

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山口俊晴

技術専門委員:

## 先進技術としての適格性

先進医療 の名称	局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
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;">           費用対効果比で、そのコストに見合うメリットが得られること。            また、IMRT などほかの放射線治療との比較試験を行ったうえで保険収載を検討すべきである。         </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: 標準化された IMRT 治療の成績が十分検証されていない。本来であれば IMRT などとの比較試験を行い、その有用性を示すべきである。したがって保険収載のためには、IMRT との比較試験が必須と思われる。

平成 29 年 5 月 15 日

## 「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（整理番号 B073）」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

筑波大学附属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：局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療

適応症：局所限局性中リスク前立腺がん

内容：

（先進性）

局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する根治療法には、手術療法と放射線療法がある。放射線治療は外部照射と小線源治療に大別される。外部照射では、通常の X 線治療と比較して線量集中性の高い IMRT（強度変調放射線治療）が国内でも普及してきており、また陽子線の根治的な高線量照射という治療法もある。これら手術療法、IMRT、陽子線治療の有効性に関する比較が行われつつあるが、日本人における有効性の優劣は現在のところ明確には示されていない。そこで本先進医療は局所限局性中リスク前立腺がんを低侵襲な陽子線治療により治療するとともに、そのデータを収集することで、IMRT および手術療法との、有効性の将来的な比較検討を可能とすることを目的としている。

（概要）

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。照射線量は、1 日 1 回 3.0 GyE、計 21 回、総線量 63 GyE とする。本技術の有効性および安全性等について単群試験にて検証する。

- ・ 主要評価項目：5 年生化学的再発生存率
- ・ 副次評価項目：5 年全生存率、5 年疾患特異的生存率、晩期有害事象、費用対効果評価、Quality of Life (QOL) 評価
- ・ 予定試験期間：7 年間
- ・ 予定症例数：200 例

<p>(効果)</p> <p>本先進医療により陽子線治療が低侵襲で有効な治療法であることが明らかとなる可能性が期待できる。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本技術にかかわる総費用は 3,143,990 円である。うち、先進医療に係る費用は 2,938,000 円で全額自己負担である。</p>	
申請医療機関	筑波大学附属病院
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 29 年 2 月 16 日（木） 16:00～18:25  
 （第 53 回 先進医療技術審査部会）

### (2)議事概要

筑波大学附属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 53 回先進医療技術審査部会資料 1 - 2、1 - 3、机上配付資料 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B073 に対する第 53 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

筑波大学附属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 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 ・ <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>○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。</p> <p>○補償は保険により対応され、内容は適切と判断した。</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：大門

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 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 ・ <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との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<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>● 「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。</p> <p>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</p>	

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

<p>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。</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。） 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。</p>

【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
<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。） 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。</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。） 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。</p>				

## 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：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

2017年2月6日

筑波大学医学医療系 櫻井英幸

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（先進医療実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 「1. 研究の背景」：本試験では、局所限局性前立腺癌の中リスクの患者さんを対象としています。この対象集団における標準治療は、放射線療法（+ホルモン療法）だけでなく、手術療法も考えられます。それにもかかわらず、本章では、手術療法の位置づけ（術後の再発時に、ホルモン治療とともに放射線治療を選択肢として残しておくことができること等）、合併症、成績等については全く触れられていません（記述が放射線療法に明らかに偏っています）。実施計画書内で詳述してください。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書内の研究の背景に手術療法と位置づけについて記載致しました。また、文献追加に伴い、文献番号にずれが生じたので修正しました。

## 2. 「4. 対象集団および適格性の基準」

- a) 局所限局性前立腺癌の中リスクの患者さんのうち、本試験では、手術の適応とならず放射線治療を選択する患者さんだけでなく、手術が（/も）適応となり得るがそれを拒否して放射線治療を選択する患者さんを組み入れることを許容しています。ここで重要なのは、手術の可否の判断を適切に行い、手術を拒否するよう誘導することのない形式で「患者さん」が「拒否している」ことの確認を適切に行うことであると考えます。このためには、泌尿器科、泌尿器外科及び放射線治療の医師を含むキャンサーボードによる検討が必要だと考えます。また、前立腺癌の治療の多様性を踏まえてもこの点は必要だと考えます。本章又は選択基準にこの旨を加えてください。また、被験者の選択が適切に実施されるようその他の方策も検討し、記述してください。
- b) 実施計画書には設定されていませんが、申請資料の Annotated CRF の選択基準には「(4) 同意取得前、照会元もしくは当該研究期間のいずれか

における泌尿器科医の判断によって、根治的前立腺摘除術の適応が判定されて適応がないと判断されているか、あるいは、適応があると判断されたが手術を拒否している」が設定されています。実施計画書又は Annotated CRF のどちらの記載が正しいのでしょうか。いずれにしましても、a) の論点について検討し、対応してください。

c) 「4.1. 選択基準」

- ① 2) の記述：より具体的に「画像診断で TNM 分類 (UICC 第 7 版) により、臨床病期 T1c-T2cN0M0 と診断されている」としてはいかがでしょうか。
- ② 4) の記述：「陽子線治療開始時」→「患者登録時」?, ホルモン療法の内容を詳述した方がよいのではないのでしょうか。
- ③ その他：対象集団の規定に用いている PSA, PS, Gleason スコア, 血液・生化学的検査値の項目が設定されていません。盛り込む必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

a)

研究計画書の、

i 選択基準、

4.1 選択基準、

5.2.2 同意取得

5.2.3 適格性判定 について記述を追加しました。

これに伴い、届出書の記述を修正しました。

b) CRF と研究計画書の内容を一致させました。

c) ①-③ ご指導に基づき追加・修正を致しました

3. 「5.1. 研究のデザイン」

- a) 対象集団における標準治療は、上述のとおりであり、また、p.13 の「図 3. 前立腺癌に対するリスク群別の放射線治療成績」にあるように相当数の症例に基づく陽子線治療の成績がすでいくつか示されています。このような状況において、望ましくは、手術/放射線治療と陽子線治療のランダム化試験で比較する、又はランダム化が不可能であるとしたもとで本試験とともに同じ対象集団で手術/放射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も考えられると思います。こ

れらを実施することを視野に入れなかった理由を本節内で明記してください。その際、現在国外で進行中の陽子線 vs IMRT のランダム化比較試験の位置づけ等にも言及してください。

- b) 「14. 目標症例数」では、本試験の臨床的仮説は「前立腺癌の陽子線治療は、X線を用いたIMRTよりも、5年生化学的非再発率が高い」と記述されています。これは、標準治療がX線を用いたIMRTであることを前提とした場合に適切な仮説であると考えます。しかしながら、手術療法も標準治療の選択肢になるはずで、手術療法の5年生化学的非再発率はIMRTとそれほど違いがないのかもしれませんが、手術療法（必要であれば、brachytherapy, 放射線治療, 諸種の併用治療等）の成績を文献とともに明示した上で、比較対照として何をおくべきかを丁寧に実施計画書内で論じてください。

手術の適応とならず放射線治療を選択する患者さん集団については、IMRTが比較対照になり得ると思われませんが、一方で手術が（/も）適応となり得るがそれを拒否して放射線治療を選択する患者さん集団については、手術が比較対照になり得るのではと思われます。この点についても記述してください。

- c) 本試験の対象集団での標準治療の成績としてIMRTに焦点を絞っています。IMRTの成績は、2006年から2009年の文献に基づいており、最近の成績を反映したものといえるか気になります。これらの成績が、それ以降の約10年の医療環境の変化により、現在のIMRTの成績に置き換えることができないと考えられるのであれば、ヒストリカルコントロールとして適切なものといえなくなります。当該ヒストリカルコントロールの妥当性について本節内で明記してください。
- d) b) で述べたように、手術の適応とならず放射線治療を選択する患者さん集団については、IMRTが比較対照になり得ると思われますが、一方で手術が（/も）適応となり得るがそれを拒否して放射線治療を選択する患者さん集団については、手術が比較対照になり得るのではと思われます。この理解でよい場合、これらの患者さんの構成割合がヒストリカルコントロールと本試験で組み入れた集団との間で異なることが、主要評価項目における比較対照との比較可能性に影響を及ぼすのではないのでしょうか。IMRTを比較対照とするのであれば、手術が（/も）適応となり得るがそれを拒否して放射線治療を選択する患者さんを組み入れないことも考えられると思ひます。このことも検討してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

a)

質問1で回答したことに加え、1.3 本研究実施の根拠、4.1 適格基準に関する記述を追加・修正致しました。

尚、IMRTの前向き登録につきましては、現在、日本放射線腫瘍学研究機構・泌尿器腫瘍研究グループ（グループリーダー：中村和正 浜松医科大学教授）として、研究計画、プロトコル立案に関して協議中です。本試験とは別の試験になりますが、全国登録であり、本試験の登録終了までにはマッチングにより比較するに十分な症例数の登録が可能と考えております。

b)

