

先進医療審査の事前照会事項(一色構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年2月24日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫

帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二

国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩

国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 「他のがん種と異なり、肝細胞癌と診断された患者が、肝細胞癌以外の原因で死亡する可能性が高いという特徴」があるとのことであるが、その根拠となるデータを示してください。

【回答】

2004年に報告されたイタリアの代償性肝硬変417例を対象とした148か月の経過観察のコホート研究において、112例の肝細胞癌患者が認められています。この112例のうち82例が死亡しておりますが、肝癌による原病死は52例(63%)でありました。残りの37%の肝細胞癌以外の死亡原因は、肝不全7例、消化管出血8例、非肝臓関連死と原因不明の死亡が11例と報告されています(Sangiovanni, Gastroenterology, 2004;126:1005-1014)。従いまして、担癌患者が癌以外の原因で死亡する可能性が高いことは、肝細胞癌の特徴と考えます。

2. 外科手術については詳細に述べられていますが、もう一つのオプションとしての肝動脈塞栓療法について適応や成績が対象とされていない点について説明ください。

【回答】

肝細胞癌治療アルゴリズムでは、肝動脈塞栓療法は再発リスクが高い腫瘍数4個以上の切除不能例に第一選択として推奨されています。一方、肝機能良好で腫瘍数が少なく肝硬変や早期再発による死亡が少ないことが見込まれ、根治的治療の効果が期待される対象には肝切除が第一選択として推奨されています。本試験は根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌患者を対象として、標準治療である外科的切除に対して、試験治療である

陽子線治療が全生存期間で劣っていないことを非ランダム化同時対照試験により検証することを目的としています。陽子線の根治的治療としての意義を検証し外科的切除と並ぶ標準治療の選択肢となりうることを示す試験となります。従って本試験の対象に対する標準治療は肝動脈塞栓療法ではないため、比較対照には含めませんでした。

3. 根治手術でない本療法が低侵襲であることを根拠に、非劣性が証明されれば治療法としての妥当性が十分であると考えられる根拠についての説明をお願いします。

【回答】

陽子線治療の肝細胞癌の局所制御は約90%と高く、外科的切除と比較し低侵襲であることから患者側からのニーズが少なくありません。本試験では低侵襲性を評価する複数の副次評価項目を設定しており、その副次評価項目で外科的切除に対する優位性が確認され、かつ適切な非劣性マージンの設定下に全生存期間で非劣性が証明された場合のみ試験結果をpositiveと判断することとしています。そのため、この条件下で陽子線治療の有効性と低侵襲性が証明された場合には、標準治療の選択肢とすることは患者の利益にかなうと考えています。非劣性マージンはJCOG肝胆膵グループ（肝胆膵外科医、肝胆膵内科医を含む）、JCOG放射線治療グループで慎重に検討され、合意のもとに設定されており臨床的に妥当と考えます。

4. 医療経済学的データの収集に関して、医療費は2病院のみ、QOLデータは参加施設すべてとなっていることの妥当性について説明ください。なお、医療費のデータ収集に際しては当該施設においてその時点で決定されるとされる必要資料のすべてが提供されるということに対する承認がとれていることについても記載してください。

【回答】

医療費の推計方法として、登録後1年間に実際にかかった医療費の総額の情報を収集する方法を費用対効果の主たる解析に用いました。医療費の比較可能性を可能な限り保つ必要があるため、陽子線治療と外科的切除の両群の患者が登録可能でその登録数も多いと予想される施設である国立がん研究センター東病院および静岡県立静岡がんセンターにおいて、全登録例の情報を収集することが妥当と判断しました。筑波大学、名古屋市立西部医療センターは本試験の陽子線治療施設ですが、外科的切除施設ではな

いため医療費の主たる解析の対象施設には含みませんでした。

一方、QOL 評価は治療開始後 1 か月時点の QOL 非悪化割合として副次評価項目に設定しており、その有意差を検出するサンプルサイズから全登録例を対象としました。

データ収集のための必要資料の提供が可能であることについては、申請機関である国立がん研究センター東病院では研究機関の長の承認が得られております。また協力医療機関である静岡県立静岡がんセンターでの IRB 審査はこれからとなりますが、担当部署にお問い合わせ資料提供が可能であることは事前に確認できております。

