

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重粒子線治療
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重粒子線治療（整理番号B058）」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

群馬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重粒子線治療
適応症：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌
内容： (先進性) 本試験の対象である切除不能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌に対し、わが国で最も標準的に行われている治療は肝動脈化学塞栓療法（TACE）と考えられている。しかしながら、手術療法などと比べると局所の根治性に劣る点が指摘されており、単発性病変では 3 年全生存割合は 56-66%前後と満足すべき成績とは言えない。重粒子線治療では、通常のエックス線に比べて標的以外の健常肝に対する低～中線量照射領域が圧倒的に少なく、かつ標的内の生物効果も高いことが知られている。重粒子線治療は低侵襲で患者への身体的負担も少なく、かつ高い局所効果が得られることが単施設の治療成績として報告されてきた。肝機能が必ずしも良好でない場合が多い肝細胞癌患者では、重粒子線治療の利点を生かすことにより、生存への寄与の可能性が示唆される。 (概要) 本試験では、切除不能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌のうち、初発、単発、腫瘍径 12cm 以下、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、肝機能が Child A の患者を対象とする。重粒子線治療は、重粒子線照射装置を用いて 1 日 1 回行う。1 回 15.0Gy (RBE)、合計 4 回、総線量 60.0Gy (RBE)（週 4 回法）。ただし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも 1 つと主病変との距離が 10mm 以下の場合は、1 回 5.0Gy (RBE)、合計 12 回、総線量 60.0Gy (RBE)（週 4 回法）の線量分割を用いることも許容する。本研究では、多施設共同臨床試験で重粒子線治療の有効性および安全性の評価を目指す。主要評価項目は 3 年全生存割合、副次的評価項目は、3 年無増悪生存割合、3 年局所無増悪生存割合、有害事象発生割合、放射線肝障害（Radiation induced liver disease ; RILD）の発生割合である。有害事象の評価基準には、「有害事象共通用語規準

ver4.03 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。探索的解析として、EQ-5D-5L(EuroQol 5 Dimension five-level)を用いた費用対効果評価、QOL 評価を行う。予定症例数は 130 例である。

(効果)

日本炭素イオン線治療臨床研究グループ(J-CROS)で行われた、肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究(J-CROS 1504 HCC)では、単発かつ初回初発病変の 89 例における、2 年、3 年全生存率はそれぞれ 86.7%(95%CI: 78.5-94.9%)、82.3%(95%CI: 72.3-92.3%)、2 年、3 年局所制御率はそれぞれ 92.3%(95%CI: 86.4-98.2%)、85.5%(95%CI: 76.1-94.9%)であった。初発・単発の肝細胞癌で、Child-Pugh A の 80 例の解析結果では、3 年全生存割合は 84.7%であった。治療後 90 日以内の Grade3 以上の早期有害反応については皮膚炎が 2 例、ALT 上昇が 1 例(いずれも Grade3)認められた。治療後 90 日以降の Grade3 以上の晩期有害反応としては皮膚炎が 5 例(Grade3 が 4 例、Grade4 が 1 例、うち 2 例は早期有害反応と重複)、肝性脳症が 2 例、筋炎が 1 例、肋骨骨折が 1 例(いずれも Grade3)認められた。Radiation induced liver disease(RILD)は 3 例で認められた。治療関連死は認めなかった。以上から、本試験の対照治療となる TACE と比べて安全でより有効性に優れた治療成績が得られる可能性がある。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 3,532,240 円、その内、先進医療に係る費用 3,140,000 円については、全額患者負担とする。また、保険外併用療養分に係る一部負担金および文書料等は患者負担となる。

申請医療機関	群馬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

(1)開催日時：平成 28 年 3 月 17 日(木) 16:00~17:58

(第 40 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

群馬大学医学部附属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 40 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

群馬大学医学部附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 B058)

評価委員 主担当：山口
副担当：田島 副担当：大門 技術専門委員：北川

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重粒子線治療
申請医療機関の名称	群馬大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本技術は、切除不能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌のうち、初発、単発、腫瘍径 12cm 以下、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患者を対象とする。重粒子線治療は、重粒子線照射装置を用いて 1 日 1 回行う。1 回 15.0Gy(RBE)、合計 4 回、総線量 60.0Gy(RBE) (週 4 回法)。ただし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも 1 つと主病変との距離が 10mm 以下の場合は、1 回 5.0Gy(RBE)、合計 12 回、総線量 60.0Gy(RBE) (週 4 回法) の線量分割を用いることも許容する。本研究では、多施設共同臨床試験で重粒子線治療の有効性および安全性の評価を目指す。</p> <p>有用性の評価は、主要評価項目として 3 年全生存割合、副次的評価項目として、3 年無増悪生存割合、3 年局所無増悪生存割合、有害事象発生割合、放射線肝障害 (Radiation induced liver disease ; RILD) の発生割合、費用対効果評価、QOL 評価を用いる。なお、有害事象の評価基準には、「有害事象共通用語規準 ver4.03 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。QOL 評価には EQ-5D-5L(EuroQol 5 Dimension five-level)を用いる。</p> <p>予定試験期間は 7 年間、予定症例数は 130 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	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。)		
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：北川

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）			
安全性の観点から肝門部近くの病変を除外していることは妥当と考えます。			
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：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。）			
説明文書については指摘事項に従い所要の修正がなされ、問題が解消したので、適と評価した。			
補償は補償保険で対応する。			
患者相談の対応は整備されている。			
（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）			
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。）			

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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 ・ 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。） 事前の照会事項に対して回答及び対応がなされましたので、上記のとおり評価いたしました。	
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。）	

【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	130 例	予定試験期間	7 年間	
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。）				
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。）				

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)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重粒子線治療

平成28年2月29日

所属・氏名：群馬大学重粒子線医学センター・大野達也

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください(先進医療実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください)。

1. 表紙「試験課題名」、p.16「3-1-6 対象集団選択の根拠」、p.20「4. 対象」等について

a) 上記箇所で記述されているとおり、本試験では「切除不能」「局所療法不適」の患者さんを対象としています。切除、局所療法の可否の判断をより適切に遂行するための方策を「4-1 適格基準」に明記してください(第39回先進医療技術審査部会、先進医療審査事前照会事項に対する回答を参照してください)。

b) 一方で、「4-1 適格基準」の6)及び7)には「これを拒否している」とあります。すなわち、切除拒否例、局所療法拒否例を組み入れることになっています。切除拒否例には切除不能例及び切除可能例、局所療法拒否例には局所療法不適例及び局所療法適例が混在する可能性があるのではないかと思います。とくに、各々のうちの「切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例」、「局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例」は、それぞれ、「試験課題名」、「3-1-6 対象集団選択の根拠」、「4. 対象」等において本試験の対象集団として規定している「切除不能例」、「局所療法不適例」と齟齬があると考えます。この齟齬を回避するためには、切除拒否例、局所療法拒否例(又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例)は、本試験に組み入れない方がよいのではないのでしょうか。回答の上、組み入れないのであれば以下の①について対応してください。組み入れるのであれば以下の②について対応してください。

① 切除拒否例、局所療法拒否例(又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例)を組み入れるべきでない判断した場合

(ア)「3-1-6 対象集団選択の根拠」において、その旨及び妥当性を明記してください。

(イ)「4. 対象」等の記述との齟齬を解消すべく、「切除拒否例」、「局所療法拒否例」に関する文言を削除してください。

(ウ) 現在の実施計画書で示しているヒストリカルコントロールの成績及びプロトコル治療により期待される成績に、切除拒否例、局所療法拒否例（又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例）の成績が含まれているのであれば、それらの患者さんの成績を除外したもとの、ヒストリカルコントロールの成績及びプロトコル治療により期待される成績を示してください。同時に除外されたそれらの患者さんの成績も参考のため示してください。

② 切除拒否例、局所療法拒否例（又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例）を組み入れるべきと判断した場合

(ア) 「3-1-6 対象集団選択の根拠」において、その旨及び妥当性を明記してください。

(イ) 「試験課題名」、「対象集団選択の根拠」の記述との齟齬を解消すべく、切除拒否例、局所療法拒否例（又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例）について言及してください。

