

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

2016年2月1日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. 試験実施計画書の1.3.1.1に本試験対象の標準治療であるTACEには、大規模なヒストリカル対照データ(2000年~2005年、1475例)が存在していること、比較試験の実施可能性などが単群試験デザインを選択された理由と推察されますが、ヒストリカル対照を用いる限界もあると思います。試験デザイン選択の根拠と限界について、1.3に記載いただけけると、より理解が深まると思います。

【回答】

ご指摘の通り、試験デザイン選択の根拠と限界について、1.3に以下の内容を追記いたしました。

「ランダム化試験を行うべきだが、陽子線治療とTACEの費用負担の違いから、ランダム化試験の実現は困難であり、ヒストリカル対照を用いた単群試験を採用した。TACEについてヒストリカルデータを用いることで、被験者背景を揃えることに限界がある。」

2. 試験実施計画書の13.4解析方法に中間解析の有無(有の場合、その内容)、部分集団解析の有無(有の場合、その内容)を記載した方がよいと思います。

【回答】

13.4.解析方法に以下の内容を追記しました。

「中間解析は実施しない。

主要評価項目(および副次評価項目)について、下記の変数で括弧内の区分に分けて部分集団解析を行う。下記以外の変数については統計解析計画書に記載する。

- ・病変のサイズ(2cm以下、2cm超~3cm、3cm超~5cm、5cm超)

3. 試験実施計画書の14.目標症例数とその設定根拠について、1)この数字(3年生存率など)と表5(1.3.1)の数字がやや異なりますが、統一する必要はないでしょうか、2)陽子線治療の期待3年全生存率は82.8%では

ないでしょうか。

【回答】

ヒストリカルデータに用いていた数字に誤記がありました。正しくは、82.6%でしたので、14. 目標症例数における設定根拠の記載をすべて修正しました。また、表5 (1. 3.1) の3年累積生存割合についてもご指摘通り、ヒストリカルデータと記載を統一しました。なお、目標症例数の計算は82.6%で算出していましたので、目標症例数に変更はございません。

4. 研究実施の責任体制を明確にするために、モニタリング、監査、登録、データマネジメント、統計解析の責任者をプロトコルまたはプロトコルの添付資料に記載すべきだと思います。

【回答】

研究実施の責任体制を明確にするため、各業務の責任者を研究実施計画書の別紙として追加いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山口構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

2016年2月2日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. 最近のHCCをめぐる環境が非常に変化しています。たとえば、NBNC肝癌が増加しているため、過去よりも肝障害度が軽いHCCの割合が増加しています。つまり、治療効果ではなく、背景肝がよくなったために、治療成績が向上することも予想されます。したがって、HCCの生存率に影響を与えるような患者背景が、以前の報告と変わってないことを示す必要があるかと思えます。Child分類だけでなく、肝障害度分類などで、Takayasuらの報告と差がないことを示す必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

現在、ヒストリカルデータに用いているTakayasuらの報告以外に、TACEの成績がまとめられているものとして、Ikedaらの報告がありました。残念ながらいずれも肝障害度分類での背景因子を評価していなく、Child-Pugh分類のみでした。

Takayasuらの後ろ向き研究では、2000年から2005年の期間に治療を行った患者群を解析しており、本研究で対象とする患者群とは背景が異なる可能性についても考慮する必要があると考えますが、「1.3.1. 本研究の試験治療」でも述べたとおり、陽子線治療とTACEとのランダム化試験の実現は困難であると判断しております。

Takayasuらの報告では、前治療歴のない肝細胞癌4,966症例を対象とし、Child-Pugh分類の割合はA:69%、B:28%、C:4%、病変数の割合は単発:46%、多発:54%であり、症例全体の全生存率は1年87%、2年70%、3年55%でした。また、この報告よりも後に、2008年から2009年の期間に行われた日本と韓国のTACE単群の前向き多施設共同臨床試験についてのIkedaら報告があります。Ikedaらの報告では、前治療歴のない肝細胞癌99症例(日本76%、韓国24%)を対象とし、Child-Pugh分類の割合はA:81%、B:19%、C:なし、病変数の割合は単発:34%、多発:66%であり、症例全体の全生存率は1年89.9%、2年75.0%(3年についての記載なし)でした。

