

海外における粒子線治療の第Ⅲ相試験の現状 (放射線腫瘍学会からの情報提供と意見)

1. 前立腺癌

・第Ⅲ相試験：1件

	治療	症例数 (例)	登録期間	実施国	
1.	NCT01617161: Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer (PARTIQoL)	陽子	400	2012-2016	米国

<上記への意見と学会としての考え>

1. ランダム化比較試験であるが、その主要評価項目は QoL であるため、我々の理解が正しければ、先進医療会議の求める有効性の保険収載の判断根拠にはできないと考える。本試験では、治療効果として、生存や2次癌を含めた晩期有害事象に関する解析が予定されているが、その結果は2026年に得られる予定である。

○重粒子線に関しては欧米でも比較試験の計画はないため、陽子線治療の比較データを参照に、陽子線治療と同様に先進医療A、Bの結果で判断すべきと考える。

○陽子線治療、重粒子線治療とも先進医療A、Bの結果や上記1.の結果が、既存治療(IMRT)と比較して優れていなかった場合のアクションとして高リスク、中リスク、低リスクそれぞれについて、

①治療効果(※)が同等の場合；既存治療(IMRT)と同等の費用で治療提供する。ただし、本疾患は長期的な生命予後が期待できるため、有害反応が少ないという優越性が示された場合には、その点に重点を置いた費用対効果分析等にて加算の可能性を検討すべきと考える。

②治療効果が劣る場合；適応から除外する。

(※治療効果；生存率もしくは生化学的再発生存率で評価)

なお、陽子線治療の分割回数、併用ホルモン治療に関する第Ⅲ相試験はあるが、既存治療との比較ではないため省いた。

2. 肝細胞癌

・第Ⅲ相試験：4件

	治療	症例数 (例)	登録期間	実施国	
1.	NCT00857805: Transarterial Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma	陽子	220	2012-2017	米国
2.	NCT01141478: Proton Beam Radiotherapy Plus Sorafenib Versus Sorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Exceeding San Francisco Criteria	陽子	220	2010-2017	米国
3.	NCT02640924: Proton Radiotherapy Versus Radiofrequency Ablation for Patients With Medium or Large Hepatocellular Carcinoma	陽子	166	2016-2018	台湾
4.	NCT01963429: Comparison Between Radiofrequency Ablation and Hypofractionated Proton Beam Radiation for Recurrent/Residual HCC	陽子	144	2013-2018	韓国

<上記への意見と学会としての考え>

1. 先進医療Bの臨床試験（HTC001-04 および J-CROS1505）と同じく、TACE を対照群とした陽子線治療とのランダム化比較試験である。主要評価項目は Progression-free survival (PFS) である。当試験の中間解析結果が今年報告され、陽子線と TACE の2年 PFS がそれぞれ 48%と 31%、2年局所制御率がそれぞれ 88%と 45%で、本試験は継続となっている (Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis, David A. Bush, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016)。

当試験で陽子線治療が TACE より優れている場合、国内臨床試験（HTC001-04 および J-CROS1505）の結果を確認し、同様の成績であれば切除、RFA に次ぐサードライン治療として保険収載を要望する。しかし、当試験で陽子線治療が TACE と同等以下の効果の場合、副次的評価項目の結果および本邦の全例登録症例データ等を併せて検討し、陽子線治療を用いることが有益であると考えられるサブグループに限定したうえで、陽子線治療を用いた治療開発を継続することを検討すべきと考える。

2. 陽子線治療が既存治療と比較して優れている場合は、進行肝臓に対する標準治療であるソラフェニブへの粒子線治療の上乗せ効果が証明されたと判断できる。この時点で標準治療が交代していなければこのカテゴリーでのファーストライン治療として保険収載を要望する。既存治療と同等以下の場合、Vp 症例に対する肝動注併用療法など、本邦の全例登録症例データをもとに粒子線治療が有益と考えられる領域に絞った治療開発を検討すべきと考える。