(ウ) 「これを拒否している」の「これ」を、それぞれ「肝切除及び肝移植」と「穿刺局所療法」で置き換えて明確にしてください。

(エ) 研究責任医師、研究分担医師等の研究関係者が誘導することのない形式で、「患者」が「拒否している」ことをより適切に確認するための方策を「4-1 適格基準」に明記してください（第39回先進医療技術審査部会、先進医療審査事前照会事項に対する回答を参照してください）。

(オ) 切除拒否例、局所療法拒否例（又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例）の成績とそれ以外の患者さんの成績を参考のため別個に明示してください。また、それらを併合した場合の成績が、現在の実施計画書で記述している成績と別のものであれば、その併合した成績を示してください。

c) Child-Pugh 分類 A とともに、より予後の悪い Child-Pugh 分類 B も組み入れることになっています。この設定根拠について「3-1-6 対象集団選択の根拠」を明記してください。

【回答】

1.

a) ご指摘ありがとうございます。現在のプロトコールでは「4-1 適格基準」における切除不能もしくは局所療法不適の判断は、切除不能については「肝切除及び肝移植の適応外、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か（注1）、これを拒否している。」、（注1）として「同意取得前の照会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基づく」としており、穿刺局所療法については「（注2）：紹介元の施設もしくは10年以上の穿刺局所療法の経験を有する医師により、…」と規定しています。しかし、紹介元医療機関の能力が必ずしも検証されていないことから一定のレベルでの適切な判断が行われなことが懸念されます。よって、切除不能、および穿刺局療法不適の判定は「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」ものとし、現在の「4-1 適格基準」（注1）、（注2）に替えてこの文面を適格基準に記載することで切除可否の判断が適切に行われるよう配慮いたします。

b) ご指摘の点はプロトコールの作成段階でも議論になりました。切除不能例と切除可能例を切り分ける明確な基準がないこと、ヒストリカルコントロールである TACE の成績が切除拒否例や穿刺局所療法拒否例（又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例）を含んだ報告しかなくことから現在のプロトコールでは拒否例を含む形で記載しております。しかし、ご指摘のごとく「切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例」、「局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例」は、それぞれ、「試験課題名」、「3-1-6 対象集団選択の根拠」、「4. 対象」等において本試験の対象集団として規定している「切除不能例」、「局所療法不適例」と齟齬がありますのでこの点は修正が必要です。

前述の 1. a) のご指摘により一定のレベルで切除および穿刺局所療法の可否に関する判断が可能な形に修正されたと思われまますので、残る問題はヒストリカルコントロールの比較可能性、ということになるかと思えます。本邦での「全治療歴なし」「単発」の肝細胞癌患者に対する TACE の治療成績に関する報告は検索しえた限りでは Takayasu らの論文と第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告のみでした。いずれも切除拒否例や穿刺局所療法拒否例（又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例）を除外しておらず、これらの成績と比較可能性を考慮すると本試験において切除拒否例や穿刺局所療法拒否例を除外すべきではないと当初は考えました。しかしながら、TACE よりも重粒子線治療においてより切除拒否例や穿刺局所療法拒否例の割合が高くなることで比較可能性が損なわれることもあり得ますので、本試験において切除拒否例、局所療法拒否例（又は切除可能

であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例)を組み入れないよう変更することもまた合理性があると考えます。前述のとおり一定の割合で切除拒否例、局所療法拒否例を含む TACE の成績と切除拒否例、局所療法拒否例を除外した重粒子線治療の成績を比較した場合、プロトコール治療である重粒子線治療の成績が見かけ上悪くなるのが懸念されますが、TACE も重粒子線治療も原則として切除不能かつ局所療法不能例が対象であり、切除拒否例、局所療法拒否例の全体に占める割合は小さいと考えられるため除外することによる影響は少ないものと推測されます。よって、照会事項の①の通り、切除拒否例、局所療法拒否例(又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例)を組み入れないこととし、(ア)～(ウ)に対して以下の通り回答いたします。

(ア) 「3-1-6 対象集団選択の根拠」に以下の記載を追記いたします。「切除拒否例には切除不能例及び切除可能例、局所療法拒否例には局所療法不適応例及び局所療法適応例が混在する可能性があるため、切除拒否例および局所療法拒否例は組み入れないこととした。」

(イ) 「切除拒否例」、「局所療法拒否例」に関する文言を削除いたしました。

(ウ) ヒストリカルコントロールである TACE の成績、プロトコール治療のいずれにも切除拒否例、局所療法拒否例が含まれておりますが、肝細胞癌の治療においては切除の可否および局所療法の可否を明確に切り分けることが難しいため、切除拒否例、局所療法拒否例の割合は明示されていません。したがって、ヒストリカルコントロール、プロトコール治療のいずれの群においても切除拒否例、局所療法拒否例を除外した成績は不明です。しかし、TACE は本来切除不能、局所療法不能の患者が対象であり、切除や局所療法が問題なく可能な症例に対して施行されることはあまり多くはないと考えられます。また、国内いずれの重粒子線治療施設においても切除や局所療法が問題なく可能な症例はまず切除や局所療法をおすすめしており、原則として治療対象とはしていません。よって、ヒストリカルコントロール、プロトコール治療のいずれの群においても切除拒否例、局所療法拒否例が含まれますが、全体に占める割合は少ないものと推測されますので、現在の実施計画書で示しているヒストリカルコントロールの成績及びプロトコール治療により期待される成績には一定の妥当性があるものと考えられます。

c) 「3-1-6 対象集団選択の根拠」に「Child-Pugh 分類 A または B を対象とする根拠」の項目を加え以下の記載を追加しました。「日本炭素イオン線治療臨床研

究グループ(J-CROS)で行われた、肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究(J-CROS 1504 HCC)では、初回治療かつ単発の肝細胞癌 157 例中 19 例が Child-Pugh 分類 B であり、その 2 年、3 年全生存割合はそれぞれ 82.5%、68.8%であった。有害事象は晩期に Grade 3 の皮膚炎が 1 例、RILD が 1 例に見られた。Child-Pugh 分類 B であっても長期予後が期待できる症例があり、有害事象の頻度も高くないことから本試験では Child-Pugh 分類 A または B を対象とした。」

2. p.20 「試験デザイン」について

- a) 本試験の対象集団での標準治療である肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の成績は、1995 年から 2007 年の文献に基づいており、最近の成績を反映したものとは言い難いと思います。これらの成績が、それ以降の約 10～20 年の医療環境の変化により、現在の TACE の成績に置き換えることができないと考えられるのであれば、ヒストリカルコントロールとして適切なものといえなくなります。当該ヒストリカルコントロールの妥当性について本節内で明記してください。
- b) 望ましくは、TACE と重粒子線治療のランダム化試験で比較する、又はランダム化が不可能であるとしたもとで本試験とともに同じ対象集団で TACE に関する前向き試験を同時に行い、両者の成績を比較することも考えられると思います。これらを実施することを視野に入れなかった理由を本節内で明記してください。
- c) 「3-4-2 臨床的仮説」:「手術不能かつ穿刺局所療法... と比較して安全性は同等であり... 治療成績で上回る」という文言は、本試験の主要評価項目を意識すると、厳密には「手術不能かつ穿刺局所療法... と比較して... 全生存期間を上回る」であると考えます。修正してください。

【回答】

a) 以下の記載を「試験デザイン」に追加いたします。

「国内でのヒストリカルデータの成績については、Takayasu らの論文と第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告がある^{2,13)}。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、第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告は 1996 年から 2007 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。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。単発例のみの成績は示されていないが、これ

より後に行われた国内の報告として 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（文献追加、Ikeda et al. J Vasc Interv Radiol. 2013 Apr;24(4)）。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%程度高値である。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」は低い割合であった。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される。国内からの報告ではないが、これより後の報告として 2014 年にイタリアの Terzi らが 2004 年から 2009 年の間に TACE による治療を行った単発の肝細胞癌の成績の論文があり、3 年生存率は 61%と報告されている（文献追加、Terzi et al. BMC Cancer 2014, 14:601）。