Ikedaらの報告では、Takayasuらの報告よりも2年累積生存率は5%程度高値でした。Ikedaらの報告では、Takayasuらの報告と比べて、予後不良因

子である「多発」の割合は高いものの、「Child-Pugh B/C」は低い割合でした。

以上を考慮すると、Takayasu らの報告は、Ikeda らの報告と比べて、治療を行った時期として3年から最大で10年程度前ではあるが、全生存率に関しては遜色ない結果であると判断し、今回、全生存率の対照値として採用することは妥当と判断しました。

2. 切除可能不能の判断について： 肝細胞癌の場合、大腸癌肝転移と異なり、被膜部分は線維性被膜で、画像上肝静脈や門脈に接していても浸潤でないことがあることはよく知られています。したがって、切除の際、肝静脈に接していてもはがすことはよくあり、そのような場合でも治療成績には影響ないとする論文も多く出ています。今回のプロトコールでは、恣意的に切除不能を増やそうとするなら、このような大血管に接しているものを浸潤として切除不能とすることができる可能性があります。切除が可能かは純粋に医学的な見地から決めるべきですが、技術的には施設間格差のあることも事実です。技術レベルの高い外科グループとともにカンサーボードを開催し、十分に検討したうえで判断することが必要ですが、場合によっては他施設のセカンドオピニオンを求めることも推奨されます。本研究の場合少なくとも、研究施設の肝臓外科グループで十分に検討されたうえで、切除が可能か判定されることが担保される必要があると思っておりますがいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

現在、研究機関の施設要件に以下の要件を挙げています。

- ・日本放射線腫瘍学会の指定（注）に準拠した複数の診療科で構成されるカンサーボードを設置すること。

（注）カンサーボードの目的、方針、業務、構成メンバー、開催日程、記録の作成、保管法、などを指針もしくは規定として文書化していること。

- ・自施設でカンサーボードの設置が困難な場合は、がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができるように対応すること。また、病院間の連携が可能であることを文書にて示せること。

一方、切除不能可能の判断について、現在のプロトコール「4.1 選択基準(7)」では、

「同意取得前、紹介元もしくは当該研究機関のいずれかにおける肝臓外科医の判断によって、肝切除及び肝移植の適応外、もしくは ICG R15 分値、

アジアロシンチ、CT volumetry 法の少なくとも 1 つの結果に基づいて肝切除に伴う肝機能喪失が状態を悪化させると判断されているか、これを拒否している。」とありますが、

この「紹介元もしくは当該研究機関のいずれかにおける肝臓外科医の判断によって」の表現を、

「カンサーボード、もしくは自施設でカンサーボードの設置が困難な場合は、がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができる検討会の判断によって」と変更し、恣意的に切除不能例が増えないように配慮いたします。

3. 切除不能肝細胞癌、局所治療不適を対象にするならば、医学的判断で適応のないものを対象とすべきであり、患者の希望で試験治療を希望するものは除外すべきではないでしょうか。プロトコールの中の選択基準 7) 8) について、それぞれの”これを拒否している”の記述は曖昧です。”これ”に対応するものが、それぞれ”肝切除および肝移植”、”穿刺局所療法”であることを記載すべきではないでしょうか。また、主語が”患者が”であるとしたら、患者が拒否するからという理由で本療法が行われることは不適當ではないでしょうか。あいまいな記述なので、よりわかりやすく正確に記述してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

治療法の進歩により、過去の論文との比較には注意を要すことは、ご指摘の通りです。ただ、TACE 単独治療との前向き登録での比較試験や無作為ランダム化試験は、現実的な登録の難しさと費用の関係で、今回は断念しております。

