

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山本 昇 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="text-align: center; margin: 10px 0;"> [] </div> <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 単アーム試験、historical control との比較における非劣性試験(としての評価)という試験デザインのため、現在導入されている治療に対する優位性の証明は難しいと思われます。(あらたな治療選択肢としての確立を目指しているものと思われます) このため、効率性については「同程度」としました。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答1

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

令和4年11月28日

所属・氏名： 東海大学医学部外科学系腎泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究実施計画書の15ページ目の治療計画、「MRI 画像診断技術および経会陰式前立腺標的生検、および経会陰式系統的12カ所生検により前立腺内部における癌局在診断が行われた cT1c-cT2cN0M0 の限局性前立腺癌のうち」とございますが、12カ所生検の実施信頼性はどのように担保されるのでしょうか？（例えば、10カ所しか実施できなかった症例については、確実に除外されるのでしょうか）ご説明願います。

【回答】

ご指摘賜り、感謝申し上げます。“MRI 画像診断技術および経会陰式前立腺標的生検、および経会陰式系統的12カ所生検”においては、使用する検査機器の特徴上、生検部位が画像上に記録されるようになっているため、生検本数および生検部位は、生検後に確認できます。このため、実施信頼性は担保されています。このため、10カ所しか実施しなかった場合は、選択基準外になるため、確実に除外されます。

2. 臨床的に意義のある癌(significant cancer)の定義についてですが、この診断は、実施施設の病理部門で independent に実施されるという理解でよいでしょうか。ご説明願います。

【回答】

ご指摘賜り、感謝申し上げます。臨床的に意義のある癌(significant cancer)の診断は、実施施設の病理部門で independent に実施されます。但し、今回参加を予定している施設では、前立腺癌の診断について、2名以上の日本病理学会専門医による診断が行われており、診断における信頼性は高いと考えます。

“(ただし、Significant cancer の診断については、研究参加医療機関において、2名以上の日本病理学会専門医による診断を行うこと。)”を研究実施計画書(p.15)に追記させていただきました。

3. 予測される重篤な副作用についてですが、尿道直腸瘻などの AE はこれまでに報告ないのでしょうか。

【回答】

ご指摘賜り、感謝申し上げます。過去の論文において報告された合併症は、研究実施計画書の p.33 の表でお示した通りになります。ご指摘の尿道直腸瘻については、0-2.6%と報告されています。

Bassら(下記に該当論文をお示します)は、初期経験として1年間に実施した症例において、2.6%の割合で尿道直腸瘻が発生した一方、2年目以降の症例では、治療エネルギーを調節した事で、尿道直腸瘻は発生しなかったと報告しています。なお、その他の論文(における尿道直腸瘻の発現率は、0-0.93%と報告されているため、“27. 本研究の中止基準”(研究実施計画書 p.32)では、試験開始後12カ月後の時点で尿道直腸瘻が0.93%を上回る場合は、本研究を中止することになっています。

Bass, et al. Oncologic and functional outcomes of partial gland ablation with high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. J Urol 2019; 201: 113-9.

4. 先進医療実施届出書22ページの実施体制ですが、東海大学では、2名しか実施医師の記載がありませんが、他にも担当医師がいない、という理解でよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘賜り、感謝申し上げます。本研究では、疾病等又は不具合の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、あるいは有効性が当初の予測より著しく低い場合には、研究を中止することになっています。このため、当院では、十分な経験を有した2名の医師が実施医師として、取り組む体制とさせていただきます。

5. PSAのフォローは、通常診療(保険適用範囲内の治療)と同じスケジュールでしょうか。もし、無再発生存期間にPSAを用いる場合とすると、試験治療開始後1~5年における測定スケジュールが重要と思われませんが、2年以降の6ヶ月毎と設定された根拠についてご説明願います。

【回答】

ご指摘賜り、感謝申し上げます。転移のない前立腺癌に対する通常診療(保険適用範囲内の治療)として、外科的切除(手術療法)(Freedlandらの論文を下記にお示します)、および放射線治療(Roachらの論文を下記にお示します)が挙げられます。これらの治療後のフォローアップ間隔として、いずれの治療においても、治療後2年間は3ヶ月毎、それ以降は6ヶ月毎の間隔が、採用されています。本研究では、ロボット支援下根治的前立腺摘除術の臨床成績とヒストリカルコントロールによる解析を行うため、外科的切除と同等のフォローアップ間隔とさせていただきます。

Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005; 294: 433-9.

Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 965-74.

6. 患者同意説明文書につきまして、以下の4点につきまして、記載が不十分であるため、加筆・修正をお願いいたします。

①まず、現状において、何が標準治療かの記載が希薄です。加筆・修正下さい。②標準治療における懸念点は何でしょうか。加筆・修正下さい。③それに対して、今回提案する開発的治療はどのように異なるのか(どのようなメリットがあると考えられるのか)。加筆・修正下さい。④開発的治療を評価する試験は、どのようにして、現行の標準的治療との位置づけに対する議論(≒比較)を行うのか。加筆・修正下さい。

【回答】

ご指摘賜り、感謝申し上げます。患者同意説明文書において、御指摘の4点について、以下のよう
に、対応させていただきました。

①まず、現状において、何が標準治療かの記載が希薄です。加筆・修正下さい。

⇒“現在、限局性前立腺癌(転移のない前立腺癌)に対する治療戦略は、前立腺の外科的切除、および放射線治療による全体照射が一般的(標準的治療)です。また、悪性度の低い一部の癌では、無治療で慎重な経過観察(専門的には Active Surveillance, 積極的監視療法と呼びます)を行う場合もあります。”(p.3)を“2. 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法について”に追記いたしました。

②標準治療における懸念点は何でしょうか。加筆・修正下さい。

⇒“限局性前立腺癌に対する手術(根治的前立腺摘除術)は、多くの場合で癌根治が可能ですが、治療によって、機能障害(尿失禁や勃起障害)が高い確率で発生します。すなわち、手術の際に、排尿に関する尿道括約筋、勃起に関する勃起神経にダメージを与え、尿失禁、勃起障害を生じさせます。最近報告されたシステマティックレビュー論文(複数の論文をまとめた論文のことです)では、近年普及しているロボット支援下根治的前立腺摘除術後では、5年生化学的無再発生存率(血清 PSA 値が 0.2ng/mL 以上への上昇)は 74-87%ですが、術後 12ヶ月目の尿失禁は 10.3%-30.8%、勃起不全は 45.4%-92.9%と報告されています¹。また、近年汎用されている放射線治療である強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)後の5年生化学的無再発生存率(Phoenix ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology、米国放射線腫瘍学会)基準:血清 PSA nadir 値よりも 2.0ng/mL 以上上昇)は 70%-74.1%で、治療後の尿失禁は、ほとんど認められない一方、下痢や腹痛などの急性胃腸障害が 49-83%、頻尿や尿意切迫感などの急性尿路障害が 67%-72%に認められています²。特に放射線治療後に特徴的な合併症として、治療後2年以内に発症する直腸出血(4.5%-29%)や出血性膀胱炎(5.2%-24%)があり、重症例では輸血や高圧酸素療法が必要となることがあります²。また、勃起可能率(薬物治療実施症例含む)は 34%-64%と報告されています²。”(p.3)を“2. 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法について”に追記いたしました。

1. Cao L, et al. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e15770.

2. Budäus L, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;61:112-27.

③それに対して、今回提案する開発的治療はどのように異なるのか(どのようなメリットがあると考えられるのか)。加筆・修正下さい。

⇒“局所療法は、予後に影響する癌病巣を治療する一方、可能な限り正常組織を温存する治療であり、排尿に関係する尿道括約筋や、勃起に関係する勃起神経に対してダメージを与えにくいため、尿失禁や勃起機能への影響が少ない治療と考えられています。”(p.3)を“2. 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法について”に追記いたしました。

④開発的治療を評価する試験は、どのようにして、現行の標準的治療との位置づけに対する議論(≒比較)を行うのか。加筆・修正下さい。

⇒“この臨床研究の目的は、従来から行われてきたロボット支援下根治的前立腺摘除術の成績と高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法の成績を複数の施設で比較すること(多施設共同研究といいます)で、標準治療との有効性と安全性を比較し、前立腺癌局所療法の位置づけを議論することです。ロボット支援下根治的前立腺摘除術と前立腺癌局所療法を比較する際には、年齢、PSA 値、癌の悪性度といった癌の状態を統計学的手法により一致させた患者さんを対象とすることで、有効性と安全性を可能なかぎり正確に比較します。”(p.5)を“3. この研究の目的”に追記いたしました。

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答2

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

令和 4 年 12 月 02 日

所属・氏名： 東海大学医学部外科学系腎泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 患者同意説明文書につきまして、以下の5点につきまして、記載が不十分であるため、加筆・修正をお願いいたします。
 - ①「臨床研究とは？」の後に記載されるのは、「あなたの病気と、その病気に対する標準治療」を別立てで行う方が分かりやすいのではないのでしょうか。
 - ②その次に、今回の試験治療の紹介、とした方が患者さんは理解しやすいと考えます。
 - ③同意説明文書の中に、参考文献情報は不要です（もし患者さんから聞かれた際には、主治医が患者さんに分かりやすく答えればよいと思います）。
 - ④全体的に、もう少し平易な用語にかみ砕いて記載できないのでしょうか。前立腺癌患者さんの多くは、年齢が高いと考えられます。この同意文書を読んで、どのくらいの患者さんが分かるのか、について良く考えて頂き、平易な用語等に記載を変更してください。
 - ⑤「先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答1」の間6の④で指摘した内容についてですが、回答における「この臨床研究の目的は、従来から行われてきたロボット支援下……可能な限り正確に比較します」については患者さんには分かりにくいと考えます。「現在の標準治療である手術(根治的前立腺摘除術)と同程度の効果があるかどうかを調べます」くらいで十分ではないのでしょうか。

【回答】

- ①ご指摘に従い、“1. 臨床研究とは”の後に、“2. あなたの病気と、その病気に対する標準治療”を別立てで記載いたしました。
- ②ご指摘に従い、“2. あなたの病気と、その病気に対する標準治療”の次に、今回の試験治療の紹介として、“3. この臨床研究が行われることとなった背景”、“4. この臨床研究の目的”と続くように修正いたしました。
- ③ご指摘に従い、参考文献の情報を削除いたしました。
- ④ご指摘に従い、全体的に平易な文言に修正いたしました。
- ⑤ご指摘に従い、“4. この研究の目的”の「この臨床研究の目的は、従来から行われてきたロボット支援下……可能な限り正確に比較します」について、“この臨床研究の目的は、現在の標準治療であるロボット支援下根治的前立腺摘除術と、高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法が同程度の効果があるかどうかを調べることです。”に修正いたしました。

以上

「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法（整理番号B110）」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 竹内 勤

東海大学医学部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安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法
適応症：MRI画像診断技術及び経会陰式前立腺生検により前立腺内部における癌局在診断が行われた限局性前立腺癌症例
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>MRI-経直腸的超音波画像融合画像ガイド下前立腺標的の生検、および経会陰式系統的12カ所生検による診断に基づいて本局所療法を実施するが、本医療機器は、治療領域を自由な形に設定でき、数ミリ単位で治療領域、非治療領域の組織変化の違いを鮮明にして治療することができる。また、治療領域を強力超音波により加熱することで、組織を熱凝固壊死させるが、強力超音波は焦点域のみを70～100℃に上昇させるため、介在組織を損傷することなく、前立腺癌を治療することが可能である。よって、尿道のみを温存した治療が可能であり、前立腺全体を手術療法や放射線治療により治療する、いわゆる根治的治療と比較して、有意に排尿機能を温存することができる。本局所療法は、上記のように正常組織や排尿機能を温存することができるため、患者のQOLを重視した治療方法といえる。さらに、繰り返し実施可能であり、短期入院での治療も可能であるという特徴もある。</p> <p>（概要）</p> <p>前立腺癌の約90%を占める限局性前立腺癌の治療は、低リスク群の一部に対する前立腺特異抗原（PSA）監視療法（無治療経過観察）と、その他に対する根治的治療（外科的切除及び放射線治療による全体照射）が一般的で、ロボット支援下根治的前立腺摘除術の有用性が示されている。一方で、根治的治療では、排尿機能や性機能障害の発生が問題となる。前立腺癌に対するFocal therapyは、「患者の予後に影響する癌を治療する一方、可能な限り正常組織を温存することにより、排尿および性機能を可能な限り温存する治療法」と定義されており、高密度焦点式超音波療法（high-intensity focused</p>

ultrasound、HIFU)を用いて開始された。低リスク群の患者を中心に臨床研究として実施されたが、MRI 画像や生検技術の向上に伴い、最近では根治的治療の対象となってきた中リスク群および高リスク群の患者に対する治療が対象となっている。

本研究では、前立腺内部における癌局在診断が行われた限局性前立腺癌症例を対象として、HIFU による局所療法を実施し、その制癌効果および低侵襲性について、前向きに検討する。なお、主要および副次評価項目は、過去に限局性前立腺癌に対して、前立腺全体をロボット支援下根治的前立腺摘除術により治療した症例のデータと後方視的に比較する。

- ・ 主要評価項目：5年無再発生存割合、尿失禁の出現割合
- ・ 副次評価項目：1)試験治療後4週目に撮影した dynamic MRI による癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失の有無、2)有害事象、3)経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域内である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域内再発割合、4)経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域外である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域外再発割合、5)5年全生存割合、6)試験治療を2回施行する必要があった患者の割合、および試験治療を2回施行する必要があった患者における合併症等の割合、7)再発後に実施された治療内容

予定試験期間：jRCT 公開日～2031年11月30日

(登録期間：～2025年11月30日、観察期間：～2030年11月30日)

予定症例数：310例

(効果)

HIFU を用いた本技術により、尿道のみを温存した治療が可能であり、前立腺全体を手術療法や放射線治療により治療する、いわゆる根治的治療と比較して、同様の治療成績を得つつ有意に排尿機能を温存できる。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は1,002,890円。先進医療に係る費用は669,250円。

患者負担額は770,101円である。

申請医療機関	東海大学医学部附属病院
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

【第1回目審議】

(1) 開催日時：令和2年12月10日(木) 16:00～

(第109回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

東海大学医学部付属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

審議の結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第109回先進医療技術審査部会資料1-2, 1-3参照

※第109回議事録も参照のこと。

【第2回目審議】

(1) 開催日時：令和3年11月12日(金) 16:00～

(第125回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

東海大学医学部付属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が再度行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」として了承し、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。

(本会議での再評価結果)

(別紙2) 第125回先進医療技術審査部会資料1-2, 1-3参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東海大学医学部付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類に適切に反映させ、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。

(本会での検討結果)

(別紙3) 第125回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる指摘事項に対する回答参照

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B110)

評価委員 主担当：真田
副担当：掛江 副担当：柴田 技術専門委員：斎藤

先進医療の名称	高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法
申請医療機関の名称	東海大学医学部付属病院
医療技術の概要	<p>前立腺癌の約90%を占める限局性前立腺癌の治療は、低リスク群の一部に対する監視療法（無治療経過観察）と、その他に対する根治的治療（外科的切除及び放射線治療による全体照射）が一般的で、近年は、ロボット支援下根治的前立腺摘除術の有用性が示されている。一方で、根治的治療では、排尿機能や性機能障害の発生が問題となる。</p> <p>前立腺癌に対する Focal therapy は、「患者の予後に影響する癌を治療する一方、可能な限り正常組織を温存することにより、排尿および性機能を可能な限り温存する治療法」と定義されており、高密度焦点式超音波療法 (high-intensity focused ultrasound、HIFU) を用いて開始された。低リスク群の患者を中心に臨床研究として実施されてきたが、MRI 画像や生検技術の向上に伴い、根治的治療の対象である中リスク及び高リスク群に対しても治療選択肢となる可能性が示唆されている。</p> <p>本研究では、限局性前立腺癌症例 (cT1c-T2cNOMO かつ Gleason score が $4 + 4 = 8$ 以下) であり、MRI 画像診断技術及び経会陰式前立腺生検により前立腺内部において臨床的に意義のある癌 (significant cancer、腫瘍体積 0.5cm^3 以上) の局在診断が行われた症例を対象として、HIFU の有用性を検討する。</p> <p>○主要評価項目：5年無再発生存割合、尿失禁の出現割合 ○副次評価項目：治療後2週間～1ヶ月後に撮影した dynamic MRI による癌局在の血流解析、治療前および1、3、6、9、12、15、18、21、24、30、36、42、48、54、60ヶ月後における生検における癌検出部位（治療領域内あるいは治療領域外）、排尿機能関連検査、性機能関連アンケート、生活の質関連アンケート、有害事象、及び5年全生存割合 ○予定試験期間：jRCT 公開日～2029年12月、（登録期間：～2024年6月、観察期間：～2029年6月） ○目標症例数：310例</p>

【実施体制の評価】 評価者：真田

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

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。）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 説明文書および同意書について、事前の各指摘事項に対しては所要の修正がなされたことを確認しました。 ・ 補償についても、適切に説明されていることを確認しました。 		
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。）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者相談等の窓口として、臨床研究実施施設の問合せ窓口のみならず、認定臨床研究審査委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の設置も必要であるが、この連絡先の記載がない。この点について窓口が適切に設置されていること、ならびに連絡先の記載が確認されることを条件とする。 ・ 説明文書において、臨床研究法施行規則第 46 条各号に定める事項について記載がないものがあるため、この点についての記載が確認されることを条件とする。 		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

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	・ <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 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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

申請段階の試験実施計画書は申請医療機関単独の臨床試験の形となっているが、先進医療実施届出書 p9 にも記載されているように、多施設共同研究として実施することを前提としたものである。しかし、別途照会事項として提示したように、提出された試験計画書は多施設共同研究の試験実施計画書としての役割を果たし得ない。また、被験者等に対して重大な事態が生じた場合に対処方法・記録の管理・保存方法等も、多施設共同研究を前提としたものとすべきところ、そのようになっていなかった。そもそも、単施設で行う研究であったとしても前向きに臨床試験として実施するものであるため、被験者の登録方法は明示されるべきところ、一切記載がなされていなかった。いずれも問題であるが特に最後の点については、臨床試験の試験実施計画書として非常に問題である。

また、統計学的な設定についての臨床的観点からの妥当性の検討が行われておらず、主要評価項目を明らかに達成できない数の再発イベントが観察されても患者登録を継続するとの計画になっていたことなど、本臨床試験を被験者への安全を確保し先進医療制度下で適切に進める研究実施体制が構築されているのか否かについて懸念がある内容であった。ただし、この点については改訂がなされている。

上記等、申請段階の試験実施計画書は大幅改訂が必要であり申請時点での内容で適との判断を下すことは不可能であるとの認識であった。しかしながら、その後改訂がなされたことから、別途記す記載整備を経れば、上記項目のいずれも適と判断しうるものと考ええる。

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。）

1. 現時点での中間解析における無効中止基準・解析のためのデータとりまとめの方法は先行研究情報に基づき許容しうるが、試験開始後に万が一再発イベントが想定よりも多く観察される傾向にある場合には、一年に一度のイベント数集計で十分であるか否か（無効中止の基準を満たした後も多くの患者登録がなされるような事態が生じない形の設定となっているか、等）、および対応策の検討を行う旨、試験実施計画書に追記すること。

2. 試験治療の実施は、登録の確認後とする旨を明示すること。
3. 「5. 研究の方法」の節の「予測しない有害事象」については、定義が明らかとなるように記すこと。
4. 「1年毎に（略）主要評価項目および副次的評価項目について、解析される。」については解析結果をどう取り扱うのか、別途定める中間解析との違いを明確にすること。事前に定めたタイミング・方針に沿わずに試験進捗中の結果を ad hoc に対外的に公表することは不適切であること、仮に適切な手続きをとって公表する場合であっても先進医療技術審査部会への報告が必要となることについて、念のために申し添える。
5. 臨床研究保険に関して、各協力医療機関がカバーされる契約となっているのか否か、および、協力医療機関が追加された場合にどのような対応を取ることになるのかを明示すること。
6. 「7. 臨床研究実施期間と目標症例数」の記載について、非劣性マージンに相当する情報が記載されていないが、非劣性マージンを含めて 0.75 という数値を設定したということだと推察する。それで正しければその旨追記すること。

【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	310 例		予定試験期間	jRCT 公開日～2029 年 12 月、（登録期間：～2024 年 6 月、観察期間：～2029 年 6 月）
実施条件： 上記、各評価者の「実施条件欄」に記載の各指摘事項について、全て適切に改訂が加えられること。				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 10月 19日

所属・氏名： 東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直
東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 主要評価項目が2つあることについて

- ・必要症例数の算出根拠として、ヒストリカルコントロールをロボット支援下根治的摘除術におき、無再発生存率は5年のデータ74-87%から0.80(無効中止の閾値は0.75)とし、尿失禁については1年後の尿禁制率データ69.2-89.7%から0.10を置いているが、共に5年間通しての観察データを対象とするという理解でよいか。仮に尿失禁は1年間のみフォローとする場合、1年以降に尿失禁が出現した場合は本研究ではカウントしないという認識で良いのか。また仮にそうである場合の妥当性を説明されたい。
- ・尿失禁の評価方法は、おそらく「一日に使用する尿パットの量で評価」と言及されているのみで、具体的な測定方法や判断基準はどこにも記載されていないように見える。主要評価項目なので、具体客観的な評価方法および、尿失禁と判断する基準を明確に詳述すべきではないか。
- ・主要評価項目のうち片方のみ達成し、もう片方は達成できなかった場合、この試験の正否判断はどうなるのか。

【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。

1. 主要評価項目である尿失禁の出現割合は、1年時点までに1回以上の尿失禁が出現した対象者の割合とします。前立腺癌の手術に関連した尿失禁が、12ヶ月以降経過してから突然に出現する可能性は低く、長期間経過後に尿失禁が出現した患者は別の要因に関連する可能性も考えられます。このため、本検討では尿失禁については、1年時点の評価時点として設定することは適切と考えます。なお、過去の文献においても、治療後12ヶ月以内に尿失禁が認められなかった症例において、12ヶ月以降の尿失禁と治療を関連付ける報告は認められませんでした。
2. 尿失禁の評価方法については、本来はパッドを測定することで尿失禁量を明らかにすることが望ましいと思われませんが、実際には、自宅で患者さんにパッド交換時に毎回重量を測定いただくことは困

難であるため、1日あたりの80cc吸水量の尿パッドの使用枚数(予防ではなく、尿失禁に対する対応として)を毎日記録していただき、外来日数間での平均値を算出し、1日あたり1枚以上のパッドを使用した場合を尿失禁とします。主要評価項目である1年時点の尿失禁出現割合は、1年時点までに1回以上の尿失禁が出現した対象者の割合と定義します。この点について、追記させていただきます。

試験実施計画書 (p.9) 5 (5) a. 主要評価項目

【修正前】

“尿失禁”の程度は、一日に使用する尿パッドの量で評価する。

【修正後】

尿失禁の出現割合は、1年時点までに1回以上の尿失禁が出現した対象者の割合と定義する。なお、尿失禁は、1日あたりの80cc吸水量の尿パッドの使用枚数(予防ではなく、尿失禁に対する対応として)を患者が毎日記録し、外来日数間での平均値を算出し、1日あたり1枚以上のパッドを使用した場合と定義する。

3. 主要評価項目のうち片方のみ達成し、もう片方は達成できなかった場合、この試験の成否判断は、「有効性は示されていない」と判断します。つまり、主要評価項目の達成は、2つの主要評価項目が両方とも達成された場合に達成されたと判断します。ただし、上記の達成基準とするため、主要評価項目の1つである5年無再発生存割合の達成基準および目標症例数を以下のとおり修正します。

なお、5年無再発生存割合は既存の治療方法ないしはヒストリカルコントロールとの間の同等性を示すことを意図しているとの記載(試験実施計画書 p10)と優越性を示すことを意図しているとの記載が混在しているとの指摘を別途受けておりましたが、「ヒストリカルコントロールと同程度であることを示すこと」を5年無再発生存割合の評価の目的として統一します。以下の修正は、評価の目的との整合を図るための修正でもある点、補足いたします。