ご指摘に従い、1.1.5 対象に対する標準治療に手術成績に関する文献的考察を加えました。

c)

今回の試験は単群ですので、ヒストリカルコントロールの設定に関しましては、事前相談でもご指導頂きました。

ご指摘に従い、3DCRT、IMRT、陽子線治療に関する最近の論文報告を加え、治療成績と有害事象に関する図と表を1つにしました。

また、1.2 これまでに実施された治療成績に関する記載を修正しました。昨年の ASCO で報告された中リスク前立腺癌に対するホルモン療法併用のIMRTに関する最新の報告（文献7）では、5年非再発生存率は84%であり、先の引用文献での試験結果とほぼ同程度でした。また、目標症例数の設計では、ヒストリカルコントロールの成績の将来的な改善が得られた場合を考慮して、本試験の主要評価項目である非再発生存率が最も良好である3DCRTの成績（88%）を予めコントロールの治療成績とした経緯がございます。この点に関する、14. 目標症例数とその設定根拠に関する記述も修正致しました。

d)

適格条件を修正致しました。

前立腺癌に対する根治的な放射線治療はIMRT、小線源治療、陽子線治療のすべてで手術適応のある症例が大多数を占めるため、手術適応のない症例の割合は決して高くありません。局所進行癌T3-4の場合には手術非適応となる可能性があります。今回は中リスク群であり、T2までが治療対象です。期待余命の少ない高齢者の場合には、根治的な高線量照射による有害事象と治療効果とのバランスから、ホルモン療法が行われる傾向にあります。また、これまでの放射線治療の臨床試験でも手術適応のない症例だけを対象にしたものはありません。

4. 「5. 4. プロトコル治療中の併用療法・支持療法」:「4~8 か月間の放射線治療前・中のホルモン療法を併用」の文言は、「プロトコル治療中もホルモン療法を継続」するという文言で置き換えられるのではないのでしょうか。「3~6 ヲ月のホルモン療法が行われている」ことを前提として、これに加えてホルモン療法がどれくらいの期間実施されるのかが少しわかりにくい気がしました（厳密には、1 (=4-3)~2 (=8-6) ヲ月ではないと思います）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

5. 4. 1 に関してご指摘のように修正致しました。

可能性としては1-5 ヲ月がありますが、照射期間が1 ヲ月ありますので、「総投与期間で 8 ヲ月を超えないこと」、でも問題ありませんが、「総投与期間で 4-8 ヲ月間」の表現も残しました。

5. 「6. 5. 再発後の評価項目」:「局所増悪」,「領域リンパ節再発」,「遠隔転移」の定義を与えてください（「25. 特記事項」における「局所制御」についても定義を与えてください）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指導に従い、6. 5 に再発的再発の定義を1 項加え、説明文を追加しました。

また、これに伴い、6. 6~6. 11 までの番号が変更になります。

6. 「8. 4. エンドポイントの定義」:「8. 4. 2. 5 年全生存率」における「生存率のサロゲートマーカーと報告されている... も検討の対象とする。」についてですが、具体的にどのような検討を行うのでしょうか。統計解析として検討するのであれば、「13. 4 解析方法」又は「統計解析計画書」で規定してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

今回の研究には関係なく、削除したと思っていたものが一部残されていました。当方のミスですので削除致しました。

7. 「13. 4. 解析方法」：総研究期間は最大で7年と長期にわたりますが、中間解析の必要性はないでしょうか。必要であると考えている場合には記述してください。必要でないと考えている場合にはその根拠を実施計画書内に記載してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指導に従って13.4の記載を変更致しました。

8. 「14. 目標症例数」

- a) 3のb), c), d)での検討の結果、必要であれば、臨床的仮説を修正してください。さらに閾値を変更することになった場合、目標症例数を設計しなおしてください。必要でない場合、それが読み取れるよう目標症例数の設定根拠を示してください。
- b) 3のb), c), d)での検討の結果、IMRTの成績を閾値として採用する場合、「IMRTの結果をまとめると、... 76-88%である」と記載されていますが、p.13の図3によれば、「76-86%」ではないでしょうか(次のパラグラフの陽子線治療の成績についても「88-97%」ではなく「88-99%」ではないでしょうか)。この理解でよければ、閾値が変わり、例数も異なるはずです。修正してください。
- c) 例数設計の方法(仮定した分布、統計量等)をより明確にして記述してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

- a) 新たに文献検索を行い検討致しました。修正点などにつきましては、質問3での回答の通りであります。
- b) についてはご指摘の通りです。ありがとうございます。
- c) 14. 目標症例数とその設定根拠につきまして修正致しました。

9. 実施計画書内の以下の点について記載を整備してください

- a) 「倫理審査委員会」、「審査委員会」：どちらかに用語を統一してください

い.

- b) 「17.3. 個人情報の保護」：個人情報の保護に関する法律の最終改正日を更新してください.

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

- a) 「以下、倫理委員会とする」の後に2か所に倫理審査委員会とありますので、倫理委員会に修正しました。ありがとうございます。
- b) 申し訳ございません。変更致しました。

10. その他

- a) 症例報告書：4-5 ページの選択除外基準が、実施計画書を選択基準、除外基準と整合していません。修正してください。
- b) 中央モニタリング：中央モニタリングについては「データマネジメント計画書」に記載するとあります。中央モニタリングが適切に行われることになるかを確認する必要があるため、「データマネジメント計画書」を提出してください。

**【回答】**

ご指導ありがとうございます。

- a) 大変申し訳ございません。修正致しました。
- b) 提出済みです。お手数をお掛け致しました。

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：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

2017年2月6日

筑波大学医学医療系 櫻井英幸

1. 説明文書5頁において、手術療法と放射線治療を生存率や再発率等で比較し、明らかな差は無いとしていますが、具体的にどの程度の差があるのか数値で分かり易く示して下さい。
- また、表1. の PSA 値について、①10 以下、②10-20、③20 以上と記載していますが、これでは10は①と②に、20は②と③に、それぞれ重複して属することになってしまいます。②の記載を訂正して下さい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指導に従って治療成績を紹介し、解説文を修正致しました。

また、ご指摘頂いた PSA 値についての表を修正しました。なお、PSA に関する表については計画書も併せて修正しました。p. 8/50 (1.1.3 病期別の標準治療と予後の概略)

2. 説明文書7頁において、陽子線治療の方が通常の放射線治療より良好な治療結果(再発率と副作用発生率の低下)が期待できるという結果が得られたとしていますが、双方の治療結果について具体的に数値を用いて分かり易く記載して下さい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指導に従い、記載しました。

3. 本臨床研究終了後の対応について、どのような医療が提供されるのか具体的に説明文書に記載して下さい。

【回答】

ご指導ありがとうございます。P7（3. 試験の目的と意義）の最後の段落を修正致しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(山本構成員)に対する回答3

先進医療技術名：局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療

2017年2月6日

筑波大学医学医療系 櫻井英幸

1. 先進医療実施届出書(様式3号)の5. 被験者の適格基準及び選定方法には、「下記の選択基準に合致していることを泌尿器科の医師を含むカンサーボードで確認する。」とありますが、研究計画書を選択除外基準および登録手順の記載には、カンサーボードに関する記述がなく、カンサーボードでの確認がいつどのように行われるかが不明です。除外基準に追加する(例：カンサーボードで不適切と判断された)か、登録手順に追加することをご検討ください。

### 【回答】

研究計画書の、

i 選択基準、

4.1 選択基準、

5.2.2 同意取得

5.2.3 適格性判定 について記述を追加しました。

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 4

先進医療技術名：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

2017年2月8日

筑波大学医学医療系 櫻井英幸

「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」内の1と3の回答が充足されていない様ですので、以下についてご対応ください。

1. 1について、説明文書 P.4~5 において、本文と表1の中の記述が不一致です。説明文書 P.4 に PSA 値について「この値が 20 ng/ml 以上の場合には高リスクと判定されますので、中リスクは 20 未満であることが条件」とあり、表の②の部分が間違っていると判断して②を訂正するようお願いしたものの、①と③を訂正されて本文はそのままです。これでは本文と表が一致しません。どちらが正しいのか整合性を持たせて頂くよう求めます。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

大変失礼しました。確認して修正しました。

2. 3について、本治療が奏功しなかった場合の後治療がどうなるかを説明してほしいということでした。指摘が分かりにくかったかもしれませんが、それを説明文書に記載して頂きたいと思います。