5. Eq5D が非肝門部の症例に限定されている根拠についても説明ください。もし、肝門部の症例を除外した根拠が、差があることが明らかであるとの見解があるのであれば、その点についても説明をお願いします。

【回答】

EQ-5D は 11.2.4 の QOL 集計対象例に「全登録例のうち、登録時 QOL 調査を行うことができた集団を QOL 集計対象例とする。」と記載しているように、全登録例を対象として実施することとしており。本研究では EQ-5D を登録時および治療開始後 1 か月、3 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年時点で評価します。陽子線治療群で「治療期間中の安全性評価項目」として「EQ-5D（肝門部型のみ）」、「治療後評価項目」の最終照射日翌日からプロトコール治療開始後 90 日までの評価項目として「EQ-5D（非肝門部型のみ）」と記載しております理由は、「治療開始後 1 か月」の評価のタイミングが、肝門部型（計 22 回照射、総治療期間 30-32 日）では「治療期間中」、非肝門部型（計 10 回照射、総治療期間 12-14 日）では「治療後」となるためです。陽子線治療群の治療開始前や治療開始後 91 日以降、および外科的切除群の治療開始前や治療開始後については肝門部と非肝門部を分けずに規定しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項(本田技術専門委員)に対する回答2

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月1日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 被験者の適格基準及び選定方法、適格基準（組み入れ基準）の9)において、陽子線治療実施施設においてはカンサーボードで切除可能と判断されることを求める一方で、外科的手術においては手術担当責任医師のみの判断で切除可能の判断を許容しています。両者のバランスならびに客観性を担保する観点からも、いずれの場合でもカンサーボードでの検討を必要とすべきと考えます。

【回答】

本試験の対象患者の標準治療は「手術」であり、カンサーボードでの検討により、手術以外の治療、すなわち薬物療法や手術以外の局所治療、陽子線以外の放射線治療が当該患者にとってより適切な治療であると判断されることは想定しておらず、もっぱら「切除可能」かどうか複数の専門家により判断されることを想定しています。その際、適格規準9)を満たすかどうか判断する上で最も重要な評価は「手術担当責任医」による切除可能性の判断です。切除可能性の判断については対象疾患の特殊性から、外科的切除実施施設および陽子線治療実施施設のどちらにおいても、専門性が高い「手術担当責任医」が在籍することを必須としており、カンサーボードでの判断を必須とすることによりその「手術担当責任医」の目が入ることを期待しており、「手術担当責任医」の条件として以下のように規定しています。

- ① 開腹手術担当責任医（以下のいずれかを満たす）
 - a) 日本肝胆膵外科学会 高度技能指導医
 - b) 日本肝胆膵外科学会 高度技能専門医
 - c) 開腹肝切除の経験を20例以上有する消化器外科専門医
- ② 腹腔鏡下手術担当責任医
 - a) 腹腔鏡下肝切除の経験を10例以上かつ開腹肝切除の経験を20例以

上有する消化器外科専門医

そのため、陽子線治療は行わず手術のみを行う参加施設における切除可能性の判断については、適格規準 9) の規定のうち「手術担当責任医により判断されている」ことを満たしていれば、参加施設において客観性と正確性は担保されると考えます。一方で、先進医療である陽子線治療実施施設においては、その判断の客観性と体制を担保するために、より厳しめにキャンサーボードの規定を上乗せした規定といたしました。

2. 上記照会事項 1 と関連しますが、ここでのキャンサーボードの定義が不明確です。様式第 9 号・その他の施設要件に規定されているように、「肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されるキャンサーボード」とすべきではないでしょうか？

【回答】

上記 1. の照会事項に対する回答で前述のとおり、本試験の適格規準 9) のキャンサーボードの規定は、先進医療である陽子線治療実施施設における切除可能性の判断の客観性と体制を担保するために上乗せした規定です。様式第 9 号に規定される施設要件を満たさなければ本試験に参加することはできませんので、陽子線治療実施施設に課すべき規定は、様式第 9 号の規定を満たすことで担保されると考えます。

3. プロトコール治療__陽子線治療群において照射門数が全く規定されていません。照射門数は皮膚・腹壁線量や肝照射体積とも関連し、ひいては有害反応にも影響する可能性があると思われれます。ある程度の幅は許容するとしても、一定の基準を設ける必要があると考えますが如何でしょうか？ 必要がないのであればその根拠をお示してください。

【回答】

本試験の開始前に、本試験に参加する陽子線治療実施施設では、ダミー症例を用いたダミーランの実施を必須としており、リスク臓器線量を含めてプロトコール規定内の線量分布作成が可能なことを確認しています。また、陽子線治療実施例全例のレビューを実施して、その結果のフィードバック体制も整えているため、照射門数を規定しなくとも陽子線治療の質の担保は確保できる体制となっていると考えています。

4. 放射線治療位置用金属標識（マーカー）を刺入することを原則としておられますが、金属マーカーにも様々なサイズがあり、それによって挿入の際に使用するニードルサイズ（径）も異なります。ニードルサイズの大小はマーカー留置術における有害事象リスクとも関連してくるかと思えます。本試験ではマーカー挿入術を含めて有害事象を評価することになっていることから、位置決め時の視認性や挿入時リスクのバランスから、用いるマーカーサイズに一定の基準を設ける必要があると思えます。

