

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 藤原 康弘 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	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
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る (本評価時点では、効率性についての判断はできかねる)。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本評価時点では、保険収載を行えるか否かの判断材料が無い。診療報酬収載の必要性について、その評価を行う時点での、各種登録データ、観察研究結果、臨床試験結果等を用いて判断することになる。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 先進医療技術審査部会以降の指摘事項に適切に回答して頂いており、「適」と判断する。回答の中にもあるが、本試験の実施にあたっては、前立腺癌治療を専門とする泌尿器科医との、リアルタイムな連携が不可避であり、くれぐれも粒子線治療の専門家あるいは放射線治療の専門家だけで患者の治療方針策定をしないで頂きたい。

平成 28 年 11 月 14 日

「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（整理番号 B070）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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
適応症：局所限局性高リスク前立腺癌
内容： (先進性) 重粒子線は、従来の放射線治療で用いられてきた X 線とは異なる物理特性、生物特性をもつことから、従来放射線治療抵抗性とされてきた難治性腫瘍に対しても優れた効果が示されてきた。これらのことから、前立腺癌に対しても、副作用が極めて少なく低侵襲性で患者への負担も少なくかつ高い治療効果が期待される。 (概要) 治療法は、重粒子線治療は各実施医療機関に設置された医用重粒子加速器および照射装置を用い、1 日 1 回 4.3GyE、2 週間で 6-8 回を原則とし合計 12 回、総線量 51.6GyE を照射する。重粒子線治療開始 3 ヶ月以上前にホルモン療法の併用を開始する。有効性の評価は、主要評価指標として 5 年生化学的再発率を用いる。副次的評価指標として①5 年前生存率②5 年疾患特異生存率をもちいる。また安全性の評価としては、正常組織の照射に伴う反応を、早期（照射開始後 3 ヶ月以内）と、遅発性（3 ヶ月以降）に分けて評価する。評価には、「National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0)」を用いる。本試験では、多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。 (効果) これまでの放医研における重粒子線治療ではこの高リスク群において、第 II 相臨床試験（2000 年 4 月～2003 年 11 月施行、175 症例）の結果として、4 年全生存率および生化学的再発生存率はそれぞれ 91%および 87%と良好な成績を得ている。局所再発は 1 例のみで、4 年生化学的再発生存率は高リスクでも 88%と既存治療と比較し、高い有効

性が期待できる。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総医療費は3,176,300円で、そのうち先進医療に係る費用3,140,000円については、全額患者負担とする。

申請医療機関	国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成28年9月15日(木) 16:00～17:45
(第48回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第48回先進医療技術審査部会資料2-2、2-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B070に対する第48回先進医療技術審査部会の指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B070)

評価委員 主担当：山口
 副担当：田島 副担当：山中 技術専門委員：斎藤

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院
医療技術の概要	<p>本試験は、重粒子線治療は各実施医療機関に設置された医用重粒子加速器および照射装置を用い、1日1回4.3GyE、2週間で6-8回を原則とし合計12回、総線量51.6GyEを照射する。重粒子線治療開始3ヶ月以上前にホルモン療法の併用を開始する。</p> <p>主要評価項目は、5年生化学的非再発率、副次評価項目は、①5年前生存率②5年疾患特異生存率をもちいる。また安全性の評価としては、正常組織の照射に伴う反応を、早期（照射開始後3ヶ月以内）と、遅発性（3ヶ月以降）に分けて評価する。評価には、「National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0)」を用いる。本試験では、多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。</p> <p>予定試験期間は7年間、予定症例数は160例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：山口

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。）	
<p>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。）</p> <p>重粒子線治療を行う体制としては当該施設は適と考えるが、その適応などについて多角的な検討をするためにほかの治療法の専門医の参加したカンサーボードを設置するなどの体制作りが必要。保険収載されるためには本研究の成果が明らかになった時点で、最新のIMRTによる治療成績との比較が必須。</p>	