上記の根拠より、報告されている TACE の成績を全生存率の対照値として採用することはおおむね妥当であると考えられる。肝細胞癌患者の年齢分布の変化、背景肝疾患の割合の変化、抗ウイルス薬の使用の有無など、近年の医療環境の変化のうち予後に影響を与えうると考えられる因子については調査項目に含め、結果を解釈する際に考慮できるようにする。」

また、Ikeda らの報告と Terzi らの報告を参考文献に追加いたします。

b) TACE と重粒子線治療をランダム化試験で比較することについては、TACE が保険診療で重粒子線治療が先進医療と、患者の費用負担に大きな隔たりがあることから実施困難と判断しました。同じ対象集団で TACE に関する前向き試験を同時に行い両者の成績を比較することも考えられましたが、本試験の参加予定 5 施設の中で TACE 施行が可能である施設は 2 施設にすぎず、症例集積は困難と予想されました。また、重粒子線治療施設以外の医療機関に参加を呼びかける場合、切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した症例や局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例の混在をどのようにして客観的に除外するかを含め、TACE 群の品質管理や品質保証の体制を整えることが困難であると考えられました。以上の点を試験計画書の中に記載することとしました。

c) ご指摘の通り修正いたしました。

3. p.39、p.40「14. 統計的事項」について

- a) p.39「14-1 主たる解析と判断基準」、「14-2 予定症例数の設定根拠」、p.40「14-5-1 主要評価項目の解析」：「閾値 3 年全生存割合の 65%」、「期待 3

年全生存割合の75%」における各数値は、どの論文を根拠としているのでしょうか、あるいは複数の論文の重み付けにより算出されているのでしょうか。本項で明記してください。とくに、照会・指摘事項1でも示唆しましたように、手術不能例、局所療法不適例、手術拒否例、局所療法拒否例（又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにもかかわらず局所療法を拒否した例）、Child Pugh 分類 A、Child-Pugh 分類 B の組み合わせを考えたとき、各々に対する TACE 及び試験治療の成績は当然異なると考えられます。このとき、これら組み合わせの構成割合がヒストリカルコントロールと本試験で組み入れた集団との間で異なることが、主要評価項目における比較可能性、ひいては被験者数の設計並びに統計解析及びその結果に影響を及ぼすのではないのでしょうか。そうであれば、適切な対応策を明記してください。

- b) p.39「14-3 解析対象集団の定義」：「データ固定前に研究責任医師と統計解析担当者が協議のうえ、研究責任医師が症例の取り扱いを決定する... 新たな問題が起こった場合... 研究責任医師が決定することとし...」において「研究責任医師」→「研究代表者」としてください。
- c) p.40「14-3 解析対象集団の定義」：本試験は単群試験ですので「治療群ごとに定義する。」を削除してください。
- d) p.40「14-3 解析対象集団の定義」：全治療例の定義も与えてください。
- e) p.40「14-3 解析対象集団の定義」：FAS の定義において、「重粒子線治療が1回でも行われた」旨は必要ないということでしょうか。
- f) 特筆すべき部分集団解析、探索的解析があれば付与してください。

【回答】

a) 根拠となる論文がわかるようにするため、以下の記載を「14-2 予定症例数の設定根拠」に追加いたします。

「本試験の対象である初回初発、単発の肝細胞癌に対するヒストリカルコントロールである TACE の3年生存割合は57~66%^{2,13)}と報告されている。近年の医療環境の変化による TACE の成績向上の可能性を考慮し、本試験の閾値3年全生存割合として上限付近である65%を採用した。初回初発、単発の肝細胞癌に対する重粒子線治療の成績は多施設共同後向き観察研究の結果では82.3%(95%信頼区間:72.3-92.3%)であるが、多施設共同後向き観察研究の解析対象集団は Child-Pugh 分類 A の割合が89%と Takayasu らの報告 (Child-Pugh 分類 A の割合が69%) と比較して大きいことを考慮し、信頼区間の下限付近である75%を採用した¹³⁾。」なお、照会・指摘事項1に対する回答でもお示しましたように、手術拒否例、局所療法拒否例（又は切除可能であるにもかかわらず切除を拒否した例、局所療法が適応であるにも

かかわらず局所療法を拒否した例)は本試験の対象から除外いたします。
過去の報告における手術不能例、局所療法不適例、手術拒否例、局所療法拒否例の構成割合は TACE 及び試験治療のいずれにおいても不明ですが、その割合はいずれの群においても小さいと考えられます。これまでの報告を比較すると、TACE よりも重粒子線治療でより Child-Pugh 分類 A の割合が大きくなっています。その他の因子としては、腫瘍径は重粒子線治療でより大きいものが多く、高齢者の割合が多くなっています。ご指摘のごとく予後に影響を与える因子の構成割合がヒストリカルコントロールと本試験で組み入れた集団との間で異なることが、主要評価項目における比較可能性、ひいては被験者数の設計並びに統計解析及びその結果に影響を及ぼす可能性を完全に除外することは単群試験では困難ですが、TACE と重粒子線治療の双方で明らかな予後因子となっている Child-Pugh 分類については本試験において A/B それぞれについて部分集団解析を実施し、比較可能性を担保します。

b) 「研究責任医師」を「研究代表者」に修正いたしました。

c) 「治療群ごとに定義する。」を削除いたしました。

d) 「全治療例」を、「全登録例のうち、登録時点で適格基準を満たしていなかったことが判明した症例、重粒子線治療が 1 回も受けられなかった症例を除外したもの。」と定義いたしました。

e) 「全治療例」の定義付けに伴い、FAS の定義を「全治療例のうち、重粒子線治療開始後のデータがない症例を除外した全ての症例。」と修正いたしました。

f) 部分集団解析、探索的解析については、「14-5 統計解析法」に部分集団解析、探索的解析の項目を加え以下の記載を追加いたします。

「主要評価項目（および副次評価項目）について、Child-Pugh 分類 A、B のそれぞれについて部分集団解析を実施する。」

「費用対効果、QOL 評価について、探索的解析を実施する。」

4. p.20 「4-1 適格基準」について

a) 「3) 肝外病変…」→「3) 登録前 28 日以内に行った胸部 CT 及び腹部造影 CT…」でしょうか。

b) 「4) 画像診断で…」→「4) 登録前 28 日以内に行った腹部造影 CT 又は肝臓造影 CT で…」でしょうか。

c) 「11) コントロール不良な…」 → 「11) 登録前 28 日以内にコントロール不良な…」

【回答】

- a), c) ご指摘の通り修正いたしました。
b) 「… 肝臓造影 MRI で…」とし、ご指摘の通り修正いたしました。

5. p.21 「4-1 除外基準」について
「登録時に放射線過敏症を有する」という項目は必要ないでしょうか。

【回答】

「登録時に放射線過敏症を有する」を除外基準に追加いたしました。

6. p.21 「3-1-5 予後因子/予測因子」について
陽子線治療における予後因子は列挙されていますが、重粒子線治療において予後因子は同定されていないのでしょうか。同定されている場合には明記してください。

【回答】

2011 年の兵庫県立粒子線医療センターからの報告では、Child-Pugh 分類、BCLC stage が有意な予後因子として報告されているため、以下の記載を追加します。

「重粒子線治療では Child-Pugh 分類、BCLC stage が有意な予後因子として報告されている³¹⁾。」

7. p.19 「3-3-1 本試験の試験治療」について
放射線医学総合研究所の重粒子線治療装置は薬事承認申請中とのことですが、当該施設は、承認後に参加ということになるのでしょうか。

【回答】

放射線医学総合研究所の重粒子線治療装置は薬事承認申請中です。当該施設は承認後に参加する予定です。計画書にもその旨記載します。

8. p.36 「13-2-2 局所無増悪生存期間」、その他

定義を意識すると「局所無増悪生存期間」→「局所無再発生存期間」ではないでしょうか。あるいは、標題を意識すると定義内の「局所再発」の文言は、「局所増悪」で置き換えるとよいのではないのでしょうか。