【回答】

本試験では、各参加施設で日常診療で実施しているマーカーの使用とその刺入の方法を許容しています。視認性は各施設の X 線透視機器の条件で異なり、ご指摘のようにマーカーのサイズ（太さ）や材質によっても変わってきます。そのため、マーカーサイズに基準を設けることは、使用するマーカーの種類が異なる場合には難しいと判断しています。

5. プロトコル治療完了の定義 2) B群：陽子線治療群において、推奨総治療期間を超えた場合でも、例えば大幅な休止期間などがいった場合でも総線量を満たせばプロトコル治療完了と扱うことになっております。総治療期間の大幅延長は抗腫瘍効果にも影響すると考えられますが、そのように定義される根拠をお示してください。

【回答】

試験実施計画書の「6. 3. 1. 放射線治療の休止・再開規準」では、陽子線治療の休止・再開規準として、「プロトコル治療休止後、7 日以内に再開規準を満たさずプロトコル治療が再開できない場合にはプロトコル治療中止とする。」と規定しています。この規定があるため、大幅な休止期間は許容されないことになり、ご指摘の抗腫瘍効果への影響は問題ないと判断しています。

6. 本試験では、仮に陽子線治療の非劣性が証明されたとしても、4つの低侵襲性に関する指標を全て満たさなければ Negative と判断するという非常に厳しい設定になっているようです。4つの低侵襲性指標のうち、①として「治療開始後1ヵ月の QOL 非悪化割合で試験治療群が標準治療群を統計的に有意に上回ること」が要求されています。陽子線治療群のうち肝門部型に対する治療では、治療終了直後或はまだ治療中であることが想定されます。そのような時期の QOL を手術後1ヵ月も経過した症例の QOL と比較することが果た

して適切・公平と言えるでしょうか？ 適切と言えるのであればその根拠をお示しく下さい。

【回答】

ご指摘のように、本試験では全生存期間で非劣性が証明されることに加えて、4つの低侵襲性に関する規準を満たすことを、陽子線治療を外科的切除に並ぶ標準治療の1つとして位置付けるための意思決定規準として規定しています。これは研究開発振興課との複数回にわたる事前相談の中で、陽子線治療が外科的切除に優る点を明示し、評価項目に含めるようにご指摘を受けて設定することになりました。外科的切除が開腹を伴う観血的治療であるのに対し、陽子線治療は非観血的治療です。そのため、外科的切除後に起きる術後の疼痛や体力低下を回避できることは陽子線治療の大きな利点と考えられますが、これらを客観的かつ定量的に測定する指標で確立されたものはないため、QOL評価およびその他の客観的に測定可能な低侵襲性の指標も意思決定規準として含めることになりました。

本試験で比較する外科的切除と陽子線治療は、治療のモダリティが異なり、治療期間も異なるため、両群で評価の時期が等しくなるように、治療開始時点起点としてQOL非悪化割合を評価する時期を規定いたしました。ご指摘いただきましたように、治療開始後1か月の時点は、陽子線治療群の特に肝門部型では治療中あるいは治療直後であり、外科的切除群では術後1か月が経過しています。そのため陽子線治療群にとってはより厳しい（不利な）設定にはなりますが、少なくともこの設定で陽子線治療群のQOL非悪化割合が外科的切除群を統計的有意に上回れば、陽子線治療が低侵襲であると判断できると考えます。研究者側としては、この厳しい設定により結果がネガティブとなる可能性は許容範囲だと考えています。

7. 上記照会事項1および2とも関連しますが、外科的治療の施設要件にも陽子線治療の要件と同様のキャンサーボードの設置があつてしかるべきです。追記してください。

【回答】

上記1.の照会事項に対する回答で前述のとおり、キャンサーボードの規定は、先進医療である陽子線治療実施施設における切除可能性の判断の客観性と体制を担保するためには必須であると考えます。また、本試験に参加予定の外科的切除実施施設は2施設（千葉県がんセンターおよび東京女子医科大学）を除きがん診療連携拠点病院であるため、適切なキャンサー

ボードの設置および実施体制が既に整備されています。なお、千葉県がんセンターおよび東京女子医科大学はがん診療連携拠点病院でしたが、現在は特定機能病院の資格停止でがん診療連携拠点病院から外れています。しかし、この2施設も元はがん診療連携拠点病院であり、がん診療連携拠点病院の規定に合致する、肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されるがんセンターボードが設置されていることを確認しています。そのため、すべての外科的切除実施施設において適格規準の判断の正確性や客観性および試験実施中の透明性は担保され则认为しています。

以上

先進医療審査の事前照会事項(一色構成員)に対する回答3

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月2日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫

帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二

国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩

国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 「他のがん種と異なり、肝細胞癌と診断された患者が、肝細胞癌以外の原因で死亡する可能性が高いという特徴」の根拠に関する文献ベースでの回答をいただきましたが、この文献の対象疾患は非代償性肝硬変であり、これを背景として発生した肝細胞癌におけるその他の死因の多くが肝不全と消化管出血ですので、既存の肝硬変に起因するものようです。今回の対象となる、「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌」の症例については、必ずしも非代償性肝硬変ではなく、対象症例が肝細胞がん以外での原因で死亡する可能性が高いことを説明しきれいていません。また、本研究の対象者はこれまではほとんどが外科手術をされていたものと思われます。これらの症例の予後については明確ではなくデータがないために外科治療群を組み入れると計画書に記載されていますが、もしそうだとすると本研究における肝細胞癌はこれまでの文献とは患者背景が異なり、比較的条件が良い(肝機能の程度が軽いことや周囲への浸潤などがいいことなど)症例が対象とされることから、5年生存率が55%よりも高くなる可能性があると思われれます。この点について見解を求めます。

【回答】

ご指摘の肝細胞癌以外の死亡原因と割合について、前回のご指摘に対して十分な回答ができず申し訳ありませんでした。「肝細胞癌と診断された患者が、肝細胞癌以外の原因で死亡する可能性が高い」ということについての先の回答は、肝細胞癌の自然史が他のがん種と異なることを示すことを意図しておりました。

本試験で対象とする根治切除可能例の肝細胞癌以外の死亡について回答いたします。国内の単施設の後向き研究ではありますが、319例の手術例に関する報告があります。2.3年間の観察期間に139例の死亡が見られてお

り、そのうち 21 例 (15%) は非癌死でありました。解析対象には本試験の対象と同様に肝機能良好例 (Child-Pugh A) が 296 例 (93%) 含まれており、肝機能良好な根治的切除例においても、相当数非癌死亡が生ずることが示されています。(Kondo K, et al. World J Surg, 2008;32:2223-2229)

また 5 年生存割合に関してですが、本試験の適格規準を満たす外科的切除患者の生存割合について過去に報告がないため、Minagawa らが報告した LCSGJ-TNM 毎の外科的切除の結果 (n=13, 772) のうち、予後因子ごとの生存割合から推定しています。「腫瘍個数 1 個」、「門脈侵襲なし」、「肝静脈侵襲なし」の 5 年生存割合がそれぞれ 58%、57%、55%、「2-5 cm の病変」、「5-10 cm の病変」の 5 年生存割合がそれぞれ 54%、43%、「2-5 cm の病変」が「5-10 cm の病変」よりも多数登録されると予想できることなどから、本試験の適格規準を満たす外科的切除患者の 5 年生存割合を 55% と推定しました。この設定について JCOG 肝胆膵グループの肝臓外科医より臨床的に妥当であるとの合意が得られております。また、JCOG 肝胆膵グループと JCOG 放射線治療グループで実施した予備調査では肝切除例の 83% が Child-Pugh 分類 5 点を示し、外科的切除を受ける患者の多くは Child-Pugh 分類 5 点であることが分かっています。本試験では対象を Child-Pugh 分類 5 点に限定しているため、現推定値をさらに高くする必要はないと考えています。(Minagawa M, et al. Ann Surg. 2007;245:909-22.)

この試験の結果、ご指摘のように 5 年生存割合が 55% よりも高くなる可能性もあります。私たちもその点を懸念し、ヒストリカルコントロール (5 年生存割合=55%) との比較ではなく、同時対照の肝切除例の全生存期間を陽子線治療と比較することにいたしました。もし推定よりも 5 年生存割合が高くなる場合には、イベント不足となり検出力が低下しますので、その際には必要に応じてサンプルサイズの変更を検討することになります。

2. 上記 1. に関連して、本研究の組み入れ期間が長いことを踏まえ、仮に陽子線治療の成績が外科手術成績よりも劣る（あるいは勝る）ことが一定期間後に明瞭となる可能性を考慮し、予め中間解析を行うことを計画しておく必要はないでしょうか。計画書には有害事象による中止の可能性は記載されていますが、2 群間に差が出た場合の対応について記載がありません。

【回答】

本試験は非ランダム化同時対照試験であるため、単純な群間比較により有効中止および無効中止を判断することは困難です。本試験では傾向スコアで患者背景因子を調整して主要評価項目である全生存期間の比較を行います。この傾向スコアを用いて調整した群間比較には、治療前の背景因子