本邦での「前治療歴なし」肝細胞癌患者に対する TACE の治療成績に関して、検索し得た限りでは Takayasu らからと Ikeda らからの二つの報告があったのみでした。Takayasu らの論文では、「前治療歴なし」の肝細胞癌患者に対する TACE の治療成績が 1-5 年全生存率で報告され、「単発」かつ「Child-Pugh A」のサブグループについても 1,475 例で解析されています。一方、「前治療歴なし」の切除不能肝細胞癌患者 99 例を対象とした TACE の治療成績については Ikeda らが報告していますが、観察期間が短く、さらに「単発」かつ「Child-Pugh A」のサブグループについては解析されていないため、「単発」かつ「Child-Pugh A」を対象としている本研究の対照となり得ません。以上より、現時点では Takayasu らの論文のみが、最適な対照論文であると

考えます。そして、Takayasu らの論文では、対象の患者群は「切除不能、局所療法不適」だけではなく「手術可能や局所療法適応であるがそれらを拒否した症例」を除外しておりません。よって、我々の研究を Takayasu らの成績と比較するためには、「手術可能や局所療法適応であるがそれらを拒否した症例」を除外すべき論理的根拠がなく、このような適応基準といたしました。

ただし、本研究では、患者が試験治療のみを希望した場合でも、「がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができる検討会」での検討を必須としており、患者と粒子線治療医師の判断だけで、本試験に誘導されることを防いでおります。

不十分なところもあるとは存じますが、現時点では最善の妥協案と考えており、国内全陽子線治療施設の参加希望が有ります。何卒、ご理解のほど、よろしく願い申し上げます。

4. 除外基準の(9)は選択基準ではないでしょうか。

【回答】

本研究では、手術拒否例を対象に含めているため、陽子線治療で別途計画している肝癌を対象とした JCOG1315 試験の対象被験者ともなり得るため、本研究でなく、JCOG1315 試験に優先的に登録するため、除外基準(9)を設定していました。どちらの試験に入っても患者さんにとって、同じ治療（総線量、分割）を受けることができるため、被験者にとって不利益はないと判断しておりますが、JCOG1315 試験と同時開始になる目処が今のところないため、本基準を削除したいと考えています。

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

2016年2月8日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. ヒストリカル対照が10年以上前のデータであり、ランダム化試験は困難としても、比較可能性の観点から、非ランダム化試験（本試験の適格症例でTACEを行った症例を同時期に前向きに登録・追跡）の方が望ましいと思います。そのようなデザインで行うことができない理由は何でしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

経緯と今後の対応を以下に示します。

まず、ご指摘のように、ランダム化試験は困難と判断しました。陽子線治療を希望した患者さんを陽子線治療とTACEのいずれかに割付けるランダム化デザインでは、TACE群が割付けられた場合、同意そのものが得られないことが容易に予想されます。そこで、陽子線治療費用、TACE治療費用を研究者が負担し、全粒子線治療施設が、一定期間、ランダム化試験だけを許容する体制を取ることを検討しました。しかし、陽子線治療群とTACE群の2群それぞれにかかる治療費は、一人当たり陽子線治療群で約280万円（先進医療費）、TACE群で約80万円（北大病院の平均値）、それぞれの必要症例数は300例以上で、治療費だけでも10億円以上となり、研究者が負担できる方法ではないと判断しました。同一試験内で2群の比較試験を実施する場合、ランダム化の有無に関わらず必要となる症例数は、3年全生存率(OS)の比較した場合に1群300例以上となり、OSの比較（ハザード比を算出する場合）であれば1群600例以上となります。

次善の策として、陽子線とTACEそれぞれで単群試験を計画し、本試験の適格症例でTACEを行った症例を同時期に前向きに登録・追跡することを検討しました。具体的には、TACE試験の3年OSを陽子線試験で使用する参照値（95%信頼区間下限）を超えるか否かの検証を考えました。TACE試験の症例数設定としては「3年OSを精度よく推定する」という方法ではかできないと思われるので、「TACEの3年OSが73%で95%信頼区間幅を±5%以下にする(68-78%)」とすると300例以上必要となります。もしこの方法を取る場合、陽子線の方は3年OSが82.6%と出ていますので、TACEの参照値が分からないため「3年OSでTACEよりも9.6%高いと仮定」し、脱落加味で180例であればパワーは確保されます。ただし、同一試験内で2群を設定せず別試験で行った片方の結果を参照値として