【回答】

「局所再発」を「局所増悪」に修正し、統一を図ります。

9. p.37 「13-2-3 増悪の定義」について

効果判定は、RECIST と modified RECIST が用いるとされていますが、各々をどのように用いて、それらの結果をどのように併合して判定に用いるのでしょうか。明記してください。

【回答】

「効果判定は modified RECIST (mRECIST) を用いて行う。」と修正し、RECIST (version1.1) に関する記載を削除いたします。

10. p.39 「13-3-3 費用対効果分析」は、「14. 統計的事項」に移動してはいかがでしょうか。

【回答】

「13-3-3 費用対効果分析」のうち、分析の詳細に関する記述を「14-5-4 QOL および費用対効果の解析」へ移動しました。また、「13-3-3 費用対効果分析」には、費用対効果分析の概要を記載いたしました。

11. p.46 「27. 特記事項」について

「グループ代表者」→「研究代表者」でしょうか。

【回答】

「グループ代表者」を「研究代表者」に修正いたしました。

12. 以下の点について記載を整備してください。

a) p.4 「研究の概要 (シェーマ)」、 「7-4 プロトコル治療終了後の治療」： 「再発」 → 「増悪」？

- b) p.4 「研究の概要 (シエーマ)」、p.22 「5-1 登録の手順」：「被験者への説明」→「患者への説明」、「... 適格と判断した被験者について...」→「... 適格と判断した患者について...」(この時点では被験者でないため)
- c) p.17 「3-2 対象に対する標準治療」：「TACE、ソラフェニブ」→「TACE、ソラフェニブ」
- d) p.22 「5. 登録」、その他：臨床研究責任医師、研究責任医師、臨床研究分担医師、研究分担医師、担当医師、担当医、研究担当者の語が混在しているようです。統一又は整理してください。
- e) p.38 「13-3-1 費用調査」：DPC の略語の説明を付与してください。

【回答】

- a) 「再発」を「増悪」に修正いたしました。
- b) ご指摘の通り修正いたしました。
- c) ご指摘の通り修正いたしました。
- d) 実施計画書全体にわたり、「臨床研究責任医師」、「臨床研究分担医師」という表記に統一いたしました。
- e) DPC の略語の説明を、「13-3-1 費用調査」及び「略語及び用語の一覧」に付与いたしました。

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重粒子線治療

平成 28 年 2 月 29 日

所属・氏名：群馬大学重粒子線医学センター・大野達也

1. 適応について、試験実施計画書の「4-1 適格基準」6)、7) で下記のとおり、いずれも「これを拒否している」が含まれているが、これを含めると医学的には切除あるいは穿刺局所療法が可能なものが、いずれも不能なものと混在することになり適切ではない。また、本来手術や穿刺局所療法が可能な症例は対象とするべきではないので、いずれも、「これを拒否している」を削除するべきではないか。

6) 肝切除及び肝移植の適応外、もしくは ICG15 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か(注1)、これを拒否している。

7) 穿刺局所療法が不適であるか(注2)、これを拒否している。

(注1): 同意取得前の紹介元もしくは当該施設のいずれかにおける肝臓外科医の判断に基づく。

(注2): 紹介元の施設もしくは 10 年以上の穿刺局所療法の経験を有する医師により、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。

【回答】ご指摘ありがとうございます。医学的には切除あるいは穿刺局所療法が可能なものが、いずれも不能なものと混在することは、本試験の対象集団として規定している「切除不能例」、「局所療法不適例」と齟齬を生じるため、切除拒否例、局所療法拒否例については、組み入れないこととしました。「4-1 適格基準」6)、7) から「これを拒否している」を削除し、「3-1-6 対象集団選択の根拠」に「切除拒否例には切除不能例及び切除可能例、局所療法拒否例には局所療法不適例及び局所療法適例が混在する可能性があるため、切除拒否例および局所療法拒否例は組み入れないこととした。」と追記いたします。

2. 試験実施計画書「4-1 適格基準」6)、7) の(注1)(注2)での判断をするものについて、しかるべき能力をもつ当該施設の専門家が担当すべきである。紹介元の施設の能力は必ずしも検証されていないので、適切な評価や判断

が行われない可能性がある。たとえ紹介元の見解があつたとしても、再検証する意味でも必ず当該施設の専門部門の意見を求めた方が適切ではないか。

【回答】ご指摘ありがとうございます。確かに、切除不能、および穿刺局療法不適の判定に関して、紹介元の施設の能力は必ずしも検証されておらず、しかるべき能力をもつ当該施設の専門家が担当すべきであると考えられました。そこで、切除不能、および穿刺局療法不適の判断については現在の「4-1 適格基準」(注1)、(注2)に替えて「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基づく」と適格基準に明記することで切除可否の判断が適切に行われるよう配慮いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)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重粒子線治療

平成 28 年 3 月 4 日

所属・氏名：群馬大学重粒子線医学センター・大野達也

1. 「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」について

- a) 「モニタリングの実施に関する手順書」は、公益社団法人日本医師会治療促進センターの雛形を参考にして作成されたと思います。一方で、実施計画書内の「18. モニタリング及び監査」のモニタリングに関する記載内容は、JCOG テンプレートを参考にして作成されたと思われます。両者の間で記述内容が厳密には整合性がとれていない部分があるのではないのでしょうか (例えば、前者には、定期モニタリング、施設訪問モニタリングの文言がないようですし、両者でモニタリングの頻度、項目及び方法がとれていないように見えました)。実施にあたり齟齬が出ないか危惧されます。
- b) 「モニタリングの実施に関する手順書」における「臨床試験調整委員会」は、本試験に存在するのでしょうか。そうでなければ、この段落は不要かもしれません。
- c) 「モニタリングの実施に関する手順書」の標題の「臨床試験責任医師」は、実施計画書との整合性を考えると、多施設臨床試験ですので「研究代表者」でしょうか (監査の実施に関する手順書も同様です)。
- d) 「監査の実施に関する手順書」を「18-4 監査」で引用する記述を付与してはいかがでしょうか。

【回答】

- a) 実施計画書内のモニタリングに関する記載を、「モニタリングの実施に関する手順書」内の「5. モニタリング業務」の項目に統合し、整合性をとりました。
- b) 「臨床試験調整委員会」は存在しないため、段落ごと削除いたしました。
- c) 「モニタリングの実施に関する手順書」及び「監査の実施に関する手順書」の表題の「臨床試験責任医師」を「研究代表者」に変更いたしました。

d) 実施計画書の「18-4 監査」において、「監査の実施に関する手順書」を引用いたしました。

2. 「症例報告書」について

- a) 「患者ニックネーム」という欄に、個人を同定できるような情報は入ってくる可能性はないでしょうか。あるとすれば、削除した方がよいです。
- b) 主要評価項目の死亡日、最終生存確認日に関するデータを収集する項目が見当たらないようです。
- c) Child Pugh A か B かのデータを収集する項目が見当たらないようです。
- d) 「切除拒否例」「局所療法拒否例」も組み入れるとした場合、「切除不能」「局所療法不適」と区別してそれらのデータを収集する項目が見当たらないようです。

【回答】

a) 個人を同定する情報が含まれる可能性があるため、すべての症例報告書から削除いたしました。

b) 「自他覚症状」という症例報告書内に、【患者転帰】という項目を設け、患者の転帰と確認日を記載するようになっています。

患者の転帰欄は生存とのみ表示されていますが、実際は生存、死亡、不明のプルダウンリストとなっており、死亡日、最終生存確認日の収集を行います。

c)

①症例報告書「適格性確認」：未提出であったため、今回提出いたします。Child Pugh については、「Child Pugh スコア (5, 6 のいずれか選択)」とし、データを収集いたします。