の情報が必須となりますが、中間解析時点でそれらの情報が記入された CRF がすべて収集され、データクリーニングが完了することは困難です。これらを考慮し、中間解析は実施しないことといたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(掛江構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月8日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 陽子線治療の際の金属標識(金属マーカー)刺入のための手技についての説明がほとんどないため、陽子線照射以外に、マーカー刺入が必須であり、そのために入院(1日?)が必要であることが十分に伝わるのかが不安である。
- 陽子線治療を選んだ場合の全体スケジュール(照射スケジュールだけでなく金属標識(金属マーカー)刺入を含めたもの)を明示頂ければと存じます。

【回答】

ご指摘有難うございます。同意説明文書に陽子線治療の流れや回数は記載をしていましたが、金属マーカー刺入については入院の必要性を含めて記載が不十分でありました。そこで、同意説明文書の以下の箇所の金属マーカー刺入に関して下記のように記載を修正いたしました。

- 1) 同意説明文書「4. この臨床試験の治療法について」の「B 群：陽子線治療」の項の金属マーカー刺入に関する記載では、下線部分の記載を追記、修正いたしました。

「また、肝臓は呼吸に伴って移動するため、肝臓の動きに合わせて、より確実にがんに陽子線を照射するための目印として、治療前に 1~3 日間の入院の上で肝臓の腫瘍の近くに金属標識(金属マーカー)を埋め込みます。金属マーカーの刺入は、超音波検査装置を使って、腫瘍や血管を観察しながら、約 2 mm の針を使って行います。刺入後は数時間安静を保つ必要があるため 1~3 日間の入院で行います。」

- 2) 同意説明文書「5. 合併症について」の「B 群：陽子線治療による合併症」の項の「金属標識(金属マーカー)刺入時の血腫」に関する記載

では「マーカーを挿入する」の記載を上記「4. この臨床試験の治療法について」で用いた表現とそろえて「マーカーを埋め込む」に修正いたしました。

「陽子線の治療開始前に、陽子線を当てる目印としてがんの周囲に 1～3 個の「金属マーカー」をあらかじめ針を刺して埋め込みます。マーカーを埋め込む際に、出血したり、血腫（血の塊）ができることがまれにありますが、いずれも軽度です。「金属マーカー」は肝臓内に埋め込まれたままとなりますが、このマーカーが原因で健康被害が生じたという報告はありません。」

3) 同意説明文書「表 2：B 群 陽子線治療 検査内容」の治療開始前の項目に「金属マーカー刺入」を追加いたしました。

2. 長期追跡期間についてプロトコルでは、～1 年まで 3 ヶ月毎、2～5 年は 4 ヶ月毎、6 年目以降 1 年毎との記載があり、説明文書でも 15/29 頁の表 1 および 16/29 頁の表 2 にて記載はあるが、12/29 頁のスケジュールの説明では、「A 群は退院後、B 群は治療終了後も 5 年間は定期的に外来を受診し…受けて頂きます。」と記載され、さらに下段で「この臨床試験は、最後の患者さんが登録された後、5 年間、追跡調査を行います。このため、治療が終了した後も 5 年目以降も、年に 1 回の定期的な診察を行ってまいります。」との説明となっている。おそらく、最終エントリー患者さま（すなわち理論上は 290 人目の患者）の登録終了時から 5 年目までを本試験全体の追跡期間とし、それ以前に登録され治療を受けられた患者さまについては 6 年目以降も本試験全体の追跡期間が終了するまで年に 1 回の診察をお願いしているということを説明されようとしていると推察しますが、この説明では伝わらないと考えます。また、プロトコルの「6 年～」と説明文書の「5 年目以降」は同義であるのか確認をお願いしたい。（「6 年目以降」が正しいのではないかと考えますが。）

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご指摘を受け、同意説明文書「6. 臨床試験の流れ・スケジュール」の「2) 検査の内容と期間」の当該箇所の記載を以下の下線部分のように修正いたしました。

「この臨床試験は、最後の患者さんが登録された後、5 年間、追跡調査を行います。このため、あなたの治療が終了した後 6 年目以降も、この臨床試

験に最後の患者さんが登録された後 5 年が経過するまで、年に 1 回の定期的な診察を行ってまいります。」

3. 18/29 頁で、「参加の同意がいただけましたら、この治療を開始したいと考えていますが」と説明されていますが、プロトコルでは参加の同意をした後、登録され、その後に治療方法の選択がなされて、治療が開始されるという流れになっていると思います。適格基準を満たしている患者であっても登録された時点で希望する治療群の登録数が達成されている場合は参加を断られる可能性があるかと思いますが、そのような状況が生じることが想定される場合は、患者の意思のみで決められるという説明では実態と齟齬が生じてしまうと危惧しますがいかがでしょうか。

