

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	局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療
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。(現段階では不明)
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;"> 現在、海外で実施(予定)されている X 線治療(従来型の放射線治療)と炭素イオン線治療(重粒子線治療)の比較臨床試験成績を参考にして、判断すべきと考える。 </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:

「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療（整理番号 B062）」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

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所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有効性・安全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：局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療
適応症：局所進行膵癌（但し遠隔転移がなくT4(UICC)「腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤あり」の症例に限る）
内容： (先進性) 重粒子線は、従来の放射線治療で用いられてきた X 線とは異なる物理特性、生物特性をもつことから、従来放射線治療抵抗性とされてきた難治性腫瘍に対しても優れた効果が示されてきた。これらのことから、放射線に感受性の高い臓器に囲まれた治療抵抗性の膵癌に対しても、副作用が極めて少なく低侵襲性で患者への負担も少なくかつ高い治療効果が期待される。さらに、周囲臓器への照射線量が少ないことから化学療法との併用療法も安全に施行可能であることが期待される。 (概要) 治療法は、炭素イオン線治療は各実施医療機関に設置された医用重粒子加速器および照射装置を用い、1日1回4.6Gy (RBE)、合計12回、総線量55.2Gy (RBE)【週4回法】を照射する。ただし、週4回以内を原則とし、週5回以上の照射は許容されない。重粒子線治療開始と同時に、ゲムシタビン(GEM)治療を開始する。GEMは1回1000mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。有効性の評価は、主要評価指標として2年生存率を用いる。副次的評価指標として①局所制御期間②無増悪生存期間を用いる。また安全性の評価としては、正常組織の照射に伴う反応を、早期（照射開始後3ヶ月以内）と、遅発性(3ヶ月以降)に分けて評価する。評価には、「National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0)」を用いる。本試験では、多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

(効果)

局所進行膵癌に対する GEM 単独治療（報告例）では生存期間中央値（MST）は 9-11 月、GEM+X 線治療（50.4Gy）では 9-14 月である。局所進行膵癌に対する GEM 併用重粒子線治療の第 I/II 相試験（72 例）の成績では MST が 19.6 月で、さらに 45.6Gy（RBE）以上の高線量群（47 例）では 20.8 月、今回の試験の対象となる 42 例では MST が 23.9 月で 2 年生存率が 48%であった。また、障害については、DLT（線量制限毒性）は 3 例のみであった（血液毒性の G4 が 2 例・胆管炎 1 例）。G3 以上の血液毒性（白血球・血小板減少）が 38 例であった。他、G3 の胃潰瘍が 1 例、食欲不振が 7 例に認められたが、重篤な障害は認めず、障害も軽微であった。よって本試験を施行する事により、高線量においても化学療法同時併用重粒子線治療が安全に施行可能であること、及び正常組織障害の頻度を増加させることなく、予後の改善に寄与することが予測される。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係わる総医療費は 3,814,540 円で、その内本院で施行される先進医療に係る費用は 3,140,000 円であり、全額患者負担とする。

申請医療機関	国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院
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 5 月 19 日（木） 16:00～17:35

（第 42 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所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 1）第 42 回先進医療技術審査部会資料 1－6， 1－7 参照

(本会議での「適」判定に係る確認事項及び回答)

（別紙 2）第 42 回先進医療技術審査部会の「適」判定に係る確認事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所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 B062)

評価委員 主担当：山口
副担当：田島 副担当：大門 技術委員：－

先進医療の名称	局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療
申請医療機関の名称	量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院
医療技術の概要	<p>本治療法は、炭素イオン線治療は各実施医療機関に設置された医用重粒子加速器および照射装置を用い、1日1回4.6Gy (RBE)、合計12回、総線量55.2Gy (週4回法)を照射する。ただし、週4回以内を原則とし、週5回以上の照射は許容されない。重粒子線治療開始と同時に、ゲムシタビン(GEM)治療を開始する。GEMは1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。</p> <p>主要評価項目は、2年生存率を用いる。副次的評価項目として①局所制御期間②無増悪生存期間を用いる。また安全性の評価としては、正常組織の照射に伴う反応を、早期(照射開始後3ヶ月以内)と、遅発性(3ヶ月以降)に分けて評価する。評価には、「National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0)」を用いる。本試験では、多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。</p> <p>予定試験期間は4年間、予定症例数は82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。)	

【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 ・ 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>説明文書について、指摘事項に従い適切に必要な修正がなされたので適とした。 補償は無いが、保険会社3社に補償契約を申込み、いずれも本臨床試験が PMDA の補償除外リスト掲載の抗がん剤ゲムシタビンを用いる癌治療に関するものであることを理由に契約に至らなかったものであるため、止むを得ないと考え適とした。</p> <p>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。）</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>	

【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 ・ 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
<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>事前の照会・指摘事項に必要な回答が与えられ、対応がなされましたので、上記のとおりの評価結果としました。</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	82 例	予定試験期間	4 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：局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療

2016年5月02日

所属・氏名：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所病院 山田 滋

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（先進医療技術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.22「3-1 試験の目的」について：「局所進行膵癌... 有効性検証試験計画書」と課題が設定されています。また、「... 有効性検証試験を行い...」と目的が示されています。しかしながら、本試験は、GEM併用重粒子線治療の単群試験であり、標準治療と比較して有効性を検証できる試験に相当し得ないのではないかと考えます（ロードマップでも「第II相試験」と言及している。照会事項2も参照）。課題名を改めてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り本試験はランダム化試験ではなく、単群試験です。試験課題名は“局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療に関する有効性・安全性試験”試験目的も“局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療に対する重粒子線治療の有効性と安全性を多施設共同臨床試験にて評価する”に試験の種類も“無対照多施設共同試験”に変更いたしました。

2. p.18「2-4 本試験の合理的根拠」について：上述のとおり、本試験は、化学放射線療法の結果を閾値として、GEM併用重粒子線治療の結果がそれを上回るかを検討する単群試験としてデザインされています。試験課題名に直接答えを出そうとするのであれば、ランダム化比較試験を計画することも考えられたかもしれませんが、そのデザインを採用しなかった理由、すなわち、「デザインの根拠」を「2-4 本試験の合理的根拠」に明記してください。

【回答】

化学療法併用 X 線治療と化学療法併用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、化学療法併用 X 線治療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。同じ対象集団で化学療法併用 X 線治療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 4 施設の中で 2 施設は重粒子線に特科した施設であり、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依頼しましたが、本試験による X 線治療施設の有益な点は乏しいとのことで、参加していただける施設を確保することが困難でした。以上の点を試験計画書の中に記載することとしました。

3. p.21 「化学療法先行を許容する根拠」について

- a) 「本試験の目的は、標準治療として推奨される化学療法に重粒子線治療を付加することで、生存への上乗せ効果を示すことができるかどうかを検討すること」と記載されています。一方で、症例数設計では、化学放射線療法の成績を対照に設定しており、目的と齟齬があります。本試験の目的として言及しているその他の箇所（例えば、「1-2 試験の目的」「3-1 試験の目的」、「16-6 主解析」）においても文言や内容が整合していません。対応してください。
- b) 「先行治療の有無の 2 年生存率への影響はほとんどないと考える」と記載されています。この点ですが、Shiono *et al.* (2016) では膵癌に対する前治療がなされている患者は除外されているので、当該試験においてこの影響を辿ることはできないと思いますが、GEM 併用放射線治療における（本試験で対象となり得る）化学療法を先行した例と化学療法をしていない例の 2 年生存率の値を明記して、上記の申請者の考えを補強してください。というのは、これらの値が大きく異なるようであれば、閾値も異なるはずであり、先行治療の有無の各々で判断する必要があると思います。

【回答】

a) ご指摘の通り、試験の目的における文言、内容に整合性を図るべく記載内容を変更させていただきました。具体的には、「2-4 (b) 化学療法先行を許容する根拠」の段落で、「本試験の目的は、標準治療として推奨される・・・」の一連の記載を削除しました。「1-2 試験の目的」と「3-1 試験の目的」の文言を統一しました。「16-6 主解析」における「本試験の目的は・・・」の記載を削除しました。

b) 本試験では、先行化学療法を許容することにより、症例選択のバイアスがかかる（急速増悪による予後不良群が排除される）可能性がある一方で、

解析起算日は照射開始時点であることから、解析上の生存期間が短縮される可能性があるなどの問題点がございます。歴史対象との比較を意識する上では、先行治療を許容しない、あるいは先行治療開始時点を試験登録日、解析起算日とすることが最善であると存じます。しかし、「2-4 (b) 化学療法先行を許容する根拠」にも記載している通り、膵癌患者の多くはすでに化学療法導入後に重粒子線治療施設に紹介されるため、未治療例を対象とする試験では、症例登録が進まず、試験実行可能性は限りなく低いと考えます。過去の臨床試験でも、約70例を登録するのに5年を要しました。一方、先行化学療後に化学放射線治療を行った報告では、概ねMST16ヶ月、2年生存率は20%程度で、これを大きく上回る報告はございません。本試験で比較対象となり得るJCOG1106試験では、化学療法先行群の2年生存率は22%であり、化学放射線療法先行群の2年生存率31%と両群間に有意差を認めませんでした。以上より、本試験で許容する90日以内の先行化学療法はendpointである2年生存率への影響はほとんどないと考えております。上記を「2-4 (b) 化学療法先行を許容する根拠」に追記するとともに、「2-2-2 化学放射線療法」にJCOG1106試験の2年生存率を明記させていただきました。