本試験の対象を Child Pugh A のみとしたため、適格性確認時の A、B の選択項目は設けませんでした。

②症例報告書「自他覚症状」：【自他覚症状】の収集枠に、Child Pugh スコアという項目がありますが、「5, 6, 7, 8, 9 のいずれか選択」としか記載されていないため、「Child Pugh 分類 (選択してください)」の記載欄を追加いたしました。

d) 「切除拒否例」及び「局所療法拒否例」は本試験の対象外としたため、データの収集は不要となりました。

3. 「ロードマップ」について

副次評価項目に「治療後 1 年後 Child Pugh スコア」が設定されていますが、実施計画書には設定されていないように見えます。整合性をとってください。

【回答】

実施計画書とロードマップの整合性がとれるように修正しました。「治療後 1 年後 Child Pugh スコア」は削除しました。また、費用対効果評価と QOL 評価は副次評価項目から探索的解析項目に変更したため、こちらについてもロードマップから削除しました。

4. 「実施計画書」について

「13. エンドポイントの定義」、「14-5 統計解析法」：エンドポイントの定義に、統計解析で記載すべき内容が含まれています（エンドポイントとは「介入に対する被験者の反応の評価指標」と定義し得ますが、「全生存割合」などの集団に対する評価指標（統計的指標）を併記していることが起因して、このような記載に陥っていると思われます）。エンドポイント及び統計解析の内容は読み取れなくもないですが、検討してください。

【回答】

ご指摘の通り、「13. エンドポイントの定義」に統計解析に関する内容が含まれているため、13-1-1、13-2-1、13-2-2 において、「Kaplan-Meier 法により算出した 3 年の時点での…を用いる。」という文章を削除いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項（田島構成員）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重粒子線治療

平成 28 年 3 月 4 日

所属・氏名：群馬大学重粒子線医学センター・大野達也

1. 補償の有無について、①先進医療実施届出書には補償金有とし、②研究実施計画書には見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わず、補償保険について各保険会社に本研究計画を開示し、対応する商品があれば加入を検討するとし、③同意説明文書には金銭による補償は行わない、と記載されていて、総て内容が異なっています。補償の内容を統一して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。補償保険については、保険会社より対応できるとの回答を得ております。先進医療実施届出書、研究実施計画書、同意説明文書において、補償の内容に関する記述を「この研究に起因したと考えられる健康被害について、死亡又は後遺障害（障害等級 1 級及び 2 級）が生じた場合には、その程度に応じて補償金が支払われる」との内容で統一いたしました。

2. 本研究で知的所有権が発生した場合、研究実施計画書では、「原則として、その権利は研究組織に帰属し、被験者には帰属しない。」とされていますが、例外的に被験者に帰属する場合を説明して下さい。

【回答】

例外的に被験者に帰属する場合を想定できないため、「原則として、」を削除いたしました。

3. 同意説明文書に対象となる患者さんの適格基準と除外基準を記載して下さい。

【回答】

「6. この研究の方法（1）被験者」の部分を下記の通り追記・修正いた

します。

(1) 対象となる患者さん

この臨床試験に参加いただける患者さんの条件が以下のように設けられております。

参加いただける方の主な条件

- 1) 画像診断もしくは病理組織学的な検査で肝細胞癌と診断されている方。
- 2) 初発の肝細胞癌で治療歴がない方。
- 3) 肝外病変を伴わない単発の肝細胞癌と診断されている方。
- 4) 病変の大きさが12cm以下である方。
- 5) 肝細胞癌が肝臓内の大きな血管や胆管に進展していない方。
- 6) 肝切除及び肝移植の適応外、もしくはリスクが高いと判断されている方。
- 7) 穿刺局所療法が適応とならない、もしくはリスクが高いと判断されている方。
- 8) 年齢が20歳以上である方。
- 9) 日常生活を送ることに大きな支障がない全身状態の方。
- 10) 肝臓の機能が良好に保たれている（Child-Pugh分類がAである）方。
- 11) 薬でコントロール不良な胸水または腹水がない方。
- 12) 血液検査で大きな異常のない方。
- 13) 試験への参加について文書による同意をいただいた方。

参加いただけない方の主な条件

- 1) 肝臓以外の部位に治癒が確認されていないがんがある方。
- 2) 破裂のおそれのある食道静脈瘤もしくは胃静脈瘤がある方。
- 3) 全身的治療が必要な感染症がある方。
- 4) 38度以上の発熱がある方。
- 5) 妊娠中、妊娠の可能性がある、もしくは産後28日以内、授乳中のいずれかに該当する女性の方。
- 6) 精神病または精神症状があり、この試験にご協力をいただくことが困難と考えられる方。
- 7) 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方。
- 8) 間質性肺炎や重症の呼吸器疾患を合併している方。
- 9) 放射線過敏症がある方。
- 10) その他、担当医師が不適當と考えた方。

4. 同意説明文書のX線表記を、「X線」か「エックス線」に統一して下さい。

【回答】

「エックス線」に統一いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)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重粒子線治療

平成 28 年 3 月 4 日

所属・氏名：群馬大学重粒子線医学センター・大野達也

2 月 29 日付けの「先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1」に対して、以下の点について検討し、対応してください（先進医療実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 事前照会事項 1. b) ① (ウ) に対する回答について

被験者数設計において、ヒストリカルコントロール（TACE）及びプロトコル治療（重粒子線治療）に対して引用している成績に切除拒否例、局所療法拒否例の成績が含まれており、その成績を切り分けることが困難であるという事情、また各治療において切除可能例、局所療法適応例は含まれていたとしてもごく僅かであるとの見解を説明していただきました。

この事情や見解を受け止めたもとでこれらの成績をやむなく採用するとした場合、現時点で設計した被験者数が保守的であることを主張するためには、切除拒否例、局所療法拒否例を含まないプロトコル治療の成績は本試験で明らかにできるとして、現在設定している TACE の成績（閾値）は、切除拒否例と局所療法拒否例を含めている分、切除拒否例と局所療法拒否例を除いた場合よりも高い値（保守的）に設定されている（すなわち、仮に切除拒否例と局所療法拒否例を除くことができたとすれば、そこに含まれる（予後が良好であろう）切除可能例と局所療法適応例を除くことになるため、切除拒否例と局所療法拒否例を除いた TACE の成績は、現在設定している閾値よりもさらに悪くなる）はずであるという前提が少なくとも必要になると考えます。この論点について、申請者の見解を回答していただき、被験者数設計の項に、この議論を付与してください。

【回答】

ご指摘のごとく、Takayasu 論文での TACE の成績を閾値として採用した場合、予後良好と推測される切除拒否例と局所療法拒否例が TACE の成績に含まれることとなりますので、切除拒否例と局所療法拒否例を除いた場合よりも被験者数は保守的に設定されていることになると考えられます。この点を考慮し、次項の「2. 事前照会事項 3. a) に対する回答について」への回答で記載した事項も合わせて 14-2 予定症例数の設定根拠を以下のごとく加筆修正いたします。

「3-4より切除不能、局所療法不適の肝細胞癌における標準治療として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(CT)の3年生存割合は57.6%である。Takayasuらの報告では、初発・単発の肝細胞癌で、Child-Pugh Aの患者群(n=1,475)に対するTACEの3年生存割合は73%である¹³⁾。これに対して日本炭素イオン線治療臨床研究グループ(J-CROS)で行われた、肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究(J-CROS 1504 HCC)では、初発・単発の肝細胞癌で、Child-Pugh Aの80例の解析結果では、3年全生存割合は84.7%である。TACEによる閾値3年生存割合を73%、重粒子線治療による3年生存割合を84.7%とし、両側有意水準5%の下で検出力を80%、登録期間3年、追跡期間3年と設定しBrookmeyer & Crowleyの方法を用いて必要な症例数を計算すると82例となる。脱落例等を考慮し合計100例とする。

Takayasuらが報告しているTACEの成績及び重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究の成績にはいずれも切除拒否例と局所療法拒否例が含まれているが、後向き試験では明確に切除拒否例と局所療法拒否例を区別することは困難であるため、切除拒否例と局所療法拒否例を除いた治療成績は明らかにされていない。一方で、切除拒否例、局所療法拒否例は、本試験の対象症例に比較して予後良好であると推測されるため、これらの症例群を含むTakayasuらの報告による治療成績は、本試験の対象症例にTACEが行われた際に推測される治療成績よりも良好であると考えられる。また、TACEも原則として切除不能かつ局所療法不能例が対象であり、切除拒否例、局所療法拒否例の全体に占める割合は小さいと考えられる。したがって、本試験の閾値として、対象がやや異なるTakayasuらの報告のデータを用いることは、本試験で得られる知見に大きな影響は与えるとは考えにくく妥当性があると考えられる。」