用いる方法をほとんど見たことがないため、これでいいかどうかは分かりません。当院の生物統計家からは、ヒストリカルコントロールとの比較を上回るほどの精度があるとは言えず、勧められないということでした。

仮に、このように2試験をそれぞれ実施して比較参照した場合の課題として、以下のことが挙げられました。2試験間で試験の品質を均一化する必要性です。たとえば、有効性および安全性評価方法、モニタリング体制など統一した体制で評価を行わなかった場合、増悪評価、有害事象の報告頻度に影響が出ることは明白ですので、TACE群に対しても品質管理や品質保証の体制も揃える必要があります。現在参加予定の陽子線治療施設は10施設あり、このうち2施設はTACEを実施できない施設です。そのため、非ランダム化試験を別途実施するためには、TACEが実施可能な施設だけで実施するか、あるいはTACEが実施可能な他施設を追加する必要があります。TACE群に必要な症例数を考えますと、粒子線治療施設以外の施設も加える必要があると考えられました。それらの施設のTACE群の品質管理や品質保証などの体制を整え、TACE単独治療施設へのモニタリング費用、CRC費用、データマネジメント費用など2倍以上の労力とコストが必要になり、それに対応するだけの成果が確約できるか、TACE治療グループが保険診療が認められている中で質の高い臨床研究に協力してもらえるかという課題が残りました。

また、TACEは保険診療のためすべての国民が治療を受けることが可能な一方、陽子線治療は先進医療費を自己負担あるいは民間生命保険で先進医療特約を利用できる方に限定されることとなり、患者集団として同じではない、いわゆるエコノミカルバイアスがある、という問題が残ります。このバイアスは、ヒストリカルデータとの比較においても付きまとうわけですが、前向き試験をすることでエコノミカルバイアスの影響をヒストリカルデータとの比較よりも低減させることは困難で、他のバイアスを減らすために前向き登録・追跡を行ったとしても、対応するだけの成果が確約できるかという課題が残りました。

このように本研究のデザインを検討した際に、どのように試験の品質を揃えるのか、エコノミカルバイアスをどのように除外するのかなど、いくつか課題に直面し、総合的に判断した結果、十分に症例数が確保できているヒストリカルデータの背景と同一の集団で、プライマリーエンドポイントである3年生存率を比較する現在の試験デザインが実行可能であり、少なくとも従来先進医療Aを上回る品質でのデータの蓄積が可能で、将来的な保険診療の是非の判断に資すると判断致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山口構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

2016年2月4日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. 手術拒否例の中には、切除可能だったものと、切除不能だったものが混在している可能性があります。手術や局所療法を選択肢として勧められたということは、本来手術あるいは局所療法が可能であったが手術を忌避した症例がほとんどと解釈されます。本来医学的に適応があるものと、手術拒否例は全く異なった範疇のものです。対象に入れたとしても、解析は別に行う必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ヒストリカルデータに用いている TACE の Takayasu らの報告では、対象の患者群は「切除不能、局所療法不適」だけではなく「手術可能や局所療法適応であるがそれらを拒否した症例」を除外しておりません。

よって、我々の研究を Takayasu らの成績と比較するためには、「手術可能や局所療法適応であるがそれらを拒否した症例」を除外すべき論理的根拠がなく、このような適応基準といたしました。

プライマリーの解析としては、全有効性解析対象集団としたいと考えていますが、部分解析集団に手術拒否例とそれ以外の因子を追加したいと考えます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答5