4. p.52 「16 統計的事項」について

- a) 「16-1 予定登録例数の設定根拠」：閾値2年生存割合が、どの文献を参照して設定されたかが辿れません。説明を付与してください。また、期待2年生存割合は、膵癌に対する前治療がなされている患者は除外したShiono *et al.* (2016) の成績があてはめられていると思います。照会事項3 (b) と同様、先行治療の有無にかかわらず、この成績を適用できることの適切性を付与してください。
- b) 「16-2 解析対象群の定義」：医学専門家が、実施体制で言及されていないようです。医学専門家という語をすべて削除するか、医学専門家が係るようであれば、その者の氏名等を実施体制に付与してください。
- c) 「16-2 解析対象群の定義」：単群試験ですので、「治療群ごとに定義する」は必要ないのではないのでしょうか。
- d) 「16-2 解析対象群の定義」：「安全性解析対象集団」において、「重粒子線治療」ではなく「試験治療」？
- e) 「16-3 症例の取り扱い」：「登録された症例については、実施責任医師と…」→「登録された症例については、研究代表者と…」？、「実施責任医師が決定する」→「研究代表者が決定する」？(実施責任医師が放医研のみに所属することを前提とした記載が他にもあるように思いますので、後続の照会事項も参照しながら、今一度確認してください)
- f) 「16-5 被験者背景」：「用いる検定は、… (有意水準 0.15).」の文言は、

比較試験を意図した文言ではないでしょうか。

- g) 「16-6 主解析」:「本試験仮説」が未定義です。適切な箇所で明記してください (同項の「本試験の目的は」→「本試験の仮説は」とするとよいかもしれません)。
- h) サブグループ解析を実施するようであれば、付与してください。

【回答】 a)

a) 予定症例数の設定根拠として、JCOG1106 試験の結果 (化学放射線療法先行群の2年生存率は31%)を参照いたしました。照会事項3 (b)でご回答させていただいたように、過去の報告から、90日以内の先行化学療法の有無は2年生存率に大きな影響を与えないと考え、期待2年生存率も先行治療のない化学療法併用重粒子線治療の成績を適用させていただきました。

「16-1 予定登録例数の設定根拠」に下記の記載を追記させていただきました。「2-4 (b) 化学療法先行を許容する根拠」に記載する通り、本試験で許容する90日以内の化学療法先行の有無は2年生存割合への影響はほとんどないとする。JCOG1106 試験の結果をもとに、」。

- b) 医学専門家の記載を削除します。
- c) ご指摘の通りですので削除します。
- d) 「重粒子線」から「試験治療」に文言を修正します。
- e) 症例の取り扱いの記載を下記のように修正します：
登録された症例については、研究代表者および統計専門家が協議の上、症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、実施責任医師および統計専門家が、協議の上、決定する。
- f) ご指摘の通り、単群試験である本試験において適切ではないので削除します。
- g) ご指摘に従い、「16-6 主解析」に本試験の仮説を含めて下記のように記載を修正します：
本試験の主解析の目的は、局所進行膵癌を対象に、GEM 併用重粒子線治療の有効性を評価することである。主解析では、帰無仮説「真の2年生存割合が閾値 (30%)に等しい」について評価を行う。対立仮説は「真の2年生存割合は閾値と異なる」とする。2年生存割合の95%信頼区間の下限が30%より大きければ試験治療が有効であると判断する。有意水準は両側5%とする。全生存期間の生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用い、Brookmeyer and Crowleyの方法を用いて生存期間中央値の95%信頼区間を求め、Greenwoodの公式を用いて年次生存割合の95%信頼区間を求める。

5. p.13「1-4-2 除外基準」、p.23「4. 対象の選択」について
GEM の禁忌の条件は、網羅されているでしょうか。例えば、重症感染症を合併している、重篤な過敏症の既往歴のある、等。GEM の前治療歴のない患者を組み入れることも許容しているので明記してください。

【回答】

GEM の添付文書に記載のある禁忌について一部記載が網羅されておりました。p. 13「1-4-2 除外基準」および p. 23「4. 対象の選択」に「GEM に対し重篤な過敏症の既往がある」と「妊娠または妊娠している可能性がある、または授乳中の女性」という項目を追記いたしました。

6. p.28「※放射線医学... 承認申請中」と記載され、昨年 12 月に承認取得予定とも記載されています。最新の情報に更新してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。薬事承認をいただき、重粒子線治療装置 CI-1000 は 22700BZX00391000、CI-1000S は 22800BZX00096000 の承認番号をいただきましたので変更いたしました。

7. p.34「10-2 治療開始前検査」について
「治療前評価は当施設（放医研）において行われる」、「... 当施設（放医研）においてこれを追加する」と記載されています。本試験は、多施設共同で行われ、治療前評価も個々の施設で行われるのではないのでしょうか。修正してください（また、表紙に実施責任医師 1 人のお名前が書かれていますが、多施設共同ということであれば、この記載は必要ないのではないかと思います）。

【回答】

ご指摘いただきました通り、本試験は多施設共同で行われ、治療前評価は個々の施設で行われます。「当施設（放医研）」という記載を「各実施医療機関」と修正いたしました。また、表紙の実施責任医師の記載を削除いたしました。

8. p.37「表 4-1 観察および検査スケジュール表」について
試験治療期間中の欄がないです。「10-3 治療期間中および，後観察期間中の
評価・検査」と対応するように記述してください。

【回答】

表 4-1 は試験期間中の欄を追加し、”治療期間中および，後観察期間中の評
価・検査”と対応ができるように表を書き換えました。

治療開始後経過月	治療前	治療後経過月										
		治療中	治療後	1	3	6	9	12	15	18	21	24
全身状態												
PS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自他覚症状チェック	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身体所見	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○											
臨床検査												
血算	○	○ ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学	○	○ ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査 ^{b)}	○											
肝炎ウイルス	○											
腫瘍マーカー	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安静時 12 誘導心電図	○											
尿検査	○											
画像審査												
上部消化管内視鏡	○ ^{c)}		○			△		△		△		△
CT 検査(胸部～骨盤)	○ ^{c)}		○	○	○	○		○		○		○
肝臓造影 MRI 検査	○ ^{c)}					△		△		△		△
PET-CT 検査	○ ^{c)}					△		△		△		△
有害事象 ^{d)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
QOL 評価 (EQ-5D-5L)	○		○	○	○	○		○		○		○
診療費用調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

a) 1週間毎。

b) 妊娠の可能性のある女性のみ。

c) 他院の検査を含む

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。

9. p.38 「10-5 再発後の評価項目」

- a) 「局所再発」, 「再発」, 「領域リンパ節再発」, 「増悪」, 「転移」, 「領域リンパ節転移」?, 「遠隔転移」といった用語が混在しています。これらの用語間の関係が明確になるよう定義を与えてください。というのは、これらの定義を明確に与えないと、例えば、評価項目の一つである無増悪生存期間の定義がはつきりせず、施設間で評価や解釈にずれが生じ得るかもしれません。
- b) 「重粒子線治療との因果関係が否定できない…」において、重粒子線治療ではなく、試験治療 (GEM 併用重粒子線治療) ではないでしょうか。その他にも同様の記載が多数あります。検討してください。

【回答】

大項目 15 に抗腫瘍効果、評価項目の定義が記載ありました。参照先を追記し、各項目について定義致しました。また 7-4-2-1 の項目において、領域リンパ節の定義を行いました。無増悪生存期間の定義については、後にもご指摘いただきましたので、併せて回答致します。

b)についてはご指摘の如く修正させていただきました。

10. p.46 「13-3-4 重篤な有害事象発現時の報告及び実施医療機関との情報共有」: 「実施責任医師は、… 必要と認められる試験実施計画書の変更を行う」を文字通り受け取ると、ある施設の実施責任医師が試験実施計画書の変更を行う一方、(「… 協議の上…」という文言があるとはいえ) 他の施設の実施責任医師はその変更をせず、同一の試験実施計画書で試験が実施されないように受け取れます。修正してください (実施責任医師から報告を受けた研究代表者が、試験実施計画書の変更を主体的に行い、その変更版に基づいて実施責任医師が変更に関する申請を行うのではないかと思います)。

【回答】

ご指摘の通り、実施責任医師が試験実施計画の変更等に関する指示を受けた旨の報告を研究代表者及び研究調整委員会に報告し、試験実施計画書の変更が必要であると判断した場合には、各実施医療機関の実施責任医師との協議の上、研究代表者は試験実施計画書の変更を行い、実施責任医師は各実施医療機関において計画の変更申請を行う、という記載に修正いたしました。

11. p.49 「抗腫瘍効果, 評価項目の定義」: 「有害事象に対する効果」とは何でしょうか. その他, p.14 「1-6-2 副次的評価指標」で掲げられている項目と整合していません. 修正してください.

【回答】

「有害事象に対する効果」は「有害事象」と修正いたしました。その他、「1-6-2 副次的評価指標」で掲げられている項目を追記し、整合するように修正いたしました。

12. p.50 「15-3 局所制御期間」, 「15-4 無増悪生存期間」

- a) 打ち切り (censor) の定義を与えてください.
- b) 「Kaplan-Meier 法により XX 率を算出」は, 統計的事項になります. 後続の章で記載されているようですので, これらの文言は必要ないと考えます.
- c) 「15-3 局所制御期間」: 「PET, 腫瘍マーカーを用いて総合的に判断する」と記載されていますが, この文言で施設間 (評価者間) で信頼性のある判断は可能でしょうか. 可能でない場合には, 対応してください.
- d) 「15-4 無増悪生存期間」: 増悪の定義を与えてください.