【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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>選択基準について：泌尿器科の医師のいない施設内でのキャンサーボードでは、治療選択肢の多い限局性前立腺がんに対する重粒子線治療の的確なポジショニングの判断を下せるのか？</p> <p>また、「泌尿器科専門医（6年以上）からの紹介患者であることを必須」とあるが、これだけで十分か？</p> <p>いくつかの疑問点はあるが、実施体制の全体の評価としては可といたしました。</p>	
<p>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。）</p>	

【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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>事前の指摘に対して一応の対応がなされ、同意に掛かる手続きと同意文書の内容及び補償内容について問題点が解消したと思料されるので、最終判断は適とした。</p> <p>患者相談の対応は整備されている。</p> <p>（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。）</p>	
<p>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。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input 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 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

との関わり	
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>同時対照の設定、すなわち、RCTにするかの点について、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。</p>	
<p>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。）</p> <p>上記をはじめ、指摘事項に回答がなされれば、「適」と判断します。</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	160例		予定試験期間	7年間
<p>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。）</p> <p>それぞれの評価委員の疑問に適切にこたえること。また、適切なカンサーボードを組織するか、外部の施設との連携を確立すること。</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。）</p>				

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はなく、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はなく、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いませんでした。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

(別紙 2)

第 48 回先進医療技術審査部会からの指摘事項に対する回答

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 26 日

所属・氏名：放射線医学総合研究所・辻比呂志

1. 先進医療実施届出書様式第 3 号に「泌尿器科専門医からの紹介患者であることを必須」とあるが、この要件だけでは治療選択肢の多い前立腺がんの治療方針を決定するには不十分である。また、同じ理由から前立腺がんを専門とする泌尿器科医が不在であるカンサーボードでは適格および除外基準について適正な判断が下せないと考える。以上のことから、カンサーボードに前立腺がんを専門とする泌尿器科医が加わることを明記すべきである。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、試験計画書ならびに先進医療実施届出書に、前立腺癌を専門とする泌尿器科医を含むカンサーボードにおいて適格性を判定することを明記いたしました。

以上

先進医療会議構成員（藤原構成員）からの指摘事項

日付：平成 28 月 12 月 1 日

所属・氏名：放射線医学総合研究所 辻比呂志

1. 2016 年 9 月 15 日開催の第 48 回先進医療技術審査部会における本課題の審議を踏まえると、「保険収載までのロードマップ」の記載には、本試験結果のみならず収載検討時には様々な臨床試験結果や観察研究結果が必要であることを明記して頂きたい。たとえば、低・中リスクの前立腺癌患者を対象に、陽子線と IMRT を比較するランダム化比較試験（PARTIQoL）（米国臨床試験登録番号 NCT01617161）等の結果は当然考慮されるべきであろう。

（回答）

ご指摘ありがとうございます。

本試験そのものはプロトコル内で規定した論文を対象とした比較検討を行う所存ですが、その後の保険収載に向けての検討としては、現在実施中のものと同様に泌尿器科学会にご協力いただいてシステマティックレビュー（SR）を行い、最新の成績等との比較も行う必要があると認識しております。本試験の総括報告書を提出した上で、保険収載申請の段階で対応させていただきたく存じます。ご指摘に従って「保険収載までのロードマップ」を修正致しました。

また、本試験の対象である高リスク群以外の低・中リスクの前立腺癌についての保険収載をどうするかについては、SRによるその時点での標準治療の結果も考慮して、重粒子線治療の結果を評価する必要があると考えています。ご教授いただいた米国の陽子線のランダム化比較試験も、この低・中リスク症例の保険収載申請の是非の中で検討対象となると考えております。

2. 2016 年 9 月 15 日開催の第 48 回先進医療技術審査部会で「条件付き適」と判断されたが、その際に指摘された承認条件に対する回答をまとめて示して下さい。
 - ①本試験に組み入れる前立腺癌患者に対する放射線治療以外の治療が適切に行われているかを、前立腺癌専門の泌尿器科医を含むカンサーボードで、リアルタイムに評価できる体制にすること（提出されている様式 9 号やプロトコルからは、そのような体制が確保されているとは読めません）。
 - ②本試験結果の対照となる IMRT 療法について、現在、進行中の臨床試験のどれを比較対照とすることを考えておられるのかご教示頂きたい。また、臨床試験以外の IMRT の診療実態を日本放射線腫瘍学会が中心となって収集を行えないのでしょうか？