先進医療技術名：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

2016年2月5日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. 研究実施計画書に記載されている「リスク・ベネフィットバランスのまとめ」と同意説明文書の「予想される利益と不利益」を読んだ時の印象がやや異なり、同意説明文書に修正の余地があるように思われます。今回問題になっている「TACE か陽子線治療か」という選択は、患者の価値観や人生の事情に大きく依るものだと思いますので、誤解を生まないような明確な情報提供が必要だと考えます。具体的には、研究実施計画書に記載されている事項のうち、以下の3つの要素が同意説明文書には明確に盛り込まれていないように思いましたので、含める方向での改訂を検討して頂ければと思います。

- 1) 肝癌は局所制御が生存期間延長に寄与する割合が低いこと
- 2) TACE の場合、様々な有害事象や入院期間延長などの不具合が起こる可能性が高いこと (QOL という視点で両者を比べた場合の違い)
- 3) 陽子線治療の場合、TACE に比べてかかる費用が5~6倍であること (費用という視点で両者を比べた場合の違い)

特に 1) については、現在の「治療成績の改善が期待できる」「肝動脈化学塞栓術よりも 10%程度の生存率の向上が得られる」という「利益」の書き方が、陽子線治療への誘導になっていないか、という点を危惧します。言葉の使い方は難しいですが、患者にとって「治療成績の改善」といえば、少なくとも「延命」を連想してしまうのではないのでしょうか。この点で、むしろ現時点では、治療効果の優劣はよくわからないことを前提として、ただし TACE は副作用もあり、入院が必要であったり、繰り返し行う必要が出てくることで QOL の低下が大きく、陽子線はそういった問題はないものの費用負担が大きい、という比較的明確なところを理解して頂くことが重要に思いました。

【回答】

- 1) 「肝癌は局所制御が生存期間延長に寄与する割合が低いこと」については、
「2. あなたの病気の治療法について」、「6. 予想される利益と不利

益 (1) 予想される利益」に以下の内容を追記しました。

2. あなたの病気の治療法について

過去の文献によれば、肝細胞癌に対して陽子線治療を行うと、治療した部位からの再発率は5年間で10-20%と報告されており、肝動脈化学塞栓術よりも良好な治療効果が期待できます。しかし、肝細胞癌は肝内の他部位に再発する頻度が高いことが特徴で、局所制御率の改善が生存率の向上に結びつきにくいとされています。また、生存率に関しては、病気の進行度によっても結果がまちまちであり、陽子線治療が、生存率を向上するのか、その肝心の有効性がよくわかっていません。

6. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

従来、手術及び経皮的なラジオ波凝固療法が不可能である局所肝細胞癌に対する治療法としては肝動脈化学塞栓術が行われてきましたが、手術やラジオ波凝固療法と比較して局所制御率（治療部位の再発率）は劣り、繰り返し施行しなければならないことが問題点でした。本試験で行う陽子線治療を行うことで、局所制御率の改善が期待できる点が、あなたがこの臨床試験に参加して得られる利益と考えられます。ただし、肝細胞癌は肝内の他部位に再発する頻度が高く、局所制御率の改善が生存率の向上に結びつきにくいことから、陽子線治療と肝動脈化学塞栓術の優劣はまだわかっておりません。

2)「TACE の場合、様々な有害事象や入院期間延長などの不具合が起こる可能性が高いこと（QOL という視点で両者を比べた場合の違い）」についてですが、「6. 予想される利益と不利益 (1) 予想される利益」に以下の内容を追記しました。

また、肝動脈化学塞栓術では、繰り返しの治療が必要になることや治療後早期に痛み、発熱、吐き気などの合併症が70%程度出現して入院期間が延長することもあります。陽子線治療では「5. 試験の方法(4) この治療法で予想される副作用」に記載した副作用にもありますように早期の合併症は、皮膚炎や肝機能低下など20%未満と低く、通院で治療を受けることも可能です。以上から、陽子線治療を受けることで、肝動脈化学塞栓術よりも、肝細胞癌の治療に伴う「生活の質」を保つことが期待できるという利益も考えられます。