2. 事前照会事項 3. a) に対する回答について

本試験の主たる解析では、Child Pugh A、Child Pugh Bは併合したもとの3年全生存割合の95%信頼区間の下限が、単一の閾値(65%)と比較されることとなります。Child Pugh A、Child Pugh Bの各々の閾値及び期待値、その構成割合も異なることを考えると、Child Pugh A、Child Pugh Bの各々で被験者数設計を行い、解析もそれぞれで行うべきではないでしょうか(とくに、Child Pugh Bの場合の閾値を超えるほどの十分な検出力を確保できる例数になっているか、ひいては本試験の遂行の結果、Child Pugh Bの患者さんにも有効な治療と結論付けることができるのか、気になるところです)。対応してください。

【回答】

ご指摘のごとく、Child-Pugh A、B のそれぞれの患者群に対して独立して有効な治療との結論を得るための、症例数推定計算を行いました。Child-Pugh A の群については、前述の事前紹介事項 5.1 への回答に示した通りです。Takayasu らの報告による Child-Pugh B の患者群に対する TACE の 3 年生存割合は 53% であり、これに対して J-CROS 1504 HCC では、Child-Pugh B の 8 例の解析結果では、3 年全生存割合は 58.3% であることから、これを両側有意水準 5% の下で検出力 90% として、Brookmeyer & Crowley の方法を用いて必要な症例数を計算したところ 904 例、検出力 80% でも 600 例以上が必要との結果になりました。J-CROS 1504 HCC の結果からも、この必要症例数を、登録期間 3 年で確保するのは非現実的と考えられるため、Child-Pugh B の患者群は、本試験の対象に含めない方が妥当と判断いたしました。従いまして、本試験では Child-Pugh B の患者群を含めない形で、4-1 適格基準の 10) を「登録前 14 日以内の Child-Pugh 分類が A である。」と修正し、14-2 予定症例数の設定根拠を前述の事前紹介事項 5.1 への回答に示した通り加筆修正いたします。これに合わせて試験実施計画書の関連する部分も修正いたします。

3. 事前照会事項 3. d) に対する回答について

「全治療例」の定義について「全登録例のうち、登録時点で適格基準を満たしていなかったことが判明した症例、重粒子線治療が 1 回も受けられなかった症例を除外したもの。」とありますが、「プロトコール治療の一部または全部が行われた全患者」ではないのでしょうか。ご提示の定義では、適格基準を満たさずプロトコール治療が一部でも実施された患者の有害事象のデータが除かれることになり、安全であることが過大に評価されてしまうのではないのでしょうか。いわゆる不適格例を除くか否かは議論の余地があるのですが、検討してください。

【回答】

ご指摘の通り、「全治療例」の定義を「プロトコール治療の一部又は全部が行われた全症例」といたしました。

また、記載整備のため、「FAS」及び「安全性解析対象集団」の「重粒子線治療」の文言を「プロトコール治療」と修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(北川技術専門委員)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重粒子線治療

平成 28 年 3 月 4 日

所属・氏名：群馬大学重粒子線医学センター・大野達也

1. 本先進医療計画では、対象症例の選定に放射線科医師のみでなく、対象症例に対する現行の標準的治療を担当する消化器内科医、外科医などが加わって慎重に審議するべきだと考えますので、実施医師体制に肝臓病領域を専門医とする消化器内科医、消化器外科医を追加するべきです。
また、有害事象が発生したときに迅速、かつ的確に診断し、適切に対応しうる実施医師体制とすべきだと考えます。

【回答】

ご指摘の通り、我々も対象症例の選定には、標準的治療を専門とする放射線科領域以外の医師の判断が必須であると考えております。この選定の過程について、事前照会事項1. 1に対応する形で、適格基準6)、7)の項目について、それぞれ切除拒否例、局所療法拒否例を適格基準から除きました。また、これらの項目の(注1)(注2)について「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」に基づいて切除不能・局所療法不適の判断がなされるよう、加筆・修正を行っております。以上の修正により、本試験の症例選定における必須過程として、放射線科領域以外の肝臓領域を専門とする医師が加わって慎重な審議が行われることが確保できたと考えております。また、試験の実施に関しても、「31-6 重粒子線がん治療肝腫瘍検討班」に記載のごとく本試験には肝臓領域を専門とする複数の消化器外科医、消化器内科医が参加しております。

有害事象への対応としては、先進医療実施届出書の様式第9号、「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」の「他の医療機関との連携体制」に、「施設の放射線科のみの重粒子線治療施設では近隣の大学病院ならびに総合病院と連携協定を締結していること。」の条件を付加しており、放射線科単科病院においても有害事象に適切に対応しうる実施体制があることを参加の条件としております。

2. 比較的放射線障害を受け易い肝臓の放射線抵抗性 HCC を重粒子線で行う

根拠は十分認められます。一方、安全性、効果において TACE との比較に加え、SRT との比較も検討すべきだと考えますが、どの様に考えますか。

【回答】

ご指摘の通り、重粒子線治療は、定位放射線治療（SRT）をはじめとするエックス線治療とも比較されるべき案件だと我々も考えております。原発性肝癌に対する SRT は大きさが 5cm 以内の病変が保険適用となっているものの十分なエビデンスはなく、肝細胞癌治療アルゴリズムなどの各種ガイドラインにおいても現状では標準治療とは位置づけられていません。また、SRT は腫瘍径が大きくなるにつれて周囲の非腫瘍部の肝組織への線量が増加するため、主に小径肝癌が対象であり、大きさの適応基準を 12cm 以内とする本試験とは、対象疾患の背景が大きく異なります。従って、SRT との比較を同一対象集団に対して行うことは困難であると考えています。一方で、本試験では腫瘍の大きさ、部位、消化管との距離などの背景を収集するとともに、治療後の有効性や有害事象、Radiation induced liver disease (RILD) の発生を前向きに評価することとしており、将来、SRT との比較試験を必要とした際に基準となるデータを提供できるものと考えております。

3. 倫理的にも対象症例を限定せざるを得ない状況ですが、目標症例数の予定通りの集積達成が若干懸念されますが、どの様に考えますか。

【回答】

Child-Pugh 分類 B の症例が除外されたことにより、目標症例数について再度検討を行いました。その結果、両側有意水準 5%のもとで検出力を 80%、重粒子線治療の期待 3 年生存割合を 84.7%とすると必要症例数 82 例、また検出力を 90%にあげた場合の必要症例数は 118 例との結果を得ました。重粒子線治療の期待 3 年生存割合を 84.7%には、切除拒否例や局所療法拒否例の成績の混在を除外できないことから、検出力を 90%に上げることで事前に善処することとしました。目標症例数は脱落例等を加えて 130 例としましたが、ご指摘のごとく集積達成に時間がかかる可能性を考慮して、登録期間を 4 年間に延ばしました。これであれば現在の各施設の状況から判断すると十分に集積可能な症例数であると考えられます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)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重粒子線治療

平成28年3月7日

所属・氏名：群馬大学重粒子線医学センター・大野達也

1. 同意説明文書6頁最終行の「3年あるいは5年の局所制御率が85～90%」について、この数字が切除拒否例及び局所療法拒否例を含む率になっているとすると、切除拒否例、局所療法拒否例については、組み入れないこととしたことにより、修正を加える必要があると思いますので、適切に修文をお願いいたします。