【回答】

- a) 外来フォローアップ中などの、経過観察中に追跡不能となった症例、具体的には、主治医からの電話連絡等にも関わらず、追跡不能の状態になった症例および死亡例を打ち切りの定義とします。
- b) ご指摘の通りですので統計的事項の記載を削除します。
- c) ご指摘の通り今回、放射線医学総合研究所病院、群馬大学重粒子医学研究センター、九州国際重粒子線がん治療センター、神奈川県立がんセンターの四施設で試験を実施するので、CT、MRIではなく、PET、腫瘍マーカーを用い、総合的に判断した場合は、施設間バイアスがかかる可能性が懸念されます。CT、MRIを用いて評価することを原則にいたします。PET検査を用いる場合はRECISTVer1.1に従い“経過時のFDG-PET での集積増加が、CT でPDと確認されない場合は、当該部位で真の増悪か否かを判定するために、さらに経過観察後のCT の再検を要する（真に増悪だった場合、PD 判定日はFDG-PET が最初に増加を示した日とする）。CT の形態画像上は増悪と判断されなかった病変で、FDG-PET の集積が増加してもそれはPDとしない。これらの判定は効果安全性評価委員会で決定すると変更し腫瘍マーカーは削除いたします。

- d) 重粒子線治療の評価指針第3班（平成21年5月）に従い、造影CTあるいは造影MRIを用いて、試験代表者若しくは、効果安全性評価委員会において、腫瘍の増大（転移を含む）が客観的に確認されることを増悪の定義とします。従いまして、登録された日から、最初に腫瘍の増悪（転移を含む）が客観的に確認された日、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、いずれかの早いほうの期間を無増悪生存期間といたします。

13. p.51「15-6 医療経済評価」, 「15-6-3 費用対効果および費用対効用」: 「対照治療群と比較した」, 「評価治療群と対照治療群」における「対照治療群」とは何を指すのでしょうか。明確にしてください。また, XX 分析といった事項は, 統計的事項に整理してください。

【回答】

ご指摘のごとく、本試験は無対照有効性検証試験として設定しております。医療経済学的な本試験の治療法の位置づけを検証するためには、本臨床試験で対象にしている局所進行膵癌に対して、膵癌診療ガイドライン2013で推奨されている全身化学療法あるいは化学放射線治療を行った場合と比較検討することが適切と判断致します。上記を追記致しました。分析についてもご指摘のように、大項目16. 統計的事項内の少項目16-10に費用対効果および費用対効用の解析として追記致しました。

14. p.51「15-6-2 QOL 調査」: QOL 調査担当者は, 実施者が兼ねるのでしょうか。明確にした方が望ましいです。

【回答】

QOL 調査は質問紙法を用いて行うので、実施者の技量には依存しない結果が得られるものと考えられます。実施担当医師、あるいは実施担当医の指示の下、その代理の者が行う事とし、記載致しました。

15. p.55「原資料等の直接閲覧」: 「実施責任医師が指名したモニター... 監査担当者」の「実施責任医師」は, 多施設共同試験ということもあり「研究代表者」ではないのでしょうか。各施設で実施責任医師が指名するというのであれば, このままでよいと考えます。

【回答】

ご指摘の通り、「研究代表者」に修正いたします。

16. p.62 「31-2 中央判定について」：「効果安全性評価委員会」→「中央判定委員会」でしょうか。あるいは兼任するということでしょうか。効果安全性評価委員会の通常の役割がどこにも明記されていないので、この点が不明瞭です。実施体制で明記してください。「ただし,... 実施医療機関からの登録被験者の中央判定は行わない」も、委員は、今回の実施医療機関に所属していないので、記載する必要はないのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、「効果安全性評価委員会」→「中央判定委員会」でございます。実施体制の効果安全性評価委員会部分に、職務を記載いたします。また、今回の効果安全性評価委員会の委員すべては、実施医療機関には属していませんので、当該部分を削除いたします。

17. p.64 「32-7 モニタリング」：「CRO 選定中」→最新の情報に更新してください。

【回答】

モニタリング責任者として千葉大学医学部附属病院臨床試験部モニタリング室室長 藤居 靖久を記載します。モニタリング業務は CRO に業務委託予定ですので、委託業者決定後、プロトコル別紙を作成し、改訂させていただきます。

プロトコールへの記載：

モニタリング業務は CRO に業務委託。委託業者決定後、別紙を作成して記載する。

18. その他

- a) p.12 「1-4-1 選択基準」4) 「... と診断される」→「... と診断されている」
- b) p.12 「1-4-1 選択基準」5) 除外基準?
- c) p.12 「1-4-2 除外基準」1) 「以下の基準」→「以下のいずれかの基準」又は「以下のすべての基準」?

- d) P.17 「2-2-3 化学療法」「副次評価項目としてとして」→「副次評価項目として」
- e) p.26 「治療経過記録用紙」→「症例報告書」?
- f) p.31 「コンサルと」→「コンサルト」
- g) p.40-41 「13-1-2 有害事象と不具合に関する記載」: p.43 「13-3 有害事象の記載」の内容と重複しています。整理してください。
- h) p.41 「13-2-1 GEM により予測される有害反応」: 「副作用の発現例は 740 例」→「副作用の発現件数は 740 件」?
- i) p.46 「13-3-3 安全性情報の取扱い」, p.46 「13-3-4 重篤な有害事象発現時の報告及び実施医療機関との情報共有」: 「... 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に対応した書式に換えて, GCP 省令又は先進医療に対応した書式を使用する...」の内容 (結局, どの書式を用いるのか) が理解しにくいです。修正してください。
- j) p.51 「15-6-1 費用調査」; 「DPC」→略語の説明, 一覧への追加
- k) p.62 「31 特記事項」: 医学物理グループについて, その構成員等, 実施体制で言及してください。

【回答】

- a) ご指摘の通り修正いたしました。
- b) 「消化管潰瘍（胃、十二指腸）がない（ただし、潰瘍瘢痕は除く）」との記載は他の膀胱癌の臨床試験（例: JCOG 1106）でも適格基準の項目として記載されており、この記載で問題はないと考えております。
- c) 「以下のいずれかの基準」という記載に修正いたしました。
- d) ご指摘の通り修正いたしました。
- e) ご指摘の通り、「症例報告書」と修正いたしました。
- f) ご指摘の通り修正いたしました。
- g) 「13-1-2 有害事象と不具合に関する記載」を削除し、「13-3 有害事象の記載」を「13-3 有害事象と不具合に関する記載」として重複した内容を整理いたしました。
- h) ご指摘ありがとうございます。最新のインタビューフォームに基づき文

章を修正しました。「承認時の使用成績調査では、本剤単独投与の臨床試験における安全性評価対象は 481 例中、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与例 506 例中 9 例 (1.8%) に認められた。さらに、再審査終了時の使用成績調査の結果、安全性評価対象例 2110 例のうち副作用発現症例は 1581 例 (74.9%) であり、副作用発現件数は 4974 件であった。主な副作用は赤血球減少 (67.3%)、白血球減少 (66.4%)、好中球減少 (59.6%)、血小板減少 (28.6%)、食欲不振 (43.4%)、嘔気・嘔吐 (35.2%)、肝機能障害 (32.9%)、発熱 (31.8%)、疲労感 (30.5%) 等であった。」

- i) 「実施施設で定めた手順書に従う」に変更いたします。
- j) 「DPC」の略語の説明を、「略号及び用語の定義一覧」に追記いたしました。
- k) ご指摘ありがとうございました。以下の文を追記いたしました。

32-12 医学物理グループ

福村	明史	放射線医学総合研究所	放射線品質管理室
水野	秀之	放射線医学総合研究所	放射線品質管理室
福田	茂一	放射線医学総合研究所	放射線品質管理室
兼松	伸幸	放射線医学総合研究所	病院医学物理室
野田	耕司	放射線医学総合研究所	加速器工学部
白井	敏之	放射線医学総合研究所	加速器工学部
米内	俊祐	放射線医学総合研究所	加速器工学部
金井	達明	群馬大学	重粒子線医学研究センター
遊佐	顕	群馬大学	重粒子線医学研究センター
矢能	稔啓	兵庫県立粒子線医療センター	放射線技術科
壽賀	正城	兵庫県立粒子線医療センター	放射線物理科
溝田	学	九州国際重粒子線がん治療センター	物理室

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 2

先進医療技術名：局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療

2016年5月06日

所属・氏名：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所病院 山田 滋

1. 先進医療実施届出書では、補償について、保険加入無し、補償無しとされていますが、保険会社とどのような交渉をされたのか、補償保険の加入が出来なかったとすればどのような理由からか、経緯を説明して下さい。

【回答】

本先進医療の保険については、千葉大学医学部附属病院臨床試験部の指導にて、国大協サービスから加入可能な保険会社を交渉していただきました。その結果、東京海上日動会社のみから加入可能との回答を得ました。その内容については、臨床研究保険は「賠償責任条項」と「補償責任条項」があるが、「補償責任条項」での加入は困難で「賠償責任条項」のみの契約となるとのことでした。

2. 試験実施計画書では、研究資金として運営費交付金と外部資金を挙げていますが、外部資金の明細を明らかにして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。ご指摘の通り、計画書 P63 25. 研究資金および利益相反に「本試験に要する費用は、文部科学省から国立研究開発法人放射線医学総合研究所への運営費交付金の助成及び各実施医療機関における運営費交付金及び外部資金により実施する。」と記載しましたが、本年度の予算にて試験実施に必要な運営交付金が承認されたことから以下の文章に変更しました。「本試験に要する費用は、文部科学省から国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所への運営交付金により実施する。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門先生)に対する回答 3

先進医療技術名：局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療

2016年5月12日

所属・氏名：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所病院 山田 滋

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（先進医療技術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. 「16-1 予定登録数の設定根拠」について

- a) 「局所進行膵癌における X 線治療と化学療法併用による閾値 2 年生存割合を 30%、重粒子線治療による期待 2 年生存割合を 48% とし、有意水準を両側 5%、検出力を 90%、登録期間 2 年、追跡期間 2 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、58 例」と記載されていますが、これは Brookmeyer & Crowley の方法ではなく指数分布を仮定した場合の例数だと思われます。因みに、Brookmeyer & Crowley の方法を用いるとすれば、73 例と算出されると思います。確認してください。
- b) 閾値 2 年生存割合は、実施計画書記載数値によると 31% であるので、より保守的にはこの数値で例数設計を行った方がよいと考えます。この場合、82 例と算出されると思います。