(回答)

ご指摘ありがとうございます。

- ① 本試験の試験治療は放射線治療（重粒子線治療）ですので、それ以前の治療については、組み入れ時に選択基準の照らして適切なネオアジュバントホルモン療法が実施されているかを確認し、前立腺癌専門の泌尿器科医を含むカンサーボードでも確認した上で、その内容も含めてEDCに登録する運用となります。実際には、未治療で紹介された場合は、当該施設で適切にネオアジュバントホルモン療法を実施するか、適切に行っていただくよう紹介元に協力を依頼した上で、登録時にその詳細を確認する運用となります。組み入れに際してのカンサーボードの開催につきましては、参加予定各施設で施設内及び協力施設で定期開催されている前立腺癌を専門とする泌尿器科医が参加するカンサーボードに随時提出できる体制が整備されております。ご指摘に従って、実施届出書と試験計画書を修正致しました。
- ② 現在の試験計画ではすでに報告された米国メモリアルスローンケタリングのIMRTの成績を比較対象としておりますが、保険収載申請の段階では現在進行中の臨床試験との比較についても、実施すべきであると考えております。すでに前立腺癌に対するIMRTの多施設前向き登録がJROSG（Japanese Radiation Oncology Study Group；日本放射線腫瘍学研究機構）で計画されておりますので、そのデータと将来マッチングした解析を行えるようにJROSGの担当者と協議を開始しております。

3. プロトコールp24で規定されているホルモン療法の内容は、前立腺癌を専門とする泌尿器科医からみて、適切な設定になっているでしょうか？ ホルモン療法が不適切だと、重粒子線治療により局所制御性は向上したとしても、遠隔転移出現など全身への効果が劣る結果になり、倫理的に許容できません。全身治療の適切性が担保できるプロトコールとして頂きたい。

(回答)

大変重要なご指摘をいただき、ありがとうございます。

本試験で併用を前提とする内分泌療法については、計画立案時に千葉大学泌尿器科の前立腺癌を専門とする医師を含めた検討会で議論の結果、適切な設定と判断されております。最新の前立腺癌診療ガイドラインでは「高リスク症例へのアジュバントホルモン療法の併用は推奨グレードC1であり、特に「高線量照射を併用した場合の最適なアジュバントホルモン療法併用期間は今後の課題」とされています（本試験で実施予定の51.6Gy RBE/12回分割は通常分割での80Gy程度に相当し、高線量照射に該当します）。実際、現在の標準治療であるIMRTにおいても高リスク群に対するネオアジュバントホルモン療法の実施については必須と考えられますが、アジュバントホルモン療法の期間は様々なバリエーションを許容しており、本試験での内容が標準的な治療から逸脱するものではありません。ガイドラインでも併用する場合は、照射前に開始すること（ネオアジュバントホルモンを行うこと）が推奨グレードAのCAとなっております。

本試験ではネオアジュバントホルモン療法の実施を義務づけること、1年のアジュバントを推奨すること、精嚢浸潤例（T3b）やT4症例などの超高リスク症例を除外することで対象症例の治療として現在の標準治療に即したホルモン療法の併用が可能ですので、妥当だと判断されております。