試験実施計画書 (p.12) 7 臨床研究実施期間と目標症例数

【修正前】

本治療法における5年無再発生存割合を0.85、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合を0.80と設定し、有意水準片側5%、検出力80%でヒストリカルコントロールに対する優越性を示すために必要な症例数は387例と算出されたことから、目標症例数を390例と設定する。

【修正後】

本治療法における5年無再発生存割合を0.82、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合を0.75と設定し、有意水準片側5%、検出力90%でヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために必要な症例数は311例と算出されたことから、目標症例数を310例と設定する。

2. 選択基準について

内分泌療法が少なくとも本研究開始の半年前から実施されていない(または中断されている)ことについて、対象病巣は初発・再発を問わないという理解で良いか。また、一旦内分泌療法が中断されている場合には、本研究への参加のために、ともすれば必要である内分泌療法をわざわざ中断することのないように担保する措置は確保されているのか。

【回答】

転移のない前立腺癌の治療において、内分泌療法は、手術前に前立腺体積を縮小する目的、あるいは放射線治療前に内分泌療法を事前に開始して併用することがあります。選択基準において、“内分泌療法が少なくとも本研究開始の半年前から実施されていない”としたのは、内分泌療法後の手術あるいは放射線治療を行うとする前医での治療方針を局所療法へ変更する場合を想定しています。局所療法では、血清 PSA 値の変化が治療効果判定および再発評価に重要な役割を果たすため、局所療法実施に際しての国際的なコンセンサスでは、上記理由により内分泌療法が開始された症例に対して、局所療法を実施する際には、半年以上の内分泌療法の中止が推奨されています。なお、局所療法の対象は、内分泌療法の実施を必要としない症例になります。

3. 当該治療後の後処置について

・本療法は既に保険外医療として複数の医療機関で実施されていると承知しており、それらの医療機関では術後の尿排出困難に備えて短期間～2 週間程度尿道カテーテルを留置することが記載されているが、これらの処置は本研究計画書及び同意説明文書では詳述されていないように見える。仮に短期間のみでも術後症例に対する QOL に直結するものであるため、共にその可能性や期間等の情報、従来手術の場合との比較等を詳述すべきではないか。

・また、あくまで確認までだが、複数の医療機関のホームページなどの記載では HIFU を実施した後さらに複数回実施、あるいは TURP を追加することで良好な成績を得る旨の記載(某院の記載では HIFU に TURP を追加することで生物学的再発率が 17%から 7%まで改善したとのこと)もあるが、本研究においては1度の HIFU のみを許容する評価で良いか。

【回答】

・今回、申請する前立腺癌局所療法は、従来実施されてきた前立腺全体を治療する方法ではなく、癌とその周囲組織を限局的に治療する治療法になります。従来の前立腺全体を治療した場合は、2 週間の

尿道カテーテル留置が行われました。一方、本研究で実施される前立腺癌局所療法におけるプロトコルは、治療翌日に尿道カテーテルを抜去します。ご指摘に従い、研究計画書および同意書において、術後1日、カテーテル留置が必要なこと、一時的に排尿困難が出現する可能性があることについて追記いたします。

試験実施計画書 (p.6) 5 (2) e.治療後の排尿管理

【修正前】

(記載無し)

【修正後】

治療後の排尿管理:治療終了直後より尿道カテーテルを留置し、治療翌日にカテーテルを抜去し、退院とする。

同意説明文書 (p.) 4 ③治療後の排尿管理

【修正前】

(記載無し)

【修正後】

治療直後に、尿道カテーテルを留置します。尿道カテーテルは、翌日に抜去してから、退院していただきます。

・ご指摘の複数の施設が示している臨床成績は、従来の前立腺全体を治療する方法であり、今回申請している前立腺癌局所療法とは異なります。前立腺癌局所療法は、高密度焦点式超音波療法(HIFU)による単回治療になります。

4. 有害事象の評価について

・本研究では CTCAEv4.0 で評価すると記載されているが、最新の CTCAEv5.0 を用いなくても支障はないのか。その理由と共に説明されたい。

・既知の有害事象のうち、尿道直腸瘻については研究者らの施設ではまだ経験が無いようだが、時に人工肛門を増設する必要性のある稀で重篤な合併症と説明されている場合もある為、他の既知の合併症の多くが可逆性であるのとは趣を異にしていると考えられる。よって発生が稀であっても本研究には記載や説明が必要ではないか。

【回答】

・ご指摘に従い、最新の CTCAEv5.0 を使用させていただきます。この点について、修正させていただきます。

・従来の前立腺全体を治療する場合と比較して、前立腺癌局所療法後の尿道直腸瘻は、世界的に報告は稀です。しかしながら、実際に生じた場合は、重篤な合併症であるため、研究計画書の“5. 研究の方

法（4）HIFUを用いた局所療法の安全性の評価”、同意説明書の“7. この研究への協力により予想される利益と不利益”において、尿道直腸瘻を追記させていただきます。

同意説明文書(p.8) 7. この研究への協力により予想される利益と不利益

【修正前】

（記載無し）

【修正後】

なお、尿道直腸瘻は、高密度焦点式超音波療法をもちいた局所療法後の合併症としては稀な合併症（国内では報告なし）ですが、人工肛門の造設が必要となる可能性があります。また、尿道直腸瘻の閉鎖が困難な場合は、人工肛門による排便が永続的に必要となる可能性があります。

5. 研究組織について

・様式第9号の記載では、①当該技術を20例以上実施した医師（指導医と呼ぶ）の指導を受けて2例以上実施すること、②当該技術実施前に、研究事務局が開催する教育プログラムを受講（受講証を発行する）し、2症例の見学を行うこと、③当該技術の実施に際し、安全な治療を行うために、指導医との連携体制が整っていること、以上3点が必須要件に含まれている。また入院施設であっても看護配置は要件が定められていない。

・現在、全国にこの3要件を全て満たす医師、また「指導医」と呼べる医師は何名ほどいるのか。

・研究事務局が開催する教育プログラムを実施する側の医師はだれか。またこの医師に対しても上記の3要件が適用されるのは矛盾してはいないか。

・本技術に用いられる医療機器は、研究者の記載からは既に前立腺肥大症においては薬事承認を得ていると認識されるが、係る療養を実施していることは本技術と根本的な相違はわずかであると想像される。係る療養についての実施経験は本技術の実施要件とは今回無関係であるとの認識で良いか。

・③において、実施時の「指導医との連携体制」とは具体的にどのように連携していることを指すのか。またこれは同一施設内でなくてもよいという認識か。

・入院施設に限定した実施を意図して看護体制を明示していないのはなぜか。

【回答】

・前立腺癌局所療法は、新規性の高い技術であり、現在3要件を全て満たす医師、いわゆる指導医は、

現在のところ、全国で1名です。

・前立腺癌局所療法は、高密度焦点式超音波療法(HIFU)を用いる点では、前立腺肥大症と同じですが、その治療計画にかかる時間、術中の操作にかかる技量は、全く異なります。すなわち、前立腺肥大症の実施経験は、本技術の実施要件とは異なります。

・指導医との連携体制は、同一施設内ではなくても、必要時に連絡を取り、患者に対する対応が滞りない体制を示します。具体的には、指導医と常に電話でのコミュニケーションがとれる状況にあり、さらに指導医の助言を受け入れ、患者への対応を指導医と協力して実施することが可能な体制とします。この点について、追記いたします。

先進医療実施届出書(p.21) 様式9号 I.実施責任医師の要件 その他(上記以外の要件)

【修正前】

(記載無し)

【修正後】

ここでいう連携体制とは、指導医と常に電話でのコミュニケーションがとれる状況にあり、さらに指導医の助言を受け入れ、患者への対応を指導医と協力して実施することが可能な体制とする。

・前立腺癌局所療法は、厚労省のご担当先生との話し合いで、癌を診療するのに適切な医療体制で実施するのが望ましいという経緯で、入院施設に限定した経緯があります。癌を診療するのに適した入院施設ということを考慮し、10:1 看護を追記させていただきます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 10月 20日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先進医療実施届出書 p9によると、今回計画されている臨床試験は申請医療機関以外に2施設の追加を見込んでいる(「本治療の実績は年間60例であり、先進医療開始後にさらに2施設が本治療を随時開始した場合、初年度90例、2年目以降は年間120例程度の実績が期待されることから、約4年間で必要症例の集積が可能と考えられる」旨記載されている)が、現在の試験実施計画書は多施設共同研究を前提とした構成になっておらず、大幅改正なしに他医療機関を追加することは出来ない。以下に問題点を例示するが、単に症例集積の実施可能性の観点のみならず、被験者保護の観点、科学性の観点からも問題があり、試験実施計画書全体に渡って修正が必要である。

1-1. データの収集方法として、申請医療機関の医師2名が症例報告書に記載することが前提とされており(試験実施計画書 p8-9)、症例報告書の提出方法等が定められていない。

1-2. 患者情報の匿名化に必要な対応表管理が申請医療機関の体制を前提としたものとなっており(同 p1, p12)、多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割とが切り分けられていない。

1-3. 臨床研究法下で多施設共同研究を実施する場合、医療機関毎に研究責任医師を置くことになるが、各医療機関における研究責任医師が担う役割と、申請医療機関が担う役割とが切り分けられていない(同 p1)。

1-4. 特に、疾病等の情報収集及び報告(同 p15)の規定が、研究責任医師の役割として記述されているが(これは単施設の研究であれば取り得る規定であることは理解出来る)、多施設共同研究として本試験を実施する場合には、申請医療機関の責任者が各医療機関での事象の発現状況を把握するプロセスを欠いている。

1-5. モニタリングの規定(同 p14)自体は不適切では無いが、本試験実施中に試験全体としての登録状況、合併症等の発現状況を把握する手立てを欠いている。

1-6. 生検組織の保管及び廃棄方法として、「得られた前立腺生検組織は、通常の病理検体と同様に、当院病理部門で5年間保存後に廃棄する」(同 p12)と定められているが、もし本試験で病理検体を他医療機関から申請医療機関に集積するのであれば、生検組織の送付方法等を具体的に規定する必要がある。そうでない場合であっても、多施設共同試験を前提とした規定とする必要がある(これについては他の情報の管理・廃棄法についても同様)。

1-7. そもそも本臨床試験への登録方法が一切定められていない。これは仮に単施設で行う臨床試験としても著しく不適切である。

【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。まず、本研究は、多施設共同研究を前提としており、試験実施計画書(研究実施計画書)における研究体制について、不備がございました。まずは、“2. 研究の実施体制”、および“別添 1「個人情報の取扱い」”について、改訂をさせていただきました。そのうえで、ご指摘内容について、回答させていただきます。

症例報告書の提出方法について、試験実施計画書(研究実施計画書)5 研究の方法、(6) データの収集方法を以下に改訂させていただきました。

⇒“研究参加医療機関(申請医療機関および協力医療機関)は、各施設に2名の個人情報管理補助者(研究データ収集者)と個人情報管理責任者を選定する。データは、別途添付の症例報告書に、個人情報管理補助者が記載する。さらに、記載された症例報告書は、別紙1のごとく匿名化された状態で研究参加医療機関の個人情報管理責任者を經由して、研究責任医師に提出される。協力医療機関の研究責任医師は、症例報告書を受け取り次第、1カ月以内にパスワード付きのPDFファイルにして、申請医療機関である東海大学医学部外科学系泌尿器科学の研究責任医師の小路直宛()@)にメールにて送付する。”

また、同意説明文書の“3. この研究の目的”、“4. この研究の方法”、および“5. この研究に協力していただく患者さんの人数及び臨床研究期間”において、多施設共同研究であることを追記いたしました。

・試験実施計画書(研究実施計画書)の10. 個人情報等の取扱いについて、一部改訂いたしました。また、別添1について、多施設共同研究として協力医療機関を含めて使用できるような対応表管理としました。

多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割については、試験実施計画書（研究実施計画書）5 研究の方法, (6) データの収集方法に追記いたしました。

さらに、5. 研究の方法に“(7) 研究データの共有”と“(8) 研究データの解析”を追記し、多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割について示しました。

・多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割については、試験実施計画書（研究実施計画書）5 研究の方法, (6) データの収集方法に追記いたしました。

さらに、5. 研究の方法に“(7) 研究データの共有”と“(8) 研究データの解析”を追記し、多施設共同研究において各医療機関が担う役割と、申請医療機関が担う役割について示しました。

・5. 研究の方法に“(7) 研究データの共有”として、下記を追記いたしました。

“なお、CTCAE 5.0 における Grade 3 以上、あるいは予測しない有害事象が申請医療機関で発生した際は、48 時間以内に全ての協力医療機関に対して、生じた事象内容と対応状況をメールをもちいて周知する。また、協力医療機関で同様の有害事象が発生した際は、24 時間以内に申請医療機関の研究責任医師に生じた事象内容と対応状況をメールにより報告し、申請医療機関の研究責任医師は 24 時間以内に全ての協力医療機関の医師に対してメールにて周知を行う。”

・ご指摘に従い、試験実施計画書（研究実施計画書）の 5.研究の方法に、“(7) 研究データの共有”を追記いたしました。

・本試験では、病理検体を他医療機関から申請医療機関に集積しません。一方、多施設共同研究であるため、“12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法”において、多施設共同研究を前提とした書き方に改訂させていただきました。

・試験実施計画書（研究実施計画書）の 5.研究の方法において、“(1) 症例の適格性の確認と登録”を追記させていただきました。

2. 本試験の主要評価項目は 5 年無再発生存割合および尿失禁割合とされている。しかしながら、以下の問題点があり、本技術の評価のための試験実施計画として不十分である。

① 試験実施計画書からは 5 年無再発生存割合の起算日、イベントの定義（遠隔転移が観察された場合の扱い）・打ち切りの定義が明らかにされておらず、前向き臨床試験のエンドポイントとして解析可能なように定義されていない（カルテ情報をもとにした観察研究であれば、一連の経過を一例

ずつレビューしつつイベントの有無・タイミングを確定することもあり得るが、前向きの臨床試験としては同様の手続きを取ることは一般には不適切である。仮にそうする必然性があるのであるならば、試験実施計画書に明記するべきである。

- ② 提示されている CRF のどの項目をどのように処理して患者毎のイベント・打ち切りの有無を判定するのかが不明瞭である。例えば、血清 PSA nadir 値よりも 2.0ng/ml 以上上昇が認められることによる再発イベントの有無・打ち切りとする日を把握する方法等、は前向きの臨床試験である以上、具体的な処理方法が把握できる形となっている必要がある。
- ③ 尿失禁割合の分母、分子が明示されていない(主たる解析以前に患者が他病死も含め亡くなられてしまった場合、欠測があった場合の扱いなど)。
- ④ 5 年無再発生存割合は既存の治療方法ないしはヒストリカルコントロールとの間の同等性を示すことを意図しているとの記載(試験実施計画書 p10)と優越性を示すことを意図しているとの記載が混在しており、閾値 0.80 がいかなる観点で設定されたのかが曖昧となっている。
- ⑤ 尿失禁割合の比較対照のデータが不明瞭である。国内における、本試験と同様の患者集団におけるロボット支援下根治的前立腺摘除術後の成績をその評価基準と共に明示するべきである。
- ⑥ 解析対象集団を明記する必要がある。
- ⑦ 2 つの項目いずれも探索的に評価するとされているため、本試験の結果に基づき本技術の有効性・安全性に関する結論を導くことは出来ないと解釈するが(実際ロードマップでも次に治験を行うよう記載されているためこの点は問題無い)、各項目がどのような結果であった場合にどのような結論を導くのかの意志決定方針を試験実施計画書に明示する必要がある。

【回答】

- ① 5 年無再発生存割合の起算日は治療日とし、プロトコル上のスケジュールで測定された血清 PSA 値が、治療後最低値よりも 2.0ng/mL 以上上昇した場合、3 カ月以内に再測定し、同様に最低値よりも 2.0ng/mL 以上上昇したことを確認した場合、最初に 2.0ng/mL 以上の上昇が認められた日程を“再発日”と定義し、打ち切りの定義とさせていただきます。一方、前立腺癌は血清 PSA 値の上昇なくして遠隔転移が生じることは考えにくいいため、遠隔転移をイベントとはいたしません。上記、試験実施計画書の 5. 研究の方法における、(5)評価項目の主要評価項目に追記させていただきました。
- ② ①のご指摘と同様、下記を追記させていただきました。
5 年無再発生存割合の起算日は、プロトコル上のスケジュールで測定された血清 PSA 値が、治療後最低値よりも 2.0ng/mL 以上上昇した場合、3 カ月以内に再測定し、同様に最低値よりも

2.0ng/mL 以上上昇したことを確認した場合、最初に 2.0ng/mL 以上の上昇が認められた日程を“再発日”と定義し、打ち切りと定義させていただきます。上記、試験実施計画書（研究実施計画書）の 5. 研究の方法における、(5)評価項目の主要評価項目に追記させていただきました。

- ③ 分子は回答書 1 に示した通り(1 年時点までに 1 回以上の尿失禁が出現した対象者)です。解析対象集団は、最大の解析対象集団(FAS)とし、解析対象集団の定義を試験実施計画書（研究実施計画書）に追記します。欠測値の取り扱いは、LOCF 法に基づき補完することとします。すなわち、欠測が発生した時点までに既に尿失禁ありと判定されていれば尿失禁ありとして扱い、尿失禁なしと判定されていれば尿失禁なしとして扱います。
- ④ 指摘を踏まえ、ヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すための閾値を 0.75 と設定することとします。該当箇所は以下のように修正します。

【修正前】

本治療法における 5 年無再発生存割合を 0.85、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の 5 年無再発生存割合を 0.80 と設定し、有意水準片側 5%、検出力 80%でヒストリカルコントロールに対する優越性を示すために必要な症例数は 387 例と算出されたことから、目標症例数を 390 例と設定する。

【修正後】

本治療法における 5 年無再発生存割合を 0.82、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の 5 年無再発生存割合を 0.75 と設定し、有意水準片側 5%、検出力 90%でヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために必要な症例数は 311 例と算出されたことから、目標症例数を 310 例と設定する。

- ⑤ 本研究で比較対照とするロボット支援下根治的前立腺摘除術後の尿失禁割合は、本研究と同様の方法で、同様の患者集団(限局性前立腺癌)に対して評価されています。ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の尿失禁割合については、試験実施計画書(研究実施計画書)の4. 研究の科学的合理性の根拠において、システマティックレビューのデータを明示しています。
国内のみでのシステマティックレビューは行われておらず、明確なデータを提示することはできませんが、国内外でロボット支援下根治的前立腺摘除術後の尿失禁割合に大きな差異があるという報告はなされていないこと、国内の尿失禁割合が海外と比較し低い可能性を考慮し、海外で報告されているロボット支援下根治的前立腺摘除術の術後 12 ヶ月目の尿禁制率は 69.2%–89.7%から、1 年時点の尿失禁割合を保守的に 10%と設定していることから、この成績を比較対照とすることは可能と考えます。
- ⑥ 解析対象集団は、最大の解析対象集団(FAS)とし、解析対象集団の定義を試験実施計画書（研究実施計画書）に追記します。欠測値の取り扱いは、LOCF 法に基づき補完することとします。すなわち、欠測が発生した時点までに既に尿失禁ありと判定されていれば尿失禁ありとして扱い、尿失禁なしと判定されていれば尿失禁なしとして扱います。

- ⑦ 主要評価項目のうち片方のみ達成し、もう片方は達成できなかった場合、この試験の成否判断は、「有効性は示されていない」と判断します。つまり、主要評価項目の達成は、2つの主要評価項目が両方とも達成された場合に達成されたと判断します。この意志決定方針を試験実施計画書(8. 統計学的事項)に明示しました。

3. 中間解析の設定が不適切である。試験実施計画書では、5年間追跡された症例が目標症例数390例の20%(78例)となった時点で初回の無効中止のための中間解析が行われるように規定されている。仮に初年度にこの78例が登録できたとして、初回の無効中止のための中間解析が実施されるのは5年後であり、予定登録期間は既に終了している。統計学の理論上は、このような設定は誤りとは言えない。しかしながら、重篤な疾患を対象とした臨床試験において無効中止のための中間解析を実施する理由として、倫理的観点からは、試験に参加される患者に対する倫理的配慮(既に有効性が証明できないことが確実である新規治療への登録を可能な限り早く回避するとの意図)、試験外の患者に対する倫理的配慮(有効な治療法は早期に臨床導入できるようにとの意図)の2つの視点があることに鑑み、前者が無視されているという意味で問題である。タイミング並びに無効と判断する閾値75%の設定を再考する必要がある(言い替えると、このまま継続しても主たる解析時に統計学的に優位に有効性が証明できないほど再発例が試験途中に観察されていても、現行の規定では390例が登録され続けてしまう設定になっていることが臨床上問題であろうということ)。

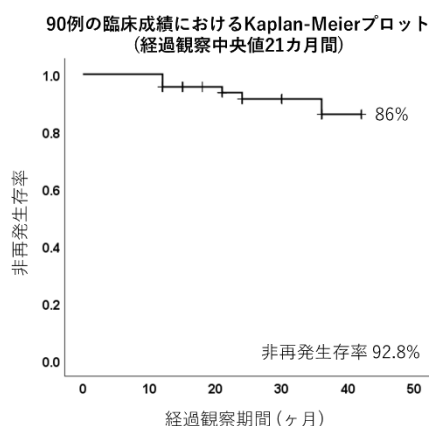
【回答】

無効と判断するためにも一定の情報量必要なこと、対象集団を踏まえると再発症例の割合は高くなく、長期間追跡して初めてイベントが観測されることが期待されます。一般に、登録期間に比べて追跡期間の長い、術後補助療法の臨床試験では中間解析を登録期間内に行ってもあまり意味がなく、登録期間の終了時に行い、その後の追跡期間中に実施されるということはあると考えられますが、倫理的に問題視されている報告があればお示しいただきたいと思います。また、今回患者に適用されるフォーカルセラピーは、侵襲性が少なく、緊密なフォローアップが行われることから、急速な進行による標準治療の機会を失う可能性は極めて低いため、登録を途中中止できないことが倫理的に重大な問題とは考えにくいと思います。また、無効中止基準は、有効中止基準とは異なり、このまま試験を継続しても明確な結論が得られる見込みがどの程度あるかに基づいて行うものであり、いずれかの治療が明らかに優っている、または劣っていることが判明した場合の判断を行うための有効中止基準とは、倫理的な観点から想定されている設置の意義が異なるものと認識しています。従って、現在の中間解析の設定が不適切とまでは言えないのではないのではないかと考えます。さらに、5年追跡例が全体の20%という比較的情報量が少ない時点も設定していることも勘案すると、臨床上、タイミングと閾値の設定が不適切と判断することも、必ずしもできないと考えます。

4. 先行して実施された本試験の適格基準を満たす集団と同一の(ないしはほぼ同様の)集団における、本試験のイベント定義と同一定義の5年無再発生存割合及び無再発生存期間のKaplan-Meierプロットを提示されたい。

【回答】

ご指摘のKaplan-Meierプロットについて、私たちの実施したHIFUをもちいた前立腺癌局所療法90例の臨床成績が、国際英文雑誌に報告されています(Shoji S et al., International Journal of Clinical Oncology; 25: 1844-53, 2020)。このデータにもとづいたKaplan-Meierプロットを以下に提示させていただきます。



5. 現時点で治験を実施することが出来ない理由について整理し、本臨床試験が治験実施のために必要であることの理由を明らかにされたい。また、PMDA から指摘されている「Focal Therapy に関しては明確な評価規準はないため、先進医療を進めながら評価規準を考え、学会の意見も考慮しながら評価方法を決めていくべきである」との内容に答えるための情報が本試験で得られるのか、今後どのように検討していく予定であるのかについても説明されたい。

【回答】

治験を実施するにどのような患者を対象とするか考察する必要があり、まずは本先進医療で適格基準の範囲を広くとり、治療した患者の各検査の結果(PSA やグリソンスコア等)から適格基準を絞る必要があるため、治験に先立って先進医療が必要であると考えています。

日本泌尿器科学会では、Focal therapy ガイドラインワーキンググループが発足し、現在、評価方法などについて検討しています。申請医療機関の研究責任者は、当該ワーキンググループの副委員長となっており、本研究で得られた情報が学会にフィードバックされる体制は整っています。

