

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 藤原 康弘 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 粒子線治療より安価に施行可能な TACE, (将来的には Yttrium 90 による内用療法) やラジオ波焼灼、肝切除と比較して、適応を限定した上で、今回の試験結果を鑑み保険収載を考慮すべきである </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 肝細胞癌を対象とする重粒子線と陽子線、それぞれを用いた臨床試験については、症例選択基準等の統一化を図っていただくなど、両試験グループ間でも密接に情報交換をして計画を策定していただいた点を感謝したい。今後も、日本放射線腫瘍学会とも連携しつつ、迅速な症例登録をお願いしたい。

「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療（整理番号B056）」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 猿田 享男

北海道大学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、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療
適応症：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌
内容： (先進性) 陽子線などの荷電粒子線は、生体を含む物質との相互作用に於いて、入射エネルギーに応じた飛程を持ち、その終端部に物質へのエネルギー付与の極大域を持つため、透過 X 線治療と比較し周囲組織への線量を低減することが可能である。特にがん周囲にリスク臓器があり、これを避ける必要がある場合や正常組織の被曝量の低減が求められる治療において威力が発揮される。病巣への高線量投与と周囲正常組織の線量低減が高度に同時に実現可能なため、局所進行悪性腫瘍の局所制御率が改善し治癒率向上と副作用軽減が期待できる。また陽子線の生物学的効果は、X 線の 1.1 倍とほぼ同等で、従来の放射線治療の経験を基にした線量配分計画を安全に決定できる。有害事象については急性期で皮膚炎、軽度の肝機能異常は多くの症例で認められるが、その殆どは一時的で容易に対応可能である。晩期有害事象では胆管障害、消化管潰瘍、皮膚炎、肋骨骨折の可能性はあるが、その頻度はきわめて低い。 (概要) 本治療法は、加速された粒子線の一種である陽子線を患者の腫瘍性病変に照射して治療する。投与線量は、1 回 6.6GyE、1 日 1 回、計 10 回、週 5 回、総線量 66GyE とする。許容総治療期間は 28 日間とする。線量指示については Clinical target volume (CTV) に対する D99 指示とする (CTV の 99%volume をカバーする線量、98.5～99.4%までを許容)。門脈一次分枝、門脈本幹の少なくとも 1 つと主病変との距離が 20mm 未満の場合は、1 日 1 回照射、計 22 回、週 5 回、総線量 72.6GyE (RBE=1.1)。許容総治療期間は 46 日間とする。主要評価項目は全生存期間 (3 年全生存割合) である。 肝切除および局所療法の適応とならない肝細胞癌のうち、初発・単発・前治療無で、Child-Pugh A の肝機能を有している場合に、本邦において保険診療上選択可能な治療は

TACE、ソラフェニブ、X線による放射線治療であるが、本邦のコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム 2010（日本肝臓学会編）の推奨治療は TACE 単独治療となっており、最近はさらに超選択的 TACE が主流になっている。同病態は 2000-2005 年に 1485 例が超選択的 TACE 単独治療（TACE 後 2 年間他治療なし）がなされ、その累積生存率は 3 年で 73%、5 年で 52%と報告されている。これに対し、同病態の 1989-2009 年の 133 症例に対する陽子線治療の生存率は 3 年 82.6%、5 年 63.2%である。いずれも retrospective 研究であるが、これらより陽子線治療の優位性が期待できる。

また、TACE 後の有害反応として高率に疼痛、発熱、倦怠感、食欲低下、嘔気・嘔吐、肝機能低下などの塞栓後症候群と呼ばれる症状をきたすことが知られ、対症療法で軽快するが 7-10 日程度持続し、QOL 低下や入院期間延長の原因となる。一方陽子線治療では Grade3 以上の急性期有害反応は報告されておらず、TACE の在院日数は本邦では 7-10 日程度が一般的だが陽子線治療は必ずしも入院を必要とせず、外来治療も可能である。

（効果）

当該技術の対象となる、肝外病変のない Child-Pugh class A の初発肝細胞癌肝細胞癌に対する生存率向上が期待できる。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 3,325,940 円である。うち、先進医療に係る費用は、2,815,000 円であり、全額を患者負担とする。

申請医療機関	北海道大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 28 年 2 月 19 日（金） 16:00～17:40

（第 39 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

北海道大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙）第 39 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

北海道大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B056)

評価委員 主担当：山口
副担当：田代 副担当：手良向 技術委員：－

先進医療の名称	切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療
申請医療機関の名称	北海道大学病院
医療技術の概要	<p>陽子線などの荷電粒子線は、生体を含む物質との相互作用に於いて、入射エネルギーに応じた飛程を持ち、その終端部に物質へのエネルギー付与の極大域を持つため、透過 X 線治療と比較し、病巣への高線量投与と周囲正常組織の線量低減が高度に同時に実現可能であるため、局所進行悪性腫瘍の局所制御率が改善し治癒率が高まり副作用が軽減することが期待できる。陽子線の生物学的効果は、X 線の 1.1 倍とほぼ同等であることから、従来の放射線治療の経験を基にした線量配分計画を安全に決定できる。</p> <p>本技術では、切除不能、局所療法不適の肝細胞癌患者を対象に、1 回 6.6GyE、1 日 1 回、計 10 回、週 5 回、総線量 66GyE の陽子線照射を腫瘍性病変に対し行う。許容総治療期間は 28 日間とする。線量指示については Clinical target volume (CTV) に対する D99 指示とする (CTV の 99% volume をカバーする線量、98.5～99.4% までを許容)。但し門脈一次分枝、門脈本幹の少なくとも 1 つと主病変との距離が 20mm 未満の場合は、1 日 1 回照射、計 22 回、週 5 回、総線量 72.6GyE (RBE=1.1)、許容総治療期間 46 日間のプロトコルを許容する。</p> <p>有害事象については急性期で皮膚炎、軽度の肝機能異常は多くの症例で認められるが、そのほとんどは一時的で容易に対応可能である。晩期有害事象では胆管障害、消化管潰瘍、皮膚炎、肋骨骨折の可能性があるが、その頻度はきわめて低い。</p> <p>主要評価項目は、全生存期間 (3 年全生存割合)、副次評価項目は、無増悪生存期間 (3 年無増悪生存割合)、局所無増悪生存期間 (3 年局所無増悪生存割合)、有害事象発生割合、Radiation induced liver disease (RILD) の発生の有無である。</p> <p>予定試験期間は 6 年間、予定症例数は 180 例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：山口

