

平成22年10月4日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断(029)」に関する照会事項(平成22年9月30日)への回答書



竹内構成員のコメント回答

1. 本試験では、症例数確保のために、単施設から多施設共同試験に拡張すると考えられます。その際、標本組織採取に関して施設間差が生じることが危惧されます。標本採取の手順書等の準備はお考えでしょうか？

**【回答】**

「高度医療申請様式第3号」の「6-1.3 組織採取(体内)」「6-1.4 組織採取(摘出組織)」に記した採取方法が基本手順となります。本試験においては、「検査所見・病変記録」に示した泌尿器科専門医師においては見慣れた部位別での、赤色の蛍光発光した部分を過不足なく採取するという単純な方法です。さらには、参加施設に対する要件として「高度医療申請様式第9号」で示した「高度医療実施施設での当該技術に係る研修または高度医療実施施設からの派遣医師による当該技術に係る指導を受けること」もあり、現時点では標本採取に関する手順書等は準備しておりません。

2. 標本での診断は、各施設での判定に委ねると理解しておりますが、施設間での差は生じないと理解して宜しいでしょうか？

**【回答】**

本試験における採取組織の評価としての「病理学的診断」は、一般診療における「病理学的診断」と同一です。ゆえに、施設間や個人間での差は存在しないものと考えています。ただし、診断に苦慮する検体に関しては、2つのプロトコールともに「1.4.3 病理検査解析責任者」である「降幡睦夫(高知大学医学部病理学教授)」が当該施設における「病理検査解析責任者」とともに評価、検討することで解決しうるものと考えます。

3. 中間解析についての主要評価項目に関する統計解析について詳細な記載が必要であると判断します。また、中間解析結果は、効果安全性評価委員会で検討されますが、構成委員の利益相反からの観点から判断しますと他機関からの委員の参加が必要であると考えます。また、委員として中間解析担当者としての統計学者の参加も必須と判断します。

**【回答】**

中間解析についての主要評価項目に関する統計解析について詳細な記載をというご指摘に関して、「7-1.4 統計解析」の「7-1.4.4 中間解析」に「解析方法は「6-1.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す各手技が施行された全被験者数を分母として、有害事象および副作用・合併症について最悪の grade の頻度を求め、因果関係にかかわらず全ての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。本研究開始後に認められた副作用・合併症(有害事象のうち研究との

因果関係を否定できない事象)はさらに別途再集計するとともに、grade、発現症例数、件数および発現割合を算出する。」を加筆しました。

また、効果安全性評価委員に関しては、下記としました。

1.4.2 統計解析責任者

■■■■■■■■■■ 高知大学医学部医療学講座（公衆衛生学）教授

1.6 効果安全性評価委員会

■■■■■■■■■■ 高知大学医学部附属病院長

■■■■■■■■■■ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 臨床統計学・疫学 教授

■■■■■■■■■■ 高知医療再生機構

4. モニタリング体制・実施方法については問題ないと判断しますが、モニタリング、データ品質管理を実施する担当者の記載・情報が必要であると判断します。

**【回答】**

モニタリング、データ品質管理を実施する担当者に関しては、下記としました。

1.5 モニタリング・データ品質管理体制

1.5.1 モニタリング責任者

■■■■■■■■■■ 高知大学医学部附属病院臨床試験センター 臨床研究担当部門長

1.5.2 データ品質管理責任者」

■■■■■■■■■■ 高知大学医学部附属病院臨床試験センター 臨床研究担当部門

高知大学医学部泌尿器科

井上 啓史

平成 22 年 10 月 5 日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断 (029)」に関する照会事項 (平成 22 年 10 月 4 日) への回答書

竹内構成員のコメント回答

1. 平成 22 年 10 月 4 日付照会事項 3 への回答は、中間解析でのどのアルファ spending function を使って p 値をどのように消費するかへの回答をお願いします。