6. Modality が異なるためやむを得ないことは理解出来るが、本試験で Phoenix ASTRO 基準(血清 PSA nadir 値よりも 2.0ng/mL 以上上昇)で生化学的再発をイベントとして含む 5 年無再発生存割合が、本試験の比較対照とされている「ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の 5 年生化学的無再発生存率(血清 PSA 値が 0.2ng/mL 以上への上昇)は、74-87%」と比較可能であると考え得る理由について説明されたい。

なお、申請医療機関で実施された先行臨床試験の論文(日泌尿会誌 109(4):194-203,2018)において「今後、Focal Therapy の有用性について、限局性前立腺癌に対する他治療と無作為化比較対照試験を行うことが望ましいが、Focal Therapy が根治的治療とコンセプトが大きく異なること(略)からその実施は困難な状況である。今後、Focal Therapy の概念の周知と、実施に際する環境の改善により、他治療と無作為化比較対照試験が実施されるようになることが期待される」と考察されている。仮に、ロボット支援下根治的前立腺摘除術とのランダム化比較試験を実施するとしたら何を主要評価項目として評価すべきと考えているのか、申請医療機関の見解を提示されたい。

【回答】

前立腺全摘除術では、PSA を分泌する臓器が全て摘出されるため、血清 PSA 値は0になることが想定されています。このため、前立腺全摘除術後には、血清 PSA 値のわずかな上昇も再発とされ、0.2ng/mL 以上の上昇は再発として定義されています。一方、前立腺癌局所療法後は、正常部位が残存しているため、会陰部圧迫(自転車やバイクのサドルによる物理的な刺激など)や、炎症により、血清 PSA 値は容易に上下します。さらに、残存組織に存在する前立腺肥大症組織が徐々に拡大することにより、血清 PSA 値は徐々に上昇する傾向を示す場合が臨床的に経験されています。こうした状況を踏まえ、前立腺癌局所療法後の再発評価方法として、Phoenix ASTRO 基準が、国際的に使用されているのが現状です(Shoji S, et al. International Journal of Clinical Oncology; 25: 509-20, 2020)。

以上のことは、逆に基準値を揃えることを仮に考えた場合、前立腺全摘除術において 2.0ng/mL 以上の上昇は再発として定義してしまうと偽陰性が多くなってしまい、前立腺癌局所療法において 0.2ng/mL 以上の上昇は再発として定義してしまうと偽陽性が多くなってしまふことを意味しています。従って、癌の発生を適切に捉えるためには、むしろ両治療法間で PSA 基準値の設定が異なっているほうが、偽陰性と偽陽性の観点から適切な評価方法であると考えます。

さらに、前立腺癌は、血清 PSA 値の上昇なくして転移することは極めて稀です。このため、本プロトコールでは、血清 PSA 値から再発とされた症例に対しては、さらに MRI を施行し、前立腺癌が疑われた前立腺内部の領域に対する生検、および前立腺全体から均等に 12 力所の生検(系統的生検)を実施し、再発を明らかにします。MRI で癌が疑われた領域に対する生検と系統的生検の併用により、前立腺内部に存在する臨床的に意義のある癌の 90%以上が診断可能と報告(Rud E, et al. BJU International; 114: E32-42, 2014) (Baco E, et al. European Urology; 67: 787-94, 2015)されていることから、生検による癌再発の評価の精度は高いと考えます。われわれの自験例(Shoji S et al., International Journal of Clinical Oncology; 25: 1844-53, 2020)では、前立腺癌局所療法後に全例で生検を行い、Phoenix ASTRO 基準での再発症例を比較したところ、生検による癌検出症例と Phoenix ASTRO 基準での再発と評価さ

れた症例の一致が認められました。以上から、前立腺癌局所療法後の再発評価方法として、Phoenix ASTRO 基準をもちいることは、現状において妥当性は高く、ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の5年生化学的無再発生存率と比較することは可能と考えます。

現在のところ、前立腺癌局所療法と他治療の医療制度上の位置づけがことなることから、経済的観点、および患者の意思を考慮しない臨床研究は困難であり、前立腺癌局所療法と他治療とのランダム化比較試験は、実施困難な状況です。このため、われわれは、本研究ではヒストリカルコントロールによる比較が最も適当と考えます。今後、保険収載され、実施される場合にも、5年生化学的無再発率と尿失禁が主要評価項目になることに変わりありません。

7. 「“尿失禁”の程度は、一日に使用する尿パッドの量で評価する」と記載されているが(試験実施計画書 p7)、この程度が主要評価項目の解析にどのように用いられるのか、明らかにされたい。

【回答】

尿失禁の評価方法については、本来はパッドを測定することで尿失禁量を明らかにすることが望ましいと思われませんが、実際には、自宅で患者さんにパッド交換時に毎回重量を測定いただくことは困難であるため、1日あたりの80cc吸水量の尿パッドの使用枚数(予防ではなく、尿失禁に対する対応として)を毎日記録していただき、外来日数間での平均値を算出し、1日あたり1枚以上のパッドを使用した場合を尿失禁とします。主要評価項目である1年時点の尿失禁出現割合は、1年時点までに1回以上の尿失禁が出現した対象者の割合と定義します。この点について、追記させていただきます。

8. 主たる解析を実施する時期、結果の報告方法、結果の厚労省・先進医療技術審査部会等への報告方法について明記すること。また、先進医療の定期報告についての記載を(多施設共同臨床研究の体制を前提に)盛り込むこと。

【回答】

ご指摘いただきました定期報告についての記載を、試験実施計画書(研究実施計画書)の5.研究の方法に、“(9)厚生労働省地方厚生局および医政局研究開発振興課への定期報告”として、下記を追記しました。さらに、“25.定期報告等”の項を新たに作成し、追記しました。

定期報告については1年に1回、申請医療機関が協力医療機関分もとりまとめの上地方厚生(支)局に報告する。総括報告は全ての評価項目のデータ収集期間が終了後、原則として1年以内に申請医療機関の研究責任医師が臨床研究の結果等を取りまとめた総括報告書を作成し、認定臨床研究審査委員会で「承認」とされた後に厚生労働省医政局研究開発振興課に提出する。

9. 疾病等の情報収集及び報告(試験実施計画書 p15)について、先進医療として要求される報告についての規定がないため追記が必要である。なお、報告の基準として事象の予測性については、試験実施計画書 p6~7 の表に基づいて行われるものと解釈しているが(すなわち、この表に無いものは予測できない事象と解釈するが)それで良いか。

【回答】

ご指摘の内容について、下記2点を“疾病等の情報収集及び報告”に追記いたしました。

“また、厚生労働大臣への疾病等報告について、厚生労働省のホームページに掲載されているJRCT(臨床研究実施計画・研究概要公開システム)の疾病等報告より報告書を作成、提出する。”

“【先進医療における規定】

次に掲げる症例(①又は②に掲げる症例に該当の適否の判断に迷う場合を含む。)が発生したもののについては、それぞれ①又は②に掲げる期日までに医政局研究開発振興課に報告すること。協力医療機関で有害事象が発生した際には申請医療機関を経由し、医政局研究開発振興課に報告すること。

ただし、報告の対象となる症例について、臨床研究法第13条及び第14条に基づく報告を行っている場合には、この規定による報告は不要とする。

① 死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より7日以内に届け出ること。

② 次に掲げる症例(①に掲げるものを除く。)であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より15日以内に届け出ること。

ア 重篤な有害事象等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(ただし、重篤な有害事象等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、重篤な有害事象等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、重篤な有害事象等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。)

イ 日常生活に支障をきたす程度の永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る症例(先天異常を来すもの及び機器の不具合を含む。)

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例:集中治療を要する症例等)

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合にあっても、報告すること。”

また、報告の基準としての予測性については、すでに試験実施計画書(研究実施計画書)に記載しており、それ以外のものは、予測できない事象と解釈していただいて結構です。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 11月 26日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究実施計画書 P2 「各協力医療機関において、“効果・安全性評価委員”、“モニタリング担当者”、および“監査委員”をそれぞれ3名ずつ選出する。」について

効果・安全性評価委員会、モニタリング担当委員会、監査委員会において、協力医療機関ごとに3名ずつ選出するという事は、一つの中央会議体の委員を増員していくという趣旨か、委員会を協力医療機関ごとに立てるとする趣旨のいずれか。

前者では成立し得ないことはないが、評価対象者が途中から増えて多数となり、まとまりがつかなくなる、あるいは途中から異なる委員が加わって判断が変化する可能性がある。後者では一つの事象に対する各施設の委員会毎の判断が異なる場合、研究としての妥当性が取れなくなる。いずれにしても望ましくないと考えるが、如何か。

【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。

効果・安全性評価委員会、および監査委員会は、研究実施計画書に記載の各3名の委員により構成され、すべての研究実施機関の効果・安全性評価および監査を担当します。また、モニタリングは、意思疎通や判断に影響を及ぼす業務ではないため、各研究医療機関において選定されることといたします。この点について、研究実施計画書を改訂させていただきます。

2. 割り付け情報や有害事象報告等をメールでやりとりすることについて

個人情報等を一般のメールでやりとりする可能性について、その情報遺漏の可能性を効果的に防止するための取り決めは記載されていないように見えるが、どのような取り決めがなされているか。

【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。

研究実施計画書の“5. 研究の方法, (1)症例の適格性の確認と登録”において、以下を追記いたしました。

申請医療機関の症例登録にあたって、PDF化された“適格性確認票”は、パスワード付きのデータとして、申請医療機関の研究責任医師にメールにて送付する。また、症例の登録後は、協力医療機関および申請医療機関との間の症例情報のやりとりは、連結匿名化されたパスワード付きの電子データをもちいて行う。なお、登録番号と症例の個人情報の対応表は、該当症例の登録を行った協力医療機関と申請医療機関において、施錠可能な場所で管理する。

3. 研究実施計画書 P6 「本治療の実施後は、内分泌療法などの前立腺癌に対する治療は行わずに経過観察」することについて

このことが不利益とならない根拠が、少なくとも同意説明文書には記載されていない。また、研究計画書ではどこにこの根拠が明確に記載されているか。

【回答】

ご指摘の根拠について、以下を同意説明文書に記載いたしました。

なお、本治療の実施後は、内分泌療法などの前立腺癌に対する治療は行わずに経過観察をします。転移のない前立腺癌治療において、治療後の内分泌療法の実施は標準的な治療ではありません。

局所療法では、血清 PSA 値の上昇が再発評価とされます。治療後に内分泌療法などの他の前立腺癌に対する治療を行い、血清 PSA 値が低下すると、局所療法自体の治療効果判定は不可能となります。一方、経過観察のスケジュールの中で、血清 PSA 値の測定は継続的に行われるため、局所療法後の前立腺癌の再発、追加治療の必要性、および追加治療のタイミングの評価ができ、不利益となることはありません。

ご指摘の根拠について、以下を研究計画書に記載いたしました。

転移のない前立腺癌治療において、治療後の内分泌療法の実施は標準的な治療ではない。

局所療法では、血清 PSA 値の上昇が再発評価とされます。治療後に内分泌療法などの他の前立腺癌に対する治療を行い、血清 PSA 値が低下すると、局所療法自体の治療効果判定は不可能となる。一方、経過観察のスケジュールの中で、血清 PSA 値の測定は継続的に行われるため、局所療法後の前立腺癌の再発、追加治療の必要性、および追加治療のタイミングの評価ができ、不利益となることはない。

4. 研究実施計画書 P6-7 「(3) HIFU を用いた局所療法の有効性の評価」および「(4) HIFU を用いた局所療法の安全性の評価」について

これらはいずれも副次評価項目に対する検査についての記載となっており、主要評価項目に関する記載はないがそれで宜しいか。

【回答】

主要評価項目である5年無再発生存割合については、「(3) HIFUを用いた局所療法の有効性の評価」のb. 治療後血清PSA値の推移の観察およびc. 生化学的再発時の前立腺生検において記載しております。一方、もう1つの主要評価項目である尿失禁の出現割合については、ご指摘のとおり記載されておきませんので、1日あたりの80cc吸水量の尿パッドの使用枚数(予防ではなく、尿失禁に対する対応として)を患者が毎日記録することについて、「(4) HIFUを用いた局所療法の安全性の評価」の「a. 排尿機能」に追記させていただきます。

5. 研究実施計画書 P10 「(8) 研究データの解析: 申請医療機関の研究責任医師に集積された申請医療機関および協力医療機関のデータは、申請医療機関の研究責任医師によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、excelファイルに入力される。」について

この状況では研究責任医師が生データを最終的にデータ表に構成すると認識されるので、研究データの独立性が担保されないように見受けられるが、如何か。

【回答】

「(8) 研究データの解析: 申請医療機関の研究責任医師に集積された申請医療機関および協力医療機関のデータは、申請医療機関の研究責任医師によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、excelファイルに入力される。」について、以下のように改訂いたしました。

申請医療機関の個人情報管理責任者に集積された申請医療機関および協力医療機関のデータは、申請医療機関の個人情報管理責任者、および個人情報管理補助者によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、excelファイルに入力される。

6. 研究実施計画書 P15 「11. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益」について

この欄には、治療成績上のリスクベネフィットの他にも、治療検査メニュー上での負担、経済的負担、得られる情報に対する心理的負担等、多面的なリスクベネフィットが反映されるのが通常かと思われるが、如何か。

【回答】

ご指摘の通りと思います。「11. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益」に、以下を追記させていただきます。

この研究に協力していただける場合、予想される利益は、少ない合併症で前立腺癌治療ができる可能性がある点である。これまでに報告された高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法の治療成績として、治療後に施行された効果判定のための前立腺生検における癌陰性率は

80.8-92%と報告されている。また、尿失禁は0-20%、勃起障害は23-30%と報告されており、これは、手術などの他治療で一般的に認められる合併症発現率よりも著しく低いものになっている。その他、すでに知られている合併症として、尿路感染症、尿道直腸瘻、尿道狭窄・尿閉、血尿、性器浮腫、陰部痛、肛門痛、痔出血が挙げられる。なお、尿道直腸瘻は、高密度焦点式超音波療法を用いた局所療法後の合併症としては稀な合併症(国内では報告なし)であるが、人工肛門の造設が必要となる可能性がある。また、尿道直腸瘻の閉鎖が困難な場合は、人工肛門による排便が永続的に必要となる可能性がある。

また、研究参加により、外来通院による検査や、入院による生検が行われる場合があり、これらは本治療の評価に必要なものではあるが、本研究に参加しない場合には、行う必要がないものも含まれている。さらに、当該治療に関する新たな情報の中には、研究対象者に不安を生じさせる情報が報告される場合もあり、心理的なストレスを与えてしまう可能性が想定される。

経済面での負担として、治療費用が自費(約117万円)になるため、経済的な負担が大きいことも不利益と考えられる。

7. 研究実施計画書 P15 「15. 研究に関する情報公開の方法:本研究で得られた研究成果の発表に際しては、被験者の秘密(プライバシー)を保全する。」について

手法や程度を交えて現状より詳細に記載されるべきところであるが、如何か。

【回答】

ご指摘の通りと思います。「15. 研究に関する情報公開の方法」に、以下を追記させていただきます。

本研究において、得られた検体や診療情報などのこの臨床研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、個人情報外部に漏洩することを防止する。学会および医学雑誌などにおける公表の際にも、個人情報外部に漏れることがないように取り扱う。

この臨床研究のデータを別の目的の研究に二次的に利用する可能性がある。別の目的において二次利用する場合には、新たに研究計画書を作成し、別途臨床研究審査委員会の承認を受けて実施する。その場合も臨床研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、個人情報外部に漏洩することを防止する。

8. 研究実施計画書 P16 「17. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容」について

本研究は先進医療として行われることを前提とした申請と理解されるのでこの記述の必要性はないように思うが、如何か。また、仮に先進医療として認められない場合は、前後に払う医療費だけでなく全てのパートが原則保険外(主に自費)負担となると理解されるが、如何か。

【回答】

ご指摘の通りと思います。「17. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容」について、削除させていただきます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 12月 3日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 登録期間中に早期無効中止を判断するための(登録継続の可否を判断するための)中間解析を設定すること。

【回答】

ご指摘をいただき、有難うございます。ご指示に従い、以下のとおり、登録期間中に早期無効中止を判断するための(登録継続の可否を判断するための)中間解析を設定いたしました。

<変更前>

なお、5年間追跡した症例数が目標症例数310例の20%、40%、60%となった各時点(情報量時間 $t=0.2, 0.4, 0.6$)において、無効中止に使用する5年無再発生存割合の閾値は75%と設定し、無効中止のための中間解析を実施する。無効中止基準に用いる有意水準は、片側5%水準の下で計算されたO'Brien & Fleming型の α 消費関数に基づき計算する。主解析と同様にKaplan-Meier法に基づき、点推定値とGreenwoodの公式及び二重対数変換に基づく両側 $100[1-2\alpha(t)]\%$ 信頼区間を算出し、統計的に有意に閾値75%を下回った場合に無効中止と判断する。 $\alpha(t)$ は、ある情報量時間 t において実際に行われる各中間解析に対し、O'Brien & Fleming型の α 消費関数に基づき計算された棄却限界値を $c(t)$ とし、 $\alpha(t) = 1 - \Phi[c(t)]$ 、 $\Phi[\cdot]$ は標準正規分布の分布関数で定義する。

<変更後>

なお、登録した症例数が目標症例数の50%、75%となった各時点(5年間追跡した症例数が存在する場合には、5年間追跡した症例数が目標症例数310例に占める割合に基づき情報量時間を計算する。5年間追跡した症例数が存在しない場合、目標症例数310例を5年間追跡した際に観察されると期待されるイベント数である78イベント<310例の25%>に占める、当該時点で観察されたイベント数の割合に基づき情報量時間を計算する)、及び5年間追跡した症例数が目標症例数

310 例の 20%, 40%, 60% となった各時点（情報量時間 $t=0.2, 0.4, 0.6$ ）において、無効中止に使用する 5 年無再発生存割合の閾値は 75% と設定し、無効中止のための中間解析を実施する。無効中止基準に用いる有意水準は、片側 5% 水準の下で計算された O'Brien & Fleming 型の α 消費関数に基づき計算する。主解析と同様に Kaplan-Meier 法に基づき、点推定値と Greenwood の公式及び二重対数変換に基づく両側 $100[1-2\alpha(t)]\%$ 信頼区間を算出し、統計的に有意に閾値 75% を下回った場合に無効中止と判断する。 $\alpha(t)$ は、ある情報量時間 t において実際に行われる各中間解析に対し、O'Brien & Fleming 型の α 消費関数に基づき計算された棄却限界値を $c(t)$ とし、 $\alpha(t) = 1 - \Phi[c(t)]$ 、 $\Phi[\cdot]$ は標準正規分布の分布関数で定義する。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年12月4日

所属・氏名： 東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. (回答4-1に関して)打ち切りの影響を無視した概算で良いので、5年無再発生存割合に関して、
- ①統計学的に有意な差が得られなくなるイベント数
 - ②点推定値が非劣性マージンよりも低い値になるイベント数
 - ③片側5%水準で統計学的に有意に非劣性マージンよりも劣るという結果が得られるイベント数を提示すること。

その上で、現在提示されている登録期間中の無効中止基準は、解析時点での登録患者集団において5年経過の有無にかかわらず、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続する意思決定ルールが臨床的に妥当だと判断した理由を提示されたい(イベントが起きないと予想されるからと言うのは理由にならないので予め指摘しておく)。

なお、提示される理由にもよるがこれまでに提示されている情報からは、経過観察期間の如何によらず5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が①あるいは②に該当した時点で、登録を一時中断しそれ以降の新規患者の登録中止の可否を検討する・登録中止をするとともに試験中止の可否を検討する、更にその結果を先進医療技術審査部会に報告する等といった意思決定ルールとすべきと考える。

【回答】

ご指摘について、以下回答させていただきます。

- ① 5年無再発生存割合の両側90%信頼区間(二項割合の正規近似)の下側が0.75を下回るのは、310例中66イベント以上の再発が生じた場合(5年無再発生存割合の点推定値が78.7%以下となることが判明した場合)となる。よって、イベント数は66とします。
- ② 5年無再発生存割合の点推定値(二項割合)が0.75を下回るのは、310例中78イベント以上の再発が生じた場合となる。よって、イベント数は78とします。

- ③ 5年無再発生存割合の両側90%信頼区間(二項割合の正規近似)の上側が0.75を下回るのは、310例中91イベント以上の再発が生じた場合(5年無再発生存割合の点推定値が70.6%以下となる)ことが判明した場合)となる。よって、イベント数は91とします。

回答4で設定した意思決定ルールが、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続するシナリオを包含し得ることは、二項割合に基づく概算を行っていなかったこと、及び③よりも多くのイベントが登録期間内に生じるほどのイベント発生率(※参照)が高い状況は想定していなかったことから、事前に検討できていない。従って、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続する意思決定ルールが臨床的に妥当だとは判断していない。よって、その理由は提示できない。仮に事前に検討していた場合にも、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続する意思決定ルールが臨床的に妥当だとは考えられない。

一方、提示された③の無益性基準と回答4の無益性基準は、いずれも極端にリスクが高い状況という意味では共通点もあると考えられ、回答4で設定した意思決定ルールが、③よりも多くのイベントが起きたとしても新たな患者さんの登録を継続するシナリオを許容しないケースもあり得るものとする。ただし、登録が3年で終了した場合等、KM曲線が5年時点に達していない場合は、5年無再発生存割合はワイブル分布の下でパラメトリックに推定する必要がある。

※ ③よりも多くのイベントがおきた場合に無益性中止の判断を行うことは、最終解析で片側約5%で統計学的に有意に非劣性マージンよりも劣る条件付き検出力が(ハザードで考えなくとも少なくとも)約100%になるという、無益性中止基準と理解可能と考える。これに対し、仮に登録1年時点、2年時点、3年時点の各々で③の91イベントが発生した場合、イベント発生ハザードには各々およそ $91 \div (310 \div 3 \times 0.5 \text{年}) \doteq 1.76$ イベント/人年、 $91 \div (310 \div 3 \times 2 \times 0.5 \text{年}) \doteq 0.88$ イベント/人年、 $91 \div (310 \times 0.5 \text{年}) \doteq 0.59$ イベント/人年となる。これは、310例を5年間追跡した際に25%の累積イベント発生率となる場合のハザード(保守的にこの場合は登録期間の人年は無視する) $310 \times 0.25 \div (310 \times 5) = 0.05$ に対し、各々ハザード比が約35倍、18倍、12倍のリスクを想定することになる。③の無益性基準と回答4で設定した無益性基準は、指標が異なるため対応しないケースも存在するが、極端にリスクが大きいケースを想定しているという点で、全く互いに排反な基準ではないと考える。

「経過観察期間の如何によらず5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が①あるいは②に該当した時点で、登録を一時中断しそれ以降の新規患者の登録中止の要否を検討する・登録中止をす

るとともに試験中止の要否を検討する、更にその結果を先進医療技術審査部会に報告する等と言った意思決定ルールとすべきと考える。」の指摘については、③ではなくなぜ①あるいは②なのか理由が述べられていないが、③や回答4の統計的な無益性基準に該当しない場合でも登録期間内に①や②に該当する状況は、想定したイベント発生率を大きく上回る状況であることには変わりないため、指摘のとおり意思決定ルールを追加することとする。ただし、そのようなデータが得られた時点で、回答4に示した基準だけでなく、観察されたイベント発生ハザードが継続した場合に観察されるであろう5年無再発生存率、条件付き検出力等の統計的な指標も併せて評価する旨を追記させていただきます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年12月9日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系泌尿器科学 小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. 本先進医療は多施設で行われる事が想定されていますが、実際に今後参画予定の協力医療機関を示して下さい。また、本先進医療を適切に行う体制が整わない医療機関が参画されることがないように、先進医療実施届出書様式第9号の医療機関の要件に追記・修正下さい。</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

【回答】

ご指摘の点につきまして、以下回答申し上げます。

先進医療実施届出書様式第9号の医療機関の要件に、当該診療科の経験年数において、責任医師は、臨床試験あるいは治験の経験を5年間以上有することを追記し、病床数を200床以上と改訂させていただきました。