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：田代

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。）		
<p>事前照会事項への対応により、説明同意文書は適切に修正され、陽子線治療と肝動脈化学塞栓術それぞれのメリット・デメリットについて、よりわかりやすい記載になったと思います。また、年齢に上限がないことについても、追加の説明を頂き、本試験には理解力に問題のない患者のみが研究参加することが明確化されましたので、「適」と判断致しました。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

との関わり	
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>試験実施計画書に関する事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされたと判断し、すべて適としました。</p> <p>1. 同時対照（非ランダム化でも）をおくことができれば、適格規準（手術拒否例を対象に含めるかどうか）の問題も解決するとは思いますが、今まで前向きにデータが収集されてこなかった領域であり、単群でヒストリカル対照と比較するというデザインも許容はできると判断しました。</p> <p>2. そのうえで、手術拒否例を対象に含めるかどうかについては、臨床的に不適切であれば除外すべきと思います。一方、臨床的に問題がないということであれば、データは収集しておいて解析時にそれを考慮すべきと考えます。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	180例	予定試験期間	承認後6年間	
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</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。）</p>				

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 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いた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、

「キャンサーボード、もしくは自施設でキャンサーボードの設置が困難な場合は、がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができる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が検討しました。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まので、「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すが、「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

先進医療会議構成員（藤原構成員）からの指摘事項に対する回答

日付：平成 28 年 4 月 15 日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. 肝細胞癌に対して重粒子線治療と陽子線治療を行った場合の比較が将来的に出来るように、適格基準・除外基準を両試験で揃えるべきと考えます。

(回答)

ご指摘いただきましてありがとうございました。

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療の 多施設共同臨床試験（研究実施計画書番号：J-CROS1505 LIVER）（以下、重粒子試験）との本試験との適格基準の比較を別添資料に纏めました。

この中で、選択基準において基準の記載方法の違いや文言等の不一致な箇所がありました。これらにつきまして、両グループで協議した結果、適格基準を両試験で揃えるために、別添資料のようにそれぞれの適格基準を変更したいと思います。

2. 日本放射線腫瘍学会の中で、重粒子線プロトコールと陽子線プロトコールの作成班間で、どのような情報交換が行われているのか。特に、今回のプロトコール作成過程における情報交換の状況についても、お答え下さい。

(回答)

日本放射線腫瘍学会の中の重粒子線プロトコールと陽子線プロトコールの作成班間においては、陽子線・重粒子線治療先進医療合同ワーキンググループ会議を開催（2015年4月、7月、11月、2016年2月）し、プロトコール作成に係る情報の交換をおこなっておりました。この中で、粒子線試験全体で使用するプロトコールの雛形を作成し、統一化を進めました。

また、本試験と重粒子試験のプロトコールの作成担当の研究代表者及び研究分担者間では、プロトコールはすべてお互いに公開し、上記の会議の他にメール会議において、随時情報交換を実施しておりました。各施設で IRB 審査に出すまでに、かなり細かいところまでの情報交換を行い、議論をして参りました。

さらに、それぞれの施設で IRB 審議、さらに審査結果に基づくグループ内での議論等を行っていく過程で、細かい内容について差が生じておりました。

また、両プロトコール作成作業は、ほぼ同時期に進行していたため、グループ間情報交換にタイムラグがあり、かえってその差を調整できていなかったと考えます。

3. 本技術の適応について、放射線治療医だけで判断しないよう、肝臓癌治療を専門とする日本肝胆膵外科学会の高度技能専門医・指導医と日本 I V R 学会専門医、日本肝臓学会肝臓専門医を含むカンサーボードでの適応検討を必須とすることを検討してください。

(回答)

ご指摘いただきましてありがとうございます。切除不能、局所療法不適については、放射線治療医だけでの判断とならないように、肝臓癌治療を専門とする他診療科の専門医の判断を加えることは妥当と考えております。さらに、最終決定権は独立したカンサーボードにあるべきと考えておりますが、その具体的な基準が明確になっておりませんでした。

そこで、ご指摘の3種類の専門医（肝臓癌治療を専門とする日本肝胆膵外科学会の高度技能専門医・指導医と日本 I V R 学会専門医、日本肝臓学会肝臓専門医）のカンサーボードへの参加に関する調査を、陽子線治療、重粒子線治療施設の外科医、IVR 医、内科医を対象におこないました。その結果、外科手術および局所治療に関して下記の専門医が妥当という意見で集約されました。

- ・外科手術：日本消化器外科学会専門医で肝臓がん外科治療に詳しい医師
- ・局所治療：日本肝臓学会肝臓専門医あるいは日本 I V R 学会専門医で肝臓癌の I V R 治療に詳しい医師

一方で、放射線治療医が最終判断者ではないこと、切除と局所療法の専門医が加わることによりできるだけ均一な決定がなされることが、本試験の信頼性のために重要であることは、間違いありません。