以上

申請技術名：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

文 書 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の多施設共同臨床試験ロードマップ、実施届出書及び試験計画書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
保険収載までのロードマップ	生化学的非再発生存率の向上が得られれば	<u>生化学的非再発生存率の向上が得られれば、システムティックレビュー等の結果とも比較検討して</u>	先進医療会議委員からの指摘に対応して追記
実施届出書様式第 3 号 p8 5. 被験者の選択基準及び選定方法	適応は、遠隔転移がなく生検によって診断の確定した局所前立腺癌のうち、D' Amico 分類に高リスク群と診断される (PSA 値 20ng/mg 以上、cT3a、Gleason score8 以上のいずれかを満たす) 症例である。 各実施医療機関の実施責任医師または実施者は、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の治験への参加の有無等を考慮し、選択基準および除外基準に基づいて、被験者を本研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。対象被験者の選定においては前立腺癌を専門とする泌尿器科医師を含むカンサーボード、もしくは自施設でその設置が困難な場合はがん診療連	適応は、遠隔転移がなく生検によって診断の確定した局所前立腺癌のうち、D' Amico 分類に高リスク群と診断される (PSA 値 20ng/mg 以上、cT3a、Gleason score8 以上のいずれかを満たす) 症例である。 各実施医療機関の実施責任医師または実施者は、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の治験への参加の有無等を考慮し、選択基準および除外基準に基づいて、被験者を本研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。対象被験者の選定においては前立腺癌を専門とする泌尿器科医師を含むカンサーボード、もしくは自施設でその設置が困難な場合はがん診療連	先進医療会議委員からの指摘に対応して追記

	携拠点病院等との連携によってその機能を果たすことができる検討会の判断に基づき、被験者の適格性を判定する。	携拠点病院等との連携によってその機能を果たすことができる検討会でリアルタイムに評価し、 <u>その判断に基づいて、被験者の適格性を判定する。</u>	
実施届出書 様式第9号 p20	日本放射線腫瘍学会の指定（注）に準拠した複数の診療科で構成されるがんセンターボードを設置すること。	日本放射線腫瘍学会の指定（注）に準拠した複数の診療科で構成されるがんセンターボードを設置し、 <u>前立腺癌を専門とする泌尿器科医を含むがんセンターボードでリアルタイムに評価できる体制に</u> すること。	先進医療会議委員からの指摘に対応して追記
試験計画書 p19 4. 対象の選択	実施責任医師または実施者は、選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない場合を対象被験者として適格とする。なお、対象被験者の選定においては前立腺癌を専門とする泌尿器科医師を含むがんセンターボード、もしくは自施設でその設置が困難な場合はがん診療連携拠点病院等との連携によってその機能を果たすことができる検討会の判断に基づき、被験者の適格性を判定する。	実施責任医師または実施者は、選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない場合を対象被験者として適格とする。なお、対象被験者の選定においては前立腺癌を専門とする泌尿器科医師を含むがんセンターボード、もしくは自施設でその設置が困難な場合はがん診療連携拠点病院等との連携によってその機能を果たすことができる検討会でリアルタイムに評価し、 <u>その判断に基づいて、被験者の適格性を判定する。</u>	先進医療会議委員からの指摘に対応して追記

概要図

局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する 重粒子線治療の多施設共同臨床試験

対象症例

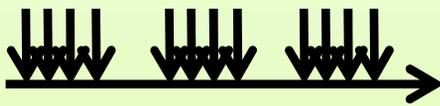
- 病理学的に診断された導管癌以外の前立腺癌
- 画像上、遠隔転移がない
- cT3a (UICC第7版)、治療前PSA > 20 ng/ml、Gleason score 8点以上のいずれか一つに該当する
- 重粒子線治療開始時までにはネオアジュバント療法として3~12ヶ月のホルモン療法が行われている



試験治療

- 重粒子線治療

51.6Gy(RBE)/12回/3週の重粒子線(炭素イオン線)治療



5年間の経過観察

(照射後12ヶ月のホルモン療法を推奨)

1日1回4.3Gy(RBE)で合計12回、総線量51.6Gy(RBE)

保険適応外 3,140,000円



- 試験実施期間 先進Bとして告示後7年間
(約2年間で登録を終了し、5年間の経過観察を行う)
- 予定症例数 156例
- 参加施設 4施設
- 主要評価項目 5年生化学的無再発生存率
- 副次的評価項目 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

保険収載までのロードマップ

局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線線治療 多施設共同臨床試験
試験薬・試験機器：炭素イオン線治療装置 先進医療での適応疾患：限局性固形がん(前立腺癌)

臨床研究/先進医療A

試験名：前立腺癌に対する炭素イオン線治療
第I/II相試験(1995-2000) Prostate 2004
試験デザイン：単施設単群第I/II相試験
症例数：96例
結果の概要：DLTなし。推奨線量66.0GyE/20回