さらに、他の医療機関との連携体制は、“不要”とさせていただきます。

以上

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B110)

評価委員 主担当： 真田
副担当： 掛江 副担当： 柴田 技術専門委員： ー

先進医療の名称	高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法
申請医療機関の名称	東海大学医学部付属病院
医療技術の概要	<p>前立腺癌の約90%を占める限局性前立腺癌の治療は、低リスク群の一部に対する監視療法（無治療経過観察）と、その他に対する根治的治療（外科的切除及び放射線治療による全体照射）が一般的で、近年は、ロボット支援下根治的前立腺摘除術の有用性が示されている。一方で、根治的治療では、排尿機能や性機能障害の発生が問題となる。</p> <p>前立腺癌に対する Focal therapy は、「患者の予後に影響する癌を治療する一方、可能な限り正常組織を温存することにより、排尿および性機能を可能な限り温存する治療法」と定義されており、高密度焦点式超音波療法 (high-intensity focused ultrasound、HIFU) を用いて開始された。低リスク群の患者を中心に臨床研究として実施されてきたが、MRI 画像や生検技術の向上に伴い、根治的治療の対象である中リスク及び高リスク群に対しても治療選択肢となる可能性が示唆されている。</p> <p>本研究では、臨床的に意義のある癌の局在診断が行われた限局性(転移の認められない)前立腺癌の患者を対象として、HIFU の有用性を検討する。</p> <p>○主要評価項目：5年無再発生存割合、尿失禁の出現割合 ○副次評価項目：1) 治療研究後4週目に撮影した dynamic MRI による癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失の有無、2) 治療研究後24週目に撮影した MRI における癌を疑う所見の有無、3) 有害事象、4) 経過観察中の生検における癌検出部位が治療研究領域内である再発または死亡をイベントとした5年無治療研究領域内再発割合、5) 経過観察中の生検における癌検出部位が治療研究領域外である再発または死亡をイベントとした5年無治療研究領域外再発割合、6) 5年全生存割合。</p> <p>○予定試験期間：jRCT 公開日～2029年12月31日 (登録期間：～2024年6月30日、 観察期間：～2029年6月30日)</p> <p>○目標症例数：310例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。） 実施体制及び医療の有用性については、前回評価時から大きく変更はないため、「適」と判断した。		
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： 掛江

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。）		
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。） 柴田構成員より[3]としてご指摘がございました稀な合併症とされている「尿道直腸瘻」の説明について、説明文書において適切に加筆修正がなされることを実施の条件としたいと考えます。		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 柴田

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。）		
[1] 今回、再発イベント定義が変更されており、一方で従来のヒストリカルコント		

ルールに基づく閾値（非劣性マージンを込みにした値）は変わっておらず、本技術の成績を過剰評価の可能性がある。この新しい定義による影響を確認する必要がある。比較対照が手術であり患者側の状態が大きく異なるため、厳密に同一の評価方法で両者の成績を評価することが困難であることは理解するが、本技術施行後に再発が観察されても二度目の本技術施行後の再発まで無再発と扱うという方針を取るのであればそれによってどの程度本技術の評価を過剰評価することになり得るのかの検討が必要である（本技術の臨床的扱いが妥当か否かではなく、本研究の評価方法として妥当か否かについて、主要評価項目の設定根拠の妥当性が説明されるべきということ）。それとは別に初回の再発をイベントとしたデータ、二回施行する必要があった患者の割合、当該患者での合併症等の割合も提示する必要がある。

[2] 主要評価項目を二つ設定することに伴う多重性の問題をどう取り扱うのか、前回評価時の照会事項内では言及があったが改訂版の試験実施計画書に記載が無い。追記が必要。

[3] 今回改訂された情報に基づくと、尿道直腸瘻の発現頻度が国内では観察されていないとはいえ海外では 2.6%発生しており、本技術のリスク・ベネフィットバランスを議論する上で重要な事象であることも鑑みると、「稀な合併症」という説明・同意文書の記載方法は不適切で、具体的数値と共に提示されるべきと考える。

更に、本研究実施中に許容出来る範囲を超えて発生した場合に効果・安全性評価委員会で検討を行うこととなっているが、委員会に諮る基準は研究責任医師が「有害事象（又は副作用）又は不具合の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合」と判断した時であり、そもそもその発現率の上昇をどのように検知するのか手順が試験実施計画書に定められていない。

患者さんには「稀な合併症」と説明している一方、試験実施計画書では既知の情報として 2.6%との数字が載っていることから、仮に今回の試験で 2~3%程度の尿道直腸瘻が観察されても研究責任医師や効果・安全性評価委員会から問題視されないままに新規の患者さんの登録が進む可能性もある。

中央モニタリングの一環として定期的に有害事象等の発現状況を取りまとめ、参加医療機関等も含め共有するなどの手立てを検討し、客観的な試験運営が可能となるように検討して頂きたい。また、このような重要な事象については発生件数などによる登録継続可否の判断基準を設け、試験実施計画書に定めるべきである。

[4] 今回の改訂で、本技術を二回実施したケースが説明・同意文書の記載によると海外では 5 年間に 20%とされている。であるならば、複数回発生する術中検査記録他の情報をどのように扱うか、データ収集方法等が具体的に定められている必要がある。

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。）

【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	310 例	予定試験期間	jRCT 公開日～2029 年 12 月 31 日、(登録期間：～2024 年 6 月 30 日、観察期間：～2029 年 6 月 30 日)	
<p>実施条件：</p> <p>前回以降のプロトコール改変および事前再照会事項への対応を経て、前回申請された研究計画よりもかなり改善はされたが、一方で再発イベントを中心とする評価項目の設定根拠あるいは合併症の説明・把握等に関する懸念事項が指摘されており、よって柴田構成員ご指摘の[1]～[4]に対して適切に加筆および改訂されることの確認を条件に「適」と判断したい。</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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				

第109回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答1

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 12月 18日

2021年 10月 1日改訂

東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 現時点での中間解析における無効中止基準・解析のためのデータとりまとめの方法は先行研究情報に基づき許容しうるが、試験開始後に万が一再発イベントが想定よりも多く観察される傾向にある場合には、一年に一度のイベント数集計で十分であるか否か（無効中止の基準を満たした後も多くの患者登録がなされるような事態が生じない形の設定となっているか、等）、および対応策の検討を行う旨、試験実施計画書に追記すること。

【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。

無効中止基準の部分の記載に、以下のとおり下線部を追記しました。

なお、この下線部は照会事項3-1への対応により削除されております。

※ 無効中止についての補足

経過観察期間の如何によらず5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が①あるいは②に該当した時点で、登録を一時中断しそれ以降の新規患者の登録中止の要否を検討する、登録中止をするとともに試験中止の要否を検討する、更にその結果を先進医療技術審査部会に報告する。ただし、そのようなデータが得られた時点で、上述のO'Brien & Fleming型の α 消費関数に基づく無効中止基準に該当するか否か、経過観察期間の如何によらず5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が③に該当するか否か、観察されたイベント発生ハザードが継続した場合に観察されるであろう5年無再発生存率、条件付き検出力等の統計的な指標も併せて評価することとする。なお、試験開始後に万が一5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が想定よりも多く観察される傾向にある場合には、①あるいは②に該当した時点または無効中止基準を満たした時点を過ぎて多くの患者登録がなされるような事態が生じないよう、患者登録期間中のイベント数の適切な集計時期の設定や集計間隔の見直しを行う等、対応策の検討を行うものとする。

2. 試験治療の実施は、登録の確認後とする旨を明示すること。

【回答】

ご指摘に従い、試験実施計画書の“5. 研究の方法 (1) 症例の適格性の確認と登録”において、“本治療研究は、上記の症例登録後に開始する。”と明示しました。

3. 研究実施計画書「5. 研究の方法」の節の「予測しない有害事象」については、定義が明らかとなるように記すこと。

【回答】

ご指摘に従い、予測しない有害事象について、“(10) 研究データの共有”において、“予測しない有害事象とは、これまでに報告された既知の有害事象以外の有害事象を示す。(既知の有害事象は、前述の“5. (6). a. 有害事象および不具合”に明記した。)”を追記しました。

4. 研究実施計画書「5. 研究の方法」の節の「1年毎に(略)主要評価項目および副次的評価項目について、解析される。」については解析結果をどう取り扱うのか、別途定める中間解析との違いを明確にすること。事前に定めたタイミング・方針に沿わずに試験進捗中の結果を ad hoc に対外的に公表することは不適切であること、仮に適切な手続きをとって公表する場合であっても先進医療技術審査部会への報告が必要となることについて、念のために申し添える。

【回答】

主要評価項目および副次評価項目についての何らかの解析を1年ごとに行うことは計画されていないため、以下のように記載を修正いたします。

なお、この項目は照会事項3-1および3-3への対応により修正が行われております。

(8) 研究データの解析

申請医療機関の個人情報管理責任者に集積された申請医療機関および参加医療機関のデータは、申請医療機関の個人情報管理責任者、および個人情報管理補助者によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、excelファイルに入力される。入力されたデータは、パスワード付きのファイルにてクラウドを利用して、統計担当共同研究者の上村鋼平に提供される。提供されたデータに基づき、8. 統計学的事項に示す無効中止のための中間解析及び適切な5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数のモニタリングを実施する必要があることから、イベント数の発生状況等に応じて適切なタイミングでデータを提供する。

5. 臨床研究保険に関して、各協力医療機関がカバーされる契約となっているのか否か、および、協力医療機関が追加された場合にどのような対応を取ることになるのかを明示すること。

【回答】

ご指摘の内容について、医療保険のコンサルティング会社に相談いたしました。その結果、補償内容は既に記載している内容のままで、参加医療機関については、以下の契約で臨床研究保険を作成することとなりましたのでご報告申し上げます。よって、この記載を試験実施計画書の“18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無およびその内容”に追記いたします。

当該臨床研究保険は、本研究で予定された全症例を対象にして作成される。すなわち、参加医療機関において実施された本治療研究によって生じた健康被害に対しても、当該臨床研究保険の補償の範疇である。

6. 研究実施計画書「7. 臨床研究実施期間と目標症例数」の記載について、非劣性マージンに相当する情報が記載されていないが、非劣性マージンを含めて 0.75 という数値を設定したということだと推察する。それで正しければその旨追記すること。

【回答】

以下の目標症例数の設定根拠と主要解析の部分の2か所において追記しました。

【設定根拠】文献⁶⁾より外科的切除の代表的治療であるロボット支援下根治的前立腺摘除術後の5年生化学的無再発生存率(血清PSA値が0.2ng/mL以上への上昇)は、74-87%であったこと、および表1より、本治療研究における5年無再発生存割合を0.82、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合を0.75と設定し、有意水準片側5%、検出力90%でヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために必要な症例数は311例と算出されたことから、目標症例数を310例と設定する。なお、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合0.75は、上記ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の5年生化学的無再発生存率74-87%に対し非劣性マージンを含む値として設定した。

〈主要評価項目〉

主要評価項目である5年無再発生存割合について、Kaplan-Meier法に基づき、点推定値とGreenwoodの公式及び二重対数変換に基づく両側90%信頼区間を算出し、ヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために設定した手術の5年無再発生存割合の閾値0.75(非劣性マージンを含めた値)と有意水準片側5%で比較する。

主要評価項目見直しのため、血清PSA値の経時的推移の評価は削除致しました。

以上

第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020 年 12 月 16 日

2021 年 10 月 1 日改訂

東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 患者相談等の窓口として、臨床研究実施施設の問合せ窓口のみならず、認定臨床研究審査委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の設置も必要であるが、説明文書にこの連絡先の記載がない。この点について窓口が適切に設置されていること、ならびに連絡先を記載すること。

【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。

ご指摘の点について、同意説明文書の“15. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先”を“22. 苦情およびお問い合わせ先”と改訂し、下記下線部を追記・削除するとともに、特定臨床研究の審査にかかる事項について“23. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項”を追加いたしました。

【本研究内容および症状等に関わる苦情および問い合わせ先】：

1) 臨床研究責任医師；

氏名；小路 直 （職名；准教授）連絡先；0463-93-1121

2) 東海大学医学部付属病院 がん相談支援センター

連絡先；0463-93-3805

23. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項

この臨床研究は厚生労働省の認定を受けた東海大学医学部付属病院臨床研究審査委員会において審査を受けています。東海大学医学部付属病院臨床研究審査委員会は学内の医学・医療の専門家、法律に関する専門家、一般の立場の人で構成されています。また、専門的な内容については、当該分野の技術専門員の評価を参考にし、当該臨床研究が下記 1.~8.を基に倫理的、社会的に妥当であるかどうかを審査しています。

1. 社会的および学術的意義を有する臨床研究を実施すること
2. 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること
3. 臨床研究により得られる利益および臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること
4. 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること
5. 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること
6. 社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講ずること
7. 臨床研究に利用する個人情報 を適正に管理すること
8. 臨床研究の質および透明性を確保すること

<名称> 東海大学医学部附属病院臨床研究審査委員会

<所在地> 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

<連絡先> 治験・臨床研究センター 治験・臨床研究企画室
0463-93-1121(内線3728)

<URL> <https://irb-med-tokai.com/tokutei/>

2. 説明文書について、以下の指摘事項に沿って記載を追加すること。

- ・臨床研究法 施行規則 第 46 条に定める（特定臨床研究の対象者等に対する説明及び同意事項）の第 1 号の厚生労働大臣に実施計画を提出している旨の記載がない。
- ・同上、第 2 号の「実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）」の他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名の記載がない。
- ・同上、第 8 号の「情報公開の方法」の記載が不十分ではないか。（jRCT 等への事前登録等についての記載がない。）
- ・同上、第 9 号の「研究計画書、その他資料の入手又は閲覧ができる旨及びその入手又は閲覧の方法」の記載がない。
- ・同上、第 11 号の「試料等の保管及び廃棄の方法」について、特に保管される試料等の種類、保管場所、保管方法等の記載がない。（多施設共同研究の場合については全く記載がない。）
- ・同上、第 13 号の「苦情」の対応に対する体制の記載がなく、苦情対応をされるのかも不明である。
- ・同上、第 17 号に定める認定臨床研究審査委員会に関する事項（当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先）の記載がない。

【回答】

ご指摘の点について、下記対応させていただきました。

- ・ 第 1 号に関して、以下を同意説明文書に追記いたしました。

1. 臨床研究とは

特定臨床研究として実施の承認が得られ、厚生労働大臣に実施計画を提出しています。特定臨床研究とは、製薬企業から資金の提供を受けて行われる臨床研究、あるいは国内で“未承認”あるいは“適応外”の、医薬品等(医薬品、医療機器、再生医療等製品)を用いて行われる臨床研究を指します。本研究は、前立腺癌に対する未承認の医療機器を使用することから、特定臨床研究として位置づけられました。

- ・ 第 2 号に関して、以下を同意説明文書に追記いたしました。

5. この研究を実施する医療機関とその責任医師

この臨床研究は、前述のように複数の施設で治療が行われる“多施設共同研究”です。この多施設共同研究の研究代表医師は、小路 直(東海大学医学部附属病院・准教授)です。現在の実施医療機関は、東海大学医学部附属病院(研究責任医師: 小路 直, 准教授)です。今後参加する医療機関の名称、および当該実施医療機関の研究責任医師の氏名および職名については、この同意説明文書に随時更新追記します。

また、この項目は照会事項 5-1 においてさらに修正が加えられております。

- ・ 第 8 号に関して、照会事項 2-15 にて対応しております。

- ・ 第 9 号に関して、以下を同意説明文書に追記いたしました。

17. 研究計画書、その他資料の入手又は閲覧ができる旨およびその入手又は閲覧の方法

この臨床研究の実施に係る研究計画書および研究の方法についての資料は、あなたが希望された場合、閲覧することができます。ただし、資料の一部のみの提示となる場合があることをあらかじめご了承ください。

また、この項目は照会事項 5-2 においてさらに修正が加えられております。

- ・ 第 11 号に関して、照会事項 2-15 および 2-16 にて対応しております。

- ・ 第 13 号及び 17 号に関して、照会事項 2-1 にて対応しております。

3. 説明文書において全体を通して「研究協力」という言葉を使っているが、本件は「研究参加」という言葉の方が馴染むように考える。臨床研究法でも「参加」を採用している。敢えて「協力」としているのであれば、その合理的理由を示されたい。

【回答】

ご指摘のように、研究参加に改訂させていただきます。医療機関については説明文書における記載を研究実施施設と統一させていただきます。

4. 説明文書の3ページ目「1. 臨床研究とは」の項で「先進医療」の説明が出てくるが、本件が先進医療であるという記載がそれ以前にないので唐突である。例えば「また、この臨床研究は先進医療として行われますが、先進医療とは…」と加筆するなど、先進医療で行う臨床研究であることの説明を加筆すべきと考える。

【回答】

ご指摘のように、以下のように改訂させていただきました。

また、この特定臨床研究は先進医療として行われますが、先進医療とは、「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」を意味します。「先進医療に係る費用」は、患者さんが全額自己負担することになり、「先進医療に係る費用」以外の、通常の治療と共通する部分（診察・検査・投薬・入院料等）の費用は、一般の保険診療と同様に扱われます。

5. 説明文書3ページ目下段「FDA」は「Food and Drug Administration」であること、もしくは「米国食品医薬品局」と呼ばれていることくらいは記載された方が親切ではないか。

【回答】

ご指摘に従い、下記のように改訂いたしました。

“2016年に日本の厚生労働省に相当するFDA（U.S. Food & Drug Administration、米国食品医薬品局）”

6. 説明文書3ページ目下から1行目「当院でも1,400例以上の経験を」とあるが、他の施設の説明文書ではどのように記載されるご予定なのか。

【回答】

ご指摘に従い、下記のように改訂いたしました。

“本研究実施機関の一つである東海大学医学部付属病院では1,400症例以上の経験を有します。”

7. 説明文書5ページ目「②治療の方法」の説明について、介入の時間はどのくらいになるのか。また、当該介入は「治療」と呼ぶのか、「手術」と呼ぶのか、「照射」と呼ぶべきなのか。説明文書中で文言を統一していただく必要があるのではないかと考える。（ただし、「治療」とすると既に承認されている「治療」とであると誤解を招く恐れがあるので「治療研究」等と表記すべきと考える。）

また、5ページ目④の「術前検査」「治療後」は、先に指摘した通り、本件介入をどうという言葉で表現するかを検討の上、統一して頂くべきかと考える。

【回答】

ご指摘について、以下回答申し上げます。

- ・介入の時間について、“②治療研究の方法”に、“本治療研究に要する時間として、研究実施施設の一つである東海大学医学部附属病院で実施した 90 例の報告(英文雑誌 International Journal of Clinical Oncology 25 巻, p.1844-53 に掲載)では、治療研究時間の中央値は 39.5 分間と報告されています。”を追記しました。
- ・ご指摘に従い、“治療研究”で統一させていただきます。
- ・「術前検査」「治療後」について、“治療研究前検査”および“治療研究後”と変更、統一させていただきます。

8. 説明文書 5 ページ目④第二段落、「有効性評価及び安全性評価において実施する全検査」にはもう少し説明があるべきかと考える。例えば、「…全検査（以下 5～7 頁の説明ならびに検査スケジュールを参照ください。なお、dynamic MRI、前立腺生検は除きます。）」

また、この段落での説明の記載順と検査スケジュールの表の記載順が異なるため、スケジュール表を見ながら理解しようとする、とても分かりにくい。検査スケジュールの表の記載順を統一する等、分かりやすく修正をお願いしたい。

【回答】

「術前検査として、有効性評価および安全性評価において実施する全検査（dynamic MRI、前立腺生検除く）、病歴・使用中の薬剤の確認、骨スキャン（オプション）、直腸診および血液検査（凝固能）を実施します。」

上記記載に以下の下線を追記しました（血算および生化学の追記は記載整備による追記となります）。

「治療研究前検査として、有効性評価および安全性評価において実施する全検査（以下 5～7 頁の説明ならびに検査スケジュールを参照ください。なお、dynamic MRI、前立腺生検は除きます。）、病歴・使用中の薬剤の確認、骨スキャン（オプション）、直腸診および血液検査（血算、生化学、凝固能）を実施します。」

本修正後、検査スケジュールの修正のため、検査項目およびスケジュールの記載が下記の通り変更となりました。

「本同意取得後、既往歴、合併症、使用中の薬剤の確認と適格性の確認の為の検査（直腸診、PSA 検査および血液検査（血算（WBC、RBC、ヘモグロビン、血小板数）、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（Cr）、電解質（Na、K）、AST、ALT、C-reactive Protein（CRP）、PT、APTT、PT-INR）を行い、症例の適格性に問題がないことを確認します。

○：必須、△：参考評価としてデータを採取する。なお、参考評価項目のデータは、治療研究後の診療時にこれを収集する。＊評価期間は48週まで、以後研究終了時（治療研究5年後）までは有害事象、不具合、併用禁止薬（自発的報告）

□：診療（研究外）時に実施し、検査値異常値として記録する。

同意取得、登録時および治療研究前検査は治療研究前12週以内。治療研究後4週の許容範囲は±14日、治療研究後48週までの期間は、すべて±30日とする。

#1：生化学的再発時には MRI、生検を実施する。

#2：治療研究後24週目、および生化学的再発時に MRI 実施

#3：PSA 値が上昇したにもかかわらず、MRI および生検により前立腺内に癌が認められない場合は、CT や骨シンチによる全身精査を行う。

9. 説明文書5ページ目④の下段「生化学的再発」という言葉は、普段から患者さんに用いているタームなのか。そうでないならば、ただの「再発」と何が異なるのか、なぜただの「再発」という言葉ではなく「生化学的再発」という言葉を用いているのかについて、多少の説明が必要ではないか。

【回答】

ご指摘の通りと考え、下記のように患者さんが理解しやすい内容に改訂をさせていただきました。

d.前立腺生検

本治療研究では、血清 PSA 値が治療研究後最低値から 2.0ng/mL 上昇した際（生化学的再発）に、MRI を施行し、癌の可能性が疑われた場合（PI-RADS: Prostate Imaging and Reporting and Data System における category 4 以上の領域が認められた場合）、生検を実施します。

10. 説明文書6ページ目「a. 排尿機能」の3行目「QOL index」というのは、検査スケジュールの3の「国際前立腺症状スコア (IPSS) & (QOL)」の後半部分を指すのか。もう少し詳細にかつ正確に記載いただきたい。

【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。QOL index は、国際前立腺症状スコアの一部分を構成するものであるため、この文章における“QOL index”は削除させていただきました。同様に、研究スケジュールの表内の表記についても、同様に改訂いたしました。

11. 国際前立腺症状スコア（IPSS）、QOL index、過活動性膀胱症状質問票、国際勃起機能スコア、SF36、EPIC は、それぞれ何問くらいのスコア票もしくは調査票で、それぞれ回答に何分くらいの時間を要するものであるのかを記載すること。それらは、本臨床研究に参加することによって生じるご負担であるため、「予想される不利益」の項目に記載いただくべきと考える。

【回答】

ご指摘の点について、以下回答させていただきます。

アンケートの回答への所要時間について、「8.この研究への協力により予想される利益と不利益」に以下追記をいたしました。

“また、本臨床研究に参加したことによる評価のための追加検査のご負担や調査票等への回答のご負担等があります。調査票への回答の所要時間は、約 2 分間と考えられ、検査スケジュールに従って行われます。”

12. 説明文書 8 ページ目「不利益」については前述の回答負担に加え、臨床研究の評価用の追加検査の負担もあるかと思うので、例えば「また、本臨床研究に参加したことによる評価のための追加検査のご負担や調査票等への回答のご負担等があります。さらに、治療費用は自費…」と加筆いただいた方がよろしいのではないかと。

【回答】

ご指摘、ご指導を賜り、有難うございます。

前項の回答にも示しました通り、「8.この研究への協力により予想される利益と不利益」において、以下追記いたしました。

“また、本臨床研究に参加したことによる評価のための追加検査のご負担や調査票等への回答のご負担等があります。”