上記の考えから、カンサーボードに関して、以下を規定したいと思います。

1. 日本消化器外科学会専門医で肝臓がん外科治療の実績を持つもの（肝切除 50 例以上）が参加している。
2. 日本肝臓学会肝臓専門医、又は日本 IVR 学会専門医、又は放射線診断専門医で肝臓がんの IVR 治療の実績を持つもの（肝臓がん IVR 治療 50 件）が参加している。
3. 日本放射線腫瘍学会又は日本放射線医学学会の放射線治療専門医が参加している。

先進医療会議構成員（藤原構成員）からの指摘事項に対する回答

日付：平成 28 年 5 月 9 日

所属・氏名：北海道大学病院 放射線治療科、白土 博樹

1. 肝がんの粒子線治療について、陽子線と重粒子線の使い分けについてのコンセンサスはあるのか？ある場合も、無い場合も、陽子線治療の利点・欠点について、考えるところを回答して頂きたい。

【回答】肝がんの粒子線治療について、陽子線と重粒子線（炭素線）の使い分けについてのコンセンサスは、現時点では確立されていないと考えています。肝がんの粒子線治療については、両者がほぼ同等の放射線治療として、治療対象はほぼ同じとしていますが、以下のような細かな利点・欠点が考えられます。

陽子線の利点は、ガントリーを使って360度、どの角度からも治療が可能であるため、方向性に関する自由度が高く、ビーム方向を変えることにより、重要な臓器を避けることが容易で、適切な線量分布を構築しやすい場合があります。また、重粒子線治療の場合よりも一回線量を下げた分割照射をすると腸管粘膜がよく回復することが生物学的に期待でき、腸に近い腫瘍では分割照射により腸等の有害反応軽減が期待できるという利点があります。ただ、臨床データでは、両者の差は十分証明されていません。また、相対生物効果が組織の相違、体内の位置などでの変化が少ないため、一定の研修で安全な治療が可能となります。医療費からみると、先進医療の技術費用は陽子線治療が2815000円、重粒子線治療が3140000円であり、陽子線治療が少し安いです。

一方、欠点としては、ビーム自体の線量辺縁部分がややシャープさに欠けます。しかし、肝臓の呼吸性移動や腸管の動きが日々異なること、また、陽子線治療では分割効果で腸の有害反応軽減が期待されるため、臨床的にはどちらが有利かはまだわかりません。分割回数は2週間で10回照射あるいは4.5週間で22回であり、重粒子線治療の1週間で4回照射あるいは3週間で12回照射よりも患者の通院期間が長いです。

別添資料

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療の 多施設共同臨床試験（研究実施計画書番号：J-CROS1505 LIVER）
（以下、重粒子線試験）との本試験との適格基準の比較及び変更後の適格性基準

【変更前】重粒子線試験と本試験の適格基準の比較（下線部は記載の異なっていた箇所）		【変更後】陽子線および重粒子線 ※下線部は変更箇所
陽子線	重粒子線	いずれも同一とした
<p>選択基準</p> <p>1) 登録前 28 日以内に行ったヨード造影剤急速静注法を用いた肝 dynamic CT またはガドリニウム造影剤を用いた肝 dynamic MRI にて早期相で高吸収域、後期相で低吸収域に描出され、臨床的に肝細胞癌と診断される。または、組織学的に肝細胞癌と診断されている。</p> <p>2) 初発の肝細胞癌で当該病変に対する治療歴がない。</p> <p>3) 登録前 28 日以内に行った胸腹部 CT で肝外病変を伴わない単発の肝細胞癌である。</p> <p>4) 登録前 28 日以内に行った肝 dynamic CT または肝 dynamic MRI で測定可能な病変があり、横断画像で最大径が 12cm 以下である。</p> <p>5) 門脈および胆管一次分枝もしくは下大静脈への浸潤がない。</p>	<p>選択基準</p> <p>1) 登録前 28 日以内に行ったヨード造影剤急速静注法を用いた肝 dynamic CT またはガドリニウム造影剤を用いた肝 dynamic MRI にて早期相で高吸収域、後期相で低吸収域に描出され、臨床的に肝細胞癌と診断される。または、組織学的に肝細胞癌と診断されている。</p> <p>2) 初発の肝細胞癌で当該病変に対する治療歴がない。</p> <p>3) 登録前 28 日以内に行った胸部 CT 及び腹部造影 CT で肝外病変を伴わない単発の肝細胞癌である。</p> <p>4) 登録前 28 日以内に行った腹部造影 CT 又は肝臓造影 MRI で測定可能な病変があり、最大径が 12cm 以下である。</p> <p>5) 門脈および胆管一次分枝もしくは下大静脈への浸潤がない。</p>	<p>選択基準</p> <p>1) 登録前 28 日以内に行ったヨード造影剤急速静注法を用いた肝 dynamic CT またはガドリニウム造影剤を用いた肝 dynamic MRI にて早期相で高吸収域、後期相で低吸収域に描出され、臨床的に肝細胞癌と診断される。または、組織学的に肝細胞癌と診断されている。</p> <p>2) 初発の肝細胞癌で当該病変に対する治療歴がない。</p> <p>3) 登録前 28 日以内に行った胸腹部 CT で肝外病変を伴わない単発の肝細胞癌である。</p> <p>4) 登録前 28 日以内に行った肝 dynamic CT または肝 dynamic MRI で測定可能な病変があり、横断画像で最大径が 12cm 以下である。</p> <p>5) 門脈および胆管一次分枝もしくは下大静脈への浸潤がない。</p>

別添資料

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療の 多施設共同臨床試験（研究実施計画書番号: J-CROS1505 LIVER）
（以下、重粒子線試験）との本試験との適格基準の比較及び変更後の適格性基準