### 【回答】

ご指導ありがとうございました。

説明文書内（8. 治療後の診察と注意事項）に追加記載致しました。

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5

先進医療技術名：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

2017年02月16日

筑波大学医学医療系 櫻井 英幸

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（先進医療実施届出書、同意説明文書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 「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。

## 【回答】

ご指導有難うございました。DM 計画書を再考しましたので、添付致します。引き続きご指導をよろしくお願い致します。

2. 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。

## 【回答】

指摘に従い、Brookmeyer-Crowley の方法で設定しました。

これに伴い、ご指摘のように症例数が170例に減少します。  
また、登録期間は70例減少したことにより、2年から1年6ヶ月に変更し、  
研究期間も6ヶ月短縮致しました。

3. 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。

#### 【回答】

ICH E9 には、「中間解析とは、試験が正式に完了する前に行われる有効性又は安全性に関する試験治療群間の比較を意図したすべての解析を指す」とあります。本試験は試験治療群間の比較を意図していませんので、中間解析は該当しないと考えます。中間解析ではなく、たとえば、中間評価(Interim evaluation)の必要性を検討せよ、という指摘と解釈して、以下に回答します。

本試験では中間評価を行いません。その理由は以下の4つです。

1) オープン試験のため、中間評価に伴い、偏りが混在する可能性を否定できない。主要評価項目は中央判定ではあるものの、オープン試験である以上、中間評価前後でデータの性質や評価者の態度・姿勢が変わらないことを保証することは極めて困難である。かりにそのような配慮を講じたとしてもそれは精神論に過ぎず、一群の試験での限界でもある。一般的なダブルブラインドの群間比較における中間解析よりも、治療効果の推定値に偏りが生じるリスクが圧倒的に大きいと、偏りが生じにくいデザインを採用すべきと考える。また、中間評価前後で非再発率が変わった場合の結果の解釈が困難になるという懸念もある。

2) これまでの陽子線治療の臨床試験成績（5年非再発率の範囲は88%-99%）から、本試験で早期有効中止（例えば、非再発率99%）や早期無効中止（例えば、非再発率88%未満）を設定しなければならないような極端な成績が得られる確率は低く、本試験の仮説やシナリオと合致しない。情報量が十分でない状態で中間評価を行い、誤った結果を導くリスクは回避すべきである。

3) 中間評価で、主要評価項目に関して有効・無効中止規準を設定し、早期中止となった場合、副次的評価項目の生存率に関する情報が十分に集積できない恐れがある。有効・無効中止に、副次的評価項目の結果を加味することも一案だが、中止規準を複雑にしたところで、結局、試験継続となり、1)や2)の問題を上回る利点があるとは考えにくい。

4) 安全性に関しては、随時、情報収集しており、重大な問題が起これば、

途中中止することが可能である。よって、定期的な中間評価を行う必要はないと思われる。

ICH E9 で定義されている中間解析の必要性を検討すべきというご指摘であれば、何を検討すべきなのか具体的に提示してください。その上で、一群における中間解析の方法や時期、アルファの調整や偏りを回避するための技法、有効中止や無効中止の規準等を具体的にご教示ください。

4. 「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。

#### 【回答】

ご指摘いただきました点につきましては、先に回答しました質問 1-4 で以下のように手術に関する方法、効果、放射線治療との比較について 1.1.5 および 1.3.1 で、ご指摘に従いまして、以下のように加筆致しております。

#### 1.1.5

中リスク前立腺癌に対しての本邦における保険診療上選択可能な標準治療は、手術療法と放射線治療である [5, 9]。

手術療法では、前立腺全摘術 (RP: radical prostatectomy) として、開腹による恥骨後式前立腺全摘除術 (RRP: retropubic radical prostatectomy)、腹腔鏡下前立腺全摘除術 (LRP: laparoscopic radical prostatectomy)、ロボット支援前立腺全摘除術 (RALP: robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy) が行われる [10]。待機遅延ホルモン療法と比較した2つのランダム化比較試験では、とくに中リスク症例で全死亡率の改善が認められた [11, 12]。メタアナリシスおよびコホート研究では、RALP, LRP, RRP 後の断端陽性率および生化学的再発率はほぼ同等と報告されている [10, 13, 14]。一方、手術と放射線治療を直接比較したランダム化試験はない。手術療法に関するメタアナリシスでは、主に低、中リスク群に対する5年非再発生存率は74-84%と報告されている [13]。手術療法では、再発時の救済療法として放射線治療の選択肢が残される点で有利とされるが、コホート研究では中リスクに相当する前立腺癌の手術療法と放射線療法の治療成績に明らかな差は認められていない [5, 10, 15, 16]。Aizer らは、556例の前立腺癌に対する手術療法とIMRTの成績を比較した結果、高リスク群ではIMRTの5年非再発生存率が良好であったが (38.4% vs. 62.2%)、中リスク群ではそれぞれ86.7%、85.3%でほぼ同等の結果であった [16]。手術後の有害事象として尿失禁や性機能低下が知られており [10]、小線源を用いた放射線治療と手術療法の比較試験では、排尿と性機能に関するQOL (quality of life) 調査では手術群で不良であったものの [17]、治療前から下部尿路症状がある場合には手術療法で改善が期待できる [18]。

このように中リスク前立腺癌では治療法の異なる2つの根治療法が広く行われており [10]、耐術能がない場合の標準治療は放射線治療になるものの、耐術能がある場合には2つの治療法に関する十分な説明のもとで治療法が決定されている。本試験では耐術能を有する症例であった場合でも、泌尿器科医による十分な説明を受けた後で、手術を拒否し、放射線治療を選択した症例を対象にしているため、手術は本試験の対象ではない。それ故、患者背景が同一である、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。

### 1.3.1

しかしながら、本試験の対象である中リスク前立腺癌を含めて、前立腺癌に対する陽子線治療とIMRTを直接比較した研究はない。さらに、前述したように、手術療法とIMRT、あるいは陽子線治療を比較した試験も皆無である。このように、前立腺癌の根治療法には多様性があり、我が国の診療ガイドラインでも試験対象に対する根治療法として手術療法と放射線療法のいずれも選択できるように記載されている。それ故、医学的な理由に加えて、患者の社会的な背景やニーズにあう治療が選択されている [10]。ガイドラ

インでは本試験の対象となる中リスク前立腺癌では10年以上の期待余命がある場合に推奨されているものの、本試験では手術を拒否あるいは、医学的な理由で手術が不適応とされた症例を対象としているため、比較対象をIMRTとした。一方、陽子線治療の有効性を確認するためには前向き比較試験デザインが望ましい。しかしながら、手術の場合と同様に、放射線治療のなかで、陽子線治療を希望する症例を対象にしていることに加え、我が国の保険診療制度上の問題で、先進医療と保険診療に要する患者負担の差が大きいため比較試験の実施は困難である。唯一、米国で低~中リスク前立腺癌に対する比較試験が現在行われているが、主要評価項目は治療から2年間のQOL調査であり、2019年には解析結果が報告される予定である(PARTIQoL試験：NCT01617161)。

本質問について

1. 中リスク群に限った手術と外部照射(IMRT含む)の直接比較はなく、メタアナリシスやコホート研究による比較では、2つの治療成績に明らかな差はないと認識されています。

ここで問題なのは先の質問1-2a)にもあったようにキャンサーボードが機能することです。それ故、ご指導に従いまして、

(p16 5.2.2 同意取得)

「研究担当者は被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の治療への参加の有無等を考慮し、被験者を本研究の対象とすることの適否を慎重に検討したのち、下記の選択基準に合致していることを泌尿器科の医師を含むキャンサーボードで確認する。本研究の対象として適切と判断された患者に対し、本研究の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。」

(p16.5.2.3 適格性判定)

「研究責任者等は、選択基準および除外基準に基づき、被験者の適格性を判定する(詳細は「4.対象患者および適格性の基準」参照)。

尚、根治的前立腺摘除術の適応については同意取得前、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基づく。」

と修正済みです。

また、次の5.の指導に従いまして、研究実施計画書、説明文書、先進医療届出書様式第3号内の「選択基準8)には

「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よって、根治的前立腺摘除術の適応が判定されて適応がないと判断されているか、あるいは、適応があると判断されたが、手術を拒否している。」と今回修正致しました。

次に、手術と外部照射に関する最新の大規模比較試験(主に低・中リスク群)