13. 説明文書 9 ページ目「同意の撤回」についての記載は、「臨床研究中であっても、あなたはいつでも協力をやめることができます。ただし…」の箇所に、これを同意の撤回と呼ぶこと、同意の撤回権は保障されていること、同意の撤回をする際は、「同意撤回書」に署名をして渡してほしいことの説明を加えるべきかと考える。

また、途中でやめることはできるが、その場合はそこまでの費用がかかる（もしくは費用は全額支払わなければならない）等の支払いについての説明も必要ではないか。実際に沿った記載を追記ください。

【回答】

ご指摘をいただき、有難うございます。

ご指摘に従い、“9. 臨床研究への協力の自由と協力のとりやめについて”において、以下を追記させていただきました。

“これを“同意の撤回”と呼びます。同意の撤回権は、あなたに保障されています。同意の撤回をする際は、「同意撤回書」に署名をして、担当医師に渡してください。”

“一方、そこまでの費用については全額お支払いいただく必要があります。***入院から術前までは約 6 万円、治療研究実施は約 107 万円、その後の外来診察時は約 4 万円の患者さんの負担額となります。**”

14. 説明文書 9 ページ目中段、臨床研究が中止される場合の費用負担はどのようになるのか。説明を加筆いただく必要があるのではないか。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。

ご指摘に従い、“11. 臨床研究が中止される理由”において、以下を追記させていただきました。

“また、**本研究にかかる費用については**中止時点までの費用は全額お支払いいただく必要があります。”

15. 説明文書 10 ページ目、12 の「あなたの人権・プライバシーの保護について」、「人権」の保護は、個人情報保護のみではないことはご承知だと思うが、本項目は個人情報保護についての説明をしている個所のため、小見出しに「人権」をうたわれるのは適当ではないと考える。

また、厳密には「プライバシー」と「個人情報」は異なるので、当該項目については「個人情報の保護」と修正されるべきかと考える。

さらに、後半では結果の公表、二次利用、廃棄についてもご説明されておられるが、できれば臨床研究法の施行規則第 46 条に合わせて、項目を分けて記載し、各事項についてももう少し詳しくご説明された方がよろしいのではないかと。

なお、施行規則第 46 条第 8 号に示されている「情報公開の方法」については、JRCT 等への登録により当該臨床研究が公表されていること、結果も JRCT 等を通じて公表されること、JRCT の URL 等掲載場所も記載すべきとされている。

【回答】

ご指摘に従い、当該項目を“13. 個人情報の保護について”へ変更させていただきました。

「結果の公表」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

18. 学会発表等の個人情報の取扱いについて

この臨床研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。その場合にも、あなたの名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この臨床研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。

「二次利用」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

19. 研究データの二次的利用について

この臨床研究のデータを別の目的の研究に二次的に利用する場合があります。その際は新たに研究計画書を作成し、別途臨床研究審査委員会の承認を受けて実施します。その場合もあなた個人を識別できるような情報が漏れることはありません。

「廃棄」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

20. 試料等の保管および廃棄の方法

本研究を実施する医療機関は、各施設で個人情報管理責任者を選定し、全情報の一括管理が行われます。本研究で得られた前立腺生検組織は、通常の病理検体と同様に、本研究に参加する各医療機関の病理部門で**研究終了後**5年間保存後に、廃棄します。一方、アンケート結果は、診療においても重要な情報となるため、本研究に参加する各医療機関の電子カルテ上に取り込まれ、通常のカルテ保存期間同様に保存されます。

項目 18、19 は照会事項 5-3 に対する対応のため、追記されております。

また、項目 20 は照会事項 5-7 に対する対応のため、修正されております。

「情報公開の方法」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

16. 情報公開の方法

本研究は、臨床研究に関する法律である“臨床研究法”の施行規則第 24 条に**基づき**、臨床研究実施計画・研究概要公開システム(Japan Registry of Clinical Trials, **略して“jRCT”**)への登録により、その内容が公表されています。さらに、結果も jRCT を通じて公表される予定です。(jRCT の URL ; <https://jrct.niph.go.jp/>)

また、試験実施計画書の“15. 研究に関する情報公開の方法”にも、同様の追記をいたしました。

16. 説明文書 10 ページ目下段、データや検体の保管方法については、多施設共同研究である本件では、どこでどのように保管するのか（保管場所、保管方法）について記載がないので、加筆が必要と考える。

【回答】

ご指摘につきましては、照会事項 15 の回答のとおり、“20. 試料等の保管および廃棄の方法”を新たな項目として新設し、データや検体の保管方法を追記しております。

17. 説明文書 12 ページ中段に記載されている利益相反管理についての説明は、できれば臨床研究法の施行規則第 46 条に合わせて、項目を分けて記載された方がよろしいかと考える。

【回答】

ご指摘に従い、「利益相反管理」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

21. 利益相反に関する状況

この研究については、患者さん負担分以外の経費は健康保険より賄われ、タカイ医科工業株式会社より、共同研究契約のもと、医療機器の有償貸与と研究資金の一部が提供されます。しかし、適切にモニタリングや監査を実施することでタカイ医科工業株式会社に有利に歪められることはありません。なお、本研究の研究代表医師等は、「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」に従って、東海大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の審査を受けて実施しています。

18. 同意書で「代筆」を認めているにもかかわらず、同意撤回書では「代筆者」の署名欄を設けていないのは何故か。同意書を代筆によって作成した被験者は、どのように同意を撤回することを想定しておられるのか

【回答】

ご指摘に従い、同意撤回書においても、「代筆者」の署名欄を設けました。

以上

第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2021 年 1 月 4 日

2021 年 10 月 1 日改訂

(所属・氏名) 東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直
東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 回答 1-1 に関する追加照会

「なお、試験開始後に万が一 5 年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が想定よりも多く観察される傾向にある場合には、…」

この判断を誰が行うのか、どのように行うのか、担当者の職種・職階を踏まえて実務レベルの作業を（観察研究としてではなく）前向きに適切なタイミングで状況を把握しつつ処理するエフォートの確保が可能であるのかを明示すること。

また、別途定められている一年に一度の施設間の情報共有に合わせた対応を取るのであれば、それを明示すること。

上記に回答する際、現在の症例報告書（CRF）様式、データ収集方法の観点からの実施可能性についても検討し、実際の時間の流れを念頭におき、規定として成立しうることを確認すること。具体的に一つ例を挙げると、PSA 値は「臨床検査記録 その 2」に記載されるようになっているが、術前～60 ヶ月までが一枚の様式に記載されることになっている。これをどのように処理して、上記「イベント定義に合致する数が想定よりも多く観察される傾向」であるかの判断に用いるのかを明確にするべき、との指摘である（他の項目も同様）。

また、「モニタリングの実施に関する手順書」、「監査の実施に関する手順書」、試験実施計画その規定を横並びで精査し、試験開始から時間軸を明確にした上でどのタイミングでどのアクションを行う予定であるのかを図示し、文書間で不整合がない記載となっていることを再度確認すること。

今回の回答と既存の文書規定との間の不整合・記載が不明瞭であることは、後向き研究として実施する場合には大きな問題とならないかもしれないが、前向きの研究として実施する場合、トラブルに繋がりをうめるものであるため、丁寧な精査が必要である。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。

研究責任医師が対応を取ることとするため、以下のように計画書を修正します。また、症例報告書（CRF）様式を EDC に変更いたしました。

5. 研究の方法

(10) 研究データの共有

CTCAE 5.0 における Grade 3 以上、あるいは予測しない有害事象が申請医療機関

で発生した際は、48 時間以内に全ての参加医療機関に対して、生じた事象内容と対応状況について、メールをもちいて周知する。また、参加医療機関で同様の有害事象が発生した際は、24 時間以内に研究代表医師に生じた事象内容と対応状況をメールにより報告し、研究代表医師は 24 時間以内に全ての参加医療機関の医師に対してメールにて周知を行う。また、重篤な有害事象に関して転帰や研究対象者の状態の著しい変化に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに研究代表医師に追加報告を行うこととする。

申請医療機関および参加医療機関のデータは、データ管理担当者によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、EDC より出力される。出力されたデータは、パスワード付きのファイルにて、クラウドを利用して統計担当共同研究者の上村鋼平に提供される。

8. 統計学的事項

※ 無効中止についての補足

経過観察期間の如何によらず 5 年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が①あるいは②に該当した時点で、登録を一時中断しそれ以降の新規研究対象者の登録中止の要否を検討する、登録中止をするとともに試験中止の要否を検討する、更にその結果を先進医療技術審査部会に報告する。ただし、そのようなデータが得られた時点で、上述の 0' Brien & Fleming 型の α 消費関数に基づく無効中止基準に該当するか否か、経過観察期間の如何によらず 5 年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が③に該当するか否か、観察されたイベント発生ハザードが継続した場合に観察されるであろう 5 年無再発生存率、条件付き検出力等の統計的な指標も併せて評価することとする。

「研究実施計画書」、「モニタリングの実施に関する手順書」、「監査の実施に関する手順書」を比較し、以下のとおり、文書間で不整合がない記載となっていることを確認いたしました。

文書		研究実施計画書		手順書	
		モニタリング	監査	モニタリング	監査
項目		21.1 モニタリング	21.2 監査	5. モニタリング	4.2. 先進医療に関する監査 (2) 監査の頻度
先進医療開始前		実施		実施	実施
登録期間	2021	先進医療実施中に実施する	監査手順書に従う	先進医療実施中に実施する	先進医療実施中に実施する
	2022				
	2023				
	2024				
フォローアップ	2025				
	2026				
	2027				
	2028				
	2029				
先進医療終了後		実施		実施	実施

2. 回答1-1に関する追加照会

前項の回答内容にもよるが、「なお、試験開始後に万が一5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が想定よりも多く観察される傾向」があるか否かを判断することを念頭に置くのであれば、監査・モニタリング、特に後者について、指名されている方が手順書に定められている責務を果たすための詳細なアクションを取り報告書をまとめるだけの時間的余裕があるとは考えがたい。繰り返しになるが、前向きの研究として実施することに伴う試験遂行上の時間的制約が厳しくなりうることについて、特に今回の回答においてより厳密な運用が必要な対応を行う旨の説明がなされているが、具体的な手順のフローや関係者の負担を明確化すると共に関係者間でその実施可能性を共有した上で本試験計画書が立案されているのか、再度確認し、回答すること。もしも実施可能性の面で問題が生じるとの判断に至った場合、項目毎の改定ではなく、症例報告書様式やその提出方法も含めた一連の規定全体の整合性を取りつつ改定すること。

【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。指名されていた監査、モニタリング担当者における、本作業を適切に実施するために、監査およびモニタリングはそれぞれ CR0 および ARO が実施するよう計画を変更した上で、さらに試験遂行上の時間的制約等を配慮し、EDC 導入を行うことによって中央モニタリングを取り入れる方針と致しました。

3. 回答1-4に関する追加照会

「イベント数の発生状況等に応じて適切なタイミングでデータを提供する。」について、誰がどのように判断するのかを具体的に記すこと。

【回答】

EDC 導入を行うこととし、“(10) 研究データの共有”の項目を下記の通り修正いたしました。なお、有害事象の発生時のアラート機能などを EDC を用いることで対応することを検討しております。

「参加医療機関で同様の有害事象が発生した際は、24 時間以内に研究代表医師に生じた事象内容と対応状況をメールにより報告し、研究代表医師は 24 時間以内に全ての参加医療機関の医師に対してメールにて周知を行う。また、重篤な有害事象に関して転帰や研究対象者の状況が著しい変化に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに研究代表医師に追加報告を行うこととする。」

4. モニタリング担当者、監査委員、効果・安全性評価委員をそれぞれ 3 名選出するとの規定が残っているが、現在のモニタリング・監査の規定に従うと、モニタリング・監査の結果を先進医療責任医師に報告することになるが、研究責任医師との関係が整理されていないままである（単施設の研究と多施設の研究の運営の違いが考慮されていない）。再度見直しが必要である。

【回答】

各手順書において、先進医療責任医師という言葉が使われておりますが、研究責任医師に変更いたします。また、研究実施計画書の記載（多施設用）に合わせて、各手順書に以下の記述を追記いたします。

モニタリング手順書 3 実施体制及び責務：

“ (3) 各参加医療機関の研究責任医師は、モニタリングの結果を申請医療機関の研究責任医師に通知しなければならず、申請医療機関の研究責任医師は、当該通知の内容を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。”

監査手順書 2 実施体制及び責務：

“ (3) 各参加医療機関の研究責任医師は、監査の結果を申請医療機関の研究責任医師に通知しなければならず、申請医療機関の研究責任医師は、当該通知の内容を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。”

効果安全性評価委員会手順書：

“17 研究責任医師の責務

申請医療機関の研究責任医師は、効果安全性評価結果の内容を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。”

5. 試験実施計画書には「効果・安全性評価委員及び監査委員に関しては、申請医療機関の委員が、参加医療機関においても効果・安全性評価及び監査を実施する。」と記されているが、参加医療機関において「効果・安全性評価及び監査を実施する」とは具体的に何を指すのか明らかにされたい。

【回答】

監査と効果・安全性評価委員は別です。監査は、今回 CRO に業務を外注し、監査責任者及び担当者が申請医療機関および参加医療機関で研究全体の品質保証としての監査を実施します。効果安全性評価委員は研究より独立した委員より構成され、研究継続の可否について客観的な評価を行う役割をもつ委員会として構成され、実施医療機関のデータを基に効果安全性評価を実施することと致しました。これに伴い、「効果・安全性評価委員及び監査委員に関しては、申請医療機関の委員が、参加医療機関においても効果・安全性評価及び監査を実施する。」を削除致しました。また上記変更に伴い、“21.4 効果安全性評価委員会”における「各参加医療機関の研究責任医師は効果安全性評価の結果を申請医療機関の研究責任医師に通知しなければならず、」を削除いたします。

6. 効果安全性評価委員会に関する手順書では委員会構成として「委員会は、先進医療責任医師、先進医療分担医師等の先進医療実施関係者（略）から独立し、当該先進医療に直接関与しない複数の医学専門家、臨床薬理学者及び生物統計家等で構成する」とされている。現在指名されている三名からなる委員会は独立性ならびに上記の専門性を有する構成となっているのか、説明されたい。

また、「効果・安全性評価委員及び監査委員に関しては、申請医療機関の委員が、参加医療機関においても効果・安全性評価及び監査を実施する。」とされているため、既存の指名された方々以外に今後各参加医療機関において効果・安全性評価委員及び監査委員を任命するとも解釈できるが、医療機関ごとに手順書に定められている要件を満たす方を指名するという事か。意図を明らかにすると共に必要に応じて改定されたい。

【回答】

現在指名している三名から成る委員は、当該先進医療に関与しておらず、その独立性が担保されている医学専門家により構成されており、手順書に示されている委員会構成の規定を満たしていると考えます。

このため、今後各参加医療機関において効果・安全性評価委員及び監査委員を任命することはございません。

7. モニタリング担当者、監査委員、効果・安全性評価委員をそれぞれ3名選出するとの規定が残っているが、現在のモニタリング・監査の規定に従うと、モニタリング・監査の結果を先進医療責任医師に報告することになるが、研究責任医師との関係が整理されていないままである（単施設の研究と多施設の研究の運営の違いが考慮されていない）。再度見直しが必要である。

【回答】

照会事項 3 - 4 への回答と同じ内容になります。

8. 症例報告書中に「Grade の判定は、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0（資料 1）に従う」との記載があり、当該資料 1 には「JCOG 術後合併症規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0）」とされ、グレード 1~5 までの定義が記されている。しかし、この資料 1 の内容は、JCOG 術後合併症規準でもなく、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 でもない。例えば、尿失禁、尿路感染は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 に含まれるが資料 1 とは異なる具体的定義が示されており、また、尿路感染のグレード 1 は存在しない（「JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）ver2.0（CTCAEv5.0 対比表）」として外科領域で用いられることがある Clavien-Dindo 分類に基づく合併症規準と CTCAEv5.0 の対比を取ったものは存在する。ただし、CRF で取得する事象の全てをカバーしている訳では無い）。本技術の低侵襲性を主張するには、既存の治療法との比較が可能となる評価規準を用いることが重要であり、その観点から定義を明確化すること。また、既存の規準を引用する場合は出典を示すと共に正確に引用すること。

【回答】

資料 1 の表題を「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0）」に変更し、有害事象ごとに具体的定義を記載いたしました。

上記改訂に併せ、有害事象（Ⅰ）～（Ⅲ）に記載されている有害事象を、CTCAE で評価できる有害事象名に変更し、研究実施計画書の“5. 研究の方法（6）HIFU を用いた局所療法の安全性の評価”における、有害事象に関する表も変更いたしました。

9. 試験実施計画書の規定・改定内容と先進医療実施届出書の記載に不整合がないことを再度確認し、不整合がないよう確認すること。

【回答】

先進医療実施届出書の様式第 3 号“4. 予測される安全性情報”、“9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容”、“10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法”及び“13. 個人情報保護の方法”におきまして、試験実施計画書の内容と不整合がありましたので、以下のように先進医療実施届出書を訂正いたします。

4. 予測される安全性情報

“予測される有害事象として、尿路感染、直腸瘻、腎および尿路障害・その他（尿道狭窄）、尿閉、尿失禁、血尿、勃起不全、性器浮腫、前立腺痛、肛門痛、痔出血がある”

9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

“その他の措置の内容：本臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害に対しては、症状に合わせて、当院診療全科の協力のもと、迅速な診断、治療を行う。本臨床研究によって生じた健康被害に対する補償を行うための臨床研究保険に加入する。なお、当該臨床研究保険は、本研究で予定された全症例を対象にして作成される。すなわち、協力医療機関において実施された本治療研究によって生じた健康被害に対しても、当該臨床研究保険の補償の範疇である。”

10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

“・試料の保存

本研究では、得られた前立腺生検組織は、通常の病理検体と同様に、研究協力医療機関の病理部門で本研究終了後5年間保存後に、廃棄する。一方、アンケート結果は、診療においても重要な情報となるため、研究協力医療機関の電子カルテ上に取り込まれ、または紙媒体にて、通常のカルテ保存期間同様に、保存される。

・記録の保存

本研究では、研究が終了した日から5年間、臨床研究法、施行規則、また本研究に関連する規則に定められた文書および記録を施錠可能な保管庫で厳重に保管管理する。電子データで保管する場合は、パスワードを設定した上で、電磁的記録媒体にて保管し、使用していない時は施錠可能な保管庫で厳重に保管する。保管期間到達後の記録文書は研究協力医療機関の規制等に従い廃棄する。”

13. 個人情報保護の方法

“全情報は個人情報管理責任者の下で一括管理とする。研究成果報告ならびに論文発表に際しては、匿名化により個人名の特定を不可能にする。

個人情報管理者名(申請医療機関)：東海大学医学部 外科学系腎泌尿器科学 新田正広

協力医療機関は、施設ごとに個人情報管理者を定める。”

以上

第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2021 年 1 月 4 日

2021 年 10 月 1 日改訂

(所属・氏名) 東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書について、本研究に参加した後に同意を撤回した、若しくは研究が中止になった場合に、研究参加者がどこまでの費用を負担しなければならないのかという点について記載してください。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。

説明文書“11.臨床研究が中止される場合”におきまして、「中止までの費用については全額お支払いいただく必要があります」と記載されておりますが、「本研究にかかる費用については中止時点までの費用は全額お支払いいただく必要があります」に改訂いたします。

2. 先進医療実施届出書様式第 9 号の医療機関の要件に、「実施者のうち 1 名以上が、前立腺肥大症に対する当該医療機器による治療経験を数例以上有すること」を追加してください。

【回答】

ご指示について、回答申し上げます。

過去 10 年間、前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法は、ほとんど実施されておられません。このため、ご提案の「実施者のうち 1 名以上が、前立腺肥大症に対する当該医療機器による治療経験を数例以上有すること」を要件に入れた場合、今後当該医療技術を開始する前に、前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法を実施することが必要になります。一方、前立腺肥大症診療ガイドライン(2011, 日本泌尿器科学会編)、および男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン(2016 年, 日本泌尿器科学会編)において、前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法は、推奨グレード C1 となっており、現在では標準治療ではないことから、当該技術開始のために前立腺肥大症患者に対して高密度焦点式超音波療法を実施することは困難です。さらに、“前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法”と、当該技術における“前立腺癌に対する高密度焦点式超音波療法”は、同様の機器をもちいる一方、その治療方法は異なることから、前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法の経験は不要と考えます。

3. 先進医療実施届出書様式第9号のその他の要件「頻回の実績報告」に、「はじめの数症例の安全性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に報告を行うこと」を追加してください。

【回答】

ご指摘に従い、「はじめの10症例の安全性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に報告を行うこと」を追記させていただきます。

以上

第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 5

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2021 年 1 月 21 日

2021 年 10 月 1 日改訂

東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 回答 2-2 に関する追加照会

説明文書について、「5. この研究を実施する医療機関とその責任医師」を追記いただきましたが、被験者にお知らせすることが大切なのだと考えますので、その点も追記してください。

また、既に説明文書はお渡ししているはずですので、説明文書を更新した場合には、新しい説明文書をお渡しして、変更箇所をご説明されるという手順をお考えであるという理解で合っていますでしょうか。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。

“5. この研究を実施する医療機関とその責任医師”におきまして、下線部のとおり修正いたしました。

“この臨床研究は、前述のように複数の施設で治療が行われる“多施設共同研究”です。この多施設共同研究の研究代表医師は、小路 直(東海大学医学部附属病院・准教授)です。現在の研究実施施設は、東海大学医学部附属病院(研究責任医師: 小路 直, 准教授)です。今後参加する医療機関の名称、および当該研究実施施設の研究責任医師の氏名及び職名については、別紙「研究参加施設一覧」をご確認ください。”

2. 回答 2-2 に関する追加照会

説明文書について、「17. 研究計画書、その他資料の入手又は閲覧ができる旨及びその入手又は閲覧の方法」を追記いただきましたが、理由も説明せずに「開示を希望しても資料の一部しか提示されない」と宣言するのは不適切かと考えます。また、一部しか開示されないという表現より、一部が開示されない場合があるという表現の方が現実に即していると考えます。

【回答】

“17. 研究計画書、その他資料の入手又は閲覧ができる旨及びその入手又は閲覧の方法”におきまして、以下のとおり修正いたしました。

“この臨床研究の実施に係る研究計画書および研究の方法についての資料は、あなたが希望された場合、閲覧することができます。ただし、個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保等の理由により、一部閲覧できない箇所があるかもしれないことをあ

らかじめご了承ください。”

3. 回答2-15に関する追加照会

説明文書について、「18. 学会発表等の個人情報の取扱いについて」及び「19. 研究データの二次利用について」を追記いただきましたが、データの取り扱いに関して両者に齟齬が生じているように思います。事実在即して整合性をもって記載を修正してください。

【回答】

“18. 学会発表等の個人情報の取扱いについて”におきまして、下線部のとおり修正いたしました。

“この臨床研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。その場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この臨床研究で得られたデータは、別の目的の研究に二次的に利用する場合もあります。研究データの二次的利用については、“19. 研究データの二次的利用について”をご覧ください。”

また、“19 研究データの二次的利用について”におきまして、下線部のとおり修正いたしました。

“18. 学会発表等の個人情報の取扱いについて”でお示した通り、この臨床研究のデータを別の目的の研究に二次的に利用する場合もあります。その際は新たに研究計画書を作成し、別途臨床研究審査委員会の承認を受けて実施します。その場合もあなた個人を識別できるような情報が漏れることはありません。”

4. 説明文書の「4. この研究の方法」④にて、「転移のない前立腺癌治療において、治療研究後の内分泌療法の実施は標準的な治療ではありません」との記載がありますが、超音波照射療法において内分泌療法の併用は標準的ではないという意味でしょうか。本治療研究はまだ研究ですので、標準的な治療という言葉は馴染まないように思います。

【回答】

“4. この研究の方法”における“転移のない前立腺癌治療において、治療研究後の内分泌療法の実施は標準的な治療ではありません”という記載を以下のとおり修正いたしました。

“転移のない前立腺癌治療において、超音波照射後の内分泌療法は通常行われません”

5. 説明文書の「6. この研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間」について、研究全体の期間も記載する必要があるかと思えます。