さらには、試験成果により将来の医療への進歩に貢献できる可能性があります。

3)「陽子線治療の場合、TACE に比べてかかる費用が5~6倍であること（費用という視点で両者を比べた場合の違い）」についてですが、「6. 予想され

る利益と不利益（2）予想される不利益」に以下の内容を追記しました。

…肝動脈化学塞栓術の費用は公的医療保険（国民健康保険など）の対象となり、負担割合に応じた自己負担となりますが、陽子線治療の費用は公的医療保険の対象外である先進医療のため、全額患者さんの負担（2, 815, 000円）となります。肝動脈化学塞栓術と比べると、陽子線治療は費用負担の面での不利益があります。

2. 年齢の上限がないことに関連して、研究実施計画書では予備調査で「半数近くが80歳以上の高齢者」とあります。高齢者が対象であっても今回は同意能力のある方のみを対象とするため特段の問題はないと思いますが、非常に高齢で、理解力に不安があるような場合にはどのような対応がなされるのでしょうか。また、場合によっては試験参加の途中で理解力が衰え、実質的には代理の家族に代理意思決定をお願いするようなことはないのでしょうか。これまでの経験から実情を教えてください。

【回答】

最近80歳以上でも、理解力もあり非常にしっかりされている患者さんもたくさんおられます。年齢だけでは理解力を判断することは困難な場合が多く、もし理解力という点で、ある年齢以上の患者さんを対象外とした場合、理解力に問題の無い患者さんが試験治療を受けられず不利益を被ることになりますので、年齢の上限は決めておりません。

放射線治療では、照射中は治療室の中に患者さん一人でいなければなりません。説明内容に対する理解力に不安があるような患者さんを治療室の中に一人にさせると、放射線照射中に治療台から落下するリスクが高いため、理解力に不安のある患者さんは原則として放射線治療対象外と判断されます。例外として、高齢者の転移性脳腫瘍などでは、理解力の低下そのものが腫瘍による症状であるため、治療後に理解力の回復が期待できるので、全身麻酔をして、絶対に治療中に落下などしないように固定する定位手術的照射（ラジオサージェリー）で1回で照射をする場合があります。しかし、肝細胞癌への粒子線治療は4回以上の照射が必要で、高齢者には頻回の麻酔自体が侵襲性が高いため、全身麻酔下での肝細胞癌への粒子線治療が行われることは、実情として、ありません。

また、放射線治療の中でも肝細胞癌に対する陽子線治療は特に高い精度を必要とするため、陽子線治療を行う30～40分程度の間は臥位で一定の姿勢を保つことが非常に重要です。また、腫瘍の位置が横隔膜の呼吸性の動きで移動するために、治療計画のためのCT検査やMRI検査、そして照射中に呼吸をコントロールする必要があります。そのためには、医師と患者と

のコミュニケーションが、他の臓器に比べてもさらに重要です。治療途中での排尿もできませんが、ご高齢の方には、このことも、事前によくご理解をいただく必要があります。実情として高齢者の肝細胞癌への粒子線治療は、治療内容の相当の理解力がありませんと、治療対象とできません。

そして、これらの治療内容の理解ができる方は、ご自分が陽子線治療を受けるか否かを判断されるに際して、我々が提供させて頂く他の情報、すなわち、今回の肝細胞癌への陽子線治療は臨床試験であることなどへも、十分にご理解頂けているのが実情であります。

試験参加途中で理解力が衰えた場合ですが、このような場合には、同意説明文書の「11. 試験への参加を中止する場合について」にありますように、「あなたの病気の状態や治療経過などから、担当医師が試験を中止したほうがよいと判断した場合」に該当し、残念ながら、試験参加を中止させて頂くこととなります。この場合、ご本人あるいはご家族が継続を希望したとしても、担当医師が一定の安全性を担保できないと判断した状況ですので、代理の家族に代理意志決定をお願いするようなことは、実情としてありません。

このように、粒子線治療は、治療中の有害反応は少なく低侵襲であるとはいえ、体位を一定に保つという点で、ご本人にかなりの理解力・自制力が必要とされている治療ともいえます。しかし、その理解力・自制力がある限りは、高年齢の方でも、十分に治療が可能であります。