【変更前】重粒子線試験と本試験の適格基準の比較（下線部は記載の異なっていた箇所）		【変更後】陽子線および重粒子線 ※下線部は変更箇所
陽子線	重粒子線	いずれも同一とした
6) <u>腫瘍の辺縁が消化管と少なくとも 2cm 以上離れている。</u>		6) <u>腫瘍の辺縁が消化管と接していない。</u>
7) <u>同意取得前</u> 、 <u>キャンサーボード</u> 、もしくは自施設でキャンサーボードの設置が困難な場合は、がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができる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。	6) 肝切除および肝移植の適応外、もしくは ICG15 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（注1）。	7) 肝切除および肝移植の適応外、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（注1）。
8) 穿刺局所療法が不適である（注1）。	7) 穿刺局所療法が不適である（注2）。	8) 穿刺局所療法が不適である（注2）。
9) 登録前 14 日以内の全身状態（ECOG performance status）が 0～2 である。	8) 同意日の年齢が 20 歳以上である。	
	9) 登録前 14 日以内の全身状態（ECOG performance status 【付録2】）が 0～2 である。	9) 登録前 14 日以内の全身状態（ECOG performance status）が 0～2 である。
10) 登録前 14 日以内の Child-Pugh 分類が A である。	10) 登録前 14 日以内の Child-Pugh 分類が A である。	10) 登録前 14 日以内の Child-Pugh 分類が A である。

別添資料

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療の 多施設共同臨床試験（研究実施計画書番号：J-CROS1505 LIVER）
（以下、重粒子線試験）との本試験との適格基準の比較及び変更後の適格性基準

【変更前】重粒子線試験と本試験の適格基準の比較（下線部は記載の異なっていた箇所）		【変更後】陽子線および重粒子線 ※下線部は変更箇所
陽子線	重粒子線	いずれも同一とした
<p>11) 登録前 28 日以内にコントロール不良な胸水または腹水がない。</p> <p>12) 登録前 14 日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす。</p> <p>①白血球数：1,500 /mm³ 以上、かつ 10,000 /mm³ 以下</p> <p>②血小板数：30,000 /mm³ 以上</p> <p>③ヘモグロビン：7.0 g/dL 以上</p> <p>④血清総ビリルビン値：3.0 mg/dL 以下</p> <p>⑤GOT（AST）：<u>施設基準値上限 5 倍未満</u></p> <p>⑥GPT（ALT）：<u>施設基準値上限 5 倍未満</u></p> <p>13) 同意日の年齢が 20 歳以上である。</p> <p>14) 研究参加について<u>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。</u></p> <p>（注 1）：<u>がんセンターボード、もしくは自施設でがんセンターボードの設置が困難な場合は、が</u></p>	<p>11) 登録前 28 日以内にコントロール不良な胸水または腹水がない。</p> <p>12) 登録前 14 日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす。</p> <p>①白血球数：1,500 /mm³ 以上、かつ 10,000 /mm³ 以下</p> <p>②血小板数：30,000 /mm³ 以上</p> <p>③ヘモグロビン：7.0 g/dL 以上</p> <p>④血清総ビリルビン値：3.0 mg/dL 以下</p> <p>13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。</p> <p>（注 1）<u>がんセンターボード、もしくは自施設でがんセンターボードの設置が困難な場合は、がん</u></p>	<p>11) 登録前 28 日以内にコントロール不良な胸水または腹水がない。</p> <p>12) 登録前 14 日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす。</p> <p>①白血球数：1,500 /mm³ 以上、かつ 10,000 /mm³ 以下</p> <p>②血小板数：30,000 /mm³ 以上</p> <p>③ヘモグロビン：7.0 g/dL 以上</p> <p>④血清総ビリルビン値：3.0 mg/dL 以下</p> <p>⑤GOT（AST）：<u>施設基準値上限 5 倍未満</u></p> <p>⑥GPT（ALT）：<u>施設基準値上限 5 倍未満</u></p> <p>13) 同意日の年齢が 20 歳以上である。</p> <p>14) 研究参加について<u>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。</u></p> <p>（注 1）<u>同意取得前、がんセンターボードでの適応検討を必須とする</u></p>

別添資料

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療の 多施設共同臨床試験（研究実施計画書番号: J-CROS1505 LIVER）
（以下、重粒子線試験）との本試験との適格基準の比較及び変更後の適格性基準

【変更前】重粒子線試験と本試験の適格基準の比較（下線部は記載の異なっていた箇所）		【変更後】陽子線および重粒子線 ※下線部は変更箇所
陽子線	重粒子線	いずれも同一とした
<p>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より、穿刺局所療法が技術的に困難もしくは脈管近接などの解剖学的理由や基礎疾患のため高リスクと判断されている。</p>	<p>診療連携拠点病院等との連携によってその機能を果たすことができる検討会の判断に基づく。</p> <p>（注2）<u>がん</u> キャンサーボード、もしくは自施設でがんセンタ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よってその機能を果たすことができる検討会の判断により、穿刺局所療法が技術的に困難もしくは脈管近接などの解剖学的理由や基礎疾患のため高リスクと判断されている。</p>	<p>（注2）<u>同意取得前、がん</u> キャンサーボードでの適応検討により、穿刺局所療法が技術的に困難もしくは脈管近接などの解剖学的理由や基礎疾患のため高リスクと判断されている。</p> <p><u>なお、がん</u> キャンサーボードに関しては、以下を規定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>日本消化器外科学会専門医で肝臓がん外科治療の実績を持つもの（肝切除 50 例以上）</u> が参加している。 2. <u>日本肝臓学会肝臓専門医、又は日本 IVR 学会専門医、又は放射線診断専門医で肝臓がんの IVR 治療の実績を持つもの（肝臓がん IVR 治療 50 件）</u> が参加している。 3. <u>日本放射線腫瘍学会又は日本放射線医学学会の放射線治療専門医</u> が参加している。