【回答】

ご指摘のごとく「3年あるいは5年の局所制御率が85～90%」は切除拒否例、局所療法拒否例を除いた成績ではありません。照会事項1の1でもお答えした通り、後向き試験では切除拒否例、局所療法拒否例を除いた結果を提示することは困難ですが、重粒子線治療が可能な国内4施設はいずれも原則として切除不能かつ局所療法不能の肝細胞癌を治療適応としており、切除もしくは局所療法が可能な症例には重粒子線治療をおすすめしていません。このため、切除拒否例、局所療法拒否例の占める割合は多くはなく、また生存と比較して切除拒否例、局所療法拒否例を除外することによる局所制御への影響は軽微であると考えられます。これまでの試験の結果から Child-Pugh 分類 A と B で局所制御には明らかな差異を認めていないことから、局所制御率85～90%は本試験の対象に対してもおおむね妥当な数値であると考えられますが、厳密には対象が異なっておりますので、正確を期すため注釈として下記の文言を追記いたします。

「(注) 重粒子線治療は原則として手術の適応とならない患者さんを治療の対象としていますが、これまでの臨床試験の結果には手術が可能であるが手術を拒否された患者さんが含まれています。このため、ここで記載された数値は厳密にはこの研究の対象である手術の適応とならない患者さんの治療成績とは異なる可能性があります。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 8

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重粒子線治療

平成 28 年 3 月 7 日

所属・氏名：群馬大学重粒子線医学センター・大野達也

1. 事前照会事項に対する回答 5 の 1 に対して確認になります。肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究 (J-CROS 1504 HCC) では、初発・単発の肝細胞癌で Child-Pugh A の 3 年全生存割合は 84.7%ということですが、これは切除不能例、局所療法不適例、切除拒否例、局所療法拒否例を含んだ値だと思われます。この観察研究において、切除不能例・局所療法不適例に限った成績は、獲得できないという理解でよいでしょうか。先般の回答でヒストリカルコントロールについての成績の保守性について言及していただいた一方、このプロトコル治療の期待される成績としての 84.7%が切除拒否例及び局所療法拒否例を含んだ値だとすれば、この成績は楽観的であるともいえます。この成績を割り引いて例数設計を行うことが望ましいと思われますが、いかがでしょうか (真の閾値は 73%よりも小さくなり得るわけですが、この手元にある閾値 73%が今のところ比較対照として使用できる値であり、最終判断では先ずは、全生存割合の 95%信頼区間の下限がこれを超えるか否かを見極めることになると思ひます。期待される値を可能な限り合理的に割り引くか、検出力をあげて相応の割引分を担保することで事前に善処することが望ましいのではないかとと思われます。逆に言えば、楽観的に見積もったことで閾値を超えない可能性もあるのではと危惧されます)。

【回答】

ご指摘のごとく、この観察研究において、切除不能例・局所療法不適例に限った成績は獲得できないと考えられます。このプロトコル治療の期待される成績としての 84.7%を根拠を持って合理的に割り引くことが困難と考えられましたので、検出力を現行の 80%から 90%に上げることで事前に善処することとしました。その結果、必要な症例数は 118 例となり、脱落例等を加えて目標症例数は 130 例としました。以上の修正を実施計画書等にも反映させることにします。

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 5 月 9 日

所属・氏名：群馬大学医学部附属病院 放射線科、中野 隆史

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、重粒子線治療の利点・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。

重粒子線の利点は、ビーム自体の線量辺縁部分がシャープな点であり、消化管などの重要臓器に近接した腫瘍に対しては、適切な線量分布を構築しやすい場合がある点です。ただし、臓器の動きの問題や分割効果の影響もあり、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、低酸素細胞や癌幹細胞、P53 変異細胞等に対して炭素線は生物効果が相対的に高いとされている基礎データがありますが、臨床データで放射線抵抗性腫瘍に効果が高いという十分な証明はされていません。重粒子線治療では1週間で4回照射あるいは3週間で12回照射であるのに対し、陽子線治療では2週間で10回照射あるいは4.5週間で22回であり、治療期間が重粒子線治療で短いので、患者さんの社会的事情で短期間の治療が必要な場合は炭素線治療が患者さんの希望に添いやすいと考えられます。

一方、欠点としては、固定ポートしかない施設では照射できる角度に制限があることです。しかし、患者側の体位や固定法を工夫することで補うことが可能なことが多いのも事実です。また、重粒子線の照射領域内の相対生物効果が、その組織の性質、体内の位置等で異なるため、十分な放射線生物学的知識の修得が必要です。医療費からみると、先進医療の費用は陽子線治療が2815000円、重粒子線治療が3140000円であり、重粒子線治療が少し高いです。

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

申請医療機関：群馬大学

【概要】

体外から高速に加速した炭素イオンビームを標的となる肝細胞癌に対して遠隔操作にて照射する。

シンクロトロン加速器

重粒子
〔炭素イオン $^{12}\text{C}^{6+}$ 〕



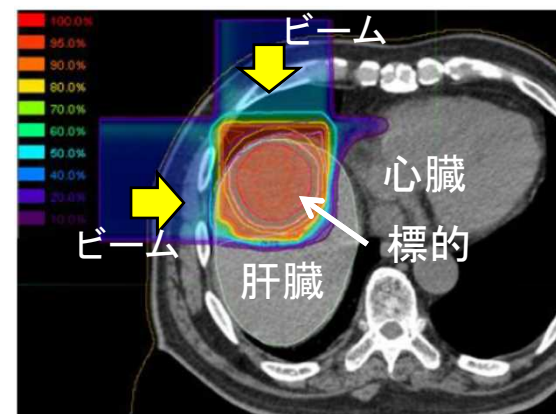
治療室



加速

光速の約70%の
スピードに加速

体内線量分布の1例



主な長所

- 1) 標的への線量集中性
(標的外の線量低下)
- 2) 標的への生物効果

保険収載までのロードマップ

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

試験機器名：粒子線治療装置(炭素イオンタイプ)

適応疾患：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌

先行研究

試験名：肝硬変を有する肝細胞癌患者に対する炭素イオン線治療の初の前向き試験の結果

59:1468-1476 (1995~1997年) Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004

症例数：24例

線量分割：49.5-79.5GyE/15回/5週間

結果概要：3年/5年局所制御率 共に81%, 3年/5年全生存率 50%/25%
重篤な有害事象や治療関連死なし

試験名：肝細胞癌に対する炭素イオン線治療後の肝臓の代償肥大 - 予後と肝機能との関係

96:236-242 (1995~2003年) Radiotherapy and Oncology 2010

症例数：43例

線量分割：49.5-79.5GyE/15回/5週間

結果概要：5年生存率 非照射部3ヶ月後腫大50cm³以上群48.9%、50cm³未満群29.4%

試験名：肝門部との位置関係による肝細胞癌に対する短期炭素イオン線治療の有効性及び毒性の比較

96:231-235 (2000~2003年) Radiotherapy and Oncology 2010

症例数：64例

線量分割：52.8GyE/4回/1週間

結果概要：5年局所制御率及び生存率 肝門部群(87.8%, 22.2%)、非肝門部群(95.7%, 34.3%) 毒性に差なし、胆管狭窄なし

欧米での現状：

薬事承認：米国(なし) 欧州(あり) ガイドライン記載：(なし)

進行中の臨床試験：(独ハイデルベルグ大学にてPhase I試験実施中)

Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma(PROMETHEUS-01)

進行肝細胞癌における炭素イオン線治療の有効性及び安全性評価のため86の線量増加試験が行われている。試験結果は未公表。

先進医療

試験名：

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

試験デザイン：多施設共同臨床試験

期間：先進医療告示後~7年間

予定症例数：130例

主要評価項目：3年全生存割合

副次評価項目：3年局所無増悪割合、3年無増悪生存割合、放射線肝障害(Radiation induced liver disease, RILD)の発生割合、有害事象発生割合

当該先進医療における

選択基準：組織学的もしくは臨床的に診断された単発の肝細胞癌患者。リンパ節転移、遠隔転移がない、Child Pugh分類がAである、年齢20歳以上、切除不能かつ局所療法不適と判断されている、等。

除外基準：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、全身的治療を要する感染症を有する、等。

予想される有害事象

肝機能低下・放射性肝障害、消化管潰瘍・出血、腹水貯留、胆管狭窄・閉鎖、皮膚障害 等

生存率の改善が得られれば

保険収載検討

保険収載

【別添 1】「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」の申請
医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・群馬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