3. 欧米の試験ではないが、アジアに多い疾患なので、参考とすべきである。当試験の対照群では大型肝臓に対して RFA が用いられているが、本邦や海外では一般的な適応ではなく、ガイドライン上の推奨もない。試験デザインの詳細が不明だが、標準治療との比較試験ではないため、本試験の結果による我々の方針変更はないと考えられる。

4. 欧米の試験ではないが、アジアに多い疾患なので、参考とすべきである。当試験の主要評価項目は Local progression-free survival で、RFA に対する非劣性デザインとなっている。

陽子線の非劣性が証明された場合は、費用対効果の検討を行った上で、切除に次ぐセカンドライン治療の選択肢もしくは RFA 困難例の代替治療として保険収載を要望する。陽子線治療が非劣性を証明できなかった場合、RFA 困難例への有効性など、本邦の全例登録症例データをもとに粒子線治療が有益と考えられる領域に絞った治療開発を検討すべきと考える。

○重粒子線に関する比較試験は実施されていないため、陽子線治療が既存治療との比較で優位性を示せなかった場合に、その原因が重粒子線治療にも当てはまらないかを精査すべきである。そのうえで、陽子線治療と重粒子線治療の物理的分布・生物学的効果の差異により既存治療を上回るといふ仮説が成り立つ場合には、本邦で臨床試験や全例登録を通じて有効性を確認していく方針となると考える。

3. 膵癌・胆管癌

・第Ⅲ相試験：0件

○局所進行膵癌に対する重粒子線治療の第Ⅲ相試験については、米国の University of Texas Southwestern Medical Center (UTSW) を中心に、放医研・群馬大、GNAO (Italy) の4施設での多施設共同試験を計画している。本試験は、現在 UTSW の倫理委員会で審査中である。試験期間は4年間で、本邦で実施

する先進医療 B と同じ期間であり、結果は先進医療 B より後に判明することになる。

4. 頭頸部癌（眼腫瘍含む）

・第Ⅲ相試験：2件

	治療	症例数 (例)	登録期間	対象疾患	実施国	
1.	NCT02838602: Randomized Carbon Ions vs Standard Radiotherapy for Radioresistant Tumors (ETOILE)	陽子 重粒子	250	2016-2023	腺様嚢胞癌	フランス
2.	NCT01893307: Randomized Trial of Intensity-Modulated Proton Beam Therapy (IMPT) Versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for the Treatment of Oropharyngeal Cancer of the Head and Neck	陽子	360	2013-2023	中咽頭癌	米国

<上記への意見と学会としての考え>

学会としては、昨年度の先進医療会議でも発表したが、頭頸部の手術非適応非扁平上皮癌、鼻副鼻腔癌は、Patel らのシステマティックレビューにより、鼻副鼻腔癌に対する陽子線治療と重粒子線治療（総称して粒子線治療）の有用性が示されていること、また日本の頭頸部癌診療ガイドラインでは、切除困難な頭頸部がんのうち、頭蓋底腫瘍ならびに鼻副鼻腔腫瘍に対してすでに粒子線治療が推奨されていること、医療現場ではすでに IMRT ではなく粒子線治療が第一選択になっている現状から、早急に保険収載すべきであると考えている。そのうえで、以下のコメントをする。

1. 本試験は、重粒子線と既存放射線治療の比較試験で、重粒子線治療が既存治療（陽子線治療を含む）よりも優れていない場合には、同程度の保険収載が相応しいが、このような雑駁な対象で正確な比較ができるのか、注意が必要である。
2. 本試験で、扁平上皮癌を含む中咽頭癌において、新しい陽子線治療法である IMPT が既存の IMRT と比較して重篤な有害事象が少ないことが証明された場合には新規保険収載が、証明されない場合には、中咽頭癌に関しては IMRT と同等程度の保険収載が相応しい。また、有害事象が多い場合には保険収載なしが相応しい。一方、最近の陽子線装置の進歩で IMPT が可能となった、上咽頭癌や下咽頭癌など大照射野での比較試験を企画することを考えるべきである。