**【回答】**

今回の中間解析では、各手技が施行された全被験者を分母として、有害事象に関する最悪の Grade の頻度を求め、因果関係に関わらず全ての事象を表示し、重篤な有害事象に関しては別途集計することとしており、仮説検定の実施は予定しておりませんので、 $\alpha$  の消費については設定不要であると考えております。

2. ロードマップでの治験の記載についてですが、治験では、第 2 相試験 (用量反応試験) 第 3 相試験 (有効性・安全性試験) を提唱されています。

主要評価項目が診断精度となっていますので、予測できる被験者数は、高度医療での被験者数 (180 名 x 2) よりは少数になると判断できると思いたしますがいかがでしょうか。

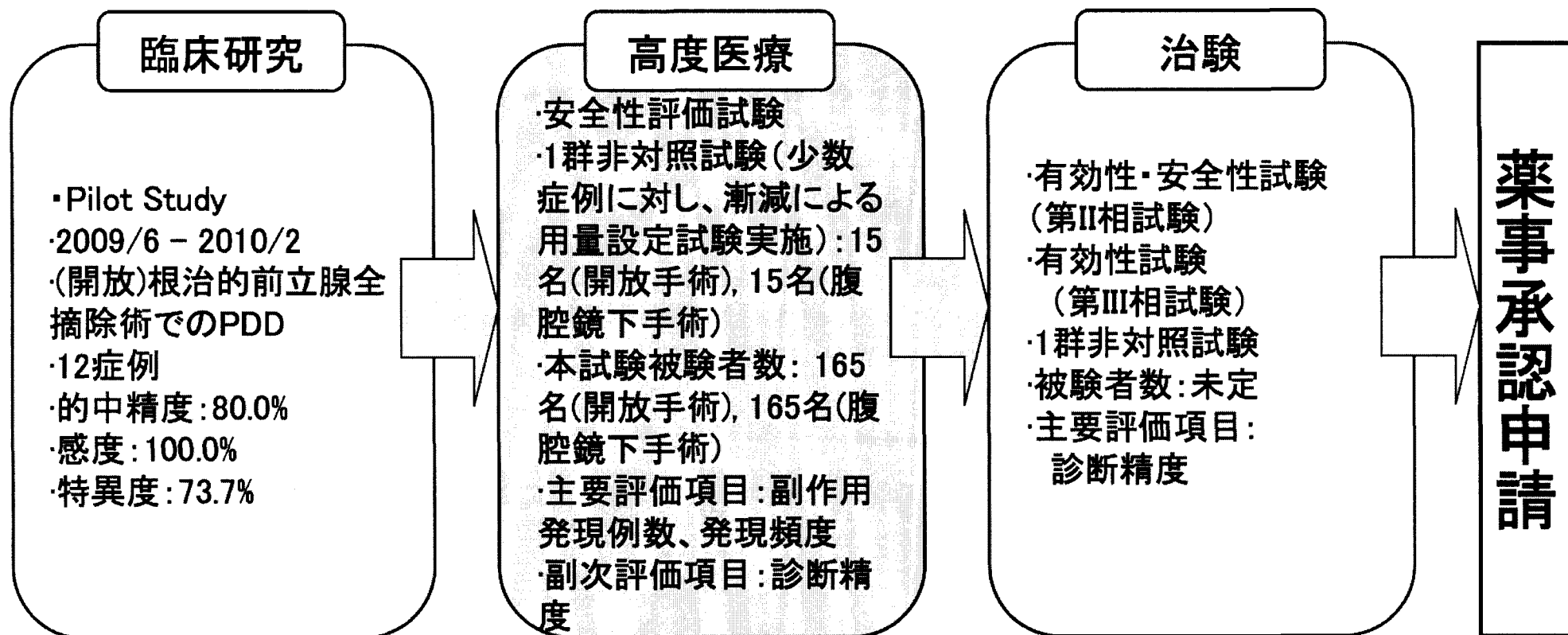
**【回答】**

ご指摘の通り、診断精度のみであれば、第 2 相試験 (用量反応試験) については 30-60 例/群となる可能性があります。第 3 相試験 (有効性・安全性試験) については、審査当局の意向も考慮した上で 100-200 例となる可能性があると考えております。