別添資料

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療の 多施設共同臨床試験（研究実施計画書番号：J-CROS1505 LIVER）
（以下、重粒子線試験）との本試験との適格基準の比較及び変更後の適格性基準

【変更前】重粒子線試験と本試験の適格基準の比較（下線部は記載の異なっていた箇所）		【変更後】陽子線および重粒子線 ※下線部は変更箇所
陽子線	重粒子線	いずれも同一とした
除外基準 1) 登録時に活動性の重複癌を有する（同時性重複癌/多発癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌/多発癌。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない）。	除外基準 1) 登録時に活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含めない）。	除外基準 1) 登録時に活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含めない）。
2) 登録前 28 日以内に破裂のおそれのある食道静脈瘤もしくは胃静脈瘤を有する。	2) 登録前 28 日以内に破裂のおそれのある食道静脈瘤もしくは胃静脈瘤を有する。	2) 登録前 28 日以内に破裂のおそれのある食道静脈瘤もしくは胃静脈瘤を有する。
3) 登録時に全身的治療を要する感染症を有する。	3) 登録時に全身的治療を要する感染症を有する。	3) 登録時に全身的治療を要する感染症を有する。
4) 登録時に 38 度以上の発熱を有する。	4) 登録時に 38 度以上の発熱を有する。	4) 登録時に 38 度以上の発熱を有する。
5) 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞または不安定狭心症と診断されている。	5) 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞または不安定狭心症と診断されている。	5) 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞または不安定狭心症と診断されている。
6) 登録時に間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併する。	6) 登録時に間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併する。	6) 登録時に間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併する。
7) 登録時に放射線過敏症を有する。		7) 登録時に放射線過敏症を有する。
		8) 登録時に精神病または精神症状を合併し、

別添資料

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療の 多施設共同臨床試験（研究実施計画書番号: J-CROS1505 LIVER）
（以下、重粒子線試験）との本試験との適格基準の比較及び変更後の適格性基準

【変更前】重粒子線試験と本試験の適格基準の比較（下線部は記載の異なっていた箇所）		【変更後】陽子線および重粒子線 ※下線部は変更箇所
陽子線	重粒子線	いずれも同一とした
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。		本臨床試験の実施が困難と判断される。
9) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。	5) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。	9) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
	6) 登録時に精神病または精神症状を合併し、本臨床試験の実施が困難と判断される。	
	7) 登録前 6 か月以内に心筋梗塞または不安定狭心症と診断されている。	
	8) 登録時に間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併する。	
	9) 登録時に放射線過敏症を有する。	
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。	10) その他、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師の判断により対象として不相当と判断される。	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。

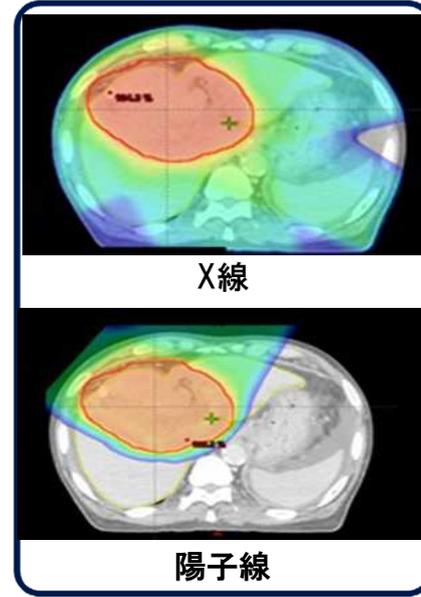
切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

技術の特長

陽子線は放射線の一種で、特徴的な線量付与の形式を持つ。

- ✓ X線では体表近くに高線量領域が生じ、深部に行くほど線量が低下する。そのため深部の臓器に高線量を照射するには多方向から照射する必要があるため、結果的に腫瘍周囲を広範囲に照射してしまう。この性質は、腫瘍が大きくなるほど顕著になる。
- ✓ 陽子線はブラッグピークと呼ばれる体内の深部で高線量を照射できる性質を持つため、一方向からの照射でも、**腫瘍に高線量が照射される**。腫瘍の手前では、腫瘍よりも少ない線量で照射され、腫瘍より深部には全く照射されない。陽子線のエネルギーあたりの相対的生物学的効果(殺細胞効果)は、X線の1.1倍と定義されている。

線量分布



研究概要

初発単発肝細胞癌、肝外転移なし
20歳以上、PS 0~2
予定症例数: 180例

プロトコル治療開始
66GyE/10回(週5回法)
リスク臓器近接例では、下記を許容
72.6GyE/22回(週5回法)

完遂

中止

経過観察

再発

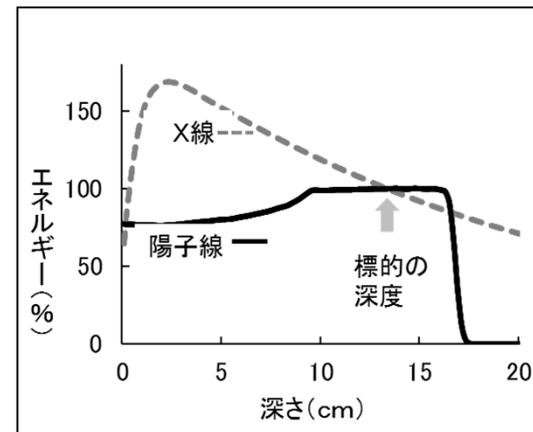
後治療は
規定なし

期待されている効果

- ✓ 陽子線では、腫瘍に高い線量集中性が得られ、**腫瘍周囲の正常組織への線量を低く抑えることができ、かつ、切除困難な腫瘍に対しても優れた治療効果が期待できる。**
- ✓ 肝臓の放射線の耐用線量は肝細胞癌の根治線量と比較して低いため、このような**陽子線の性質は肝細胞癌の治療において有益**である。