【回答】

a) ご指摘の通り、症例数は指数分布を仮定したもとで算出していますが、主解析の年次生存割合の解析に対応させ、Fleming & Harrington (1991) の方法による症例数計算を行い 73 例とします。計画書および先進医療実施届出書の記載は次のように修正します：

「局所進行膵癌における X 線治療と化学療法併用による閾値 2 年生存割合を 30%、重粒子線治療による期待 2 年生存割合を 48% とし、有意水準を両側 5%、検出力を 90%、登録期間 2 年、追跡期間 2 年と設定し Fleming & Harrington の方法を用いて必要な症例数を計算すると 73 例となる。これに約 10% の脱落を考慮し 82 例とする。」

さらに概要図とロードマップの症例数を変更しました。

b) ASCO GI 2015 のデータ引用時点では 31% でしたが、その後の追跡調査の結果を JCOG1106 の研究責任者である杏林大学古瀬教授に確認し 30% と

のことで、30%を使用しました。計画書も上記の通り 30%に変更しました。

2. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の1.の回答について
- a) 実施計画書修正版の表紙における標題「... 有効性試験...」, 「3-1 試験の目的」における「... GEM 併用重粒子線治療の有効性検証試験を行い...」, 「... 施設横断的な安全性・有効性の検証ができる環境が整ってきた...」といった文言が残っており, 修正が行き届いていない(試験概要にある標題名「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療に関する有効性安全性試験」とも整合していない)ようです。繰り返しになりますが, 先述の理由で「検証」という言葉は適切でないと考えます。全書類を再確認してください。
 - b) 本試験では, 同時対照は確かに設定していませんが, 閾値に史実対照のデータは用いています。この意味で「無対照」という語は, 関連文書すべて削除してください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。修正が行き届いておらず大変申し訳ありませんでした。表紙における表題「... 有効性試験...」を「... 有効性・安全性試験...」に、「2-4 本試験の合理的根拠」における「... 施設横断的な安全性・有効性の検証ができる環境が整ってきた...」を「... 施設横断的な安全性・有効性の評価ができる環境が整ってきた...」に、「3-1 試験の目的」における「... GEM 併用重粒子線治療の有効性検証試験を行い...」を「... GEM 併用重粒子線治療の有効性・安全性試験を行い...」に、それぞれ修正いたしました。

- a) 「1-3 試験の種類」における「無対照多施設共同試験」の「無対照」を削除いたしました。併せてロードマップにおいても同様に「無対照」を削除いたしました。

3. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の4.a)の回答について：48%が Shiono *et al.* の成績によることも明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。照会事項に対する回答1の4.a)に“48% Shinoto の成績”を以下のように明記しました。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の4.a)

a) 予定症例数の設定根拠として、JCOG1106 試験の結果（化学放射線療法先行群の2年生存率は31%）を参照いたしました。照会事項3（b）でご回答させていただいたように、過去の報告から、90日以内の先行化学療法の有無は2年生存率に大きな影響を与えないと考え、期待2年生存率は先行治療のない化学療法併用重粒子線治療の成績48%(Shinoto et al. 文献23)を適用させていただきました。

「16-1 予定登録例数の設定根拠」に下記の記載を追記させていただきました。JCOG1106試験の結果をもとに、局所進行膵癌におけるX線治療と化学療法併用による閾値2年生存割合を30%、重粒子線治療による期待2年生存割合を48%(Shinoto et al. 文献23)とし、有意水準を両側5%、検出力を90%、登録期間2年、追跡期間2年と設定しFleming & Harringtonの方法を用いて必要な症例数を計算すると73例となる。これに約10%の脱落を考慮し合計82例とする。

4. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の4. e)の回答について：「新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、実施責任医師および統計専門家が、協議の上、決定する」について、ここでも「実施責任医師」ではなく「研究代表者」だと思います。修正してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下のように修正しました。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の4. e)

e) 症例の取り扱いの記載を下記のように修正します：

「登録された症例については、研究代表者および統計専門家が協議の上、症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、実施責任医師および統計専門家が、協議の上、決定する。」から「登録された症例については、研究代表者および統計専門家が協議の上、症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、研究代表者および統計専門家が、協議の上、決定する。」に変更し、計画書も同様に以下のように変更しました。

計画書 16-2 解析対象群の定義

本試験における解析対象集団は以下の通りに定義する。記載した基準にて取り扱うが特定できない症例が認められた場合には、データ固定前に研究代表者と統計専門家が協議のうえ、研究代表者が症例の取り扱いを決定し、研究調整委員会および効果安全性評価委員会へ報告する。新たな問題が起こった場合の

症例の取り扱いについても、研究代表者あるいは統計専門家と協議のうえ、研究代表者が決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録し、報告書へ記載し研究調整委員会および効果安全性評価委員会へ報告する。

5. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の9.の回答について：依然として、整理されていないと考えます。例えば、「15-4 無増悪生存期間」において「... 再発、転移と判断された日...」の「再発」や「転移」という語は、局所再発、局所再燃、領域リンパ節再発、遠隔転移といった各々の語をどのように包含するか否か、包含していない部分もあるのか、明らかになるように記載を整備してください。さらには、「腫瘍の増大（転移を含む）が客観的に確認されることを増悪の定義」を同項に追記されたことで、上述の「再発」、「転移」と「増悪」との関係性が残念ながら一層不明瞭になっています。また、ここでの「増悪」が「局所増悪」を包含するのか否か、包含していない部分もあるのか明らかになるように記載を整備してください(10-5 項とともに、場当たりに追記するのではなく、表形式などまとめる等して論理的に整理してください。誤字・脱字などもあわせて修正してください)。さらには、15-3 項において、「CT の形態画像上は増悪と判断されなかった」、「当該部位で真の増悪か否か」における「増悪」という語は、上記の定義とは別の意味合いを有するのであれば、この語を使用するのを避けるか、別の語に置き換える方がよいです。

【回答】

用語の整備を行いました。局所とは PTV 内を意味し、これには原発巣と領域リンパ節が含まれます。それ以外の部位への転移を遠隔転移と定義いたします。「15-4 無増悪生存期間」における増悪とは、局所増悪、遠隔増悪の両方と定義いたします。さらに15-3 項における局所再発、再燃の判定については、15-1 に定義する抗腫瘍効果判定に記載される判定基準に従うこととし、余分な記載を削除いたしました。

上述に従い、「10-5 再発後の評価項目」および「15-1, 2, 3, 4」の記載内容を以下のように変更し、誤字修正を行いました。

10-5 再発後の評価項目

10-5-1 再発の定義

本治療後の抗腫瘍効果は、後述する項目 15-1, 15-3 の定義により判定される。局所とは項目 7-4-2-3 で定義される PTV として指定された領域内、すなわち原発巣および領域リンパ節を指す。15-3 に定義する局所再発と局所再燃を併せて局所増悪と定義する。PTV 内以外に新たな病変が出現したもの（領域以外のリンパ節転移、他臓器への転移）を遠隔転移として定義する。

10-5-2 局所増悪後の評価項目

局所増悪後、画像検査の結果は収集せず、安全性確認、生存確認を治療 24 ヶ月まで継続して収集する。ただし、後治療が開始された場合、有害事象については、試験治療（GEM 併用重粒子線治療）との因果関係が否定できないと判断される事象のみを CTCAE に従って調査し、血液検査、内視鏡検査も省略可とする。

10-5-3 遠隔転移出現後の評価項目

遠隔転移出現後は、規定された検査をスケジュールに従って継続して実施し、局所増悪の有無、安全性確認、生存確認を治療後 24 ヶ月まで継続する。ただし、後治療が開始された場合、有害事象については、試験治療（GEM 併用重粒子線治療）との因果関係が否定できないと判断される事象のみを CTCAE に従って調査し、血液検査、内視鏡検査も省略可とする。

15-1 抗腫瘍効果判定

腫瘍縮小効果の判定は、「重粒子線治療の評価指針第 3 版」(平成 21 年 5 月)に従って、造影 CT あるいは造影 MRI を用いて評価する。治療前後での腫瘍径の変化を検討し、New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1)の基準に従い判定する。すなわち、

- 1) CR： PTV 内の測定／評価可能病変が完全に消失したもの
- 2) PR： PTV 内の測定可能病変の最大径が 30%以上縮小したもの
- 3) SD： PTV 内の測定可能病変の最大径が 30%未満の縮小から 20%以内の増大にとどまるもの
- 4) PD： PTV 内の測定可能病変の最大径が 20%以上増大したもの

また、治療前 PET にて当該病変への高集積を認める症例については、集積の消失あるいは明らかな低下がみられたものを PR と判断する。

15-2 2 年生存率

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 2 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。2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。

15-3 局所制御期間

局所再発（local recurrence）とは、PTV内の腫瘍性病変（原発巣および領域リンパ節転移）が治療後にCRと判定された後に、新たに腫瘍が出現した状態とする。局所再燃（local relapse）とは、PTV内の病変が治療後にPRないしSDと判定された後に、PDに転じた状態とする。これらの評価は造影CTあるいは造影MRIにて行う。局所制御（local control）とは、PTV内の病変に増悪（局所再発ないし局所再燃）が認められない状態とする。試験代表者若しくは、中央判定委員会において判断するが、最終判断は中央判定委員会の判定を優先し採用する。登録日から局所増悪が確認されるまでの期間を局所制御期間とし、局所制御率を算出する。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し、さらに局所再発がなく死亡した場合も打ち切りとする。

15-4 無増悪生存期間

登録日より起算して増悪（局所増悪、遠隔転移の両方を含む）と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を求め、無増悪生存率として表示する。増悪については試験代表者若しくは、中央判定委員会において判断するが、最終判断は中央判定委員会の判定を優先し採用する。2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。

6. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の12. c) d)及び16.の回答について:「これらの判定は効果安全性評価委員会出決定する(←誤字を修正してください)」、「試験代表者若しくは、効果安全性評価委員会において、腫瘍の増大(転移を含む)が客観的に確認されることを増悪の定義とします」、「実施体制の効果安全性評価委員会部分に、職務を記載いたします」について、以下の点で対応が必要な部分があります:
- a) 照会事項16に対する回答として「実施体制の効果安全性評価委員会部分に、職務を記載いたします」と記載されていますが、実施計画書修正版に反映されていないようです。追記してください。
 - b) a)と関係しますが、効果安全性評価委員会(別称としては、データモニタリング委員会、独立データモニタリング委員会、データ安全性モニタリング委員会等)は、通常、試験実施計画書の変更の適否、重篤な有害事象等の安全性データや中間解析結果の検討に基づく試験継続の是非

についての検討及び勧告等を行うものですが、それにとどまらず本試験では効果に関する判定（いわゆる中央判定といえるかと思えます）も行うと記述されています。このような効果判定は、効果安全性評価委員会や試験代表者とは別の複数の専門家を設定した方がよいのではないのでしょうか。より良い評価が行えるよう検討してください。その検討結果として、例えば、中央判定委員会として固定した組織を設定される場合には、実施体制の章でその職務とともに構成員を明記してください（実際のところ、照会事項 16 へ「ご指摘の通り、「効果安全性評価委員会」→「中央判定委員会」でございます」と回答されています。両委員会は、互いに役割の異なるものですから、それがわかるように記述する必要があります）。

- c) 「これらの判定は効果安全性評価委員会出決定する（←誤字を修正してください）」、「試験代表者若しくは、効果安全性評価委員会において、腫瘍の増大（転移を含む）が客観的に確認されることを増悪の定義とします」において、「効果安全性評価委員会」を「中央判定委員会」と置き換えるにしろそうしないにしろ、誰がどのような方法で、どのようなタイミングで判定を行うか、どちらの判定結果を優先するのか等について言及してください。現在の文言ですと、試験実施中に、当該施設の判定と中央の判定が併存し得るとも受け取れます。これでは実施中におそらく混乱を招くこととなります。施設での判定と中央での判定を峻別できるように明記してください。
- d) 「試験代表者若しくは、効果安全性評価委員会」という点も、結局のところ、最終判断は誰が行うのか不明瞭ですので、見直してください。

【回答】

a), b), c) 関連していますので、まとめて回答させていただきます。

局所制御期間、無増悪生存期間などの有効性に関する評価は、効果安全性評価委員会とは別に、中央判定委員会を設置し評価いたします。

構成委員は、研究代表者が指名する、3名以上の外部委員として、効果安全性評価委員会と中央判定委員会間で、重複のないようにいたします。またプロトコール上、研究組織に中央判定委員会を項目として起こし、委員名を記載いたします。

尚、効果安全性評価委員会、中央判定委員会の役割（下記案）も合わせてプロトコールに記載いたします。

効果安全性評価委員会は、提出済みのSOPに従い運営し、また中央判定委員

会に関する手順書は、別途マニュアルとして作成予定です。本作成予定のマニュアルにおいて、局所制御期間、無増悪生存期間などの最終判断は、中央判定委員会の判断を優先させることを明記いたします。

またマニュアルには、目的、適応範囲、運営規定、開催頻度等に加えて判定基準、判定方法を明記いたします。

d) プロトコール 15-4 につきましては指摘事項3と同様に以下のように変更しました。登録日より起算して増悪（局所増悪、遠隔転移の両方を含む）と判断された日またはあらゆる原因“による死亡日のうち早い方までの期間を求め、無増悪生存率として表示する。増悪については試験代表者若しくは、中央判定委員会において判断するが、最終判断は中央判定委員会の判断を優先し採用する。2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。”

さらに計画書を以下のように変更しました。

32-6 効果安全性評価委員会

石倉 聡 越谷市立病院
古瀬 純司 杏林大学医学部
山口 武人 千葉県がんセンター

安全性情報を適宜審査し、試験の継続、変更、または中止の提言する。

32-13 中央判定委員会

中郡 聡夫 東海大学医学部肝胆膵外科
斎藤 博文 千葉市立海浜病院消化器内科
須藤研太郎 千葉県がんセンター消化器内科
三方 林太郎 千葉大学医学部消化器内科

各試験実施施設から提出された医療情報（画像を含む）をもとに、有効性に関する評価判定を行う。

31-2 は中央判定委員会が 32-13 と重なっているので削除しました。

7. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の18.の回答について：
- a) p.12「1.4.2 除外基準」：「以下のいずれかの基準」なのか、「以下のすべての基準」なのか、どちらかを選択してください。
 - b) p.49「10-5 再発後の評価項目」10-5-2 と 10-5-3 が重複しています。前者は、局所増悪後の説明が必要なのではないでしょうか。

【回答】

a) ご指摘ありがとうございます。

「以下のいずれかの基準」という記載を選択し、修正いたしました。

b) ご指摘ありがとうございます。

重複していた10-5-3を削除し、再発（局所増悪）後の評価項目を追加しました。

10-5-2 局所増悪後の評価項目

局所増悪後、画像検査の結果は収集せず、安全性確認、生存確認を治療24ヶ月まで継続して収集する。ただし、後治療が開始された場合、有害事象については、試験治療（GEM併用重粒子線治療）との因果関係が否定できないと判断される事象のみをCTCAEに従って調査し、血液検査、内視鏡検査も省略可とする。

10-5-3 遠隔転移出現後の評価項目

遠隔転移出現後は、規定された検査をスケジュールに従って継続して実施し、局所増悪の有無、安全性確認、生存確認を治療後24ヶ月まで継続する。ただし、後治療が開始された場合、有害事象については、試験治療（GEM併用重粒子線治療）との因果関係が否定できないと判断される事象のみをCTCAEに従って調査し、血液検査、内視鏡検査も省略可とする。

8. 先行治療の影響も評価するべく、主解析の項に、前治療が行われた患者群と行われなかった患者群とで別個に同様の解析も行う旨を追記してください。

【回答】

ご指摘の通り、「16-6 主解析」に下記の記載を追記させていただきました。

「また、先行治療の影響を評価するため、先行治療が行われた患者群と行われなかった患者群に対しても同様の解析を行うこととする。」

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：局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療

2016年5月13日

所属・氏名：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所病院 山田 滋

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2の1. の回答について、保険会社が補償責任条項での加入は困難とした理由を教えてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験の保険については国大協サービスを通じて保険会社3社に申請しました。その結果、「本試験では癌患者を対象としたPMDA 対象外医薬品を使用していることさらに重粒子線併用の研究のため引受不可」との返答で、賠償責任のみ1社から引受可能と回答がありました。ご指摘を受け、再度肝癌及び肺癌に対する重粒子線治療の引受事例を示して再検討を要請しましたが、「PMDA の補償除外リスト“掲載の抗がん剤「ゲムシタビン」に起因する健康被害は免責となり初回と同様の理由で引受不可との返答でした。肺癌で補償保険の加入が認められた保険会社には千葉大学を通じて、加入申請を要請しております。取り急ぎの回答となりますが、ご高配いただけますようお願い致します。

2. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2の2. の回答について、訂正後の新たな試験実施計画書の記載では、「外部資金」のみならず、「各実施医療機関における運営費交付金」の文言も削除されていますが、それは共同試験を実施する総ての施設の資金を放射線医学総合研究所への運営費交付金で賄うためでしょうか。この点についても理由を明らかにして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。重粒子線がん治療は放射線医学総合研究所が主導すべきであるとのことで、本年度の予算にて正式に本研究の実施に必要な運営費交付金が承認されたことから以下の文章に変更しました。「本試験に要する費用は、文部科学省から国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所への運営費交付金により実施する。」本研究は放射線医学総合研究所と千葉大学医学部附属病院臨床試験部が主体になって行う研究で、放射線

医学総合研究所から千葉大学臨床試験部への必要資金の流れを迅速に行う必要があり、資金の流れを単純化する目的で研究費用は放射線医学総合研究所単独で賄うことにしました。

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5

先進医療技術名：局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療

2016年5月16日

所属・氏名：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所病院 山田 滋

同意説明文書につき、以下の修正をお願いいたします。

1. 「6. あなたに対する重粒子線、化学療法の方法と線量」の項目の第2段落で、重粒子線治療の回数と期間、ゲムシタビン投与の回数及びすべての治療に要する期間を説明していますが、内容が不整合で理解出来ません。

例えば、「1日1回、原則2週間で6-8回(1週間に4回)で、合計12回」という説明になっていますが、1週間に4回と決まっていれば、2週間では8回になり、6回や7回にはなりませんし、全治療期間が約3週間で、合計12回というのであれば、「1日1回、原則3週間で12回」と説明する方が分かり易くなります。仮に、約3週間で12回ではあるが、1週間に4回までしか照射しないという趣旨であれば、それが伝わるように説明しなければなりません。

説明図中に記載されているプロトコル治療のゲムシタビン投与量と方法についても、「1000mg/m² 週1回3週投与と1週休薬」となっていますが、「m²」と表記すべきところ「m²」と表記しているため、2週1回と誤読する可能性があり、また、全治療期間3週間と、3週投与・1週休薬の関係も理解出来ません。

治療内容が正しく理解出来るように書き直して下さい。

また、同項の最終行に「ドレナージ術」がありますが、「予想される有害反応(副作用)の項目の胆管に関する説明中のドレナージ術と同様に、説明を加えて下さい。

【回答】

記載に不備があり、大変申し訳ありませんでした。

ご指摘の通り重粒子線治療は原則週4回(火・水・木・金曜日)で治療を行います。しかし、休日ないしは患者さんの都合により週4回照射ができない場合もあります。それにより、長期休止が発生しないよう、2週間で6回以上の照射日を確認するという意図で記載しました。2週間で5回以下になる場合は、休日も照射をし6回以上になるようにしています。ただご指摘の通り非常に紛らわしく適切な表現ではございませんでした。ご指摘の通り、原則週4回までの照射で、合計3-4週で12回であることを追記し、修正させていただきました。ま