ProtecT trial のデータを追加しました。(N Eng J Med 2016)。この試験のエンドポイントは厳密には本試験のエンドポイントの非再発生存率ではなく、類似したエンドポイントである生存率と非再発率であります。いずれも手術と外部照射には明らかな差は認められません。また、本試験の付随研究として行われた QOL 調査では排尿機能と性機能に関しては手術が長期間、有意に不良であり、一方で、排便機能に関しては外部照射が不良との報告がされています。また、最近我が国から報告されたコホート研究結果でも、手術と外部照射との比較で、放射線治療群の年齢が高いものの生存率に差は認められませんでした (J Radiat Res 2016)。一方で、非再発生存率に関しては放射線治療群が手術群に比べて有意に良好であり、この結果は最近報告された 2 つのコホート研究と同様の結果でした (BMC Cancer 2013, Strahlentherapie und Onkologie 2015)。これらの点について、先に修正した研究計画書、および説明文章に反映させました。また、論文追加により、文中の文献番号を修正しております。

以上から、我が国の前立腺癌診療ガイドラインでも手術と放射線治療の位置づけ、選択アルゴリズムは同レベルに記述されており、前立腺癌に対する外部照射で標準である IMRT と陽子線治療を比較することは妥当と考えます。

次に治療選択までの経緯についてですが、放射線治療医が少ない我が国においては、日常臨床として、診断を行った泌尿器科医が手術、放射線療法の両方を説明しているのが現状です。その結果、放射線治療に関する説明を希望した場合、あるいは手術を拒否した場合に、放射線治療医に紹介されるといった経緯をたどるのが典型的なパターンです。本研究ではカンサーボードでももちろん検討、吟味するものの、紹介元は他の放射線治療医からではなく、ほぼ全ての症例で泌尿器科医であるため、すでに手術に関しては、適応だけでなく、治療法や成績についても十分説明を受けて、それでも放射線治療を選択している症例です。こうした背景から、前立腺癌の手術と放射線治療の比較試験は国内のみならず、国外でも症例登録が進まずに中止されています (SWOG8890、Medical Research Council PR06、SPIRIT trial、など)。

以上から、本試験の対象に関するインフォームドコンセントなどについて、手術に対して、極端に放射線治療、あるいは陽子線治療を誘導するように働くバイアスとなることは極めて少ないと考えます。その上、各施設のカンサーボードで手術適応を含め十分検討した結果を患者に伝え、適格条件や説明文で明文化したことで、倫理的にも問題ないと考えます。

2. 本試験の対象は、カンサーボードで手術適応があるが、拒否症例である症例と設定しました。

手術不能症例については、i) 腫瘍の浸潤による切除不能例と ii) 高齢や合

併症で耐術能のない症例となります。i)に関しては T3 以上になり、高リスク群に該当するために、今回の試験対象とは関係ありません。一方、ii)に対しては、前立腺癌の場合には主にホルモン療法が行われます。たとえば、肺癌や食道癌、あるいは進行頭頸部癌などに代表されるように、多くのがん治療では、手術可能である際には手術が標準的な局所治療となりますが、耐術能がないような症例に対する治療法の選択肢として、根治性や有害事象の観点からは化学療法単独ではなく、放射線療法+/-化学療法が適応となります。それに対して、前立腺癌はその疾患特異性として、高齢者に多いこと、ホルモン療法が他の固形癌に対する化学療法と比較すると奏効率が極めて高く、有害事象が少ないこと、などの理由で、全身状態の不良な症例に対してホルモン療法が行われることが多く、ホルモン療法が効果的でなくなった場合に（去勢抵抗性前立腺癌）、尿路確保や出血予防のために、姑息的な放射線療法が行われています。

以上から、これまでの根治的な放射線治療の臨床試験では、手術と比較すると平均年齢が高いものの、全身状態が比較的良好な症例に対して行われており、耐術能がない症例の割合は極めて少ないと考えます。また、患者背景のバイアスを少なくするために、今回のヒストリカルコントロールデータとなる DART01/05 GICOR 試験に適格基準をすでに合致させています。また、この試験による中リスク前立腺癌症例の5年非再発生存率:88%はこれまでのX線治療に関する臨床試験ではチャンピオンデータであると同時に、手術成績と比較しても同等、あるいはそれ以上の成績と考えます。尚、手術不能の症例に対する根治的なIMRTに関する研究報告もありません。以上から、ご指摘された3群のうち、手術不能のみでデータが今回の比較対象とはなりません。

### 3. 再発定義について

手術適応群に関しては1で回答したように、IMRTと比較して本研究のPrimary endpointに関して、手術が良好であることを示す報告は調査した範囲ではないように思われます。それ故、IMRTを比較対象としたほうが、「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する」というご指摘の点では妥当と考えます。さらに、手術比較との比較を考えた場合、これまでRTOG-ASTROコンセンサスで十分に吟味されて決定された生化学的再発率の定義そのものが、手術と放射線治療を比較する上でバイアスになっている可能性があります。その点でも、本試験のPrimary endpointである非再発生存率では手術成績と比較する際にバイアスとなる可能性もあります。

以上を踏まえ、

本治療の適格は

「コントロールとしている論文で定義されている全身状態を有する症例」であり、「根治的前立腺摘除術の適応が判定されて適応がないと判断されているか、あるいは、適応があると判断されたが手術を拒否していることが規定のキャンサーボードにおいて確認されている。」です。

一方、比較する5年非再発生存率は従来の88%とするものの、症例設計については、ご指摘頂いたように変更したため、症例数が変更となりました。また、上記の説明をもとに計画書、および説明書を加筆・修正しました。

5. 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。

**【回答】**

ご指導ありがとうございました。

研究実施計画書、説明文書、先進医療届出書様式第3号内の「選択基準8）」に追加記載致しました。

以上

第 53 回先進医療技術審査部会における  
条件付き適にかかる照会事項に対する回答 1

技術名：局所限局性前立腺癌中リスク症例に対する陽子線治療

2017 年 3 月 27 日

筑波大学医学医療系 櫻井 英幸

1. 前立腺がんの治療選択肢が多岐にわたることから、診断および治療方針決定に際しては一定以上の経験を要すると考えられる。実施計画書 p. 15、選択基準のうち 8)にある、「根治的前立腺摘除術の適応が判定されて適応がないと判断」する泌尿器科医について、泌尿器科指導医等の妥当な要件を付すこと。

【回答】

ご指導有難うございました。

紹介元は専門医であっても必ずしも指導医とは限らないため、粒子線単科病院ではがん拠点病院などの泌尿器科指導医に判断頂くような形式をとることで対応します。

そこで、選択基準 (i, および p16. 4. 1) を以下のように変更致します。

【修正前】

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よって、根治的前立腺摘除術の適応が判定されて適応がないと判断されているか、あるいは、適応があると判断されたが手術を拒否していることが規定のキャンサーボードにおいて確認されている。

【修正後】

同意取得前、泌尿器科指導医の判断によって、根治的前立腺摘除術の適応が判定されて適応がないと判断されているか、あるいは、適応があると判断されたが手術を拒否していることが規定のキャンサーボードにおいて確認されている。

2. 本研究は単群試験であり、保険収載の妥当性を判断するエビデンスを示す研究計画として十分であるとは言えない。直接的ではないものの、将来的な比較検討を可能とするため、標準治療群（手術・IMRT など）にかかるデータを前向きに収集する旨を実施計画書中に記載すること。

【回答】

ご指導ありがとうございます。

前回、IMRT の前向き登録は日本放射線腫瘍学研究機構のメンバーで検討が始まり、行う予定であることをご回答致しました。手術の前向き登録は放射線腫瘍医の判断で行えるものではなく、その詳細については現時点では回答できません。全国規模の登録事業は泌尿器科学会で検討して頂く事案と考えます。しかしながら、その対策として、当該研究機関に属する 5 つの施設から、手術症例のデータを前向き登録することにご協力頂けることの内諾を得ておりますので、さらに参加施設が増やせるような形で前向き登録を行います。ただし、具体的な方法に関しましては、本研究とは別の研究として立ち上げる必要性から、以下のような記載に留めます。

【追記後】 p 29 (8.3. 探索的評価項目)

2) 他治療法との比較 (IMRT および手術)

本研究とは別に、IMRT および手術症例にかかる多施設での前向き登録を行い、直接的ではないものの、将来的な比較検討を可能とする。

3. 実施計画書 p. 37、目標症例数とその設定根拠における有効性の閾値設定の根拠として IMRT を主とした X 線外部照射のみについて言及されている。本試験では手術適応がない患者のみならず手術適応があるが手術を拒否した患者も含まれ、両者の予後が大きく異なることを踏まえると、これらの構成比によって治療成績が大きく変わりうることを無視した閾値の設定が妥当とは考えがたい。さらに、手術治療が標準治療となりうる被験者が含まれるため、閾値の設定にあたって有効性の観点から手術治療の成績との関係についても言及が必要である。仮に標準治療である手術治療に有効性の面で優越するとの仮説を設定するのであれば、そのような仮説の設定を妥当と考える根拠を具体的に提示する必要がある。これらを加味し、有効性の閾値設定を検討すること。