- **総研究期間**: 6年間
登録期間: 3年間
後観察期間: 3年間
- **参加施設**: 10施設
北海道大学病院、南東北がん陽子線治療センター、筑波大学附属病院、国立がん研究センター東病院、相澤病院、静岡県立静岡がんセンター、名古屋市立西部医療センター、福井県立病院、兵庫県立粒子線医療センター、メディポリス国際陽子線治療センター
- **主要評価項目**: 3年生存割合

陽子線のブラッグピーク



保険適用申請までのロードマップ(保険収載申請)

試験技術:陽子線治療

使用医療機器(薬事承認済):各陽子線治療装置

先進医療での適応疾患:手術・RFA治療困難で、腫瘍径が12cm以下の肝細胞癌

国内の治療成績

陽子線の治療成績①

- ・試験名:肝細胞癌に対する陽子線治療の単施設第II相臨床試験(国立がんセンター東病院)
- ・試験デザイン:単群オープン試験
- ・期間:1999年5月～2003年2月
- ・被験者数:30症例(腫瘍径2-5cm:19症例、>5cm:11症例)
- ・結果の概要:
 - ✓3年生存率62%
 - ✓放射線性肝障害の発生頻度は26.7%(30例中8例)

陽子線の治療成績②

- ・筑波大学における肝細胞癌への陽子線治療の成績(2012年第48回日本肝癌研究会で報告)
- ・対象患者:Child-Pugh A、肝外病変なし(初発・多発症例を含む)
- ・被験者数:133症例
- ・結果の概要
 - 3年生存率:82.6%、5年生存率:63.2%

肝臓動脈化学塞栓療法(TACE)の治療成績

- ・肝細胞癌のTACEへの治療の成績(Takayasu ら、Journal of Hepatology 56: 886-892, 2012)
- ・対象患者:Child-Pugh A、肝外病変なし(初発・単発)
- ・被験者数:1475症例
- ・結果の概要
 - 3年生存率:73%、5年生存率:52%

当該先進医療における、

選択基準: 1)腫瘍径が12cm以下の肝外病変を伴わない単発の肝細胞癌で、初発で当該病変に対する治療歴がない患者、2)Child-Pugh分類がAの患者、他

除外基準: 活動性の重複がんを有する患者、全身的治療を要する感染症を合併している患者、他

予想される有害事象: <早期有害事象> 1)肝機能障害、2)白血球数減少、3)血小板減少、4)脳症、5)腹水、6)易疲労感、7)皮膚炎、8)一時的な脱毛、9)食思不振、10)悪心・嘔吐、11)食道炎、12)胸痛、13)肋骨痛、14)神経痛、15)放射線肺臓炎

<晩期有害事象> 1)肝臓酵素の上昇、2)照射範囲の肝臓の変化、3)放射線性皮膚炎、4)体重減少、5)放射線食道炎(通過障害)、6)消化性潰瘍、7)放射線肺臓炎、8)胸水

日本放射線腫瘍学会
日本医学放射線学会
要望

先進医療B

- ・試験名:切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療の多施設共同臨床試験
- ・試験デザイン:単群オープン試験
- ・期間:2016年4月～2022年3月末
- ・予定登録者数:180症例
- ・主要評価項目:全生存期間(3年全生存割合)
- ・副次評価項目:無増悪生存期間(3年無増悪生存割合)、局所無増悪生存期間(3年局所無増悪生存割合)、Radiation induced liver disease (RILD)の発生の有無

欧米での現状

- ・薬事承認:米国:有、欧州:有
- ・ガイドライン記載:有
- ・進行中の臨床試験:有

保険収載申請

【別添 1】「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・北海道大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

- ・なし

【別添 2】「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌。

本研究では、外科的切除および穿刺局所療法の適応とならない肝細胞癌のうち、初発、単発型、Child-Pugh A、門脈あるいは肝静脈の一次分枝に浸潤が及ばない患者を対象とする。TNM 分類（UICC 第 7 版）で T1-T2N0M0 の一部が本研究の対象に相当する。

効能・効果：

切除および局所療法が不可能な肝細胞癌に対して、治療部位の非再発率が向上し、生存率が向上することが期待できる。切除および局所療法が不可能な肝細胞癌に対しては、本邦では多くの場合サードラインの治療である TACE が選択されているが、Takayasu らの報告¹³⁾のように初発・単発、前治療歴なし、Child-Pugh A (n=1,485) の肝細胞癌症例に対して超選択的に TACE を行い、さらに TACE 後 2 年間他治療を受けなかった患者群を後ろ向きに解析した結果で、累積生存率は 3 年で 73%、5 年で 52% であった。これに対して、1989 年-2009 年までの肝外病変のない初発肝細胞癌 Child-Pugh class A の 133 症例の生存率は 3 年 82.6%、5 年 63.2%と、後ろ向き試験ではあるが、超選択的 TACE よりも高かったと報告している(第 48 回日本肝癌研究会 (2012 年)、筑波大学)

【別添3】「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）（構成員からの指摘により修正）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

研究担当者は被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の治験への参加の有無等を考慮し、被験者を本研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。研究担当者は、本研究の対象として適切と判断した患者に対し、本研究の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。同意取得後、被験者識別コードを付与する。研究担当者は、単発肝細胞癌と診断された症例のうち、以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。