なお、「理解力に不安がある」患者は、除外基準 8) 登録時に精神病または精神症状を合併し、本臨床研究の実施が困難と判断される。あるいは、除外基準 10) その他、研究責任者または研究分担者の判断により対象として不相当と判断される。で除外する予定でございました。

また、選択基準 14) 「研究参加について患者本人から文書で同意が得られている。」については、「研究参加について患者本人が十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人から文書で同意が得られている。」に修正したいと思います。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山口構成員)に対する回答6

先進医療技術名：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

2016年2月8日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. 本来医学的に切除あるいは局所療法の適応があるものと、手術拒否例は全く異なった範疇のものです。手術拒否例の中には手術や局所療法で根治可能なものが含まれる可能性があります。そのような例の割合が高くなると当然治療成績も良好に見えることとなります。そもそも本療法をお勧めするのが研究タイトルにあるように「切除不能あるいは局所療法が不適の肝細胞癌」であるならば、手術や局所療法が可能なものは含まれないのが当然と考えられますがいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきましてありがとうございます。

本研究では、同意取得前、カンサーボード、もしくは自施設でカンサーボードの設置が困難な場合は、がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができる検討会にて、「ガイドラインに沿った治療選択を患者に勧めること」を絶対的な前提としております。すなわち、肝切除及び肝移植の適応外と判断された場合、もしくはICGR15分値、アジアロシンチ、CT volumetry法の少なくとも1つの結果に基づいて肝切除に伴う肝機能喪失が状態を悪化させると判断されている場合、および穿刺局所療法が不適である場合を大前提の適応としております。

ただし、そもそも切除可能、局所療法不能の定義が外科・内科サイドでも明確にできないために、それを明確に切り分けることがカンサーボードでも難しい場合が多いのが事実です。そのために、Takayasuらの論文でも、TACE施行例中の手術拒否例の割合が記載されていないのであると考えます。しかし、臨床試験では「手術して欲しいと言われれば切れなくはないが、リスクも高いので、（標準治療である）TACEを選ばれるのであればそれもよいと思います」という判断を外科医がした場合には、これを手術拒否例として扱わざるを得ないと思っております。

我々に可能な現実的な対応としては、切除拒否例をカウントしてその割合が極端に高くないことを示しつつ（当方としても切除可能例に粒子線はお勧めしていないわけですから）、ヒストリカルコントロールとの比較時にプロペンシテイスコアなどを用いて肝予備能などの背景因子を可能な限り詳細に解析したうえで、判断できるようにすることであると考えております。

2. 本研究の結果の解析に当たり、切除不能、局所療法不適であった症例と、切除可能あるいは局所療法の適応であったが、これを拒否したため陽子線治療を行ったものは、明確に判別できるのでしょうか。

【回答】

切除や局所療法が可能か否かに関して、術者の経験など、その判断そのものにある程度の幅があるため、結果の解析時には、肝予備能など背景因子だけでは明確に判別できないと思います。そこで、外科医や内科医の参加するカンサーボードでの判断に関して、全例、患者基本情報のデータとして登録前14日以内に調査し、明示的にEDCに取り込みます。これにより、「局所療法の適応であったがこれを拒否した症例」を、本研究の結果の解析に当たり、明示的に「手術拒否例」として判別し、カウントすることができます。

なお、「先進医療審査の事前照会事項に対する回答4」の回答時に添付した研究計画書1.02c版にて当該調査項目を追加しております。

カンサーボード自体が意図的に切除可能例や局所療法可能例に対して、陽子線治療を選択するようなことがないか、に関しては、日本医学放射線学会が、粒子線治療医以外の放射線治療医を含むメンバーにより、先進医療実施施設の訪問調査をすることが決まっております。これにより、手術可能あるいは局所療法適応症例を「局所療法不能例」の中に意図的に含むことを防ぎます。また、中央モニタリングも活用して、登録症例に「手術拒否例」の割合を意図的に増やすことを防ぎます。