【回答】

“6. この研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間”におきまして、下線部を追記いたしました。

“この臨床研究は複数の施設で治療を受ける 310 名の患者さんに参加していただく予定です。あなたがこの治療研究を受けられてから、約 60 ヶ月間が臨床研究参加期間となります。また、この臨床研究の研究期間は 2029 年 6 月 30 日までを予定しています。”

6. 説明文書の「9. 臨床研究への参加の自由と協力参加のとりやめについて」において、同意を撤回した場合の情報や検体の取り扱いについて追記してください。

【回答】

“9. 臨床研究への参加の自由と協力参加のとりやめについて”におきまして、下線部を追記いたしました。

“この臨床研究に参加するかしないかはあなたの自由意思によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、あなたはいつでも参加をやめることができます。これを“同意の撤回”と呼びます。同意の撤回権は、あなたに保障されています。同意の撤回をする際は、「同意撤回書」に署名をして、担当医師に渡してください。同意を撤回されますと、本臨床研究で収集したあなたの情報や検体は廃棄いたします。ただし、同意を撤回された時点ですでに論文等で研究の結果を発表していた場合は、それらを廃棄することはできませんので、ご了承ください。

なお、臨床研究の途中で同意を撤回された場合でも、不利益を受けることはなく、現時点で考えられる最善の治療を行います。一方、そこまでの費用については全額お支払いいただく必要があります。***入院から術前までは約 6 万円、治療研究実施は約 107 万円、その後の外来診察時は約 4 万円の患者さんの負担額となります。**”

7. 説明文書の「20. 試料等の保管及び廃棄の方法」について、研究に必要なデータは匿名化されて解析担当者の元に集められるのではないのでしょうか。多施設共同研究の場合、研究期間中に受診医療機関の外部に情報が移されることについて、予め何を（情報なのか検体なのか）どのように（匿名化して）どこでどのように保管され利用されるのかをご説明いただく必要があるかと思います。

【回答】

“20. 試料等の保管及び廃棄の方法”におきまして、下線部を追記いたしました。

“本研究を実施する医療機関は、各施設で個人情報管理責任者を選定し、全情報の一括管理が行われます。個人情報は匿名化されパスワード付きのファイルにて統計共同研究者に提供されます。また、匿名化の際には研究実施施設にて対応表を作成し、対応表

は外部と切り離された PC を使用して、外部記憶媒体に保存し、鍵のかかる保管庫に
厳重に保管します。個人情報は研究実施施設にて、外部と切り離された PC で、ログイン時及びファイル開封時にパスワードによりアクセス制限のかかった PC 内のファイルに記録し管理します。本研究で得られた前立腺生検組織は、通常の病理検体と同様に、本研究に参加する各医療機関の病理部門で**研究終了後**5年間保存後に、廃棄します。一方、アンケート結果は、診療においても重要な情報となるため、本研究に参加する各医療機関の電子カルテ上に取り込まれ、通常のカルテ保存期間同様に保存されます。”

以上

第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 6

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2021 年 10 月 1 日

東海大学医学部外科学系腎泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 回答 3 - 6 に関する追加照会

効果安全性評価委員会に関する手順書では委員会構成として「委員会は、先進医療責任医師、先進医療分担医師等の先進医療実施関係者（略）から独立し、当該先進医療に直接関与しない複数の医学専門家、臨床薬理学者及び生物統計家等で構成する」とされている。

回答では「現在指名している三名から成る委員は、当該先進医療に関与しておらず、その独立性が担保されている医学専門家により構成されており、手順書に示されている委員会構成の規定を満たしていると考えます。」と説明されているが、現在指名されている三名のどなたが「臨床薬理学者」「生物統計家」に該当するのか、明らかにすること。

【回答】

本研究においては、医療機器に関する研究であり臨床薬理的な専門家の構成が不要と判断し、効果安全性評価委員会に関する手順書での委員会構成の表記を下記のように修正いたしました。

「委員会は、研究責任医師、研究分担医師等の先進医療実施関係者（以下「先進医療実施関係者」という）から独立し、当該先進医療に直接関与しない複数の医学専門家及び生物統計家等で構成する。」

現在ご指名させていただいている「生物統計家」は、東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター 特任講師 柏原康佑先生となっております。

2. 回答 3 - 1 に関する追加照会

今般の技術を評価するにあたり、高密度焦点式超音波療法（以下、試験治療）実施に伴う短期成績、長期成績それぞれの情報を適切なタイミングで収集し、データマネジメントを行い、登録患者数・登録された患者の背景因子の分布・合併症や有害事象等の発生状況を適宜集計し、更に必要なタイミングで再発イベント等を集計し試験継続の可否を判断する等の対応が必要となる。本研究は日常診療で行われている医療行為の情報を事後的に収集しまとめる研究ではなく前向きに行われる介入研究であることから、試験進捗に伴う上記の対応を行うプロトコール規定並びに体制確保が出来ないのであれば本研究の実施を認めることは不可能である。

以下に2つのみ問題点を例示するが他にも問題点があり、前回照会に於いて、データ収集方法等実施体制に関して具体的な流れを明らかにした上で改訂するよう求めたが、対応がなされていない。適切な体制を構築したうえで、観察研究ではなく前向き介入研究を実施するために必要となる事項について具体的な検討を加えること無しに、本試験実施計画書を適切に改訂することは困難であると判断せざるを得ない。

- ① 被験者保護の観点から現行規定の不適切な点を指摘する。試験治療に伴う合併症・有害事象の有無を確認出来るような症例報告書（CRF）様式、症例報告書提出方法、データマネジメント方法、データの集計方法が提示されていない。症例報告書一式内に「有害事象症例報告書（Ⅰ）～（Ⅲ）」の様式があるが、いつ提出するのかが定められていない。これは、試験治療実施時の各事象の有無を全例で（有害事象がない症例も含めて）記録を必須とし、速やかに提出するよう定め、それを適宜処理できる体制を構築する必要がある。
- ② 本試験では1年目に90名、2年目に120名の登録を見込んでおり3年で合計310名が登録される。しかしながら、前項以外についても、症例報告書（CRF）の各様式の提出の〆切が明示されていないなど、具体的にデータ収集体制が構築されていない。「臨床検査記録 その2」に至ってはいつのデータを記載するのかが不明確であり、かつ、様式に記載した日付すら把握出来ない形となっている。仮に全CRFが記載できるタイミングで即記載され提出されるとすると、2年目には1100冊以上、4800ページ弱の症例報告書が五月雨で日々申請医療機関の研究責任医師にメールされることになる。これを確認し、データ入力し、データの不整合を確認して担当医に問い合わせを行い、再発イベントの有無を判断するために必要な情報を症例ごとに精査し、解析出来るようにデータを整理する作業を行うことになるが、改訂案はそのプロセスを具体的に想定して定められているとは解釈出来ない。

【回答】

回答3-1への回答後に症例報告書（CRF）様式、データ収集方式をEDCを用いる様式に計画書を修正いたしました。これに伴いまして、CRFの記載はEDCデータ収集におけるフォーム例として提示することと致しました。

本研究において、研究の進捗状況、特に再発イベント発生の現状を多施設共同研究者が把握することが重要であるため、イベントの定義を明確にするとともに、EDCを用いて遅滞なくデータ入力できるよう、手順を作成し各研究者にトレーニングを行います。その上で、中央モニタリングを導入して適切な間隔で症例集積状況とイベント発生数を各研究者にレポートを行います。中間解析に近づいた場合は、各施設にリマインドを行い、事務局と連携の上で症例登録などを進める手順も定めることと致します。なお、再発イベントに関して重篤有害事象例や死亡例に準じて、アラート機能を用いることができるかどうかに関しても、現状構築中のEDCにて工夫を検討する予定としております。

以上

第 125 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2022 年 9 月 9 日

所属・氏名：小路 直

1. 各照会事項回答に伴い改訂した試験実施計画書の内容と、先進医療に関わる申請書の記載内容との間に不整合が生じないように、両者の内容が一致していることを確認すること。また、試験実施計画書の改訂内容を確定する前に、申請医療機関以外の参加予定の医療機関の医師及び支援スタッフ（CRC 等、医師でない方）に確認を求め、本試験で各参加医療機関に要求されているアクションが試験実施計画書内に不足無く書き下されているか否か、先進医療技術審査部会への報告が必要になる不適切事案の発生を可能な限り回避できるような形で必要事項が書き下されているか否かの確認を取ること。

（補足説明：以下への回答は不要）

臨床試験は試験実施計画書に定められた手順で進めるものであり、長期に渡り、多施設の、様々な職種（人事異動等で試験期間中に入れ替わりが生じ得る）関係者が、誤解無く試験を遂行するために参照される文書である。研究代表者の所属する単一施設で短期間に行う臨床試験、後ろ向きにデータを収集する観察研究と異なり、この文書の記載が曖昧であると各医療機関での対応が適切に行えない。これは不適切事案の原因にもなる。問題を可能な限り回避するためには、各医療機関で行うべきこと、行うべきタイミングが具体的に記されていること、各患者の登録から観察期間終了までに行うべきことが予め読み取れ、予定を組めるように記されていることが必要である。その観点で全般的な記載整備を行って頂きたい。

【回答】

試験実施計画書について、参加施設が理解した上で、不適切事案の発生を可能な限り回避するとともに、臨床研究法を遵守した内容に修正しました。申請書は改訂した研究計画書と不整合が無いよう確認、修正し、提出致します。

2. 事前照会回答 7-1 に関して

(1) 回答いただいた内容をエンドポイント設定の妥当性を説明する項目として試験実施計画書に追記すること。また、今回用いる主要評価項目のみで本技術の手術との相対関係の評価することは出来ないことを明示すること。加えて、イベント定義を変えつつも閾値の変更をしていないことの実を記し、本試験デザインの限界を記すこと。

(2) 試験治療を 2 回施行する必要があった患者の割合、当該患者での合併症等の割合も提示するよう、評価項目に加えること。

(3) 最終的なイベント定義はエンドポイント毎に整理して表示し、time-to-event 型のエンドポイントは全てに対して統計学的な「打ち切り」の定義を添えること。また、このイベントの情報、打ち切りの情報が解析可能な形で収集されるよう調査項目の精査を行い、かつ、試験進行中に行うとされている情報共有や中間解析が実施

可能な形で必要な情報が必要なタイミングでデータベースに入力されるよう、EDCの設計をすること。

(補足説明：以下への回答は不要)

がん領域で一般的に用いられるエンドポイントであれば簡便な記載をしても大きな問題が生じないこともあるが、本試験では広く用いられている訳ではない再発定義に基づく解析が行われること、様々な time-to-event 型のエンドポイントを併用することから、混乱を回避できる記載とする必要がある。例えば現行記載では、領域内の再発が観察された日でイベントとなるが、2回目の試験治療が実施された場合にはイベント日が後ろにずれることになる。このような状況への対処方法を試験実施計画書内に明示する必要がある(後ろ向きにデータを集める場合や臨床試験でも短期間に終了する場合にはこの問題は発生しないが、試験期間中に個人毎のデータが刻々と収集される前向き研究かつ長期間の研究の場合には、明確に取り扱い方針を定めておかなければ各医療機関におけるデータ入力時、データマネジメントや中間解析の為にイベント集計時に混乱が生じる。現在の試験実施計画書記載はこの点についての考慮がなされていない)。

(記載方針例)

- ・エンドポイントの定義の章を設ける
- ・各エンドポイントが統計学的に計算可能なように厳密に定義を書き下す。Time-to-event 型エンドポイントには、イベント、打ち切り、起算日(例えば初回試験治療実施日、あるいは、登録日など)の定義を記すとともに、時間の計算方法を明示すること。(この定義に沿ってデータが記録されるよう EDC を設計することになる)
- ・複数の Time-to-event 型エンドポイントが使われることになるので、相互の関係が把握できるように、表形式でイベント、打ち切りの扱いを整理すること。

以下はあくまで記載様式例であり、内容は本試験に合致したものとすること。

	イベント (いずれか早いもの)		打ち切り日
無再発生存期間	死因を問わない死亡	以下のいずれか遅いもの 観察期間中に 1 回試験治療を実施した場合：再発 2 回目の試験治療を実施した場合：2 回目の再発*	領域内再発が無いことが確認された日、 領域外再発が無いことが確認された日
全生存期間	死因を問わない死亡		最終生存確認日
...			
(初回の) 無再発生存期間	死因を問わない死亡	すべての再発	すべての再発の項目の無再発が確認された日のうち、最も早い日

(初回の) 無 領域内再発生 生存期間	死因を問わな い死亡	すべての再発		すべての再発 の項目の無再 発が確認され た日のうち、 最も早い日
---------------------------	---------------	--------	--	-----------------------------------------------

*試験終了まで厳密には定義できない。観察期間中は、前者の再発が観察された段階で一旦再発例として扱い、2回目の再発が確認された時点で再発日の変更を行う形で対応する

【回答】

(1) 非劣性マージンを含む値として設定した、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合 0.75 を 0.02 増加させ、0.77 へ変更することとし、その詳細を“8.1.1. 無再発生存期間 再発の定義の根拠 4) 前立腺全摘除術後と試験治療に対する再発定義の違いが有効性評価へ与える影響について”に記載を致しました。

(2) 副次評価項目 (8.1.6.、8.1.7) への追加を行いました。その他の副次評価項目の定義についても追記しております。

また、解析に関しては下記のとおり記載いたしました。

8.5. 副次評価項目の解析

Time-to-event 型の副次評価項目である 5 年生存割合、試験治療領域の内外を問わない 5 年無再発生存割合、初回の試験治療領域内の 5 年無再発生存割合について、Kaplan-Meier 法に基づき、点推定値と Greenwood の公式および二重対数変換に基づく両側 90%信頼区間を算出する。試験治療を 2 回施行する必要があった患者の割合、試験治療を 2 回施行する必要があった患者における合併症等の割合、試験治療後 4 週目に撮影した dynamic MRI による癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失割合について、割合の点推定値と Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間を算出する。

(3) “8.1.5. 試験治療領域内の無再発生存期間” の下に Time-to-event 型のエンドポイントの定義の一覧を記載いたしました。

3. 事前照会回答 7-3 に関して

(1) 回答いただいた具体的な中央モニタリングの方法や効果安全性評価委員会の開催について、参加する全施設の医師間で認識を共有しておくことは必須であるため、試験実施計画書内に明示する必要がある（詳細を各手順書に記載することは許容できる）。提案されている方針でデータを共有すると共に有害事象の発現状況や試験治療の実施状況を都度考察し、試験を適切に遂行するための対応の要否を検討する旨を試験実施計画書に記すこと。

(2) また、回答の趣旨に照らして、2.7 の直腸瘻（尿道直腸瘻）に関する注釈 (Bass らの文献に関する説明部分) の末尾に、当初の予測を大幅に上回るか否かの判断は 2.6%ではなく 0.93%となることを明示すること。

(補足説明：以下への回答は不要)

本試験は、後ろ向きの観察研究ではなく前向きの研究で有効性・安全性の確立していない医療行為を多施設共同試験の形で長期にわたり検討するものであることから、有害事象の発現状況や試験治療の実施状況、場合によっては逸脱の発生状況とその内容・対処方法を適時全施設で共有する必要がある。例えば Grade1 や 2 の直腸瘻（尿道直腸瘻）が発生した場合、それ自体は重篤な有害事象として扱われないが、それが散発するようであれば本技術のリスク・ベネフィット評価に影響を与えうる。また、登録される被験者に対して安全に試験治療を行うためにも、適格基準、術者規定、試験治療実施基準、試験治療実施方法等に見直すべき点はないか等を考察し、施設間で共有することが被験者に対するリスクを小さくするために必要となる。そのような検討を行うという観点での試験期間中の管理方法が不明瞭であるので追記が必要との趣旨である。

【回答】

(1) “21. 品質管理及び品質保証に関する事項”にてデータマネジメントおよびモニタリングに関する記載を致しました。

また、中央モニタリングに関しましては、データマネジメント手順書に「中央モニタリング等で安全性・逸脱等を確認した場合、研究責任医師に報告する」旨の記載を致します。

また効果安全性評価委員会に関連する流れは、“8.3.5. 中間解析結果の報告と審査”に下記のように記載いたしました。

“中間解析の結果、効果・安全性評価委員会より試験の中止または変更の勧告がなされた場合、研究事務局/研究代表医師/研究責任医師/統計担当共同研究者/研究・開発計画支援担当研究者の合意のもとで試験の中止または変更を行うかどうかを決定する。効果・安全性評価委員会より試験の中止または変更の勧告がなされ、プロトコル内容の変更を行って試験を継続する場合は、プロトコル改訂・改正が承認されるまでは全施設からの登録を一時中止する。”

(2) ご指摘に従い、「27. 本研究の中止基準」表過去に報告された有害事象とその頻度の末尾に、“すなわち、尿道直腸瘻については、当初の予測を大幅に上回るか否かの判断は 2.6%ではなく 0.93%となる”ことを追記いたしました。

4. 事前照会回答 7-4 に関して

(1) EDC へのデータ入力について、本試験において、参加医療機関側でどのようなタイミングでどのような入力作業が必要かを試験実施計画書内に明示すること。スケジュール表はあくまで簡便な情報であり、各タイミングで提出すべき帳票の種類を本文中で定義すること。例えば primary endpoint に関わる再発の情報は 48 週以降どのようなタイミングで評価されるかが定義されていない。

(2) また、手順書等の試験実施計画書以外の文書の整備には一定の意義があるが、試験実施計画書には参加医療機関側が取るべきアクションが全て記載されている必要がある。手順書・マニュアル等は各々のアクションの詳細を解説するものと位置づけること。

(補足説明：以下への回答は不要)

スケジュール表では、試験治療実施のタイミングで「有害事象発生の有無にかかわらず必ず」症例報告書を出すのか、「有害事象が出た場合のみ」症例報告書を出すのか区別がつかず問題である。有害事象に限らず全ての情報について、試験治療実施のタイミング等、本計画でタイミングを事前規定して収集する情報と、発生時に報告させるべき情報との2種類があることを明示し、各々について試験実施計画書内に明確に記載する必要がある。

なお、試験治療実施のタイミングの有害事象は、経過観察中に発生する有害事象とは異なり、そのタイミングでの発生を、無いという事実も含め特定する必要がある。表にはその区別がなされておらず、他施設の研究者には理解が不可能である。

これらは、医師の人事異動等で長期間にわたる本研究期間中に引き継ぎが出来なくなる可能性や、各医療機関の支援スタッフ等が関与する可能性を念頭に試験実施計画書に記載されている必要がある。現行の規定で試験を遂行した場合、研究代表者の意図が文書（試験実施計画書）を通して関係者に周知できず、試験計画や手順の誤解により逸脱や規定違反と扱われる不適切事案が多発することが懸念される。

なお、EDCの入力画面は本節の定義と対応する形で設計される必要がある。また、別の照会事項で指摘している事項に関連して、進捗状況や有害事象・逸脱状況等の適時の共有を行うため、中間解析を行うため、各々のタイミングでデータ集計が必要がある（試験終了時にデータが集計できれば良いという形で EDC の設計がなされたり、モニタリング・データマネジメント計画が立案されていると、試験実施計画書で規定したアクションが実行不可能となる）。これを可能とするためには、データ入力の規定（試験実施計画書に定めること）、EDC の設計・DB 定義、中央モニタリングのためのデータ処理プログラム・統計解析の為のデータ処理プログラムの各々が整合している必要がある。これらの間のすりあわせをし、試験実施計画書の記載を行うと共に、EDC 設計、データ処理のためのプログラム構築を進める必要がある。

（記載方針例）

- ・P1 の a～f 各々に、各時点の定義、収集すべき事項（これは既にほぼ記されている）、報告期限（一律 10 日とするならそれでも良いが）を明記する
- ・「試験治療後 48 週以降の追跡調査に関わる報告」「観察期間終了時・追跡調査中止時の報告」は現行の f の記載では不十分であり、明確にタイミングを規定して報告を求めるよう定める必要がある。通常診療でのフォローアップ方法は記載されているが、本試験でどうするのかを定める必要があるということ。
- ・再発の確認のための診断手段も明示する

【回答】

EDC データの入力について、参加医療機関側でどのようなタイミングで入力作業が必要か eCRF の入力マニュアルに記載いたします。

記載の内容は下記の通りとなります。

「5. 研究の方法(4)HIFU を用いた局所療法を観察・測定 スケジュール表」の適格性確認から試験治療後 4 週 (Visit 4:day 28) までは「観察、検査項目を速やかに EDC に入力する。」

Visit5～8 は「観察、検査項目を来院日から原則 2 週間以内に EDC に入力する。」

「中止が確認された研究対象者のデータは速やかに EDC に入力する。」

また、観察期間中に再発や重篤な疾病等が発生した場合は「12.1.7 疾病等が発生した場合の手順」と同様の手順で報告し、EDC へ速やかに入力する。」と記載いたします。

また、48 週以降においては通常診療でのフォローにおいて、再発などのイベント情報が漏れなく収集されるように、定期的に確認いたします。

5. 事前照会事項 7-7 に関して

回答いただいた内容を試験実施計画書に明記する必要がある。

具体的には、EDC へのデータ入力を定義する項に、各々のイベントが発生しても 2 回目以降のイベントを捉えるための各イベントの情報収集が継続されるべきであることを明記すること。

(補足説明：以下への回答は不要)

打ち切り日の記載等については別の項でも指摘したが、現案の試験実施計画書では、他施設の医師は、イベントが起きたら 2 回目以降の再発のイベント記載をやめる人が出て来る懸念が生じる。前向き臨床研究であるため、認識の齟齬が生じないよう事前に明確に決めておき、試験実施計画書に記載する必要がある。

【回答】

“5. 研究の方法 (4) HIFU を用いた局所療法の観察・測定 スケジュール表” の後に「データは再発イベントが発生した後も、2 回目以降の再発イベントを確認するために、各イベントの情報収集を継続する。」と記載いたしました。

6. 事前照会事項 7-8 に関して

中間解析を統計担当共同研究者が実施するのであればその旨を明記すると共に、その結果を効果安全性評価委員会に諮ることを追記すること。また、無効中止となった場合の対応方法を追記すること。

(補足説明：以下への回答は不要)

他の照会事項でも述べたとおり、臨床試験に関与する関係者間で本試験がどのように運営されるのかが把握できる形で、すなわち、統計学的な詳細については理解出来なくとも、目的、時期 (タイミング)、判断基準、結果がどのように扱われるのかについては理解出来る形で記載されていることが必要である。

(記載方針例)

- ・ 中間解析の項を、目的、時期 (タイミング)、多重性の調整方法、判断基準、中間解析結果の報告と審査のサブセクションに分けて記載する。
- ・ これらのうち、結果の報告と審査のサブセクションに、実施者に関する記載、効果安全性評価委員会に諮る旨、及び、無効中止となった場合の対応方法を記載する。

【回答】

ご指摘を頂きました点につき、下記通り記載を致しました。

8.3. 中間解析

8.3.1. 中間解析の目的

本試験では、登録される研究対象者への倫理的配慮の観点から、そのまま試験を継続しても事前に設定した有効性を示すことが出来ないことが判明した場合に試験を早期に無効中止し、登録を中止するために、登録期間中の中間解析を行う

8.3.2. 中間解析の時期（タイミング）

経過観察期間の如何によらず、主要評価項目である無再発生存期間のイベント定義に合致する数が、以下に示す 60 イベントに達した時点

【統計学的に有意な差が得られなくなるイベント数】

5年無再発生存割合の両側 90%信頼区間（二項割合の正規近似）の下側が 0.77 を下回るのは、310 例中 60 イベント以上の再発が生じた場合（5年無再発生存割合の点推定値が 80.6%以下となることが判明した場合）となることから、60 イベントと設定する。

8.3.3. 中間解析の方法（多重性の調整方法）

中間解析の目的は無効中止のみであり、有効中止を目的とした中間解析は実施しない。無効中止を目的とした中間解析の方法について、統計学的な有意性に基づく判断基準は使用しないため、多重性の調整は該当しない。中間解析の方法は、再発イベント数の集計及び Kaplan-Meier 法による無再発生存曲線と Greenwood の公式および二重対数変換に基づく両側 90%信頼区間を算出するものとする。