た、実施計画書についても、「1-5 試験治療の内容 2」「7-1 試験治療の内容 2」「7-4-6-2 線量分布と投与線量」において記載内容を修正させていただきました。また、ご指摘の説明図についても修正させていただきました。全治療期間については、重粒子線治療は 3-4 週、化学療法は 4 週となりますので、試験治療としての治療期間は 4 週となりますので、これを修正いたしました。重粒子線治療については、必ずしも火曜日開始とはなりませんので、1 週目の照射は 1~4 回までの可能性があります。すべてのスケジュールのパターンを網羅して記載することは困難と考えましたので、スケジュールの 1 例として提示させていただいております。実施計画書の図も同様に変更いたしました。同項最終行の「ドレナージ術」の記載について、ご指摘のとおり説明を補足いたしました。

2. 「8. 治療後の診察」の項目の第 2 段落で、「治療後の検査スケジュール予定は以下の通りです。」と記載していますが、検査スケジュール表には治療前・治療中・治療後の総てのスケジュールが示されていますので、治療後に限定せず、総てを網羅したスケジュール表として記載して下さい。

また、表の 1 行目左端に「治療開始後経過月」という記載がありますが、これは誤りです。この欄を斜線で区切り、表の縦横に記載した項目を表す内容（例えば、検査項目と検査時期）に書き直して下さい。横軸の「治療後」の表記も何時の時点を指すのか不正確で分かりません。その右の治療後経過月欄と分けて書かれていることからすると、治療直後のこととも考えられますが、正確に記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。“8. 治療後の診察”を以下のように変更し、検査スケジュールをご指示の通り以下のように変更しました。また、計画書も同様に変更しました。

「8. 治療前・治療期間中および後観察期間中の診察

治療前および治療中はあなたの担当医師が診察を行います。あなたの病気は、治療後の後観察期間中も慎重に経過をみていく必要があります。担当医師の指示に従って、定期的に私たちの病院やあなたを紹介してくださった医師の病院で診察を受けて下さい。

治療前中後の検査スケジュール予定は以下の通りです。必要に応じて、検査が追加されることもあります。」

検査項目	検査時期	治療前	治療中	治療終了時	治療後経過月								
					1	3	6	9	12	15	18	21	24
全身状態													
PS		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状チェック		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身体所見		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン		○											
臨床検査													
血算		○	○ ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学		○	○ ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査 ^{b)}		○											
肝炎ウイルス		○											
腫瘍マーカー		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安静時12誘導心電図		○											
尿検査		○											
画像審査													
上部消化管内視鏡		○ ^{c)}		○			△		△		△		△
CT検査(胸部～骨盤)		○ ^{c)}		○	○	○	○		○		○		○
肝臓造影MRI検査		○ ^{c)}					△		△		△		△
PET-CT検査		○ ^{c)}					△		△		△		△
有害事象													
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
QOL評価(EQ-5D-5L)		○		○	○	○	○		○		○		○
診療費用調査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

a) 1週間毎に施行します

b) 妊娠の可能性があるかたのみです

c) 他院の検査を含みます

△: 必須ではないが実施することが望ましいとされている検査。

3. 研究費の拠出元について、運営費交付金と言うだけでは分かりにくいので、「文部科学省からの運営費交付金」として下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下のように変更しました。

「本臨床試験の研究費は、文部科学省からの運営費交付金、先進医療の患者自己負担金および保険診療費によってまかなわれています。」

4. 利益相反の有無について、その意味と管理の一般論を述べていますが、適正に管理されていることを述べるのではなく、本試験では利益相反となる製薬企業などからの資金提供を受けていないことを直截に書いて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下のように追記しました。

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われられないのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。本試験に関する利益相反は参加各施設の利益相反マネジメント委員会又は倫理審査委員会で適正に管理されています。本研究では、利益相反となる製薬企業や医療機器メーカーからの資金提供は受けていません。

5. 相談窓口等について、担当医師等の連絡先の電話番号を記載して下さい。（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。）

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下のように電話番号を追記し、相談対応が明確にわかるように変更しました。

責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先

この研究を担当する医師および連絡先は以下のとおりです。

臨床研究責任医師（この病院で行うこの研究について責任を持つ医師で、患者さんを担当する場合があります。）

職名 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所病院チームリーダー
氏名 山田 滋
連絡先 043-206-3306

※共同研究機関の研究責任医師

※共同研究機関の研究責任医師

職名 群馬大学重粒子線医学センター 講師
氏名 岡本 雅彦
連絡先 027-220-8378

職名 九州国際重粒子線がん治療センター 主任医長
氏名 篠藤 誠
連絡先 0942-81-1897

職名 神奈川県立がんセンター 部長
氏名 中山 優子
連絡先 045-520-2222

臨床研究分担医師（責任医師に従い、患者さんを担当する医師）

職名 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所病院医師
氏名 磯崎 由佳
連絡先 043-206-3306

職名 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所病院医師
氏名 川城 壮平
連絡先 043-206-3306

研究調整事務局（臨床試験の運営、管理を行います）

職名 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 教授
氏名 花岡英紀
連絡先 043-222-7171

・患者さんの権利に関する情報についてお聞きになりたい場合や健康被害が生じたときの相談窓口

あなたがこの研究およびあなたの権利に関してさらに情報が欲しい場合、またはあなたに健康被害が発生した場合に、あなたが連絡をとる病院の担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

【問合せ等の相談窓口（連絡先）】

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院

事務課 相談窓口

〒263-8555 千葉市稲毛区穴川 4-9-1

平日（8:30～17:00）TEL :043-284-8852

【医学的内容についての相談窓口】

職名 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所病院チームリーダー
氏名 山田 滋
連絡先 043-206-3306

—

上記の窓口では、次の事柄について受け付けています。

- （1）研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 ※他の患者さんの個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- （2）患者さんの個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- （3）患者さんの個人情報についての利用目的の通知
- （4）患者さんの個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明

【上記以外の医学的内容についての相談窓口】

職名 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所病院医師
氏名 川城 壮平
連絡先 043-206-3306

以上

(別紙 2)

第 42 回先進医療技術審査部会の「適」判定に係る確認事項に対する回答

先進医療技術名：局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療

2016 年 6 月 3 日

所属・氏名：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所病院 山田 滋

1. 本技術の適応症には「局所進行膵癌（但し遠隔転移がなく T4(UICC)「腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤あり」の症例に限る）」と記載されていますが、現状では例え画像診断上で主要血管に腫瘍が接していても、その接触角度が 180 度未満であれば、腫瘍が皮膜に覆われているなどで切除手術が可能な場合もあり、そのような評価を含める場合、現状の CRF では記載内容が少なすぎて正確に T4 を評価できない場合が想定されるため、CRF におけるそれらの記載内容を、単に接触の有無だけでは無く接触角度も併せて記載できるようにすると共に、プロトコールで T4 の基準を詳細に定義するなど、正確に T4 あるいは手術の可否が評価できるように改善して下さい。
2. 技術評価の段階では臨床補償保険の加入の有無はまだ検討中でしたが、その最終結論はどのようになったか報告頂くと共に、なるべく補償を用意する方向で進めて下さい。
3. 同意説明文章につき、既に指摘した部分を含め、誤字脱字等が完全に改善されていない部分がある為、確実に改善されていることをご確認下さい。

【回答】

1. ご指摘のように主要動脈（腹腔動脈、上腸間膜動脈）への浸潤が半周末満の場合、症例によっては切除可能な可能性があり、切除可能境界（borderline resectable）症例と定義されておりますが、膵癌診療ガイドラインでは、このような症例は、技術的に外科的切除が困難なことに加え、膵癌の局所の浸潤により外科的切除を施行しても高率に癌が遺残し、手術により生存期間が延長しない可能性があるものと考えられており、補助術前治療を行うことで、外科的切除の治療成績が改善するかについては、今後の臨床試験や研究で明らかにされるべきであると記載されております。あくまでも surgery first ではなく、補助療法による切除率の改善、治療成績向上が得られるかどうかは今後の課題でございます。さらに手術可否は主要動脈への浸潤のみで判断されるものではなく、門脈／上腸間膜静脈浸潤のある症例（T3）もまた浸潤の程度により再建不

能な場合は切除不能となります。borderline resectable 膵癌の定義については、まだ統一した見解はなく、手術の可否の評価についても、統一した定義を設けることは困難と考えます。

このようなことから、本試験では一般的に切除困難と判断される T4 症例を対象とし、比較対象となる JCOG1106 における適格基準とそろえることで、結果の比較妥当性を担保するものであります。

ご指摘の点につきましては、CRF に接触角度について記載するよう変更いたしました。T4(UICC)については、UICC 第 6 版にて「腹腔動脈幹または上腸間膜動脈に浸潤する腫瘍」と定義されており、既に「1-4-1 選択基準」、「4-1 選択基準」に明確に記載しております。また、膵癌診療ガイドラインでは、borderline resectable 膵癌の診断を「MD-CT での動脈相、膵実質相、門脈相の 3 相でかつ 3mm の thin slice で撮影を行うことが望ましい」と記載されておりますので、本試験でも、治療前検査において造影検査を必須とし、「原則として表示スライス厚 3mm 以下で行う」と変更いたしました。3 相での評価につきましては、「急速静注法によるダイナミック撮影を原則とする」ということと同義ですのでそのままでの記載としております。

2. 臨床研究保険につきましては、先般ご報告しました通り、補償責任部分を含めた引受を国大協サービスを通じ保険会社に検討を依頼しております。業界として膵癌患者を対象とする臨床研究については補償責任部分の引受実績がないとのこともあり、慎重な検討をされているようです。補償金額及び保険金の見直し等を含め引受に向けて社内調整中とのことですので、今しばらく時間をいただきたく存じます。