【回答】

本試験では、患者自身に外科的切除か陽子線治療のどちらを受けるかを予め選択して決めていただき、その後に参加の同意をいただいて登録を行い、治療が開始される流れとなります。また、本試験では登録について以下のように規定し、登録期間中は両群から登録を行い、両群で同時に登録を終了します。途中からどちらかの群のみ登録する期間はないため、登録後に参加が断られることは、患者さんの気持ちが変わって試験参加の同意を撤回される場合を除いてありませんので、説明内容との齟齬は生じないと考えます。

様式第 3 号「7-2. 予定の試験期間及び症例数」（試験実施計画書「12. 2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」）抜粋

「必要解析対象数が等しい場合、両群の割り付け比が 1:1 から離れるほど検出力が低下することから、陽子線治療群に 83 例以上の登録があり、かつ両群合計 290 例が登録された場合に登録終了とする。陽子線治療群の登録が 83 例に満たない場合は、両群で合計 290 例が登録されていても、陽子線治療群の登録が 83 例になるまで登録を継続する。」

4. 上記質問に関連して、実際の全体の流れとして、適格基準を満たす可能性がある患者がいた場合に、まず患者に説明をして同意を得て、それから登録し、その後に患者によって治療選択をしてもらって、割り付けるという流れとなるのか？非ランダム化同時対照検証試験のプロトコルを拝見し慣れていないので、確認させて頂けますと幸いです。

【回答】

上記 3. の回答と重複しますが、本試験では、患者自身に外科的切除か陽子線治療のどちらを受けるかを予め選択して決めていただき、その後に参加の同意をいただいて登録を行います。登録時に、患者がどちらの治療を選択したか担当医が入力すると、患者が選択した治療群に割り付けられ、治療が開始されます。

5. 補償の内容については「別紙参照」となっており、別紙を確認できないため、適否の判断が難しい。金額等の詳細情報が未確定であったとしても、それ以外の説明について審査のためにお示し頂ければ幸いです。

【回答】

本回答書に「別紙：臨床試験に伴う健康被害に対する補償の概要について」を添付いたします。

6. 誤植等についてのコメント

○5/29 頁 上から 6 行目「ご自身が選んだ治療を行う形でこの試験にご参加ください」

→「ご自身が選んだ治療を受ける形でこの試験にご参加ください」

○26/29 頁 下から 4 行目「下記の」が示す情報は次頁以降にあるので、「説明文書の末尾に記載しております」くらいが適切ではないか。

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご指摘にしたがって修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(本田技術専門委員)に対する回答5

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月9日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の1について、適格規準9)を満たすかどうか(切除可能か否か)の判断をする上で「手術担当責任医」による切除の可能性への判断が最も重要であることへは賛成します。ただし、その判断を適格かつ客観性を持って行うためには、複数の放射線診断医や麻酔科医など関連診療科医師が参加するカンファレンス(カンサーボード)が必須と思われま

す。手術適応を外科医が決めるので十分なら、近年、重要性が叫ばれているカンサーボードなど無意味となります。

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご指摘にしたいが、適格規準9)で外科的切除実施施設でもカンサーボードで切除可能性が判断されるように、以下の下線部分の記載を変更いたしました。

「9) 腫瘍を露出・遺残させることなく、左葉切除(左尾状葉切除、左尾状葉非切除いずれも含む)、前・後・外側区域切除、拡大亜区域切除、亜区域切除、部分切除のいずれかで切除可能と登録施設の手術担当責任医およびカンサーボード※により判断されている。

※カンサーボードは肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されていること。」

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の7について、申請者の回答のとおりであれば、外科的治療の施設要件に加えても不都合はないはず

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。外科的治療の施設要件にも、陽子線治療の要件と同様のキャンサーボードの設置を追記いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(掛江構成員)に対する回答6

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月10日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答4」の2について、ご対応いただきましたがまだ分かり難いと思われます。本試験の全体の試験期間が明記されていない点(被験者にとっては自分の参加期間の情報を主に理解しますので)が原因の様です。

下記のように試験全体の期間(いつ終わるのか)を明記頂いた上で、それに関連して個々の被験者の終了時期が変わってくることをご説明いただきたく存じます。具体的には以下のような文案をご提案します。

「この臨床試験は、最後の患者さんが登録された後、5年間の追跡調査を完了した時点で終了します。このため、あなたの治療が終了した後6年目以降も、この臨床試験全体が終了するまで、年に1回の定期的な診察を行ってまいります。」

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご提案を反映して修正いたしました。

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答4」の3, 4について、ご回答につきましては、了解しました。

ただし、ご説明の通りだとすると、「医療技術の概要図」の流れ(適格基準を確認し、試験への登録としてから患者による治療選択となっている)は誤りとなるかと存じます。

また、被験者候補者の方々に、上記の流れが伝わらないと考えますので、説明文書は「この臨床試験への参加に同意されますと、担当医が臨床試験への登録を行い、治療が始まります。」