試験名：前立腺癌に対する炭素イオン線治療第II相
試験(2000-2003) Radiother. Oncol. 2006
試験のデザイン：単施設単群第II相試験
症例数：175例
炭素イオン線 推奨線量 66.0GyE/20回
4年全生存率 91%、4年生化学的非再発率87%

試験名：前立腺癌に対する重粒子線治療の多施設共同
後向き観察研究 (2003-2014) 放医研、群馬、佐賀
炭素イオン線治療 63.0GyE/20回、57.6GyE/16回、51.6GyE/12回
症例数 2332例(高リスク1336、中リスク713、低リスク283)
高リスク5年生化学的非再発率90.8%、同5全年生存率94.8%

欧米での現状：
薬事承認：米国(なし)、欧州(あり)、ガイドライン記載(なし)
進行中の臨床試験(なし)：
前立腺癌に対する重粒子線治療は行われていない。
イタリアの施設(CNAO)で準備中

先進医療

試験名：局所限局前立腺癌高リスクに対する炭素イオン
線治療
試験デザイン：多施設共同単群臨床試験
登録期間：告知日から2年間
予定症例数：156例
主要評価項目：5年生化学的非再発生存率
副次的評価項目：有害事象、全生存率、疾患特異生存率
費用対効果

当該先進医療における

選択基準：1)組織学的に確定診断の得られた導管癌以外の局
所限局前立腺癌2)遠隔転移がない3)NCCN分類にて高リスクであ
る4)ネオアジュバントホルモン療法3~12ヶ月5)手術・放射線治療
の前治療歴がない6)PS0-2

除外基準：1)内分泌療法以外の既存治療2)当該部位に放射線
治療の既往3)活動性重複癌を有する5)照射領域の難知性感染症

治療法；炭素イオン線；51.6GyE / 12回

予想される有害事象

直腸出血、潰瘍、放射線膀胱炎、頻尿、切迫尿意、血尿、排尿困
難、尿閉、その他

生化学的非再発生存率の向上が得られれば、システマ
ティックレビュー等の結果とも比較検討して

保険収載検討

保険収載

【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・群馬大学医学部附属病院
- ・九州国際重粒子線がん治療センター
- ・神奈川県立がんセンター

【別添 2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：局所限局性高リスク前立腺癌

効能・効果：局所限局性高リスク前立腺癌に対するホルモン療法併用 X 線治療の 5 年生化学的非再発率は 70～78%と報告されているが、放射線医学総合研究所での経験では同じ対象においてホルモン療法併用重粒子線治療の 5 年生化学的非再発生存率は 87%であった。

【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適応は、遠隔転移がなく生検によって診断の確定した局所前立腺癌のうち、D' Amico 分類に高リスク群と診断される（PSA 値 20ng/mg 以上、cT3a、Gleason score8 以上のいずれかを満たす）症例である。

各実施医療機関の実施責任医師または実施者は、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の治験への参加の有無等を考慮し、選択基準および除外基準に基づいて、被験者を本研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。対象被験者の選定においては前立腺癌を専門とする泌尿器科医師を含むカンサーボード、もしくは自施設でその設置が困難な場合はがん診療連携拠点病院等との連携によってその機能を果たすことができる検討会でリアルタイムに評価し、その判断に基づいて、被験者の適格性を判定する。

選択基準（以下のすべてを満たすこと）

- 1) 生検により病理学的に診断された導管癌以外の前立腺癌症例であること。
- 2) cT3a (UICC 第7版)、治療前 PSA > 20 ng/ml、Gleason score 8 点以上のいずれか一つに該当すること。
- 3) 画像診断によりリンパ節転移や遠隔転移がない cNOMO と診断されていること
- 4) ネオアジュバント療法として3～12ヶ月のホルモン療法が行われていること
- 5) Performance Status (ECOG) は 0-2 であること
- 6) 本試験の参加に関して、患者本人からの文書による同意が得られていること