(7 月 21 日追記)：6 月 20 日付で国大協サービス経由にて補償責任を含め引受可能との保険会社回答を得ました。現在、補償金額及び保険金の最終確定に向けて調整中です。

3. 同意説明文書につき、記載の不備が依然残存しており、大変失礼いたしました。誤字脱字等の有無を再度確認し、以下について修正をいたしました。

P. 2 不要な改行を修正いたしました。

P. 4-5 5. 臨床試験計画書（プロトコール）についての記載の中で、「あなたの場合は、「局所進行膵癌に対するゲムシタビン（GEM）併用重粒子線治療に関する有効性安全性計画書」というプロトコール・・・」と記載されていますが、これを「局所進行膵癌に対するゲムシタビン（GEM）併用重粒子線治療に関する有効性安全性試験計画書」と修正いたしました。

P. 6 図内の「プロトコール治」と「療」の字が抜けており、これを「プロトコール治療」に修正いたしました。

P. 6 重粒子線照射に関連してなされる処置・検査の文章中、「血管造影」と記載されておりましたが、必要な検査として規定されていないので削除いたしました。

P. 8 の文章中、ゲムシタビンの量として、「1000mg/m2」という記載がありました。が、正しくは「1000mg/m²」なので、これを修正いたしました。

P. 9 6) 肝機能の記載の中で「軽い症状で済むのですが、・・・」とありますが、「軽い症状で済むのですが、・・・」と修正いたしました。

P. 9 7) 腎機能の記載の中で「軽い症状で済むのですが、・・・」とありますが、「軽い症状で済むのですが、・・・」と修正いたしました。

訂正後に赤字のままとなっていた部分を、黒字に修正いたしました。

P. 4 5) 「ゲムシタビン・・・欧米や日本などで膵臓癌に・・・」の膵臓癌を膵癌に修正いたしました。

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 月 8 月 26 日

所属：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所病院 山田 滋

1. プロトコール p23-24 の対象の選択において、T4 の診断をするキャンサーボードあるいはがん診療連携拠点病院との連携による診断は、参加各施設それぞれにおいて、具体的にはどのように行われるのでしょうか。標準業務手順書のよくなものは用意されないのでしょうか。ご回答下さい。
2. 薬事承認までのロードマップにある、欧米の現状で記載されている「局所進行膵癌に対する第Ⅲ相試験」はどこの施設を中心に行われる（ている）のでしょうか。clinicaltrials.gov への登録が見つかりませんが、いつからスタートするのでしょうか。ご回答ください。

（回答）

1. T4(UICC)「腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤あり」は、CTあるいはMRIなどの画像診断により判断されるものであり、検査を施行する各施設における画像診断医の診断によるものであります。治療施設の技術、熟練度によって診断が変わるものではなく、本試験に影響を及ぼすような施設間のばらつきは考えにくく、一定のコンセンサスの得られているものと考えます。

さらに、T4を診断する画像においては、CT画像の撮像方法を急速静注法によるダイナミック撮影および表示スライス厚3mm以下で行うことが計画書に記載され、施設間で差がないようにしました。また、T4の程度についても腫瘍血管の浸潤度をGRFに記載し客観的な評価を可能にしました。

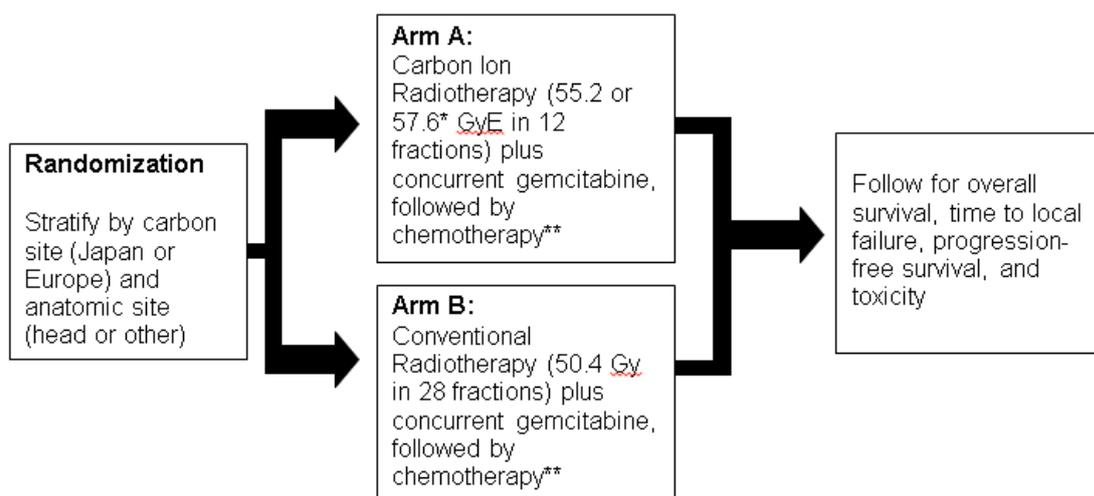
これらのことから、標準業務手順書を作成しなくてもT4の診断は各施設で差がなく可能であると判断いたしました。

2. 局所進行膵癌に対する重粒子線治療の第Ⅲ相試験ですが、米国の University of Texas Southwestern Medical Center を中心に、放医研・群馬大、CNAO (Italy) の4施設での多施設共同試験を計画しています。試験の要約を次表にまとめました。現在 UTSW の倫理委員会で審査中です。対象症例が主に米国人であることから、海外での治療期間の生活や精神的な負担について審議されています。UTSW での承認を得た後、他3施設の承認を得次第、開始する予定としています。

STUDY SUMMARY

Title	CIPHER: A Prospective, Multi-Center Randomized Phase 3 Trial of Carbon Ion versus Conventional Radiation Therapy for Locally
Short Title	CIPHER: Randomized Trial of Carbon Versus Photon Radiotherapy
Protocol Number	N/A
Phase	Phase III
Methodology	Randomized (non-blinded) controlled trial
Study Duration	3 years
Study Center(s)	Multi-center (4 centers)
Objectives	Brief statement of primary study objectives
Number of Subjects	103
Diagnosis and Main Inclusion Criteria	Locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma, with the distance between cancer and bowel 3 mm or more
Study Product(s), Dose, Route, Regimen	Carbon ion radiation therapy (delivered in Japan or Italy)
Duration of administration	3 weeks
Reference therapy	Intensity modulated radiation therapy (delivered at UTSW, Japan, or
Statistical Methodology	Eligible patients will be randomized in a 2:1 fashion (carbon:photon) between carbon ion radiotherapy or intensity modulated radiation therapy. Assuming a 10% dropout risk, the study will have 80% power to detect an increase in 2 year survival from 22% to 48% with carbon ion radiotherapy.

STUDY SCHEMA



* 55.2 Gy in Japan; 57.6 GyE in Europe: biologically effective doses are identical

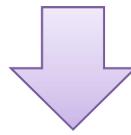
** 4 cycles of gemcitabine + nab-paclitaxel, or until progression or intolerance of therapy

概要図

局所進行膵癌に対するゲムシタビン(GEM)併用 重粒子線治療に関する有効性・安全性試験

対象症例

- 組織学的に確定診断の得られた局所進行膵癌
- 画像上、遠隔転移がない
- 年齢 20歳以上80歳以下
- 前治療を受けていない、または前化学療法の間隔が90日未満

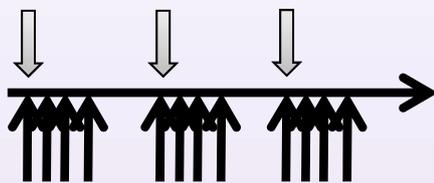


試験治療

- ゲムシタビン併用炭素イオン線治療

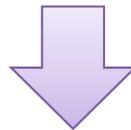
1週目 2週目 3週目

ゲムシタビン:1000mg/m² 週 1 回3週投与と1週休薬



重粒子線治療 55.2GyE / 12回 / 3週

保険適応外 3140,000円



- | | |
|-----------|------------------------------------|
| • 試験期間 | 先進Bとして告示後2年間 |
| • 予定症例数 | 82例 |
| • 参加施設 | 4施設 |
| • 主要評価項目 | 2年生存率 |
| • 副次的評価項目 | 全生存期間、局所制御率、無増悪生存期間、有害事象、QOL、費用対効果 |
| • | |

薬事承認までのロードマップ

局所進行膵癌に対するゲムシタビン(GEM)併用重粒子線治療に関する有効性・安全性試験

試験薬・試験機器:ゲムシタビン・重粒子線治療装置 先進医療での適応疾患:限局性固形がん(膵癌)

臨床研究

試験名:切除可能膵癌に対する術前短期重粒子線治療
第I相試験(2003-2011) Cancer 2013
試験デザイン:単施設単群第I相試験
症例数:26例
結果の概要:DLTなし。推奨線量36.8GyE
局所制御率100%、5年生存率42%(切除例21例:52%)

試験名:局所進行膵癌に対するGEM併用重粒子線治療第
I/II相試験(2007-2012) Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016
試験のデザイン:単施設単群第I/II相試験
症例数:72例
GEM 推奨投与量 1000mg/m²
炭素イオン線 推奨線量 55.2GyE/12回
有害事象(Grade3/4):白血球減少(50%), 感染症(1%), 胃潰瘍(1%)
2年生存率 35%、MST20ヶ月
GEM 1000mg/m², 45.6GyE以上投与の高線量群(42例)では
2年生存率48%、MST24ヶ月

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(なし):計画中
局所進行膵癌に対する第III相試験
主要評価項目:2y-OS
化学療法併用X線治療群 70例
化学療法併用炭素イオン線治療群 70例

