻比呂志

1. RCT を実施しない理由を説明してください。また、単群試験によってヒストリカル対照との比較をおこなう場合は、その設定の妥当性が重要となります。IMRT/ホルモン併用の5年生化学的非再発率の成績*が閾値として設定されているが、その根拠、ならびにデータの成熟度(*がどの程度信頼できる数字なのか)を説明してください。以上の説明が合理的でないと判断されれば、RCT とすることを推奨します。

【回答】

ランダム化比較試験を実施しない理由については、対象治療である X 線治療が保険診療で重粒子線治療が先進医療と、患者の費用負担に大きな隔たりがあることから実施困難と判断しました。また、同じ対象集団で X 線治療に関する前向き試験を同時に行い両者の成績を比較することを検討したが、本試験の参加予定 4 施設の中で 2 施設は重粒子線に特科した施設であり、症例集積は困難と予想されました。以上の点を試験計画書の中に記載しました。

対象となる成績の設定根拠ならびに成熟度としましては、高リスク前立腺癌において重粒子線治療の治療効果上の優越性を 5 年生化学的非再発生存率で証明するためには X 線治療（主に IMRT）の論文の中でも、5 年観察時点での生化学的非再発生存率が局所治療を正確に反映したものである必要があります。そのためにはホルモン療法の影響が小さくなるようアジュバントホルモン療法を長期化していない試験を選択する必要がありますが、実際にはそのようなデザインでの RCT のような高いエビデンスレベルの論文はありません。3次元原体照射法に併用するホルモン療法の期間によってランダム化した試験（Zapatero）の成績は参考にはなりますが、局所療法の効果を検証試験ではありませんし、Vora の論文の結果からも分かるように、2 年以上の長期ホルモン療法と局所治療の併用療法を 5 年で評価することには大きな問題があります。

対象とした論文は、これまでの報告の中でも最も高い線量で治療された IMRT 後の長期観察（観察期間中央値 53 ヶ月）の結果であり、比較試験ではないためエビデンスレベルは IVa ですが、前立腺癌診療ガイドラインのための SR で抽出された文献の一つで、RCT がほとんど行われていない領域にあつては信頼性の高い報告の一つと考えられます。また、同一施設からの Zelefsky（表 1 文献 2）

らの報告でも異なる対象群において同様の治療方法で、ほぼ同程度の成績が示されており、再現性のある成績であるとも言えます。X線治療法においては最も高い線量が用いられていますので線量と効果の関係からは最も局所効果の高いX線治療の成績であると評価することも可能です。

さらに、リスク分類の基準や治療法と治療結果の関係が不明確な報告が多い中で、本論文ではリスクごとの5年生化学的非再発生存率が明確に報告されており、またこれまで重粒子線治療で用いてきたリスク分類とも近いため、過去の重粒子線治療の実績からの予測を立てる上でも対象となる成績としての条件を満たしていると判断しました。上記の説明を試験計画書にも追記しました。

2. 現在の症例数計算は全員が5年間フォローアップできることを前提としているが、5年という長期にわたる追跡であり、一定数の打ち切り症例(censored case)の存在が予想される。打ち切り症例を考慮した症例数計算をしないと検出力不足となるのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘に従い、打ち切り症例を考慮に入れ再計算を行いました。また、主解析を生存時間解析としているため、症例数計算に用いる方法も対応するものに変更しました。これらの変更に合わせて計画書の記載を下記の通りに修正します。また、これにより試験計画書、実施届出書の症例数も変更いたします。:

対象として採用する文献(27、表1文献5)における高リスク前立腺癌におけるIMRTとホルモン療法の併用による5年生化学的非再発生存率が70%であるので、閾値5年生化学的非再発生存率を70%とする。重粒子線治療による期待5年生化学的非再発生存率は、高リスク全体では87%であるが、比較的短期のホルモン療法併用症例に限定すると80%なので、この値を期待5年生化学的非再発生存率とする。有意水準を両側5%、検出力を80%、登録期間2年、追跡期間5年と設定しFleming & Harringtonの方法に基づいて必要な症例数を計算すると132例となる。これに約15%の脱落を考慮し156例とする。

3. 医療費とEQ-5DのデータからどのようなCB解析をするのか追記ください。

【回答】

費用対効果分析(Cost-Effectiveness Analysis)および費用対効用分析(Cost-Utility Analysis)を行う予定ですので、その旨試験計画書に追記いたしました。

以上