当該照会事項は、事前照会において繰り返し指摘されているところであるが、先進医療技術審査部会において、それら指摘に対する申請者の回答を検討した結果、上記の点はやはり適切に詰める必要があるという見解に至っていることを申し添えておく。

【回答】

ご指導ありがとうございます。

まず、主だった臨床研究における手術療法の治療成績を表 2 としてまとめました。以下に示します。

報告者	報告年	国	治療法	症例数	年齢中央値 (歳)	5年生化学的再発生存率(%)		
						低リスク	中リスク	高リスク
Vassil AD [15]	2010	アメリカ	RRP	354	62	NA	85.7	NA
Tanaka [16]	2011	日本	RRP	468	67.5	77.3	71.3	78
Roder MA [17]	2013	デンマーク	RRP or RALP	1153	NA	81.6	71.9	43.9
Narita [18]	2015	日本	RRP or LRP	664	65.9	89*	84*	67*
McNeill [19]	2007	イギリス	LRP	575	62	94	83	72
Touijer [20]	2009	アメリカ	LRP	1564	61	90.6	79.3	54.2
Soares R [21]	2015	イギリス	LRP	1138	62	92.5	85.2	77.8
Sooriakumaran[22]	2012	スウェーデン	RALP	944	62.2	92.2	78.1	46.3
Menon [23]	2013	アメリカ	RALP	1384	60	95.1	80.1	72
Hashimoto [24]	2015	日本	RALP	784	64.3	89.4	65.6	30.3
Raheem AA [25]	2016	韓国	RALP	800	64.3	92*	82*	55*

\*推測値

RRP: Retropubic radical prostatectomy LRP: Laparoscopic radical prostatectomy RALP: Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy

一方、放射線治療に関する照射技術別の治療成績は以下の通りです。

報告者	報告年	治療法	症例数	総線量 (Gy/GyE)	分割回数	5年生化学的再発生存率(%)			晩期障害(G2以上)	
						低リスク	中リスク	高リスク	直腸(%)	尿路(%)
D'Amico [51]	2002	3D-CRT	381	66-70	33-35	80	65-75	40	NA	NA
Deamaley [52]	2007	3D-CRT	422	74	37	85	79	57	30/43	10/15
Vora [53]	2007	3D-CRT	271	66-71	33-38	76	50	35	16	22
		IMRT	145	70.2-77.4	39-43	88	73	60	24	29
Zepf [7]	2015	3D-CRT	355	76-82	34-41	NA	88*	88**	10.1	9.9
Zelefsky [54]	2006	IMRT	561	81	45	85	76	72	1.8	12.2
Kupelian [55]	2007	IMRT	770	70	28	94	83	72	6	7
Cahlon [56]	2008	IMRT	478	86.4	48	98	85	70	4	16
Martin [57]	2009	IMRT	92	79.8	45	88	77	78	13.7	12.1
Gudenberger [58]	2013	IMRT	150	73.9-76.2	32-33	88	80	78	4.8	22.4
Dubray [59]	2016	IMRT	377	80	40	NA	76:単独	NA	4†	5†
							84:ホルモン併用			
Shulte [41]	2000	Proton	911	74-75	37-71	All: 82%			3.5	5.4
Mendenhall [60]	2014	Proton	211	78-82	34-41	99	99	76	1.0†	0.9†
Takagi [61]	2015	Proton	1375	74	37	99	91	86	3.8	1.9
Bryant [62]	2016	Proton	1327	72-82	36-41	99	94	74	0.6†	2.9†
静岡	2015	Proton	194	74	37	94	88	88	NA	NA
筑波	2015	Proton	102	74-78	37-39	100	97	100	3.5	3.5

これらの結果、中リスク群の5年非再発生存率は手術療法で65.6-85.7%、放射線治療では50-99%です。

手術療法と放射線治療を比較した研究として以下のものがあります。

- 米国のProstate Cancer Results Study Groupが2012年に50,000例以上の治療法別の成績を治療法別に解析したが、中リスク群では外部照射と手術療法の治療成績に差がなかった[26]。
- 1997年から2005年にかけて、米国2施設で治療した前立腺癌556症例の手術療法とIMRTの治療成績を比較した結果、高リスク群ではIMRTの5年非再発生存率が良好であったが(38.4% vs. 62.2%)、中リスク群ではそれぞれ86.7%、85.3%と同等であった[27]。
- 英国で行われた主に低～中リスク前立腺癌1,643例を対象としたランダム化比較試験の長期成績では、手術と外部照射で非再発生存率に関する記載はないが、生存率および非再発率に関しては差が認められなかった[28]。

- 本邦では、1995年～2009年に治療した430例のコホート研究結果が報告されており、全症例では、放射線療法の非再発生存率が手術よりも良好であったが（ $p=0.04$ ）、リスク別の解析では有意な差までには至らなかった[29]。
- 同様に、IMRTを施行した207例と手術を施行した993例を比較した結果、全症例では非再発生存率がIMRT群88%、手術群75%であったが（ $p=0.016$ ）、中リスク群では80%、79%と同等であったとする研究に加え[30]、最近では、中リスク前立腺癌の放射線療法の5年非再発生存率は92%であり、手術群の55.1%に対して良好であった（ $p<0.001$ ）とする報告もある[31]。

以上より、手術療法と放射線療法では大差がないと考えます。今回設定した閾値は、手術の5年非再発生存率65.6-85.7%の最大値を上回る88%です。88%とは、外部放射線治療の中で最も良い成績であり（Zepatero, et al. Lancet Oncol 2015）、保守的になるように、この値を採用しています。つまり、本試験の閾値は、手術の成績および放射線治療の成績を加味して設定しています。これまでのプロトコールでも、これに関して触れていましたが、記載が不十分であったと反省し、手術と放射線治療の比較をより明確にするための表を新たに追加し、説明文も以下のように修正しました（2か所）。

#### 【修正後】

##### ①p9、「1.1.5 対象に対する標準治療」

中リスク前立腺癌に対しての本邦における保険診療上選択可能な標準治療は、手術療法と放射線治療である [5, 9]。

手術療法では、前立腺全摘術（RP: radical prostatectomy）として、開腹による恥骨後式前立腺全摘除術（RRP: retropubic radical prostatectomy）、腹腔鏡下前立腺全摘除術（LRP: laparoscopic radical prostatectomy）、ロボット支援前立腺全摘除術（RALP: robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy）が行われる [10]。待機遅延ホルモン療法と比較した2つのランダム化比較試験では、とくに中リスク症例で全死亡率の改善が認められた[11, 12]。メタアナリシスおよびコホート研究では、RALP, LRP, RRP後の断端陽性率および生化学的再発率はほぼ同等と報告されている[10, 13, 14]。

表2に手術療法のリスク別の治療成績を示す[15-25]。このうち、中リスク群に対する5年非再発生存率は65.6-85.7%と報告されている。

表 2. 手術成績に関する近年の報告

報告者	報告年	国	治療法	症例数	年齢中央値 (歳)	5年非再発生存率(%)		
						低リスク	中リスク	高リスク
Vassil AD [15]	2010	アメリカ	RRP	354	62	NA	85.7	NA
Tanaka [16]	2011	日本	RRP	468	67.5	77.3	71.3	78
Roder MA [17]	2013	デンマーク	RRP or RALP	1153	NA	81.6	71.9	43.9
Narita [18]	2015	日本	RRP or LRP	664	65.9	89*	84*	67*
McNeill [19]	2007	イギリス	LRP	575	62	94	83	72
Touijer [20]	2009	アメリカ	LRP	1564	61	90.6	79.3	54.2
Soares R [21]	2015	イギリス	LRP	1138	62	92.5	85.2	77.8
Sooriakumaran[22]	2012	スウェーデン	RALP	944	62.2	92.2	78.1	46.3
Menon [23]	2013	アメリカ	RALP	1384	60	95.1	80.1	72
Hashimoto [24]	2015	日本	RALP	784	64.3	89.4	65.6	30.3
Raheem AA [25]	2016	韓国	RALP	800	64.3	92*	82*	55*

\*推測値

RRP: Retropubic radical prostatectomy LRP: Laparoscopic radical prostatectomy RALP: Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy

手術療法と放射線治療を比較すると、過去のコホート研究では中リスクに相当する前立腺癌の手術療法と放射線療法の治療成績に差がなかった[26, 27]。米国の Prostate Cancer Results Study Group が 2012 年に 50,000 例以上の治療法別の成績を治療法別に解析したが、中リスク群では外部照射と手術療法の治療成績に差がなかった[26]。また、1997 年から 2005 年にかけて、米国 2 施設で治療した前立腺癌 556 症例の手術療法と IMRT の治療成績を比較した結果、高リスク群では IMRT の 5 年非再発生存率が良好であったが (38.4% vs. 62.2%)、中リスク群ではそれぞれ 86.7%、85.3% と同等であった[27]。さらに、英国で行われた主に低～中リスク前立腺癌 1,643 例を対象としたランダム化比較試験の長期成績では、手術と外部照射で非再発生存率に関する記載はないが、生存率および非再発率に関しては差が認められなかった[28]。一方、本邦からは、1995 年～2009 年に治療した 430 例に関するコホート研究として、手術療法と放射線療法の治療成績を比較し多結果が報告されており、全症例では放射線療法の非再発生存率が手術よりも良好であったが (p=0.04)、リスク別の解析では有意な差までには至らなかった [29]。海外からの最近の研究でも、IMRT 群 (207 例) の非再発生存率 88% に対して、手術群 (993 例) 75% と IMRT 群で良好であったが (p=0.016)、中リスク群のみに限ると 80%、79% と同等であったとする報告や [30]、中リスク前立腺癌の放射線療法後の 5 年非再発生存率は 92% であり、手術群の 55% に対して良好であった (p<0.001) とする報告もある [31]。このように、本試験の主要評価項目で非再発生存率に関しては、放射線療法は手術と少なくとも同等か、あるいは上回る結果が示されている。

## ②p38、「目標症例数とその設定根拠」

本試験は陽子線治療の一群の試験であるものの、手術療法と放射線治療との位置づけを検討する必要がある、手術療法および放射線治療の成績から、主要評価項目である 5 年非再発生存率の閾値を設定する必要がある。

国内の放射線治療施設が遡及的に検討した限局性前立腺癌中リスク症例に対するX線による外部照射後の5年生化学的非再発率は75.7%であった[64]。限局性中リスク前立腺癌では生化学的再発率と照射線量に相関があることが報告されている。IMRTの結果をまとめると、73.9-86.4Gyの総線量（標準分割法）を前立腺に投与した際の5年生化学的非再発率は76-85%である。一方、表2に示したように、手術療法の5年非再発生存率は65.6-85.7%である。これらの結果を踏まえ、本研究の本試験の臨床的仮説である「前立腺癌の陽子線治療は、X線を用いたIMRTよりも、5年生化学的非再発生存率が高い」に対して、5年非再発生存率の閾値を88%と設定した。この閾値の設定根拠は、1) 手術療法の最大値である85.7%を上回っていること、2) X線による外部照射の臨床試験として最も良好な成績が88%であったこと、である。

これまでの国内外の中リスク前立腺癌に対する陽子線治療の5年生化学的非再発率は72-78Gyの総線量（標準分割法）で88-99%である。さらに、今回の陽子線治療で用いる寡分割照射63 GyE / 21分割を標準分割法で施行した場合は81Gy相当となるため[65]、標準分割法で施行した陽子線治療成績よりも治療成績の改善が期待される。

以上から、5年非再発生存率を主要評価項目とし、IMRTではないものの、X線による外部照射の臨床試験としては最も良好な治療成績である88%を閾値非再発率とした。一方、陽子線治療の期待非再発率はこれまでの報告の中央値である94%（88-99%）と仮定した。

SWOG Statistical Toolsの”One Arm Non-Parametric Survival”  
<https://stattools.crab.org/Calculators/oneNonParametricSurvivalColor.ed.htm> に実装されている方法により、帰無仮説：非再発率 = 88%、対立仮説：非再発率 = 94%、有意水準両側5%、検出力80%とすると、必要症例数は150例になる。これに10%程度の脱落を考慮し、170例で実施することとした。

なお、本邦において、上記の条件で推測される前立腺癌の患者を登録するには、1年6ヶ月を要すると考えられる。

4. 中リスクを判定するグリソンスコア7には4+3の場合と3+4の場合があり、臨床的な予後に差があるとの報告もあることから、症例報告書（CRF）において、3+4=7なのか、4+3=7なのかを記入できるようにし、将来的な解析時の参考にできるようCRFを修正して下さい。

#### 【回答】

ご指導ありがとうございます。

患者基本情報に、優勢病変スコア、随伴病変スコアおよびグリソンスコア

(合計スコア)を入力するよう CRF を修正しました。

5. 事前の照会の結果、修正された目標登録症例数は、  
「SWOG Statistical Tools の ” One Arm Non-Parametric Survival ”  
<https://stattools.crab.org/Calculators/oneNonParametricSurvivalColored.htm> に実装されている方法」により設計されたと思われる。この理解によれば、「目標症例数とその設定根拠」の記載における「Brookmeyer-Crowley に基づく方法により」という文言は、今回の例数設計が Brookmeyer & Crowley の原著論文 (Biometrics 38:29-41, 1982) で示されている方法論に直接依拠しないこと、さらには本試験では中央値を推定できない可能性が高いことを踏まえると、「SWOG Statistical Tools の ” One Arm Non-Parametric Survival ”  
<https://stattools.crab.org/Calculators/oneNonParametricSurvivalColored.htm> に実装されている方法により」という文言に変更した方が引用の観点からもより適切な表現であると考えます。

**【回答】**

ご指摘の通りですので、ご指摘に従いまして、記載を修正しました。

**【修正前】**

Brookmeyer-Crowley に基づく方法により、帰無仮説：非再発率 = 88%、対立仮説：非再発率 = 94%、有意水準両側 5%、検出力 80%とすると、必要症例数は 150 例になる。これに 10%程度の脱落を考慮し、170 例で実施することとした。

Brookmeyer R and Crowley, JJ. A confidence interval for the median survival time. Biometrics, 38, 29-41, 1982.

**【修正後】**

SWOG Statistical Tools の ” One Arm Non-Parametric Survival ”  
<https://stattools.crab.org/Calculators/oneNonParametricSurvivalColored.htm> に実装されている方法により、帰無仮説：非再発率 = 88%、対立仮説：非再発率 = 94%、有意水準両側 5%、検出力 80%とすると、必要症例数は 150 例になる。これに 10%程度の脱落を考慮し、170 例で実施することとした。

文献追加・修正などに伴い、文献番号の修正（表 3 内の文献を含む）を行っており、その点につきましては新旧対照表には列挙しておりません。ご承知おき下さい。

以上

第 53 回先進医療技術審査部会における  
条件付き適にかかる照会事項に対する回答 2

技術名：限局性前立腺癌中リスク症例に対する陽子線治療

2017 年 04 月 14 日

筑波大学医学医療系 櫻井 英幸

1. 「第 53 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる照会事項に対する回答 1」の 3. について、「本試験では手術適応がない患者のみならず手術適応があるが手術を拒否した患者も含まれ、両者の予後が大きく異なることを踏まえると、これらの構成比によって治療成績が大きく変わりうることを無視した閾値の設定が妥当とは考えがたい。」との部分に関する検討がなされていないが、申請者としては引用部分については議論の必要は無いと考えていると解釈して良いか。

【回答】

ご指摘に従い、手術適応有無を考慮して、主要評価項目である 5 年非再発生存率の期待値および閾値を検討しました。それを以下に示します。

利用可能な陽子線治療コホート（研究名：局所限局性前立腺癌に対する陽子線治療の多施設共同後方視的研究，2008 年 1 月から 2011 年 12 月に我が国で陽子線治療を施行した日本人の前立腺癌 1291 症例）における中リスク群 520 例の手術適応有無別の情報は以下のとおりです。

集団	N (%)	5 年非再発生存率, %
中リスク全体	520	91.1
手術適応あり	471 (90.6)	92.3
手術適応なし	49 (9.4)	77.7

これを踏まえ、

1) 本試験の集積症例の構成比は、手術適応あり:手術適応なし = 0.906 : 0.094

2) 手術適応なし集団の 5 年非再発生存率は、手術適応あり集団の 0.777/0.923 倍と仮定すると、本試験の期待非再発生存率は、

$$0.94 \times 0.906 + 0.94 \times 0.777 / 0.923 \times 0.094 \doteq 0.926 = 92.6\%$$

となります。なお、上式中の 0.94 は、陽子線治療のこれまで報告された 5 年非再発生存率の中央値であり、この値は、手術適応あり集団のものと仮定しました（文献で報告された非再発生存率の推定値は、大部分が手術適応例で構成されるものと予想しますが、既報での構成比は不明）。