高知大学医学部泌尿器科  
井上 啓史

# 薬事承認申請までのロードマップ(治験)

- 試験薬 : 5-アミノレブリン酸塩酸塩
- 試験機器 : 蛍光内視鏡システム(製品名:HOPKINS II Straight Forward Telescope + D-Light AF System + Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)
- 高度医療での適応疾患:根治的前立腺全摘除術(開放手術・腹腔鏡手術)の適応のある前立腺癌



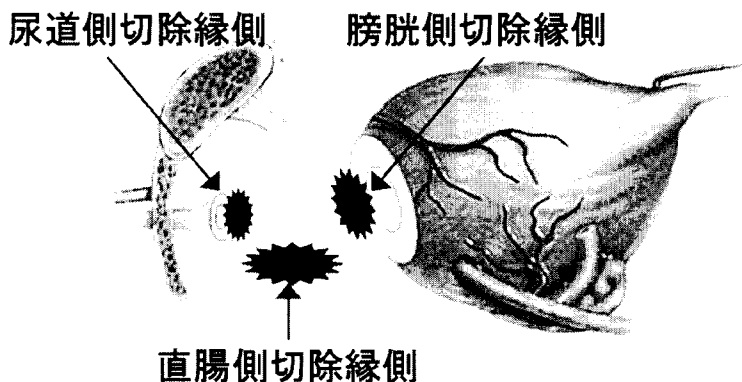
- 当該高度医療における選択基準:20-80歳、ECOG 0-1、腎・肝機能 $\leq$ 施設正常値の1.5倍、活動性の重複癌がないこと
- 除外基準:感染症、重篤な合併症、ポルフィリン過敏、同種骨髄移植後
- 予想される有害事象:光過敏、AST/ALT上昇

欧米での現状  
 薬事承認(薬剤):米国なし 欧州別適応  
 薬事承認(機器):米国なし 欧州有  
 ガイドライン記載:無  
 進行中の臨床試験:無

# 高度医療「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断」概要概念図

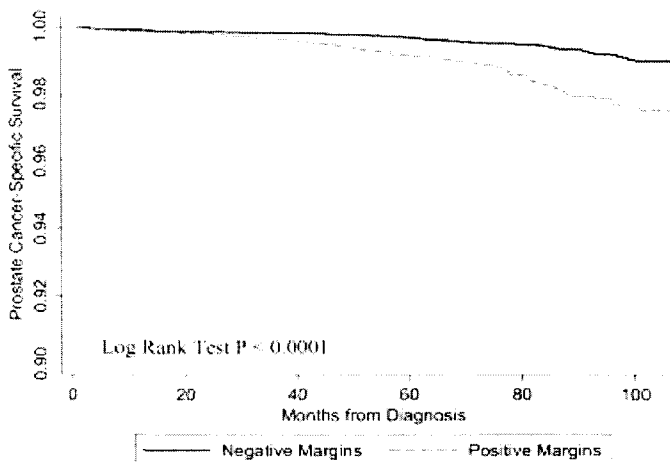
限局性前立腺癌の標準手術である従来の根治的前立腺全摘除術

外科的切除縁での癌残存を約 30%に認める。



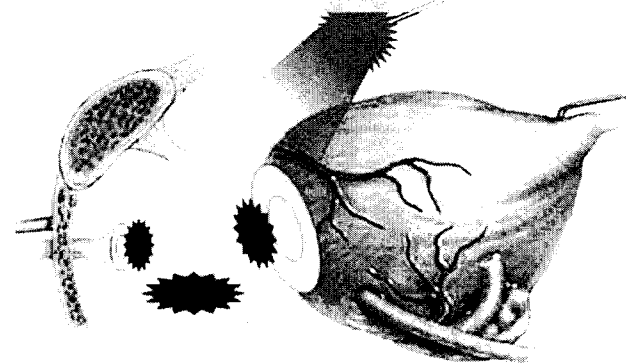
切除縁の癌残存は、前立腺癌特異的死亡率を1.7~2.7倍増加させる重大予後不良因子である。

Wright JL, et al. J Urol. 183 (6), 2213-8, 2010.



蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断で補助する根治的前立腺全摘除術

残存癌を赤色に蛍光発光させ的確に検出する。



高知大学

- ・ 有害事象は認めない。
- ・ 診断精度: 的中精度 80.0%、感度 100.0%、特異度 73.7%。

文献報告

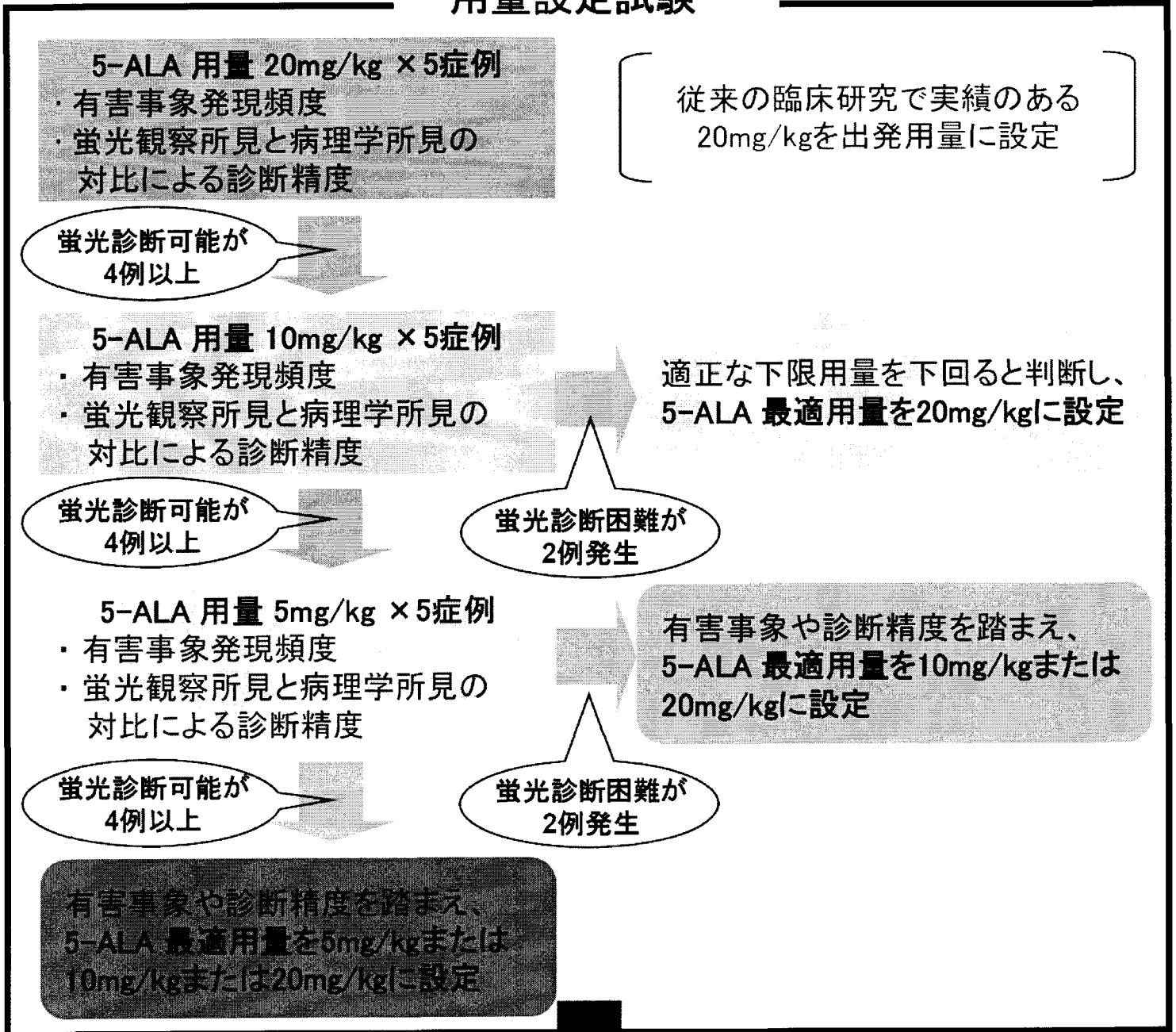
- ・ 有害事象は認めない。
- ・ 診断精度: 感度 38-75%、特異度 88-100%、全症例の 50-75%が本診断によって切除縁の残存癌を検出・切除できた。