→「この説明を聞かれ、この臨床試験の中で外科治療もしくは陽子線治療を受けること(臨床試験への参加)に同意されますと、担当医が臨床試験への登録を行い、治療が始まります。」

といった実際の流れに即した内容に修正をお願いできますでしょうか。なお、あくまでも上記は文案ですので、ご参考までお知らせ申し上げます。

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご指摘とご提案を反映して「医療技術の概要図」および説明文書を修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(福田先進医療会議構成員)に対する回答 7

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月10日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

保険適用された場合に高額な費用がかかると想定される技術に関して、費用対効果の検討を行うことは今後必要になると考えます。そのため、今回の先進医療Bでの取り組みにおいてQOL、医療費、費用対効果といった項目をプロトコールに含めて評価することは重要であると思います。データ収集方法等は概ね適切であると考えますが、以下の点をご確認いただき、今後、詳細な解析計画を検討していただければと思います。プロトコールでも参照されている「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン」(以下、分析ガイドライン)を参考にご検討いただければ幸いです。

1. 費用対効果の分析の立場は、分析ガイドラインで基本としている「公的医療の立場」と考えてよろしいでしょうか。

【回答】

本試験の比較対照の外科的切除は公的医療保険制度の対象であり、試験治療の陽子線治療は先進医療技術に含まれるため公的医療保険制度に含まれていませんが、それに準ずる医療技術と判断しています。そのため、本研究の費用対効果の分析の立場は、「公的医療の立場」と考えています。

2. 医療費の分析の方法に関して、プロトコール 2.4.2-⑥に「登録後1年間に実際にかかった医療費の総額の情報を収集する方法」と「登録から治療開始5年までの医療資源消費量と単価を別々に集計して医療費を算出する方法」が対比的に書かれていますが、医療費を集計する期間と収集方法は基本的には別の問題です。データの収集方法としては、実際の医療費をレセプトから収集する方法と、診療経過をモデル化して診療報酬点数表や薬価基準を用いて算出する方法と大きく2つのアプローチがありますが、いずれの場合でも単価と消費量は別々に集計・報告することが望ましいです。また、同じ

項目の中に「有効性・安全性のいずれについてもプロトコール治療終了後は両群に差がない、すなわち、費用についても差が無いことを前提として」とありますが、本試験自体がそれを検証するためのものではないでしょうか。この記述の少し前に記載されている通り、本試験での primary endpoint である全生存期間における非劣性が証明されなければ、費用対効果を行う意義がないという点には同意しますが、逆に陽子線治療により全生存期間の延長が見られる、あるいは QOL の改善により追加的な QALY が得られるという結果であれば、増分費用の状況により増分費用効果比の値が変わることになります。そのため、基本的には QALY を算出する全期間、すなわち死亡までの費用推計を行うべきであると考えます。そのためには1年以降の費用も差がないことを前提とするのではなく、差がないことを確認する必要があると考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘のとおり、費用の算出では単価と消費量を別々に集計、報告することが望ましいと考えます。また、分析期間についても、評価対象技術の費用や効果に及ぼす影響を評価するのに十分長い分析期間を用いることが推奨されると考えます。そのため、本試験では「登録から治療開始後5年までの医療資源消費量と単価を別々に集計して医療費を算出する方法」を採用することとしています。医療資源消費量としては、プロトコール治療である外科的切除や陽子線治療に加えて、CRF で収集する有害事象の Grade 別の頻度や後治療の頻度を用いる予定です。しかし、試験実施計画書に記載しておりますように、この方法では、再発/増悪後の治療である後治療のあとの終末期の緩和治療などの詳細を、数百例規模の研究者主導の多施設共同臨床試験において収集することは、リソースの観点で難しいという限界があります。また、単価についても、ガイドラインに従って最新の診療報酬点数表や薬価基準等を用いて解析時点で決めることとしておりますが、実際のところ個々の患者で行われた実際の治療や臨床経過を厳密に評価することは困難であるため、例えば有害事象であれば各有害事象の Grade 毎に、一般に想定される臨床経過や必要な処置を「仮定」して決定する必要があります。確率的感度分析を実施したとしても、前述の「仮定」した医療費によって得られる結果に大きなばらつきが生じることが、単価と消費量を別々に集計、報告する方法の限界であると考えました。

そのため、次善の策として各医療機関の医療費の情報を収集することを考えました。しかし、各医療機関の医療費の情報を収集することも、リソースおよび参加施設の協力が現実的に得られるかどうかの観点で、2施設で

1年間の医療費を収集することが限界と考えました。1年以降の費用に差がないことを確認する必要があるとのご指摘はごもっともですが、過去のデータを考慮しても、全生存期間で陽子線治療が外科的切除を上回ることは想定しておりません。また、QOLの改善についても、厳密なQOL評価が行われた報告はありませんが、日常診療の経験から、1年を超える晩期において両群に大きな違いが生じることは想定しておりません。