閾値の設定に関しては、これまで説明しましたとおり、まず、X線による外部照射の臨床試験として最も良好な治療成績の88%を考えました。既報から手術適応有無ごとの非再発生存率およびその構成比を特定できないため（手術適応のない症例を対象とした報告は存在せず、個別データにアクセスできません）、上記1)と2)を流用し、本試験の5年非再発生存率の閾値を

$$0.88 \times 0.906 + 0.88 \times 0.777 / 0.923 \times 0.094 \doteq 0.867 = 86.7\%$$

としました。

以上を踏まえ、WOG Statistical Tools の”One Arm Non-Parametric Survival” <https://stattools.crab.org/Calculators/oneNonParametricSurvivalColored.htm> に実装されている方法により、帰無仮説：5年非再発生存率 = 86.7%，対立仮説：5年非再発生存率 = 92.6%，有意水準両側 5%，検出力 80%とすると、必要症例数は181例になります。これに脱落等を考慮し、200例で実施することとしました。

以上

# 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 多施設共同試験

## 技術の特長

### 陽子線はX線と比較して線量集中性の高い放射線である

- ✓ X線では深部に行くほど線量が低下するため、前立腺に高線量を照射するには多方向から照射する必要がある。  
結果的に、前立腺周囲を広範囲に照射してしまう。
- ✓ 陽子線は体内の深部で高線量となる性質を持つ放射線である。  
結果的に、少ないビームで良好な高線量域を形成できる。
- ✓ 殺細胞効果は、X線の1.1倍と定義されている。

## 研究概要

局所限局性前立腺がん (20-75歳、KPS 70-100)

中リスク群

T1c-T2cNOMO

PSA10-20ng/mlまたはグリソンスコア7  
(PSA >20ng/ml またはグリソンスコア ≥8は除く)



3-6か月間の陽子線治療前・内分泌療法  
CAB療法 (LH-RH製剤+抗アンドロゲン製剤) または LH-RH単独療法



適格性確認・登録



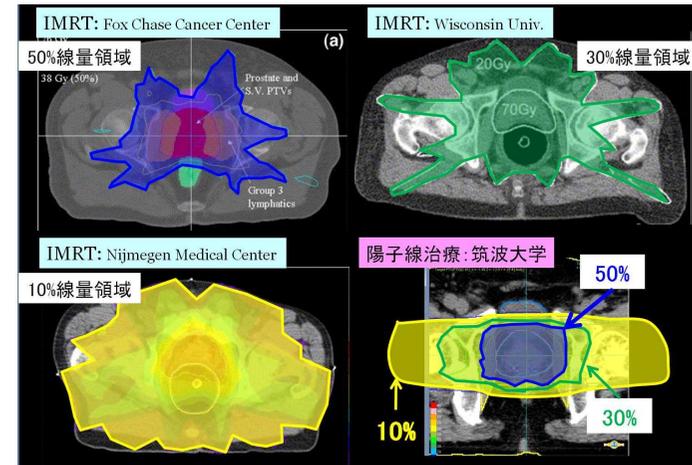
陽子線治療 63 GyE/ 21回/ 5週間  
内分泌療法継続 (総投与期間: 4-8か月)



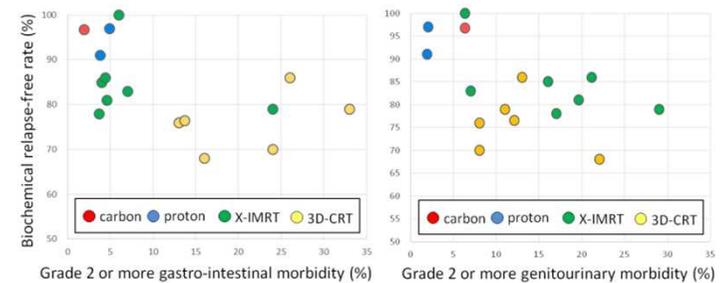
経過観察

- ・ **研究期間**: 7年間  
登録期間: 2年間  
観察期間: 5年間
- ・ **参加施設**: 11施設  
北海道大学病院  
南東北がん陽子線治療センター  
筑波大学附属病院  
国立がん研究センター東病院  
相澤病院  
静岡県立静岡がんセンター  
名古屋市立西部医療センター  
福井県立病院  
兵庫県立粒子線医療センター  
メディポリス国際陽子線治療センター  
津山中央病院
- ・ **主要評価項目**:  
5年生化学的非再発生存率

## IMRTと陽子線の線量分布



## 治療法別の非再発率-有害事象



- ✓ 陽子線では、腫瘍に高い線量集中性が得られ、安全に、かつ短期間に、高線量照射が可能と考えられる。
- ✓ 結果的に、副作用を増加させることなく、高い腫瘍制御が得られる

陽子線の性質は前立腺がん治療に有益である。

# ロードマップ

## 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 多施設共同試験

### これまでの臨床研究/先進医療A

試験内容: 前立腺癌に対するX線治療後の陽子線Boost照射を用いた高線量照射の安全性試験

第II相試験(2001-2003) JJCO35: 745-52, 2005

試験デザイン: 単施設単群第II相試験

症例数: 30例

結果の概要: Grade 3有害事象なし。

陽子線のための局所照射での試験を行う

試験内容: 標準分割法での陽子線治療の多施設共同試験

第II相試験(2004-2007) Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:390-6, 2010

試験デザイン: 多施設単群第II相試験

症例数: 151例

結果の概要: Grade 2以上 直腸障害2.0%、尿路系有害事象 4.1%

試験内容: 寡分割照射による陽子線治療の安全性と有効性試験

第II相試験(2012-2014)

試験デザイン: 単施設単群第II相試験(筑波大学) 70Gy/28Fr

症例数: 100例

結果の概要: Grade 3 急性期・尿路系・消化器系有害事象なし

欧米での現状:

薬事承認: 米国(あり)、欧州(あり)、ガイドライン記載(なし)

進行中の臨床試験(あり):

1. NCT01617161(米国) 第III相試験(低~中リスク群)  
陽子線とIMRTのランダム化比較試験(2012年~2018年予定)  
登録400例、主要エンドポイント: QOL (EPIC) 中リスク群
2. NCT01492972(米国) 第III相試験(2011年~2021年予定)  
陽子線治療時のホルモン療法併用の効果についての比較試験  
登録192例、主要エンドポイント: 有害事象

### 先進医療B(本試験)

試験名: 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の多施設共同試験

試験デザイン: 多施設共同単群臨床試験(寡分割照射)

期間: 告示日-2023年10月31日

予定症例数: 200例

主要評価項目: 5年生化学的再発生存率

副次的評価項目: 有害事象、全生存率、疾患特異的生存率、費用対効果、QOL評価

**選択基準:** 1)組織学的に確定診断の得られた腺癌で局所限局性前立腺がんのうちNCCN分類で中リスク群に該当する、  
2)年齢が20-75歳、3)KPS: 70-100、4)ネオアジュバントホルモン療法3~6ヶ月施行した症例

**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)活動性重複がんを有する、4)照射領域の難知性感染症あるいは全身治療を要する活動性の炎症疾患、5)コントロール不良の糖尿病、など

**治療法:** 陽子線治療 63GyE/21Fr

**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

### 治療成績の改善

ガイドラインへの記載

保険収載検討

【別添1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・筑波大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・北海道大学病院 放射線治療科
- ・脳神経疾患研究所附属南東北がん陽子線治療センター
- ・国立がん研究センター東病院 放射線治療科
- ・相澤病院 がん集学治療センター 放射線治療部門陽子線治療センター
- ・静岡県静岡がんセンター 陽子線治療科
- ・名古屋市西部医療センター 陽子線治療科
- ・福井県立病院 陽子線がん治療センター
- ・兵庫県粒子線医療センター 放射線科
- ・メディポリス国際陽子線治療センター
- ・津山中央病院 放射線科

【別添2】「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」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

#### 期待される適応症：

局所限局性前立腺がん中リスク症例

本研究では、上記対象患者のうち、NCCN分類で中リスク群に相当する患者を対象とする。

#### 効能・効果

上記対象に対し、陽子線治療では従来の放射線治療に比べて非再発生存率の改善および有害事象の軽減が期待される。

【別添3】「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」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

研究担当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、被験者を本研究の対象とすることの適否を慎重に検討したのち、下記の選択基準に合致していることを泌尿器科の医師を含むカンサーボードで確認する。研究担当者は、本研究の対象として適切と判断した患者に対し、本研究の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。同意取得後、被験者識別コードを付与する。研究担当者は、局所限局性前立腺がん中リスク症例うち、以下の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ことを確認する。

研究担当者は、インターネット経由で Electronic Data Capture (EDC) システムにアクセスし、EDC の症例登録画面で被験者情報、適格基準及び除外基準を入力し、適格性判定を行う。適格性判定で適格と判定された場合、研究担当者は登録内容を確認の上、症例登録番号等の情報を入手する。