Zaak D, et al.: Urology, 72 (2), 345-8, 2008.

Adam C, et al.: Eur Urol, 55 (6), 1281-8, 2009.

Ganzer R, et al.: J Endourol, 23 (9), 1387-94, 2009.

# 高度医療「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における 残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による 蛍光腹腔鏡を用いた術中光学診断」スケジュール図 用量設定試験 \*



## 本試験 \*

5-ALA 最適用量 × 165症例

- ・ 主要評価項目 : 早期および遅発有害事象のGrade別発現頻度
- ・ 副次的評価項目 : 診断精度 (感度、特異度、positive predictive value、negative predictive value、ROC curve)

\* 開放手術および腹腔鏡下手術において、各々本スケジュールに従って用量設定試験および本試験を行う

高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称: 根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断

適応症: 根治的前立腺摘除術 (開放手術または腹腔鏡手術) が適応である限局前立腺癌症例

内容:

(先進性)

本研究は、Zaak Dら (Urology, 72 (2), 345-8, 2008)、Adam Cら (Eur Urol, 55 (6), 1281-8, 2009)、Ganzer Rら (J Endourol, 23 (9), 1387-94, 2009)により初期経験を報告されたばかりの世界的にも先進性の高い臨床的取組みである。我々も、基礎実験において複数の前立腺癌の培養細胞株での光感受性物質 5-アミノレブリン酸 (5-ALA)による蛍光発光を確認しており (Pathobiology, 76 (6), 303-14, 2009)、この結果より本研究の整合性は担保されたものと考え、2009年6月より高知大学医学部附属病院において、医師主導の臨床試験として前立腺癌において開放手術として根治的前立腺全摘除術の際に本診断法を12症例に実施している。今後更なる症例集積が必要であると考えられる。

また、本研究は、予備試験として5-ALAの用量設定試験で最適投与量を探索する。5-ALA 20mg/kg以下での腫瘍組織の蛍光強度と診断精度を検討した報告は世界的にも例がなくこの点も科学的価値が高い。

(概要)

光感受性物質である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 溶解液を経口投与し、根治的前立腺全摘除術 (開放手術または腹腔鏡手術) の際に蛍光腹腔鏡など光力学診断システムを用いて外科的切除縁における残存癌を赤色に蛍光発光させることでの確に検出する診断方法である。また、本研究では、5-ALAの用量設定試験で安全性と有用性、経済性がバランスする最適投与量を探索した後、最適投与量による本試験で安全性を主とする臨床的有用性を評価する。

本診断法により、従来の根治的前立腺全摘除術では高率にみられる前立腺尖部など外科的切除縁での残存癌の検出が期待できる。さらに、本診断法を併用した根治的前立腺全摘除術を行うことで術後切除断端における再発率の低下も見込まれる。

(効果)

我々のこれまでの結果および文献的考察から、本法の効果は、従来の根治的前立腺全摘除術と比較して、外科的切除縁での癌の残存を減少させ、その結果として術後切除縁における再発率を大幅に低下させうる。前立腺癌に苦しむ患者さんに多大な恩恵をもたらすものと確信する。

(高度医療に係る費用)

68,000円 (患者負担は提供される薬剤費用を除いた52,000円) (1回につき)