除外基準（以下のいずれも満たさないこと）

- 1) 前立腺癌に対してホルモン療法以外の治療が既に行われている。
- 2) 照射部位に放射線治療の既往がある。
- 3) 他臓器に活動性の重複癌を有する（同時性重複癌および無病期間が2年以内の異時性重複癌）。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない
- 4) 照射領域に難治性の感染または炎症性疾患を有する。
- 5) 医学的、心理学的に他の要因で不適格と判断される。

【別添 4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価指標（primary endpoint）である 5 年生化学的無再発生存率は、重粒子線治療開始日より起算して、血清 PSA 値が Phoenix criteria（Nadir+2.0 で再発）を満たすまで上昇するまでの期間を求め、Kaplan-Meier 法により算出した 5 年の時点での累積非再発率を用いる。再発していない場合は、最も新しい無再発確認日で打ち切りとする。

副次的評価指標として以下の項目を評価する。

- 1) 晩期有害事象（消化管、尿路）
- 2) 5 年全生存率
- 3) 5 年疾患特異的生存率
- 4) 費用対効果評価
- 5) Quality of Life (QOL) 評価

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療 B として告示から 7 年間

予定症例数：156 例

既に実績のある症例数：400 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	局所限局性 高リスク前 立腺癌	(自)	24 月 生存中	T2aNOMO 前立腺癌に対して、2013 年 4 月重粒子線治療 51.6GyE/12 回施行。治療 24 月間再発なく生存中である。
年齢 62 歳 性別 男性		(至)		
整理番号 9	局所限局性 高リスク前 立腺癌	(自)	20 月 生存中	T3aNOMO 前立腺癌に対して、2013 年 4 月重粒子線治療 51.6GyE/12 回施行。治療 20 月間再発なく生存中である。
年齢 70 歳 性別 男性		(至)		

他 398 例（病名ごとに記載すること）

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

2015 年 5 月現在、該当事例なし

局所限局高リスク前立腺癌における X 線治療とホルモン療法併用による閾値 5 年生化学的非再発生存率を 70%、炭素イオン線治療による期待 5 年生化学的非再発率を 80%とし、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。

**【別添6】「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」の治療計画
(申請書類より抜粋)**

6. 治療計画

炭素イオン線治療は各施設に設置された医用重粒子加速器および照射装置を用い、1日1回4.3GyE、2週間で6-8回を原則とし合計12回、総線量51.6GyEを照射する。重粒子線治療3ヶ月以上前にホルモン療法を開始し、重粒子線治療後も1年間継続する。

臨床標的体積である前立腺と精嚢(T3a以下の症例は精嚢全体を含む必要はない)に対して起こりうるすべての幾何学的な変動に重粒子線治療に生じうる不正確性を考慮した領域で、これらの誤差に対する安全域(セーフティマージン)は施設毎に適切に付与して計画標的体積(planning target volume: PTV)とする。また、各臓器の耐容線量を超えないように症例ごとに安全域を調整する。

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 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 局所限局性高リスク前立腺癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	①（放射線科あるいはその相当診療科）・不要
資格	①（日本医学放射線学会放射線治療専門医）・不要
当該診療科の経験年数	①（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	①（2）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・① ただし、重粒子線治療を主として実施する医師または補助を行う医師として10例以上の症例を実施しており、そのうち重粒子線治療を主として実施する医師として5例以上の症例を実施していること
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	①（放射線科あるいはその相当診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	①・不要 具体的内容：放射線治療専従の常勤医師が2人以上配置されていること。うち一人は放射線治療専門医であること。
他診療科の医師数 注2)	要・① 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	①（①と②を満たすこと）・不要 ①病院内に日本放射線治療専門放射線技師認定機構の定める放射線治療専門放射線技師を含む専従の診療放射線技師が3人以上配置されていること。重粒子線治療室1室あたり2人以上の診療放射線技師が配置されていること。 ②放射線治療に専従する常勤の医学物理士認定機構認定医学物理士が1人以上配置されていること
病床数	要（ ）床以上・①
看護配置	①（対1看護以上）・不要 放射線治療に専従する看護師が配置されていること。がん放射線療法看護認定看護師またはがん看護専門看護師であることが望ましい。