選択基準：

以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とする。

- 1) 前立腺生検（経会陰式、経直腸式いずれも可）による病理組織学的に前立腺がん（腺がん）と診断された症例
- 2) 画像診断で TNM 分類（UICC 第7版）により、臨床病期 T1c-T2cNOMO と診断された症例
- 3) 登録時の全身状態（Karnofsky performance score）が 70 以上の症例
- 4) 患者登録時までに 3-6 か月の CAB（combined androgen blockade）療法または LH-RH アゴニスト/アンタゴニスト単独療法を行っている症例
- 5) 同意日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である症例
- 6) 登録時に 5 年以上の予後が期待できる症例
- 7) 登録前 30 日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす症例
  - 白血球数：1,500 /mm<sup>3</sup> 以上、かつ 10,000 /mm<sup>3</sup> 以下
  - 血小板数：30,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ヘモグロビン：7.0 g/dL 以上
  - 血清総ビリルビン値：3.0 mg/dL 以下
  - GOT（AST）：施設基準値上限 5 倍未満
  - GPT（ALT）：施設基準値上限 5 倍未満
- 8) 同意取得前、泌尿器科指導医の判断によって、根治的前立腺摘除術の適応が判定されて適応がないと判断されているか、あるいは、適応があると判断されたが手術を拒否していることが規定のカンサーボードにおいて確認されている症例
- 9) 他の放射線治療（強度放射線治療または小線源治療）を拒否している症例
- 10) 本研究への参加にあたり、十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られている症例

除外基準：

以下のいずれかの除外基準に抵触する患者は除外する。

- 1) 当該病変に対するホルモン療法以外の治療歴、すなわち、手術療法（経尿道的前立腺切除術、前立腺被膜下摘除術、除睾術等）、HIFU（高密度焦点式超音波療法）、化学療法による治療歴のある症例
- 2) 治療前 PSA 値が 20 ng/ml を超えている症例
- 3) Gleason score が 8 以上である症例
- 4) 登録時に活動性の重複がんを有する症例（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内がん）、粘膜内がん相当の病変、皮膚がんなどの病変はこれに含めない。
- 5) 照射部位に放射線治療歴がある症例
- 6) 登録時に照射領域に難治性の感染または全身的治療を要する炎症性疾患を有する症例
- 7) コントロール不良の糖尿病を合併している症例
- 8) 登録時点の体重が 135kg を超えている症例
- 9) その他、担当医師が本研究への参加を不相当と判断した症例

【別添4】「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」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

主要評価項目：

陽子線治療開始日を起算日とした5年生化学的非再発生存率

副次評価項目：

- 1) 5年全生存率
- 2) 5年疾患特異的生存率
- 3) 晩期有害事象（腸管、泌尿生殖器）の重篤度別発生率
- 4) 費用対効果評価
- 5) Quality of Life (QOL) 評価

【別添5】「局所限局性前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療」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：告示後～2023年10月31日

予定症例数：200例

既の実績のある症例数：42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	前立腺がん	(自) 年 月 日	軽快	T2bNOMO。陽子線治療2015年7月9日～63GyE施行。2016年10月現在異常なし。
年齢 70歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2	前立腺がん	(自) 年 月 日	軽快	cT1cNOMO。陽子線治療2015年9月16日～63GyE施行。2016年8月現在異常なし。
年齢 70歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3	前立腺がん	(自) 年 月 日	軽快	T2bNOMO。陽子線治療2015年8月18日～63GyE施行。2016年8月現在異常なし。
年齢 73歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 39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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験は陽子線治療の一群の試験であるものの、手術療法と放射線治療との位置づけを検討する必要があり、手術療法および放射線治療の成績から、主要評価項目である5年非再発生存率の閾値を設定する必要がある。

国内の放射線治療施設が遡及的に検討した限局性前立腺がん中リスク症例に対するX線による外部照射後の5年生化学的非再発率は75.7%であった。限局性中リスク前立腺がんでは生化学的再発率と照射線量に相関があることが報告されている。IMRTの結果をまとめると、73.9-86.4Gyの総線量（標準分割法）を前立腺に投与した際の5年生化学的非再発率は76-85%である。これまでの国内外の中リスク前立腺がんに対する陽子線治療の5年生化学的非再発率は72-78Gyの総線量（標準分割法）で88-99%

である。さらに、今回の陽子線治療で用いる寡分割照射 63 GyE / 21 分割を標準分割法で施行した場合は 81Gy 相当となるため[65]、標準分割法で施行した陽子線治療成績よりも治療成績の改善が期待される。

一方、陽子線治療コホート【研究課題名：局所限局性前立腺癌に対する陽子線治療の多施設共同後方視的研究、2008 年 1 月から 2011 年 12 月に我が国で陽子線治療を施行した日本人の前立腺癌 1291 症例】の成績における手術適応有無別の情報は下表のとおりであり、この結果を踏まえ、

- 1) 本試験の集積症例の構成比は、手術適応あり:手術適応なし = 0.906 : 0.094
  - 2) 手術適応あり集団に対するなし集団の 5 年非再発生存率の比は、0.777/0.923
- とすると、陽子線治療の期待非再発率が、これまでの報告の中央値である 94% (88-99%) と仮定した場合、本試験の期待非再発生存率は、92.6% ( $0.94 \times 0.906 + 0.94 \times 0.777 / 0.923 \times 0.094$ ) となる。

表. 前立腺がん中リスク症例に対する陽子線治療コホート成績

集団	N (%)	5 年非再発生存率 (%)
中リスク全体	520	91.1
手術適応あり	471 (90.6)	92.3
手術適応なし	49 (9.4)	77.7

さらに、5 年非再発生存率を主要評価項目とし、IMRT ではないものの、X 線による外部照射の臨床試験としては最も良好な治療成績である 88%を閾値非再発率とした場合、本試験の 5 年非再発生存率の閾値は 86.7%となる。

以上を踏まえ、WOG Statistical Tools の” One Arm Non-Parametric Survival” <https://stattools.crab.org/Calculators/oneNonParametricSurvivalColored.htm> に実装されている方法により、帰無仮説：5 年非再発生存率 = 86.7%、対立仮説：5 年非再発生存率 = 92.6%、有意水準両側 5%、検出力 80%とすると、必要症例数は 181 例になる。これに脱落等を考慮し、200 例で実施することとした。



【別添7】「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」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： 先進医療名：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 適応症：局所限局性中リスク前立腺がん	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （放射線科または放射線治療科またはそれらに相当する診療科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本医学放射線学会および日本放射線腫瘍学会共同認定放射線治療専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 ※陽子線治療について二年以上（但し放射線治療（四門以上の照射、運動照射、原体照射又は強度変調放射線治療（IMRT）による体外照射に限る）による療養について一年以上の経験を有する者については、一年以上）の経験を有すること。
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕または助手として（10）例以上 ※但し主担当として5例以上。
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	放射線科または放射線治療科またはそれらに相当する診療科を標榜していること。
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 ※放射線治療専従の常勤の医師が二名以上配置されていること。うち1人以上は日本医学放射線学会および日本放射線腫瘍学会共同認定放射線治療専門医であること。
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 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 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。陽子線治療室1室あたり2名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名以上配置されていること。
病床数	要（ 床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/>

看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 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。
当直体制	要 ( ) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 自施設でキャンサーボード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てその機能を果たすことができるように対応すること。また、病院間の連携が可能であることを文書にて示せること。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ <input type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：原則 2 ヶ月に 1 回以上開催および要時開催 (迅速審査、臨時開催等) の規定有り
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ <input type="checkbox"/> 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (陽子線治療について 10 例以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等)	日本放射線腫瘍学会の指定に準拠した複数の診療科 (泌尿器科指導医を含む) で構成されるキャンサーボードにおいて、治療として、根治的前立腺摘除術の不適応または同摘除術に対する患者の拒否を確認すること。 ※キャンサーボードの目的、方針、業務、構成メンバー、開催日程、記録作成、保管法などを指針もしくは規定として文書化していること。
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
定期的な実績報告	要 <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	説明と同意については、日本放射線腫瘍学会の指定した共通の同意説明書を用いること。 日本放射線腫瘍学会指定の全症例登録を行い、当該学会の調査・指導 (治療方針遵守、安全管理体制、説明同意書等) に応じること。 日本放射線腫瘍学会が作成した疾患・病態ごとの統一治療方針に準拠した治療を行い、日本放射線腫瘍学会への定期的な実施報告 (有効性、安全性、キャンサーボード開催歴、等) を行うこと。

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として ( ) 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。