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

選択基準：

- 1) 登録前 28 日以内に行ったヨード造影剤急速静注法を用いた肝 dynamic CT またはガドリニウム造影剤を用いた肝 dynamic MRI にて早期相で高吸収域、後期相で低吸収域に描出され、臨床的に肝細胞癌と診断される。または、組織学的に肝細胞癌と診断されている。
- 2) 初発の肝細胞癌で当該病変に対する治療歴がない。
- 3) 登録前 28 日以内に行った胸腹部 CT で肝外病変を伴わない単発の肝細胞癌と診断されている。
- 4) 登録前 28 日以内に行った肝 dynamic CT または肝 dynamic MRI で測定可能な病変があり、横断面像で最大径が 12cm 以下である。
- 5) 門脈および胆管一次分枝もしくは下大静脈への浸潤がない。
- 6) 腫瘍の辺縁が消化管と接していない。
- 7) 肝切除及び肝移植の適応外、もしくは ICG R15 分値、アシアロシンチ、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（注1）。
- 8) 穿刺局所療法が不適である（注2）。
- 9) 登録前 14 日以内の全身状態（ECOG performance status）が 0～2 である。
- 10) 登録前 14 日以内の Child-Pugh 分類が A である。
- 11) 登録前 28 日以内にコントロール不良な胸水または腹水がない。
- 12) 登録前 14 日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす。
 - 白血球数：1,500 /mm³ 以上、かつ 10,000 /mm³ 以下
 - 血小板数：30,000 /mm³ 以上
 - ヘモグロビン：7.0 g/dL 以上
 - 血清総ビリルビン値：3.0 mg/dL 以下
 - GOT（AST）：施設基準値上限 5 倍未満
 - GPT（ALT）：施設基準値上限 5 倍未満
- 13) 同意日の年齢が 20 歳以上である。
- 14) 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。

(注1) 同意取得前、カンサーボードでの適応検討を必須とする。

(注2) 同意取得前、カンサーボードでの適応検討により、穿刺局所療法が技術的に困難もしくは脈管近接などの解剖学的理由や基礎疾患のため高リスクと判断されている。

なお、カンサーボードに関しては、以下を規定する。

1. 日本消化器外科学会専門医で肝臓がん外科治療の実績を持つもの（肝切除 50 件以上）が参加している。
2. 日本肝臓学会肝臓専門医、又は日本 IVR 学会専門医、又は放射線診断専門医で肝臓がんの IVR 治療の実績を持つもの（肝臓がん IVR 治療 50 件以上）が参加している。
3. 日本放射線腫瘍学会又は日本放射線医学学会の放射線治療専門医が参加している。

除外基準：

- 1) 登録時に活動性の重複癌を有する（同時性重複癌/多発癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌/多発癌。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない）。
- 2) 登録前 28 日以内に破裂のおそれのある食道静脈瘤もしくは胃静脈瘤を有する。
- 3) 登録時に全身的治療を要する感染症を有する。
- 4) 登録時に 38 度以上の発熱を有する。
- 5) 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞または不安定狭心症と診断されている。
- 6) 登録時に間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併する。
- 7) 登録時に放射線過敏症を有する。
- 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。
- 9) 妊娠中、妊娠の可能性があり、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
- 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。

【別添4】「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

有効性評価項目

1) 全生存期間（3年全生存割合）

Takayasu らの報告では、初発・単発の肝細胞癌で、Child-Pugh A、肝外病変なし、かつ治療後2年間他治療を受けなかった患者群（n=1,475）に対する TACE の3年、5年生存率は73%、52%である。これに対して、2012年の第48回日本肝癌研究会で筑波大学から報告された初発肝細胞癌の陽子線治療の成績のうち、多発症例を含むものの Child-Pugh A かつ肝外病変なしの133症例の解析結果では、3年、5年生存率は82.6%、63.2%である、TACE や全身化学療法との治療成績の比較のために3年全生存割合を主要評価項目とした。

なお、主要評価項目である全生存期間（3年全生存割合）は、登録日より起算して、あらゆる原因による死亡日までの期間を求め、Kaplan-Meier 法により算出した3年の時点での累積生存率を用いる。死亡者の死因は問わない。3年の経過観察中に追跡不能となった症例では追跡不能となる前の最も新しい外来受診日または入院中の診療日で打ち切りとする。

副次評価項目

有効性評価項目

- 1) 無増悪生存期間（3年無増悪生存割合）
- 2) 局所無増悪生存期間（3年局所無増悪生存割合）

安全性評価項目

- 1) 有害事象発生割合
- 2) Radiation induced liver disease（RILD）の発生の有無

探索的評価項目

医療経済評価（費用調査、QOL 調査、費用効果分析）

【別添5】「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

2016年4月1日～2022年3月31日

予定症例数：180例

既の実績のある症例数：2例（北海道大学）

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	肝細胞癌	(自) 平成 27 年 12 月 10 日	生存	肝 S3 に 15mm と S7 に 8mm の 2 箇所 の 腫瘍 を 認め 各々 66GyE/10 回 の 陽子線 治療 を 施行 した。 治療 中 に 重篤 な 有害 反応 を 認め ず、 治療 翌日 に 撮像 した CT では 2 箇所 の 腫瘍 は いずれ も 不変 で、 局所 制御 されて いた。
年齢 58 歳 性別 男		(至) 平成 27 年 12 月 25 日		
整理番号2	肝細胞癌	(自) 平成 27 年 12 月 15 日	生存	肝 S8 に 45mm の 単発 腫瘍 を 認め 66GyE/10 回 の 陽子線 治療 を 施行 した。 治療 中 に 重篤 な 有害 反応 を 認め ず、 治療 後 1 週間 後 に 撮像 した CT では 2 箇所 の 腫瘍 は いずれ も 不変 で、 局所 制御 されて いた。
年齢 84 歳 性別 男		(至) 平成 27 年 12 月 29 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