先進医療

試験名:局所進行膵癌に対するGEM併用重粒子線治療に
関する有効性・安全性試験
試験デザイン:多施設共同試験
期間:先進医療Bとして告示後-2年間
予定症例数:82例
主要評価項目:2年生存率
副次的評価項目:局所制御期間、全生存期間、無増悪生存
期間、有害事象、費用対効果、QOL評価

当該先進医療における

選択基準:1)組織学的に確定診断の得られた局所進行膵癌2)遠隔
転移がない3)消化管潰瘍がない4)手術・放射線治療の前治療歴が
ない5)20歳以上80歳以下6)PS0-2

除外基準:1)消化管粘膜面に浸潤2)腹水を認める3)金属ステント
4)活動性重複癌を有する5)化学療法が開始されている場合、90日
以上経過している *適格基準抜粋

予想される有害事象

消化管障害、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、食欲不
振、悪心、嘔吐、下痢など

薬事承認(未承認機器について)・保険収載検討

保険収載

【別添 1】「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・群馬大学医学部附属病院重粒子線医学研究センター
- ・九州国際重粒子線がん治療センター
- ・神奈川県立がんセンター

【別添 2】「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療」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：局所進行膵癌（但し遠隔転移がなく T4(UICC)「腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤あり」の症例に限る）

効能・効果：局所進行膵癌に対する 2 年生存率の改善が期待される。局所進行膵癌に対する化学放射線（X 線治療）では 2 年生存率が 22-30%であるが、重粒子線治療の第 I/II 相試験(42 例)の成績では 48%であった。

【別添3】「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適応は、遠隔転移がなく切除不能で細胞診あるいは組織診で膵臓原発の浸潤性膵管癌である。切除不能は CT もしくは MRI にて、腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤が認められることで診断される。

各実施医療機関の実施責任医師または実施者は、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。各実施医療機関の実施責任医師または実施者は、選択基準および除外基準に基づいた、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き被験者の適格性を判定する。

選択基準

- 1) 画像診断により通常型膵癌（浸潤性膵管癌）と診断される
- 2) 膵原発巣からの細胞診または組織診で以下のいずれかを満たすこと
 - (a) 組織診にて腺癌と診断されている
 - (b) 細胞診にて class IV または V の腺癌と診断されている
- 3) 画像診断により遠隔転移がない（N0-1M0）と診断されている
- 4) 腹部 CT もしくは MRI にて、T4(UICC)「腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤あり」と診断される
- 5) 消化管潰瘍（胃、十二指腸）のないもの（ただし、潰瘍瘢痕は除く）
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下
- 7) Performance Status(ECOG)は 0-2 である
- 8) 膵癌に対する外科的切除術*1・放射線療法の前治療歴のないもの
*1：単開腹術、胃空腸吻合術、胆管空腸吻合術を除く
- 9) 以下の条件をすべて満たす。

すべての検査項目は登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。

登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容する

- (a) 白血球数 $\geq 3500 /\text{mm}^3$
 - (b) ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dl}$
 - (c) 血小板数 $\geq 100000 /\text{mm}^3$
 - (d) アルブミン $\geq 3.0 \text{ g/dl}$
 - (e) 総ビリルビン $\leq 3 \text{ mg/dl}$ 、
 - (f) GOT(AST) $\leq 150 \text{ IU}$ 、
 - (g) GPT(ALT) $\leq 150 \text{ IU}$ 、
 - (h) 血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dl}$
- 10) 本試験の参加に関して、被験者本人からの文書による同意が得られている

除外基準

- 1) 以下のいずれかの基準を満たす消化管への直接浸潤がある
 - (a) 上部消化管内視鏡検査にて胃や十二指腸に明らかな浸潤所見を認める
 - (b) CT等の画像所見にて内腔に突出する消化管浸潤所見がある
- 2) 腹部骨盤 CTにて腹水を認める
- 3) 閉塞性黄疸に対して金属ステントを使用している
- 4) 膵癌に対する化学療法が既に開始されている場合、初回投与開始日から登録日までに90日以上経過している
- 5) 臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症を合併している
- 6) 照射領域に解放創あるいは活動性で難知性の感染を有する
- 7) 重篤な合併症（重篤な脳血管障害、コントロール不良の糖尿病、重篤な心疾患、狭心症、3ヶ月以内の心筋梗塞、重篤な肝障害、重篤な精神病など）を有する。
- 8) 他臓器に活動性の重複癌を有する（同時性重複癌および無病期間が2年以内の異時性重複癌）。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- 9) 当該照射部位に放射線治療の既往がある
- 10) GEM に対し重篤な過敏症の既往がある
- 11) 妊娠または妊娠している可能性がある、または授乳中の女性
- 12) その他、医学的、心理学的または他の要因により各実施医療機関の実施責任医師または実施者が不相当と考える症例

【別添4】「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療」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

・ 有効性の評価

主要評価指標として2年生存率を用いる。Kaplan-Meier法により算出した2年の時点での累積生存率を用いる。

副次的評価指標として以下の項目を評価する。

- ① 局所制御期間
- ② 全生存期間
- ③ 無増悪生存期間
- ④ 費用対効果
- ⑤ Quality of Life(QOL)の評価

・ 安全性の評価

副次的評価指標として以下の項目を評価する。

- ① 有害事象

【別添5】「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療」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 4 年間（登録締切日：先進 B として告示後 2 年間）

予定症例数：82 例

既の実績のある症例数：11 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	局所進行膵癌	(自)	46 月 生存中	膵頭部癌(大きさ 3.0cm)に対し、2011 年 7 月重粒子線治療 55.2Gy (RBE)+GEM1000mg/m ² 施行。治療 46 月間再発なく生存中である。
年齢 75 歳 性別 女		2011 年 7 月 6 日 (至) 2011 年 8 月 5 日		
整理番号 2	局所進行膵癌	(自)	32 月 死亡	膵頭部癌(大きさ 3.0cm)に対し、2012 年 2 月重粒子線治療 55.2Gy (RBE)+GEM1000mg/m ² 施行。2014 年 6 月局所再発はなく肺転移にて死亡。
年齢 72 歳 性別 女		2011 年 11 月 7 日 (至) 2011 年 11 月 30 日		
整理番号 3	局所進行膵癌	(自)	25 月 死亡	膵頭部癌(大きさ 3.0cm)に対し、2011 年 11 月重粒子線治療 55.2Gy (RBE)+GEM1000mg/m ² 施行。2013 年 7 月肺転移にて死亡。
年齢 71 歳 性別 男		2011 年 7 月 4 日 (至) 2011 年 7 月 26 日		

他局所進行膵癌 6 例

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	局所進行膵癌	(自)	14 月 死亡	膵頭部癌(大きさ 3.5m)に対し、2011 年 6 月重粒子線治療 55.2Gy (RBE)+GEM1000mg/m ² 施行。2012 年 8 月に局所再発および肝転移にて死亡。
年齢 51 歳 性別 男		2011 年 6 月 2 日 (至) 2011 年 7 月 5 日		
整理番号 2	局所進行膵癌	(自)	9 月 死亡	膵頭部癌(大きさ 3.0m)に対し、2011 年 5 月重粒子線治療 55.2Gy (RBE)+GEM1000mg/m ² 施行。2011 年 11 月に局所再発 2012 年 2 月腹膜播種にて死亡。
年齢 60 歳 性別 男		2011 年 5 月 31 日 (至) 2011 年 6 月 23 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：

局所進行膵癌における X 線治療と化学療法併用 (Fukutomi. A Randomized phase II study of S-1 and concurrent radiotherapy with versus without induction chemotherapy of gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1106). J Clin Oncol 33, 2015) による閾値 2 年生存割合を 30%、重粒子線治療による期待 2 年生存割合を 48% とし、有意水準を両側 5%、検出力を 90%、登録期間 2 年、追跡期間 2 年と設定し Fleming & Harrington の方法に基づいて必要な症例数を計算すると 73 例となる。これに約 10% の脱落を考慮し 82 例とする。

【別添6】「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

炭素イオン線治療は各実施医療機関に設置された医用重粒子加速器および照射装置を用い、1日1回4.6Gy（RBE）、合計12回、総線量55.2Gy（RBE）【週4回法】を照射する。ただし、週4回以内を原則とし、週5回以上の照射は許容されない。重粒子線治療開始と同時に、ゲムシタビン（GEM）治療を開始する。GEMは1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume：GTV）は、CT、MRI等の画像診断により明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積であり、原発巣および短径1cm以上に腫大した領域リンパ節とする。GTVに潜在的な腫瘍の存在が考えられる領域を臨床的標的体積（CTV）とするが、これには第1群および第2群リンパ節と膵臓神経叢を含める。さらにCTVに起こりうるすべての幾何学的な変動に不正確性を考慮した領域を重粒子線治療における計画標的体積（planning target volume：PTV）とする。

【別添7】「局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療」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：局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療 適応症：局所進行膵癌 (但し遠隔転移がなく T4 (UICC)「腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤あり」の症例に限る)	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	① 要 ・ 不要 (放射線科または放射線治療科または放射線治療部または重粒子線治療科)
資格	① 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	① 要 (10) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	① 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)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ ① 不要 ただし、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	① 要 (放射線科または放射線治療科または放射線治療部または重粒子線治療科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	① 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 ・ ① 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)	① 要 (①と②を満たすこと) ・ 不要 ① 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 ・ ① 不要

看護配置	<input checked="" type="radio"/> 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 () ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要 連携の具体的内容：自己の医療機関で対応困難な場合、診療協定を結んだ24時間診療可能な近隣の病院と連携する。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 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、要時開催されている。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="radio"/> 要 (重粒子線治療について10症例以上) ・ 不要
その他 (上記以外の要件等)	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センターボードを設置すること。 (注) キャ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。 なお、本試験の対象患者の選定においては外科、専らがんを診療する内科及び放射線治療の医師を含むがんセンターボードにおいて検討を行う体制が必要。
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) ・ <input checked="" type="radio"/> 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。