8.3.4. 中間解析の判断基準

登録を一時中断し、それ以降の新規研究対象者の登録中止の要否、試験中止の要否ならびにプロトコールの変更の要否を検討する。

8.3.5. 中間解析結果の報告と審査

データマネジメント担当者は、無再発生存期間のイベント数に基づき事前に決められた解析時期にあわせて、再発イベントまたは死亡イベントに関するデータクリーニングを行い、データセットを統計担当共同研究者へ受け渡す。中間解析は、統計担当共同研究者が実施する。中間解析結果は、統計担当共同研究者より中間解析レポートとして 効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否について審査を受ける。統計解析担当者もオブザーバーとして参加可能とし、審議の際には退出する。中間解析の結果、効果・安全性評価委員会より試験の中止または変更の勧告がなされた場合、研究事務局/研究代表医師/研究責任医師/統計担当共同研究者/研究・開発計画支援担当研究者の合意のもとで試験の中止または変更を行うかどうかを決定する。効果・安全性評価委員会より試験の中止または変更の勧告がなされ、プロトコール内容の変更を行って試験を継続する場合は、プロトコール改訂・改正が承認されるまでは全施設からの登録を一時中止する。中間解析の結果は、先進医療技術審査部会に報告する。

7. 事前照会事項7-10に関して

(1) 「その後、登録事務局は登録情報を確認し登録番号を発行する。なお、適格性を満たさない症例に対し、参加医療機関の研究責任医師又は研究分担医師はその理由を研究対象者に説明し、その内容を EDC に入力し不適格の理由を記録する。」とあるが、2 文目は「なお、同意取得後、適格性を満たさない状況が発生した場合には、登録番号発行前であれば未登録と扱い、参加医療機関の研究責任医師又は研究分担医師はその理由を研究対象者に説明し、その内容・不適格の理由を記録する。登録番号発行後の登録の取り消しは行わない。」等と明示すること。登録されていない扱いの患者を EDC に入力することは普通行わないので、記録を残すのであれば EDC 以外の仕組みが必要になるものとする。

(2) 現時点で EDC 設計や登録手順が詰められていないために記載できないのは理解するが、試験実施計画書の登録の項に登録のための具体的手順を書き下す必要がある。別途詳細な手順書を用意することは構わないが、その骨子は試験実施計画書に記載されている必要がある。

(補足説明：以下への回答は不要)

臨床試験において登録手続きは厳密に扱う必要があり、登録者側のミスで不適格な方が登録される場合と、後から判明する形で不適格と判断すべき方が登録される場合があり得るが、いずれの場合も、登録取り消しは不可となる。回答で提案されている記載は、登録手続きと EDC へのデータ入力手続きとの区別が曖昧にされていることが混乱を招く原因となっており、一連の手続きを整理し、明確な記載とする必要がある。未登録扱いとする患者の情報を EDC に入力することを求めるのであれば、EDC 上で未登録患者と登録患者をどのように区別するのか、そもそも未登録患者の情報をどのように EDC に入力するのか、その手段を考える必要がある。

(登録に関する記載事項の例)

・対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、【登録システムの名称】に登録する旨

・患者登録先の情報を記す（登録システムの名称、Web 経由の登録の場合は URL、その他の手段を用いる場合には連絡手段と連絡先等）

・適格基準に関する問い合わせ先（別途記されているコンタクト先を、登録手順を記している欄に記す）

・登録に関する注意事項として以下等を記す

「試験治療開始後の登録は例外なく許容されないこと」

「登録番号が発行されたことをもって登録完了とすること」

「データの研究利用の拒否を含む同意撤回がなされた場合を除き、一度登録された患者は登録取り消しはなされないこと」

「同一患者を誤って重複登録してしまった場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を用いること」

「誤登録や重複登録が判明した場合には速やかに上記連絡先にコンタクトを取ること」

・本試験で予定した登録数の達成が見込まれる場合（残り●例未満となった場合）、

研究代表者【あるいは、他の役職を特定して記載する】より参加医療機関に連絡を行う旨を記す

・研究代表者【あるいは、他の役職を特定して記載する】は、近日中に登録数が達成される旨と、今後の患者登録の注意点（予定登録数に達した以降は、参加施設では新規患者への説明は行わない）について参加施設に周知することを記す。

【回答】

(1) 症例の適格性の確認と登録は下記のとおり修正を行いました。

5. 研究の方法(1)症例の適格性の確認

登録は識別コードを用いた中央登録方式とし、症例登録はすべて Electronic Data Capture System（以下、EDC）で行う。

研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者から本研究への参加について文書で同意を取得した後、7日以内にスクリーニング検査を行う（同一日も可とする）。同意取得前であっても画像検査に関しては登録前90日であれば、スクリーニング検査としてその検査結果を用いてよい。研究事務局は EDC 入力内容を確認し選択基準をすべて満たし、かつ、いずれの除外基準にも該当しないことを確認したのち、登録を確定させ、EDC システムを通じて研究責任医師又は研究分担医師に通知する。登録時には、EDC システムにより本研究固有の研究対象者識別番号が割り振られる。各研究責任医師は、必要時に研究対象者の特定を可能とするため、当該識別番号と研究対象者との研究対象者識別番号リストを作成し、各実施医療機関の個人情報規則に則り、責任医師が厳重に管理する。

なお、同意取得後、適格性を満たさない状況が発生した場合には、登録番号発行前であれば未登録と扱い、参加医療機関の研究責任医師又は研究分担医師はその理由を研究対象者に説明し、その内容を EDC に入力し不適格の理由を記録する。同意取得を行なった全ての患者の記録は未登録症例についてもスクリーニング名簿に記録される。なお、登録番号発行後の登録の取消は行わない。

8. 「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」で定められている頻回の実績報告の規定・内容・方法を試験実施計画書上に明記すること。

【回答】

ご指摘いただきました通り、下記下線部内容を“24.2. 実績報告”に追記いたしました。

“本研究では研究開始後、はじめの10症例の安全性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に報告する。”

9. 臨床研究法施行規則等を申請者らが十分に理解していないことを危惧する。研究開始までに、改めて臨床研究法施行規則を見直し、適切に臨床研究が実施できるよう努めることを求めたい。また、本審査を担当した認定臨床研究審査委員会にも、先進医療技術審査部会の審査過程で生じた指摘や改訂を共有いただきたい。

【回答】

ご指摘を賜り、有難うございます。本研究を進めるうえで、改めて臨床研究法施行規則を見直すとともに、臨床研究法を遵守をして適切に臨床研究を実施させていただくことを本研究にかかわる全てのメンバーで努力させていただきます。

また、先進医療としての実施を承認された際には、本学の認定臨床研究審査委員会にも、先進医療技術審査部会の審査過程で生じた指摘や改訂を共有いたします。

以上

第 125 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2022 年 10 月 12 日

所属・氏名： 東海大学医学部外科学系腎泌尿器科学・小路 直

1. 指摘事項 1-2 回答について：Time to event 型のエンドポイントについて、照会事項中で指摘した打ち切り日の定義が追記されていない。これでは Kaplan-Meier 法による解析が行えないため不適切である。追記が必要。

【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。Time to event 型のエンドポイントの、イベント毎の打ち切り日の定義について、研究実施計画書 8.1 の表 4 として、下記のように記載させていただきました。

	イベント（いずれか早いもの）の定義		打ち切り日の定義
無再発生存期間	死因を問わない死亡	以下のいずれかの再発 1) 初回の試験治療終了後の試験治療領域内の再発 2) 初回の試験治療終了後、試験治療領域外のみから再発し2回目の試験治療が実施された場合、初回又は2回目の試験治療領域の内外を問わない再発 3) 初回の試験治療終了後、試験治療領域外のみから再発し、試験治療が実施されなかった場合、初回の試験治療終了後の再発 4) 転移の診断による再発	初回の試験治療終了後の試験治療領域内の再発及び 2 回目の試験治療を実施後（実施した場合）の試験治療領域の内外を問わない再発がいずれも無いことが確認された最終日
全生存期間	死因を問わない死亡		最終生存確認日
試験治療領域の内外を問わない無再発生存期間	死因を問わない死亡	初回の試験治療終了後の試験治療領域の内外を問わない再発	初回の試験治療終了後の試験治療領域の内外を問わない無再発が確認された最終日
初回の試験治療領域内の無再発生存期間	死因を問わない死亡	初回の試験治療終了後の初回の試験治療領域内の再発	初回の試験治療終了後の初回の試験治療領域内の無再発が確認された最終日

2. 指摘事項 1-2 回答について：試験実施計画書 p10 に、48 週以降について「通常外来診療で観察し、特に visit を定めない。ただし、診療中に再発の定義に該当する所見が得られた場合、規定外 visit としてデータを収集する」とされているが、本試験のエンドポイントは「5 年無再発生存割合」であり、5 年まで再発の情報を取得するタイミングを定めるべきである（必ずしも受診日を定める方法を採用すべきというわけではないが、少なくとも 48 週以降、5 年までのデータ収集のタイミングは定める必要がある）。これが定められていないことの問題が見逃されているのは、前項で指摘した「打ち切り日」の定義が書かれていないためである。

【回答】

ご指摘をいただき、有難うございます。

研究実施計画書 5. (4) の記載において、5 年まで再発の情報を取得するタイミングとして、通常診療で来院いただくタイミングとあわせ、試験治療後 48 週～2 年までは 3 カ月毎、試験治療後 2 年以降は 6 カ月毎と設定させていただきました。

3. 指摘事項 1-2 回答について：試験実施計画書 p10 に、「EDC データの入力については、参加医療機関側でどのようなタイミングで入力作業が必要か eCRF の入力マニュアルを CRO との契約後に作成する予定です。」とされているが、前項・前々項の指摘を踏まえ、まず、どのようなタイミングで入力作業が必要かは試験実施計画書に記す必要がある（それがなされない限り primary endpoint の解析に支障が生じる）。その上で、操作方法等、細かな事項について入力マニュアルに記すことは許容可能。

【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。

研究実施計画書 5.研究の方法 (8) データの収集方法 に、下記のように記載させていただきました。

各研究参加医療機関の研究責任医師および分担医師は、以下のタイミングにて、EDC にデータ入力を行う。

- ◇ スクリーニング期の検査・観察項目（登録に必要な項目）

登録時

- ◇ スクリーニング期の検査・観察項目（登録に必要な項目以外）

登録後速やかに

- ◇ 試験治療前検査から試験治療後 4 週までの検査・観察項目

検査・観察後、原則 1 週間以内（期限内の入力が困難な場合は出来るだけ速やかに）

- ◇ 試験治療後 12 週から終了時までの検査・観察項目

検査・観察後、原則 2 週間以内（期限内の入力が困難な場合は出来るだけ速やかに）

- ◇ 中止時の検査・観察項目

検査・観察後、原則 1 週間以内（期限内の入力が困難な場合は出来るだけ速やかに）

かに)

なお、評価期間および観察期間中に再発や重篤な疾病等が発生した場合は上記のタイミングによらず、EDC へ速やかに入力する。

4. 試験実施計画書に関するその他の記載整備事項を以下に記す。

(1) 試験実施計画書 p1 他、複数箇所

「先進医療技術部会」→「先進医療技術審査部会」

(2) 試験実施計画書 p3

効果・安全性評価委員の項の業務内容に中間解析について追記が必要。

(3) 試験実施計画書 p8

「観察期間：試験治療後 1 年より研究期間終了まで」との記載部分について。

この表現であれば、試験開始後早期に登録された患者は、研究期間終了まで観察を継続するという趣旨と解釈せざるを得ない。その場合、p9 の「以後研究終了時（試験治療 5 年後）までは有害事象、不具合、併用禁止薬（自発的報告）」「観察期間においては、通常外来診療で観察し、特に visit を定めない。ただし、診療中に再発の定義に該当する所見が得られた場合、規定外 visit としてデータを収集する。」との規定と不整合が生じる（p8 の記載であれば、初期に登録された患者は観察期間が 5 年を越える。p9 の記載では、5 年が上限となる）いずれであるのが明確になるよう記載すること。

このような期間の定義にあたって、患者個人毎の期間と、試験全体の期間の区別・書き分けが必要である。

(4) 試験実施計画書 p6

「識別コード」と「本研究固有の研究対象者識別番号」が同一であるならば表記を統一する必要がある。

(5) 試験実施計画書 p6

「当該識別番号と研究対象者との研究対象者識別番号リストを作成し」→「当該識別番号と研究対象者の●●との対応表（研究対象者識別番号リスト）を作成し」等とし、●●にあたる内容を明記すること。研究対象者識別番号リストに最低限記載されるべき事項は定めた方がよい。また、「責任医師」は「研究代表医師」及び「参加医療機関における研究責任医師」と明示した方がよい。

(6) 試験実施計画書 p6

「本研究固有の研究対象者識別番号」と「登録番号」が同一であるならば表記を統一すること。あるいは初出で「本研究固有の研究対象者識別番号（登録番号）」などとする。

(7) 試験実施計画書 p18

「本試験における「再発」の定義は以下の 1)～3)のいずれかに該当するイベントが発

生した場合とする。」

→4) も含まれるはずであり、記載ミスと思われる。要修正。

(8) 試験実施計画書 p18

「1) 初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められ (略)

2) 初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められ (略)

3) 初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められ (略)」

との部分は実務上混乱を招くので、以下のように、条件に該当するか否かをチェックリスト方式で確認できる形の記載とする方が良い。ロジックは変えていないはずであるが誤認があれば訂正して頂きたい。また、() 内のラベルはこの記載案にこだわる必要は無く適切な表現に変えて頂いて差し支えない。

「1) 以下の全てを満たす場合 (試験治療領域内再発)

- ・ 初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められた
- ・ 初回の試験治療終了後、前立腺生検により前立腺 significant cancer**が試験治療領域内から検出された

2) 以下の全てを満たす場合 (2 回目試験治療ありの場合の試験治療領域外再発)

- ・ 初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められた
- ・ 初回の試験治療終了後、前立腺生検により前立腺 significant cancer**が試験治療領域外のみから検出された
- ・ 初回の試験治療終了後、試験治療領域外から検出された前立腺 significant cancer**に対する 2 回目の試験治療***が実施された
- ・ 2 回目の試験治療後に生化学的再発*が認められた
- ・ 2 回目の試験治療後に前立腺生検により前立腺 significant cancer**が 2 回目の試験治療領域の内外を問わず検出された

3) 以下の全てを満たす場合 (2 回目試験治療なしの場合の試験治療領域外再発)

- ・ 初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められた
- ・ 初回の試験治療終了後、前立腺生検により前立腺 significant cancer**が試験治療領域外のみから検出された
- ・ 初回の試験治療終了後、試験治療領域外から検出された前立腺 significant cancer**に対し試験治療***が実施されなかった
- ・ 初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められた
- ・ 初回の試験治療終了後、前立腺生検により前立腺 significant cancer**が試験治療領域外のみから検出された」

(9) 試験実施計画書 p19

「試験治療領域外から検出された前立腺 significant cancer に対し試験治療または試験治療以外の治療がなされるかどうかの治療方針の決定は、前立腺 significant cancer が試験治療領域外から検出された時点から 1 か月以内になされるものとする」
との規定 (一ヶ月以内に決定される旨の情報) は、試験治療のセクションに追記すること。

(10) 試験実施計画書 p28

「中央モニタリングでは、尿道直腸瘻及び重篤有害事象等の試験の継続に影響する重要な事象の発現件数等を定期的に取りまとめる。」との部分について、「登録状況」「データの入力状況」「中間解析実施条件に該当するか否か」を含める必要がある（これらを含めておかなければ中間解析に必要なイベントのカウントが実施出来ないため）。

【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。下記のように対応いたしました。

(1)

2. 研究の実施体制にある 2 か所を「先進医療技術審査部会」に修正いたしました。また、24.4 情報の公表にある同記載は「先進医療会議」に修正いたしました。

(2)

効果・安全性評価委員の業務内容の記載を以下のように修正いたしました。

<業務内容>：本研究の安全かつ適切な実施のため予め定められた時期、中間解析時点および研究代表医師から重大な事項の報告を受けた場合において、有害事象およびイベント（再発）の状況を確認し研究の継続について研究代表医師に意見を提出する。詳細は効果安全性評価委員会の手順書に記載する。

(3)

5. 研究の方法 の用語の定義の記載を以下のように修正いたしました。

- ・ 評価期間：試験治療終了から、試験治療後 48 週評価時まで
- ・ 観察期間：試験治療後 48 週評価終了時から、初回試験治療後 5 年間の観察終了まで

(4)

研究実施計画書を通して下記のように記載を整備いたしました。

研究対象者識別コード：各研究参加医療機関で研究対象者の同意取得時に個別に付与する番号

登録番号：症例登録時に適格症例に付与される番号

(5)

5. 研究の方法 (1) 症例の適格性の確認と登録 に、下記のように記載いたしました。

研究責任医師は、必要時に研究対象者の特定を可能とするため、研究対象者識別コード、研究対象者の氏名、患者 ID、同意取得日、登録番号(登録された場合のみ)などを記載したスクリーニング・登録名簿を作成し、各研究参加医療機関の個人情報規則に則り、各研究参加医療機関で厳重に管理する。

また、研究代表医師と参加医療機関の研究責任医師の記載について、研究計画書を通して下記のように記載を整備いたしました。

研究代表医師のみに限定する場合：研究代表医師

参加医療機関の研究責任医師に限定する場合：参加医療機関の研究責任医師

研究代表医師、参加医療機関の研究責任医師を合わせた全ての研究責任医師を指す場合：研究責任医師

(6)

(4)の回答同様、研究実施計画書を通して下記のように記載を整備いたしました。

研究対象者識別コード：各研究参加医療機関で研究対象者の同意取得時に個別に付与する番号

登録番号：症例登録時に適格症例に付与される番号

(7)

誤記のため8.1.1.の記載を「1)~4)」に修正いたしました。

(8)

記載方法を再検討し、8.1.1.の再発の定義を下記のように変更いたしました。

1) 初回試験治療実施後の治療領域内の再発

以下の全てを満たす場合

- ・初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められた
- ・前立腺生検により前立腺 significant cancer**が初回の試験治療領域内から検出された

2) 試験治療2回目実施後の治療領域内外の再発

以下の全てを満たす場合

- ・2回目の試験治療が実施された***
- ・2回目の試験治療終了後、生化学的再発*が認められた
- ・前立腺生検により前立腺 significant cancer**が初回および2回目の試験治療領域の内外を問わず検出された

3) 試験治療2回目を実施しなかった場合の治療領域外の再発

以下の全てを満たす場合

- ・初回の試験治療終了後、生化学的再発*が認められた
- ・前立腺生検により前立腺 significant cancer**が初回の試験治療領域外のみから検出された
- ・初回の試験治療領域外から検出された前立腺 significant cancer**に対し2回目の

試験治療が実施されなかった

4) 転移

転移が診断された

(9)

5. 研究の方法 (3) d. 試験治療の実施 に下記の内容を追記いたしました。

初回の試験治療終了後、生化学的再発が認められ、かつ前立腺生検により前立腺 significant cancer が試験治療領域外のみから検出された場合は、1 か月以内に試験治療領域外から検出された前立腺 significant cancer に対し 2 回目の試験治療を実施するか、試験治療以外の治療を実施するかの治療方針の決定を行う。

なお、原則として 3 回目以降の試験治療は行わない。

(10)

21.1 データマネジメント に下記のように記載いたしました。

中央モニタリングでは、登録状況、データの入力状況、尿道直腸瘻および重篤有害事象等の試験の継続に影響する重要な事象の発現件数、中間解析実施条件に該当するかどうか等を定期的に取りまとめる。

5. 同意説明文書他については試験実施計画書の改訂内容を反映すること。

【回答】

ご指摘に従い、同意説明文書について、研究実施計画書の改訂内容を反映いたしました。

6. 同意説明文書について、本試験の後に治験を実施することになっているが、本試験が将来薬事承認申請の資料に使われる可能性もあるものと考えられる。厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡（令和4年3月31日）「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」を踏まえ、企業や規制当局による患者情報の閲覧の可能性、企業の薬事承認申請へのデータの利用の可能性等について説明を追記し同意を取得しておく方が良い。

【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。

同意説明文書 19.0 研究データの二次利用について に、下記の内容を追記させていただきました。

また、この臨床研究で得られたデータが、将来、承認申請に利用される場合もありま

す。その際には、この臨床研究で得られたデータがこの臨床研究で使用した医療機器の承認申請を行う会社に提供されたり、その会社の担当者や厚生労働省などの規制当局の担当官などがそのデータが正しいことを確認するためにあなたのカルテなどの医療記録を閲覧する場合があります。

この場合でも、これらの関係者には、情報を外部に漏らさないように守秘義務が課されているため、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。なお、研究参加に同意すると、これらの担当者の閲覧にも同意いただいたこととなります。

以上

医療技術の概略図: 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

背景: 限局性前立腺癌の標準治療は、前立腺全体を切除、あるいは全体を放射線で治療する、いわゆる“**根治的治療**”である。しかし、これらの治療では、**排尿障害(尿失禁)**や**性機能障害(勃起、射精障害)**が生じやすいことが報告されている。

本医療技術の概要: 厳格な患者選択のもと、**集束超音波を照射する治療装置**(Sonablate®)を経直腸的に挿入し、事前に診断された**臨床的に意義のある前立腺癌(significant cancer)の局在領域、およびその周囲組織を治療する一方、正常組織を可能な限り温存し、機能温存と癌制御の両立を目指す治療法**である。

主に使用する機器: Sonablate®500 (詳細はSonablate®500概要書参照)

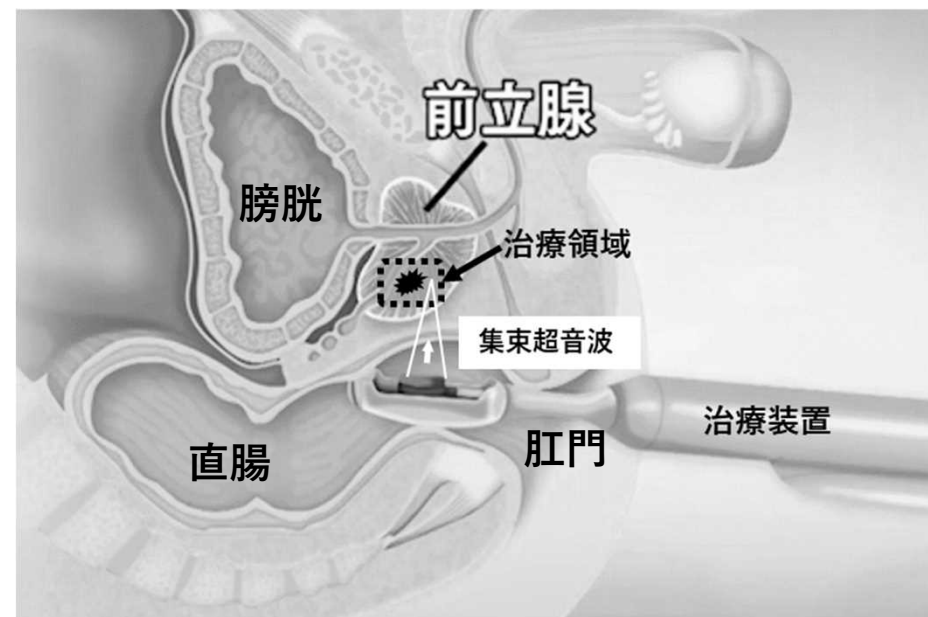
実施場所: 手術室, 麻酔: 全身麻酔, あるいは腰椎麻酔

体位: 開脚位

患者選択: ①血清PSA値が20ng/mL以下の患者。②年齢が20歳以上の患者。③臨床的に意義のある癌(significant cancer)の局在診断が行われた限局性(転移の認められない)前立腺癌でcT1c-cT2cN0M0およびGleason Score4+4=8以下の患者。④本研究への参加にあたり十分な説明を受け、本人の自由意思により文書による同意を得られた患者。⑤内分泌療法を実施していない患者、あるいは、内分泌療法終了(中断)後、同意取得時まで半年以上が経過していること。⑥直腸浸潤が疑われない患者。

<本邦における治療実績に関する文献>

1. 小路 直, 他. MRI-TRUS融合画像ガイド下生検により診断された限局性前立腺癌に対する高密度焦点式超音波療法をもちいたFocal Therapy: 1年間の前向き臨床試験成績. 日本泌尿器科学会雑誌 2018; 109: 194-203.
2. Shoji S, et al: Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for the localized prostate cancer for Asian based on the localization with MRI-TRUS fusion image-guided transperineal biopsy and 12-cores transperineal systematic biopsy: prospective analysis of oncological and functional outcomes. Int J Clin Oncol 2020 ; 25: 1844-53.