手術・RFA 困難肝細胞癌において、肝癌診療ガイドラインでは TACE が推奨されている。第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告では、Child-Pugh 分類の割合は不明であるが、単発肝細胞癌(n=6,069)に対する肝動脈化学塞栓療法(3年、5年生存率は 57.6%、34.0%)である。Takayasu らの報告では、初発・単発の肝細胞癌で、Child-Pugh A、肝外病変なし、かつ治療後 2 年間他治療を受けなかった患者群 (n=1,485)に対する TACE の 3 年、5 年生存率は 73%、52%である¹³⁾。これに対して、2012 年の第 48 回日本肝癌研究会で筑波大学から報告された初発肝細胞癌の陽子線治療の成績のうち、多発症例を含むものの Child-Pugh A かつ肝外病変なしの 133 症例の解析結果では、3 年、5 年生存率は 82.6%、63.2%である。

3 年全生存率を primary endpoint とした場合、TACE の 3 年全生存率 73%を対照値、陽子線治療の 3 年全生存率を 82.6%と仮定し、両側有意水準 5%の下で 3 年全生存率の正確な 95%信頼区間下限(生存関数の二重対数変換と Greenwood の公式から算出)が対照値を上回る確率を 80%以上とするには、症例数として 165 例必要となる。脱落例等を考慮し、予定登録症例数を 180 例とした。

なお、本邦において、上記の条件で推測される肝癌の患者を登録するには、3 年を要すると考えられる。

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。

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%であった。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 らの報告がある。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)であった。

Ikeda らの報告では、Takayasu らの報告よりも 2 年累積生存率は 5%程度高い。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」の割合は低い。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。

**【別添 6】「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療」の治療計画
(申請書類より抜粋)**

6. 治療計画

文書同意取得時から治療終了後 36 ヶ月までの期間を参加予定期間とする。

投与線量は、1 回 6.6GyE、1 日 1 回、計 10 回、週 5 回、総線量 66GyE とする。許容総治療期間は 28 日間とする。線量指示については Clinical target volume (CTV) に対する D99 指示とする (CTV の 99%volume をカバーする線量、98.5~99.4%までを許容)。

門脈一次分枝、門脈本幹の少なくとも 1 つと主病変との距離が 20mm 未満の場合は、以下の線量分割を用いることができる。

1 日 1 回照射、計 22 回、週 5 回、総線量 72.6GyE(RBE=1.1) 。許容総治療期間は 46 日間とする。

登録後から2ヵ月 (60日) 以内にプロトコル治療を開始する。

	登録前		治療 期間	治療後経過月													
	28 日 以内	14 日 以内		1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
同意取得	○																
陽子線治療			←→														
病理診断	△*3																
患者基本情報		○															
体重		○															
PS		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象			←→														
併用薬・併用療法			←→														
QOL 調査		○	○*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
診療費用			←→														
臨床検査																	
12 誘導心電図	○																
末梢血算・血液生化学・凝固・腫瘍マーカー		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
肝炎ウイルス	○*4																
随時血糖		○															
ICGRI5		△*3															
上部消化管内視鏡	○																
画像検査																	
腹部 CT	○			○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2
肝臓 MRI	○																
胸部 CT	○																

*1:プロトコル治療終了日に評価する (許容範囲は-7 日以内)。

*2:腹部造影 CT あるいは MRI を実施

*3: 必要に応じて入手又は実施する。

*4: 登録前 90 日以内に実施する。

【別添 7】「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）
先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 先進医療名：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療 適応症：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	② (放射線科または放射線治療科またはそれらに相当する診療科)・不要
資格	② (日本医学放射線学会および日本放射線腫瘍学会共同認定放射線治療専門医)・不要
当該診療科の経験年数	② (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	② 不要 ※陽子線治療について二年以上（但し放射線治療（四門以上の照射，運動照射，原体照射又は強度変調放射線治療（IMRT）による体外照射に限る）による療養について一年以上の経験を有する者については，一年以上）の経験を有すること。
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕または助手として（10）例以上 ※但し主担当として 5 例以上。
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	放射線科または放射線治療科またはそれらに相当する診療科を標榜していること。
実施診療科の医師数 注 2)	② 不要 ※放射線治療専従の常勤の医師が二名以上配置されていること。うち 1 人以上は日本医学放射線学会および日本放射線腫瘍学会共同認定放射線治療専門医であること。
他診療科の医師数 注 2)	要・② 具体的内容：
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	① 病院内に日本放射線治療専門放射線技師認定機構の定める放射線治療専門放射線技師を含む専従の診療放射線技師が 3 人以上配置されていること。陽子線治療室 1 室あたり 2 名以上の診療放射線技師が配置されていること。 ② 放射線治療に専従する常勤の医学物理士認定機構認定医学物理士が 1 名以上配置されていること。
病床数	要（ 床以上）・②
看護配置	② 不要 ※放射線治療に専従する看護師が配置されていること。がん放射線療法看護認定看護師またはがん看護専門看護師であることが

	望ましい。
当直体制	要 ()・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・不要 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。
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：原則 2 ヶ月に 1 回以上開催、要時開催 (迅速審査、臨時開催等) の規定有り
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (陽子線治療について 10 例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	日本放射線腫瘍学会の指定 (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) キ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。
Ⅲ. その他の要件	
定期的な実績報告	要 不要
その他 (上記以外の要件)	説明と同意については、日本放射線腫瘍学会の指定した共通の同意説明書を用いること。 日本放射線腫瘍学会指定の全症例登録を行い、当該学会の調査・指導 (治療方針遵守、安全管理体制、説明同意書等) に応じること。 日本放射線腫瘍学会が作成した疾患・病態ごとの統一治療方針に準拠した治療を行い、日本放射線腫瘍学会への定期的な実施報告 (有効性、安全性、キンサーボード開催歴、等) を行うこと

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

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