また、定期的に、研究者間で検討会を開催し、施設間での判断の差が大きくなることを防ぎます。

以上により、切除不能、局所療法不適であった症例と、切除可能あるいは局所療法の適応があつたが、これを拒否したため陽子線治療を行った症例は、前向き試験の利点を生かして、明確に判別できると思います。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山口構成員)に対する回答7

先進医療技術名：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

2016年2月12日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. 2月8日付けの「先進医療審査の事前照会事項に対する回答6」の1.において「『手術して欲しいと言われれば切れなくはないが、リスクも高いので、(標準治療である)TACEを選ばれるのであればそれもよいと思います』という判断を外科医がした場合には、これを手術拒否例として扱わざるを得ないと思っております。」と記されていますが、これは手術可能、局所療法適応の患者であって、そもそも本試験の対象外とすべきではないでしょうか。切除可能、局所療法適応の患者で、そのような治療を拒否するものを本試験に含むことは、本試験の精度を極めて低くするだけではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

経緯と今後の方針を以下に述べます。

ご存知のように、肝細胞癌治療アルゴリズムではTACEは肝切除や局所療法と比較すると根治性に劣るのが欠点とされておりますが、肝切除、局所療法(穿刺局所療法)に続くサードラインの治療として位置づけられており第19回全国原発性肝癌追跡調査報告では肝細胞癌の31.6%に施行されています。近年のRCT、メタアナリシスで予後延長効果が確認されており、肝細胞癌に対する確立された標準治療のひとつであります。肝癌診療ガイドラインでは多発病変で第一選択の治療となっておりますが、肝切除・局所療法不能あるいはそれらを拒否した場合は単発症例に対しても施行されており、第19回全国原発性肝癌追跡調査報告(2006-2007)によればTACE施行症例のうち約40%が単発病変であります。

もし、TACEの先行論文で、これらの単発病変に関して、「肝切除・局所療法不能例」と「肝切除・局所療法拒否例」を区別し、「肝切除・局所療法拒否例」の症例を除いた群の成績が発表されていれば、我々もそれに合わせた試験をしたい訳ですが、2月2日付けの「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の3.において述べましたように、そのような論文がありません。Takayasuらの論文では、「肝切除・局所療法拒否例」を含めておりますが、症例数も多く我が国のTACEの成績を最も反映していると考えられるため、その成績との比較試験をしたいと考えました。その3年実測生

存率は73%で、本研究ではこの値をヒストリカルコントロールとしております。もし今回の試験から、「肝切除・局所療法拒否例」を除くと、コントロールの成績を何%に設定するべきかという問題に直面しました。前向きで対照群との比較をすることも検討しましたが、これが困難であることは、指摘事項3への回答で述べさせて頂いたとおりであります。

一方で、切除可能あるいは局所療法適応の患者で、そのような治療を拒否するものを本試験に含むことは、本試験の「切除不能あるいは局所療法が不適の肝細胞癌への陽子線治療の成績を見出す」という本来の目的の精度を低くするという点は、ご指摘の通りであります。

以上の考察に基づき、再度検討した結果、「肝切除・局所療法拒否例」を本研究の対象から削除することといたしました。ヒストリカルデータの対照値はこのまま73%を用いることとさせて頂きませんが、「肝切除・局所療法拒否例」を除いた症例群は73%以下であったことが示唆されます。本試験終了時には、このような背景を含めて、結果を解釈させていただきたいと考えております。

選択基準を以下のように変更します。

7)同意取得前、カンサーボード、もしくは自施設でカンサーボードの設置が困難な場合は、がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができる検討会の判断によって、肝切除及び肝移植の適応外、もしくはICG R15 分値、アジアロシンチ、CT volumetry 法の少なくとも1つの結果に基づいて肝切除に伴う肝機能喪失が状態を悪化させると判断されているか、これを拒否している。

8)穿刺局所療法が不適であるか(注1)、これを拒否している。

以上