本医療技術の評価方法

主要評価項目: 5年無再発生存割合、尿失禁の出現割合

副次的評価項目: 試験治療後4週目に撮影したdynamic MRIによる癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失の有無、有害事象 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0を使用)、経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域内である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域内再発割合、また、経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域外である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域外再発割合、5年全生存割合、試験治療を2回施行する必要があった患者の割合、および試験治療を2回施行する必要があった患者における合併症等の割合、再発後に実施された治療内容

標準治療である**ロボット支援下根治的前立腺摘除術**のヒストリカルコントロールをもちいて、**5年無再発生存割合および尿失禁の出現割合**を比較検討し、**本医療技術の有用性について評価**する。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：高密度焦点式超音波治療器（製品名：Sonablate500）
 先進医療での適応疾患：限局性前立腺癌

臨床研究 (Total Therapy)

- ・対象：限局性前立腺癌
 - ・治療方法：Sonablate500による治療
 - ・期間：1999年～2007年
 - ・患者数：517例 (T1c～T3N0M0)
 - ・結果の概要：
 - 5年生化学的非再発率
 - ・低リスク群 (142例)：84%
 - ・中リスク群 (197例)：64%
 - ・高リスク群 (178例)：45%
- | | |
|---------|-------|
| 合併症 | |
| 尿道狭窄 | 16.6% |
| 尿閉 | 13.2% |
| 精巣上体炎 | 4.4% |
| 尿道直腸瘻 | 0.9% |
| 尿失禁 | 0.8% |
| 膀胱頸部硬化症 | 0.6% |
| 血精液症 | 0.3% |
| 会陰浮腫 | 0.3% |
| 勃起不全 | 28.9% |
| 逆行性射精 | 20.3% |

臨床研究 (Focal Therapy)

- ・対象：限局性前立腺癌
- ・治療方法：Sonablate500による治療
- ・期間：1年間
- ・患者数：10例
- ・結果の概要：
 - ・血清PSA値評価：治療前と比較して有意に低下。
 - ・前立腺生検：治療6か月の生検では、治療領域外からsignificant cancerが1例で検出された。
 - ・IPSS, OABSS, 最大尿流量, IIEF-5, EPIC, SF-36：治療前後で有意な憎悪なし。
- ・有害事象：
 - 尿路感染症：1例(Grade 2)
 - 切迫性尿失禁：1例(Grade 1)

先進医療 (Focal Therapy)

- ・試験名：高密度焦点式超音波治療法を用いた前立腺癌局所療法
- ・試験デザイン：単群非盲検
- ・期間：JRCT公開日～2031年11月31日
- ・被験者数：310例
- ・主要評価項目：
 - 癌再発性の有無、尿失禁の出現割合
- ・副次評価項目：試験治療後4週目に撮影したdynamic MRIによる癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失の有無、有害事象 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0を使用)、経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域内である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域内再発割合、また、経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域外である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域外再発割合、5年全生存割合、試験治療を2回施行する必要があった患者の割合、および試験治療を2回施行する必要があった患者における合併症等の割合、再発後に実施された治療内容

治験

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：①同意取得時点の血清PSA値が20ng/mL以下の患者、②同意取得時点の年齢が20歳以上の患者、③臨床的に意義のある癌 (significant cancer) の局在診断が行われた限局性(転移の認められない)前立腺癌の患者。以下a及びbを満たす患者。a. cT1c-cT2cNOMOの限局性前立腺癌のうち、Gleason scoreが4+4=8以下の症例*但し、Gleason score 4+4を治療対象にする場合は、年齢70歳以上、身体機能の低下により手術が困難な場合、骨盤の他疾患に対する放射線治療後のために前立腺癌に対する放射線治療が困難な場合に限定する。b. 両側のPeripheral zoneおよび、尿道すべてを治療領域に含む症例では、性機能および排尿機能に影響が予想され、Focal therapyの有用性が得られない可能性があるため、対象症例から除外する。④本研究への参加にあたり十分な説明を受け、本人の自由意思により文書による同意を得られた患者、⑤内分泌療法を実施していない患者、あるいは、内分泌療法終了(中断)後、同意取得時まで半年以上経過していること、⑥直腸浸潤が疑われない患者

除外基準：①肛門狭窄により経直腸的超音波プローブが挿入困難な患者、②径10mm以上の前立腺結石が標的よりも直腸側に存在する患者、③焦点距離(Sonablate500の場合は4cm)を超える場所に標的がある患者、④全身麻酔、腰椎麻酔が実施不可能な患者、⑤去勢抵抗性前立腺癌と診断されている患者、⑥すでに尿失禁が認められ、尿パッドを日常的に使用している患者、⑦糖尿病の既往があり、コントロール不良な症例(同意取得前3カ月以内の血液検査でHba1c 8.0以上)、⑧抗凝固薬あるいは抗血小板薬を各薬剤別に推奨される期間の休薬がされていない患者、⑨血液凝固系障害があり、同意取得前3カ月以内に外科手術困難と評価された患者(血小板数 $<10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、PT-INR >2.0)、⑩同意取得前3カ月以内に易感染症状態と評価された患者(WBC $<3.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$)、⑪血液検査において、WBC $>12 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、血小板数 $>70 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、クレアチニン(Cr) $>2.0 \text{ mg/dL}$ 、AST $>100 \text{ IU/L}$ 、ALT $>100 \text{ IU/L}$ 、またはヘモグロビン $<8.0 \text{ g/dL}$ の患者、⑫その他、研究責任医師または分担医師が不適当と判断する者

予測される有害事象：尿路感染、直腸瘻(尿道直腸瘻)、腎および尿路障害・その他(尿道狭窄)、尿閉、尿失禁、血尿、勃起不全、性器浮腫、前立腺痛、肛門痛、痔出血

欧米での現状
 薬事承認：米国(有)
 欧州(有)
 ガイドライン記載：(無)
 進行中の臨床試験(無)

【別添 1】「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・東海大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・あり

【別添 2】「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法」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：

MRI-経直腸的超音波画像融合画像ガイド下前立腺標的生検、および経会陰式系統的 12 カ所生検により前立腺内部における癌局在診断が行われた限局性前立腺癌症例

効能・効果：

本医療機器は、治療領域を自由な形に設定でき、数ミリ単位で治療領域、非治療領域の組織変化の違いを鮮明にして治療することができるため、前立腺癌局所療法に適していると考えられる。また、治療領域を強力超音波により加熱することで、組織を熱凝固壊死させるが、強力超音波は焦点域のみを 70～100℃に上昇させるため、介在組織を損傷することなく、前立腺癌を治療することが可能である。よって、尿道や神経血管束を温存した治療が可能であることから、前立腺全体を手術療法や放射線治療により治療する、いわゆる根治的治療と比較して、有意に排尿機能を温存することができ¹、性機能に関わる合併症も少なく、短期入院による治療も可能であるため、患者の QOL を重視した治療法である。

【別添 3】「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法」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

適格基準：

1) 選択基準 以下すべてを満たす。

- ① 同意取得時点の血清 PSA 値が 20ng/mL 以下の患者。
- ② 同意取得時点の年齢が 20 歳以上の患者。
- ③ 臨床的に意義のある癌(significant cancer)*の局在診断が行われた限局性(転移の認められない)前立腺癌の患者。

下記 a および b の基準を満たす症例とする。

a. MRI 画像診断技術および、経会陰式前立腺標的生検、および経会陰式系統的 12 カ所生検により前立腺内部における癌局在診断が行われた cT1c-cT2cN0M0 の限局性前立腺癌のうち、Gleason score が 4+4=8 以下(Gleason score 3+3, 3+4, 4+3, 4+4)の症例。

但し、Gleason score 4+4 を治療対象にする場合は、年齢 70 歳以上、身体機能の低下により手術が困難な場合、骨盤の他疾患に対する放射線治療後のために前立腺癌に対する放射線治療が困難な場合に限定する。

<前立腺癌における TNM 分類>(TNM 悪性腫瘍の分類改訂第 7 版, 2009 年 使用)

<p>T (前立腺内で、がんがどこまで広がっているか)</p> <p>T1: 触診や画像では診断できないほど小さい</p> <p>T1a 前立腺肥大型の手術で偶然に見る (切除組織の 5%以下)</p> <p>T1b #</p> <p>T1c 針生検で確認された腫瘍</p> <p>T2: 前立腺に限局 (前立腺内だけに存在する)</p> <p>T2a 片側のみ (1/2 以内)</p> <p>T2b 片側のみ (1/2 以上)</p> <p>T2c 両側に存在</p> <p>T3: 前立腺被膜を越えている</p> <p>T3a 被膜の外側に広がる</p> <p>T3b 精のうに浸潤</p>	 <p>T4: 前立腺の周りの組織 (膀胱、直腸、骨盤臓) に広がる</p> <p>N (リンパ節に転移があるか)</p> <p>N0 リンパ節への転移はない</p> <p>N1 リンパ節への転移がある</p>	<p>M: 骨や前立腺から離れたところにある臓器 (肝臓、肺など) に転移があるか</p> <p>M0 遠隔転移はない</p> <p>M1 遠隔転移がある</p> 
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<Gleason score>

Gleason score とは、顕微鏡で観察された前立腺がんの悪性度を示すもので、採取された前立腺組織におけるがんの Gleason 分類**を組み合わせることで表現されたもの。

**Epstein JI, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1228-1242.

b. 両側の Peripheral zone および、尿道すべてを治療領域に含む症例では、性機能および排尿機能に影響が予想され、Focal therapy の有用性が得られない可能性があるため、対象症例から除外する。

*臨床的に意義のある癌(significant cancer)の定義は、生検コアにおいて、Gleason score 3+3=6 の前立腺癌が 4mm 以上、あるいは Gleason score 3+4 以上の前立腺癌が検出された場合 (Harnden P, et al: Cancer 112:971-81, 2008)、あるいは前立腺癌が検出された標的生検の標的となった領域(PI-RADS category 3 以上)の直径が 10mm 以上(Stamey TA, et al: Cancer 71:933-8, 1993)であった場合と定義する。

- ④ 本研究への参加にあたり十分な説明を受け、本人の自由意思により文書による同意を得られた患者。
- ⑤ 内分泌療法を実施していない患者、あるいは、内分泌療法終了（中断）後、同意取得時までに半年以上が経過していること。
- ⑥ 直腸浸潤が疑われない患者。

2) 除外基準 以下のいずれかにあてはまる。

- ① 肛門狭窄により経直腸的超音波プローブが挿入困難な患者。
- ② 径 10mm 以上の前立腺結石が標的よりも直腸側に存在する患者。
- ③ 焦点距離(Sonablate 500 の場合は 4cm)を超える場所に標的がある患者。
- ④ 全身麻酔、腰椎麻酔が実施不可能な患者。
- ⑤ 去勢抵抗性前立腺癌と診断されている患者。
- ⑥ すでに尿失禁が認められ、尿パッドを日常的に使用している患者。
- ⑦ 糖尿病の既往があり、コントロール不良な症例(同意取得前 3 カ月以内の血液検査で HbA1c 8.0 以上)
- ⑧ 試験治療の前後で抗凝固薬あるいは抗血小板薬を各薬剤別に推奨される期間の休薬がされていない患者。
- ⑨ 血液凝固系障害があり、同意取得前 3 カ月以内に外科手術困難と評価された患者（血小板数 $<10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、PT-INR >2.0 ）
- ⑩ 同意取得前 3 カ月以内に易感染症状態と評価された患者（WBC $<3.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）
- ⑪ 血液検査において、WBC $>12 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血小板数 $>70 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、クレアチニン (Cr) $>2.0 \text{ mg/dL}$ 、AST $>100 \text{ IU/L}$ 、ALT $>100 \text{ IU/L}$ 、またはヘモグロビン $<8.0 \text{ g/dL}$ の患者（スクリーニング期の採血結果を採用する）

1) その他、研究責任医師または分担医師が不相当と判断する患者

【別添 4】「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法」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

(1) HIFU を用いた局所療法の有効性の評価

有効性は、下記検査により評価する。

- a. 試験治療後 4 週目に撮影した dynamic MRI による癌局在の血流解析
dynamic MRI を施行し、試験治療により標的領域(癌局在部位)の血流が、消失しているか、確認する。dynamic MRI は、試験治療後の試験治療効果を判定する目的で実施される。
- b. 試験治療後血清 PSA 値の推移の観察
血清 PSA 値の nadir 値および、その後の推移を測定する。
- c. 前立腺生検
本試験治療では、血清 PSA 値が試験治療後最低値から 2.0ng/mL 上昇した際に、MRI を施行し、癌の可能性が疑われた場合(PI-RADS における category 4 以上の領域が認められた場合)、生検を実施する。
- d. 転移確認のための検査
PSA 値が上昇したにもかかわらず、MRI および生検により前立腺内に癌が認められない場合は、CT や骨シンチによる全身精査を行い、転移の有無について確認する。
- e. 再発
 - 1) 初回試験治療実施後の治療領域内の再発
以下の全てを満たす場合
 - ・初回の試験治療終了後、生化学的再発が認められた
 - ・前立腺生検により前立腺 significant cancer が初回の試験治療領域内から検出された
 - 2) 試験治療 2 回目実施後の治療領域内外の再発
以下の全てを満たす場合
 - ・2 回目の試験治療が実施された
 - ・2 回目の試験治療終了後、生化学的再発が認められた
 - ・前立腺生検により前立腺 significant cancer が初回および 2 回目の試験治療領域の内外を問わず検出された
 - 3) 試験治療 2 回目を実施しなかった場合の治療領域外の再発
以下の全てを満たす場合
 - ・初回の試験治療終了後、生化学的再発が認められた
 - ・前立腺生検により前立腺 significant cancer が初回の試験治療領域外のみから検出された
 - ・初回の試験治療領域外から検出された前立腺 significant cancer に対し 2 回目の試験治療が実施されなかった
 - 4) 転移
転移が診断された

評価項目は以下の通り。

主要評価項目

- ・ 5年無再発生存割合
- ・ 尿失禁の出現割合

副次評価項目

- ・ 5年生存割合
- ・ 試験治療領域の内外を問わない5年無再発生存割合
- ・ 初回の試験治療領域内の5年無再発生存割合
- ・ 試験治療を2回施行する必要があった患者の割合
- ・ 試験治療を2回施行する必要があった患者における合併症等の割合
- ・ 試験治療後4週目に撮影したdynamic MRIによる癌局在の血流に基づく治療領域の血流消失の有無、および消失が認められた症例の全登録症例数における割合

(2) HIFUを用いた局所療法の安全性の評価

安全性の評価は、有害事象および不具合について、記録する。

・ 有害事象および不具合

有害事象とは本臨床研究に参加中の研究対象者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む。）を指す。疾病等とは、有害事象のうち試験治療との因果関係が否定できないものを指す。

試験治療中および試験治療後に発生した全ての有害事象について、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0を用いて、評価する。

不具合に関しては、研究対象機器の具合が良くないことで研究期間を通じて収集される。また、健康被害を起こす恐れの有無についても収集を行う。

発生した有害事象と試験治療との因果関係の有無の評価にあたっては、以下の基準を考慮する。

① 関連性あり

試験治療の実施との時間的関連性があり、試験治療の実施により事象が生じた／重症化した事が明らかで、他の要因による可能性がない場合

② おそらく関連あり

試験治療の実施との時間的関連性があり、他の要因による可能性がありそうになく、試験治療の実施により事象が生じた／重症化した可能性が高い場合

③ 関連性があるかもしれない

試験治療の実施との時間的関連性はないものの、試験治療の実施により事象が生じた／重症化した可能性が否定できない場合

④ 関連性なし

試験治療の実施との時間的関連性がなく、試験治療の実施により事象が生じた／重症化した可能性がない場合

なお、既知の有害事象として以下のものが知られている。

器官別大分類	有害事象	参考文献	備考
感染症および寄生虫症	尿路感染	3-8	CTCAE v.5.0, Grade 2～5
胃腸障害	直腸瘻	3-8	CTCAE v.5.0, Grade 1～5
腎および尿路障害	腎および尿路障害, その他 (尿道狭窄)	3-8	CTCAE v.5.0, Grade 1～5
	尿閉	3-8	CTCAE v.5.0, Grade 1～5
	尿失禁	3-8	CTCAE v.5.0, Grade 1～3
	血尿	該当なし	データ化されていないが、これまでに軽度の血尿が認められた症例が認められた。 CTCAE v.5.0, Grade 1～5
生殖系および乳房障害	勃起不全	9	CTCAE v.5.0, Grade 1～3
	性器浮腫	該当なし	データ化されていないが、これまでに治療を要さない一時的な陰嚢浮腫が認められた症例が認められた。 CTCAE v.5.0, Grade 1～3
	前立腺痛	該当なし	データ化されていないが、自然治癒が認められた軽度の痛みを訴える症例が認められた。 CTCAE v.5.0, Grade 1～3
胃腸障害	肛門痛	該当なし	データ化されていないが、肛門から治療装置を出し入れするため、これまでに肛門痛が認められた症例が認められた。 CTCAE v.5.0, Grade 1～3
	痔出血	該当なし	データ化されていないが、肛門から治療装置を出し入れするため、これまでに痔出血が認められた症例が認められた。 CTCAE v.5.0, Grade 1～5

**【別添5】「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法」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：jRCT 公開日～2031年11月30日

症例登録期間：jRCT 公開日～2025年11月30日

症例観察期間：jRCT 公開日～2030年11月30日

予定症例数：310 症例

既の実績のある症例数：180 症例（12 カ月間以上経過観察した症例）

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	限局性前立腺癌	(自)2016年6月29日	退院	治療後、再発は認められず、5年経過している。治療後に重篤な合併症は認められない。
年齢 66 歳 性別 男		(至)2016年7月1日		
整理番号 2	限局性前立腺癌	(自)2016年7月18日	退院	治療後、再発は認められず、5年経過している。治療後に重篤な合併症は認められない。
年齢 68 歳 性別 男		(至)2016年7月20日		
整理番号 3	限局性前立腺癌	(自)2016年7月19日	退院	治療後、再発は認められず、5年経過している。治療後に重篤な合併症は認められない。
年齢 62 歳 性別 男		(至)2016年7月21日		

他 163 例（12 カ月以上経過観察した 180 例中 166 例が有効であった）

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	限局性前立腺癌	(自)2016年7月20日	退院	治療半年後の生検にて、治療領域外に癌が認められ、追加治療を要した。
年齢 79 歳 性別 男		(至)2016年7月22日		
整理番号 2	限局性前立腺癌	(自)2016年10月3日	退院	治療半年後の生検にて、治療領域外に癌が認められ、追加治療を要した。
年齢 74 歳 性別 男		(至)2016年10月5日		
整理番号 3	限局性前	(自)	退院	治療半年後の生検にて、治療

年齢 81 歳 性別 男	立腺癌	2016 年 12 月 19 日 (至) 2016 年 12 月 21 日	領域外に癌が認められたが、腫瘍マーカー (PSA) は上昇しないため、経過観察中である。
-----------------	-----	---------------------------------------------	----------------------------------------------

他 11 例 (12 カ月以上経過観察した 180 例中 14 例に有効性が認められなかった)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

文献¹²⁾より外科的切除の代表的治療であるロボット支援下根治的前立腺摘除術後の 5 年生化学的無再発生存率(血清 PSA 値が 0.2ng/mL 以上への上昇)は、74-87%であったこと、および表 1 より、本試験治療における 5 年無再発生存割合を 0.838、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の 5 年無再発生存割合を 0.77 と設定し、有意水準片側 5%、検出力 90%でヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために必要な症例数は 308 例と算出されたことから、目標症例数を 310 例と設定する。なお、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の 5 年無再発生存割合 0.77 は、上記ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の 5 年生化学的無再発生存率 74-87%に対し非劣性マージンを含む値として設定した。

もう 1 つの主要評価項目である尿失禁割合について、同様に文献¹²⁾より外科的切除の代表的治療であるロボット支援下根治的前立腺摘除術の術後 12 ヶ月目の尿禁制率は 69.2%-89.7%であったこと、および本試験治療では尿失禁はほとんど発生しないことが想定されることから、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の尿失禁割合を 10%、本試験治療の尿失禁割合を 2%と設定し、有意水準片側 5%、目標症例数 310 例でヒストリカルコントロールに対する優越性を示す確率を計算すると、検出力はほぼ 100%と算出されたことから、もう 1 つの主要評価項目を考慮した上で、目標症例数を 310 例と設定することとした。

現在、東海大学医学部附属病院における本試験治療の実績は年間 60 例であり、先進医療開始後にさらに 2 施設が本試験治療を随時開始した場合、初年度 90 例、2 年目以降は年間 120 例程度の実績が期待されることから、約 3 年間で必要症例の集積が可能と考えられる。

本研究における5年無再発生存割合は0.838と設定

ヒストリカルコントロールの 5年無再発生存割合	有意水準	検出力	必要症例数
0.77	0.025	0.8	293
0.77	0.025	0.85	330
0.77	0.025	0.9	379
0.77	0.05	0.8	232
0.77	0.05	0.85	264
0.77	0.05	0.9	308
0.8	0.025	0.8	855
0.8	0.025	0.85	968
0.8	0.025	0.9	1119
0.8	0.05	0.8	675
0.8	0.05	0.85	775
0.8	0.05	0.9	911

表 1

【別添6】「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

MRI・経直腸的超音波画像融合画像ガイド下前立腺標的生検、および経会陰式系統的 12 カ所生検を基に本局所療法が行われる。すなわち、高密度焦点式超音波（以下、HIFU（High Intensity Focused Ultrasound）治療機器のワークステーション上において、上記診断で示された癌局在に基づいて治療領域を設定することで、排尿機能や性功能に対して、特に影響を及ぼす尿道や神経血管束を可能な限り温存することができる。

同意取得後、既往歴、合併症、使用中の薬剤の確認と適格性の確認の為の検査（直腸診、PSA 検査および血液検査（血算（WBC、RBC、ヘモグロビン、血小板数）、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（Cr）、電解質（Na、K）、AST、ALT、C-reactive Protein（CRP）、PT、APTT、PT-INR）を行う。

【別添7】「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法」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）

先進医療名及び適応症： 先進医療名：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法 適応症：MRI 画像診断技術及び経会陰式前立腺生検により前立腺内部における癌局在診断が行われた限局性前立腺癌症例	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (泌尿器科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本泌尿器科学会泌尿器科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (4) 年以上・不要 責任医師は、臨床試験あるいは治験の経験を5年以上有すること。
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として <input checked="" type="checkbox"/> 5 例以上・不要 なお、上記5例のうち、2例については実施責任医師の指導を受けて実施している必要がある。 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	1. 当該技術実施前に、研究事務局が開催する教育プログラムを受講(受講証を発行する)し、2 症例の見学を行うこと。 2. 当該技術の実施に際し、安全な治療を行うために、研究代表医師との連携体制が整っていること (研究代表医師と常に電話でのコミュニケーションがとれる状況にあり、さらに研究代表医師の助言を受け入れ、患者への対応を研究代表医師と協力して実施することが可能)。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (泌尿器科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：泌尿器科医師1名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：麻酔科医1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (臨床工学技士1名以上)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (200 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (10:1 看護)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (外科系又は内科系医師1名以上)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<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)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>(臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)</i>
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> 要 (5 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カ ンセリグの実施体制が必要 等)	前立腺内部における癌局在診断に用いる MRI は、1.5T 以上であること。
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	<input type="checkbox"/> 要 (はじめの 10 症例の安全性等について、厚生労働省医政局 研究開発政策課に報告を行うこと)・不要
その他 (上記以外の要件)	

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。