3. 同じプロトコール 2.4.2-⑥の項目で、実際の医療費データは登録施設のうちの2カ所(国立がん研究センター東病院および静岡県立静岡がんセンター)のみで収集することとなっておりますので、ここで収集する医療費の代表性について検討してください。特に入院中の医療費についてはDPC分類に基づく包括評価支払方式の点数を用いるかもしれませんが、その際には医療機関係数の扱いなどにご留意ください。(分析ガイドラインでは、DPC等の包括医療費ではなく出来高での推計を基本としています。)

【回答】

医療費データの収集を行う2施設は陽子線治療と外科的切除の両群の患者が登録される施設です。この2施設では、初回治療後の再発/増悪後の後治療はいずれの施設でも陽子線治療例および外科的切除例が含まれるため、初回治療の方法によらず再発/増悪以降の医療費データが収集できます。この2施設以外は、初回治療が陽子線治療のみまたは外科的切除のみとなり、その後治療に関わる医療費データを含めて、施設により偏りが生じる可能性もあります。そのため、医療費データの収集を行う2施設は陽子線治療と外科的切除の両群の患者が登録される施設としました。

なお、本試験では、陽子線治療の費用を160万円とすることになりましたので、陽子線治療自体の代表性は担保されていると考えます。また、外科的切除自体の医療費については、国立がん研究センター東病院、静岡県立静岡がんセンター以外の施設も含めて数施設で調査したところ、どの施設もほぼ同等であり代表性は担保されると考えました。ただし、後治療や有害事象を含めた医療費の代表性については検討できておりませんので、検討させていただきます。

4. 同じプロトコール 2.4.2-⑥の項目の最後に「『登録後1年間の医療費』を用いた解析を費用対効果評価における主たる解析として位置づける」とありますが、これは費用対効果の分析期間として1年を基本分析とするということでしょうか。分析ガイドラインでは、「評価対象技術の費用や効果に及ぼす影響を評価するのに十分長い分析期間を用いる」ことを推奨しており、本

試験の primary endpoint が全生存期間であることを考慮すると、やはり1年ではなく生涯を分析期間とするのが適切ではないかと考えますが、いかがでしょうか。

ご指摘の通り長期にわたる分析では不確実性が大きいことは想定されますが、分析ガイドラインでは「分析期間が長期にわたり不確実性が大きい状況では、臨床研究のデータが存在する期間を分析期間とするなど、より短期の分析もあわせて行う」とされており、生涯の分析を基本としつつ、1年間あるいは5年間の分析もあわせて提示するという方法が適切ではないかと考えます。また、やはり分析ガイドラインにおいて「費用と効果は原則として同じ分析期間を用いる」としていますので、費用の分析期間を1年間（あるいは5年間）とするのであれば、効果もその期間で算出する必要があります。従って分析期間を仮に1年とするのであれば、QALY の算出も1年間での算出とすることが必要です。さらに2年以上の分析期間を想定されるのであれば、費用と効果の割引も原則として必要になります。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘のとおり、費用対効果評価の主たる解析では、上記 2. の回答で申し上げたとおり、次善の策として1年間の医療費を収集することにしましたので、1年を基本分析とすることになります。ご指摘いただきました生涯の分析および割引については、非劣性が証明された後に実施する費用対効果評価の解析時点で別途作成する統計解析計画書に含めたいと思います。

5. プロトコル 2.4.2-①の項目で EQ-5D を用いて算出される QOL 値により QOL 非悪化割合の差を検証することとなっておりますが、ご指摘の通り MID に関するコンセンサスがありません。EQ-5D は疾患によらない汎用的尺度であるため、もし調査票の追加が可能であれば、より疾患の状況を反映した疾病特異的尺度による検証も検討されてはいかがでしょうか。

【回答】

頭頸部癌や前立腺癌などいくつかの疾患では、日本で validation された疾患特異的尺度があり、QOL 評価に使用されています。しかし、肝細胞癌では使用の妥当性が検証された疾病特異的尺度が現状ではないため、EQ-5D を用いて算出される QOL 値で検証することとしています。また、特に保険診療として認められている、標準治療である外科的切除を実施している数十施設の参加施設においては、本試験で規定している EQ-5D の調査のみでも

日常診療に加えてかなりの負担となります。そのため、その他の調査票の追加は現実的に難しいと考えます。

6. 費用対効果の評価にあたっては、その領域の専門家の参加あるいはアドバイスを受けることをお勧めします。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ぜひ費用対効果評価の専門家の先生にアドバイスを受けたいと思います。

以上