- ・国立研究開発法人放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院
- ・兵庫県立粒子線医療センター
- ・公益財団法人佐賀国際重粒子線がん治療財団・九州国際重粒子線がん治療センター
- ・地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター

【別添 2】「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

効能・効果：根治切除不能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌に対し根治的かつ非侵襲的治療として高い有効性を認める。治療病変の局所制御率ならびに3年全生存率は82%、85%である。

【別添3】「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

適格基準：下記の1)～14)を全て満たす

- 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、横断画像で最大径が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) 肝切除および肝移植の適応外、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^{【付録1】}）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。
 - ①白血球数：1,500 /mm³以上、かつ10,000 /mm³以下
 - ②血小板数：30,000 /mm³以上
 - ③ヘモグロビン：7.0 g/dL以上
 - ④血清総ビリルビン値：3.0 mg/dL以下
 - ⑤GOT (AST)：施設基準値上限5倍未満
 - ⑥GPT (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：下記項目のいずれか 1 つでも該当する

- 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まない)。
- 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 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。
- 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、臨床研究責任医師または臨床研究分担医師の判断により対象として不適当と判断される。

選定方法：

研究担当者が被験者の健康状態、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の上。選択基準および除外基準に基づき、被験者の適格性を判定する。

【別添4】「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

・有効性評価

主要評価項目：全生存期間（3年全生存割合）

副次的評価項目：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）

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。

・安全性評価

有害事象発生割合

放射線肝障害（Radiation induced liver disease ; RILD）の発生の有無（注1）

（注1）4ヶ月以内の非黄疸性の腹水貯留またはGrade3以上のトランスアミナーゼ値の上昇

*有害事象評価には、「有害事象共通用語規準 ver4.03 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。

【別添5】「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：先進医療Bとして告示後～7年間

予定症例数：130例

既の実績のある症例数：67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	肝細胞癌	(自) 2012年5月15日	36.8 ヵ月 生存	切除不能肝細胞癌（大きさ6.6cm）に対し、2012年5月重粒子線治療52.8 GyE施行。治療後36.8ヵ月間再発なく生存中である。
年齢 67歳 性別 男性 (群馬大学)		(至) 2012年5月24日		
整理番号2	肝細胞癌	(自) 2012年8月7日	32 ヵ月 生存	肝細胞癌（大きさ2.2cm）に対し、2012年8月重粒子線治療52.8 GyE施行。治療後32ヵ月間再発なく生存中である。
年齢 71歳 性別 男性 (群馬大学)		(至) 2012年8月17日		
整理番号3	肝細胞癌	(自) 2013年7月30日	19.4 ヵ月 生存	肝細胞癌（大きさ3cm）に対し、2013年7月重粒子線治療52.8 GyE施行。治療後19ヵ月間再発なく生存中である。
年齢 73歳 性別 女性 (群馬大学)		(至) 2013年8月8日		
整理番号4	肝細胞癌	(自) 2012年2月14日	38.9 ヵ月 生存	切除不能肝細胞癌（大きさ1.7cm）に対し、2012年2月重粒子線治療52.8 GyE施行。治療後18ヵ月で別部位に再発するも再度重粒子線治療試行し治癒、初回治療部位に関しては治療後38.9ヵ月間再発なく生存中である。
年齢 82歳 性別 女性 (群馬大学)		(至) 2012年2月23日		

他 58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	肝細胞癌	(自) 2012年4月2日	12 ヵ月 死亡	切除不能肝細胞癌（大きさ5.9cm）に対し、2012年4月重粒子線治療52.8 GyE施行。2013年4月に局所再発および遠隔転移にて死亡。
年齢 85歳 性別 女性 (群馬大学)		(至) 2012年4月7日		

他 9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：

Takayasuらの報告より本邦での標準治療であるTACEの3年全生存割合を73%と仮定し、試験対象の炭素イオン線治療による3年全生存割合を84.7%と仮定した。有意水準を両側5%、検出力を90%、登録期間3年、追跡期間3年と設定しBrookmeyer & Crowleyの方法を用いて必要な症例数を計算すると118例となる。脱落例等を考慮し合計130例とした。参加予定施設は5施設で年間5から10例程度の登録が見込めるため、4年間で予定症例数に到達できると考えられた。全生存期間（3年全生存割合）を求めるために追跡調査期間が4年必要なため、総試験期間は7年となる。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

単発肝細胞癌、肝外転移なし、20歳以上、PS0-2の患者を候補とし、文書による説明をした後で同意を取得する。被験者背景の確認、各種検査の実施を経て適格性を確認し、登録を行う。登録日から2ヶ月以内に重粒子線治療を開始する。

重粒子線治療は、重粒子線照射装置を用いて1日1回行う。

1回15.0Gy(RBE)、合計4回、総線量60.0Gy(RBE)（週4回法）。

ただし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも1つと主病変との距離が10mm以下の場合、1回5.0Gy(RBE)、合計12回、総線量60.0Gy(RBE)（週4回法）の線量分割を用いることも許容する。

試験治療終了後は1ヶ月、3ヶ月時に、その後は3ヶ月ごとに36ヶ月まで評価を行う。評価のための観察及び検査項目は、下記の試験計画書の実施スケジュールに従う。

	治療前	治療 終了時	治療後経過月													
			1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
患者基本情報	○															
PS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自他覚症状チェック	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
QOL 評価 (EQ-5D-5L)	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○	
Child-Pugh スコア	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
診療費用調査		○	○													
臨床検査																
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学凝固	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査 ^{a)}	○															
ICG _{R15}	△															
肝炎ウイルス	○															
腫瘍マーカー	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安静時 12 誘導心電図	○															
尿検査	○															
上部消化管内視鏡	○ ^{b)}															
放射線検査																
腹部CT	○		○ ^{c)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}	△ ^{c)}	○ ^{c)}	△ ^{c)}	○ ^{c)}	△ ^{c)}	○ ^{c)}	△ ^{c)}	○ ^{c)}	△ ^{c)}	○ ^{c)}	△ ^{c)}
肝臓MRI	○															
胸部CT	○															
重粒子線治療		○														
併用薬・併用療法	○	○	○													
有害事象 ^{d)}		○	○													

a) 妊娠の可能性のある女性のみ。

b) 登録前 6 か月以内に実施されており、破裂のおそれのある胃静脈瘤もしくは食道静脈瘤がないことが確認されている場合は省略も可。

c) 腹部CTもしくは肝臓MRIのいずれかを実施する。

d) 重粒子線治療開始日から 90 日以内の有害事象は、治療との因果関係によらずすべて収集する。重粒子線治療開始日から 91 日以降の有害事象は、治療との因果関係が否定できないと判断されるもののみを収集する。

△: 必須ではないが実施することが望ましい。

【別添7】「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：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 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	<input checked="" type="checkbox"/> 要（放射線科または放射線治療科または放射線治療部）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本医学放射線学会 放射線治療専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（2）年以上・不要 ただし、放射線治療（四門以上の照射、運動照射、原体照射また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1年以上の経験を有する者については、1年以上とする。
当該技術の経験症例数 注1)	重粒子線治療を主として実施する医師又は補助を行う医師として10例以上の症例を実施しており、そのうち重粒子線治療を主として実施する医師として5例以上の症例を実施していること
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（放射線科または放射線治療科または放射線治療部）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：放射線治療専従の常勤医師が2人以上配置されていること。うち1人以上は放射線治療専門医であること。
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 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）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（①と②を満たすこと）・不要 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。重粒子線治療室1室あたり2人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人以上配置されていること。
病床数	要（ 床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（対1看護以上）・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 連携の具体的内容：放射線科のみの重粒子線治療施設では近隣の 大学病院ならびに総合病院と連携協定を締結していること。
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：2ヶ月1回以上に加え、要時開催される。
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 (重粒子線治療について 10 例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カ ンサーの実施体制が必要 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 成されるがん診療連携拠点病院等と連携し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。 (注) がん診療連携拠点病院等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	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・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。