<参考資料：システマティックレビュー>

1. Patel SH, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2014;15:1027-38.

5. 骨軟部腫瘍

・第Ⅲ相試験：3件

○手術不能の骨軟部腫瘍においては、欧米では陽子線治療が保険収載されているが、わが国では陽子線治療が保険収載されず重粒子線治療が保険収載されている。既存放射線治療としての X 線治療と陽子線治療の比較試験と、重粒子線治療と陽子線治療の比較試験を分けて検索した。

		治療	症例数 (例)	登録期間	実施国
1.	NCT01182779: Trial of Proton Versus Carbon Ion Radiation Therapy in Patients With Chordoma of the Skull Base (HIT-1)	陽子 重粒子	319	2010-2015	ドイツ
2.	NCT01182753: Trial of Proton Versus Carbon Ion Radiation Therapy in Patients With Low and Inter-mediate Grade Chondrosarcoma of the Skull Base (CSP12C)	陽子 重粒子	154	2010-2022	ドイツ
3.	NCT02838602: Randomized Carbon Ions vs Standard Radiotherapy for Radioresistant Tumors (ETOILE)	重粒子	250	2016-2023	フランス

<上記への意見と学会としての考え>

- 1.、2. すでに頭蓋底部脊索腫と頭蓋底軟骨肉腫に陽子線治療が標準治療となって保険収載されている欧米で、重粒子線治療が陽子線治療を上回っているかどうかを試験している。わが国は、1. - 3. の結果を待たずに重粒子線治療だけが保険収載されたため、欧米とは順序が逆になっており、欧米とやや判断基準が異なっていたと考えられる。

学会としては、昨年の先進医療会議で発表した。この2つの病態において陽子線治療は重粒子線治療と同様にX線の成績を明らかに上回っており、国際的な標準治療として保険収載すべきと考える。2018年度に陽子線治療を保険収載し、これらの比較試験で検証される2023年以降に、陽子線治療と重粒子線治療の優劣に関して、詳細な適応の細分化あるいは優位性の示された側の選択を図るべきと考える。

3. 本試験は頭蓋底部の脊索腫と軟骨肉腫は除外しており、体幹部の放射線抵抗性腫瘍（骨軟部腫瘍を含む）の試験である。頭頸部領域でも記載したが、雑多な腫瘍が含まれる試験であるため結果の解釈に注意が必要であるが、効果あるいは晩期有害反応において、有意な差が出た場合には、陽子線治療と重粒子線治療の優劣に関して、詳細な適応の細分化を図るべきである。

6. 肺癌

- ・第Ⅲ相試験：1件

		治療	症例数 (例)	登録期間	実施国
1.	NCT01993810: Comparing Photon Therapy To Proton Therapy To Treat Patients With Lung Cancer	陽子	560	2014-2020	米国

<上記への意見と学会としての考え>

1. X線治療が可能な局所進行非小細胞肺癌を対象に、全生存期間を主要評価項目としている試験である。標準線量である60-70 GyEを用い、化学療法を同時併用している。この試験結果で、陽子線治療がX線治療を上回らなかった場合、副次的評価項目の結果及び本邦の全例登録症例データを併せて検討し、陽子線治療を用いることが有益であると考えられるサブグループに限定して、陽子線治療を用いた治療開発の継続を検討する。

またX線治療では否定されているが陽子線治療では検討されていない高線量照射や寡分割照射など、新たな線量分割法での治療開発について検討を行うべきと考える。

○重粒子線に関する比較試験は実施されていないため、陽子線治療が既存治療との比較で優位性を示せなかった場合、その原因が重粒子線治療にも当てはまらないかを精査すべきである。そのうえで、陽子線治療と重粒子線治療の物理的分布・生物学的効果の差異により既存治療を上回るといふ仮説が成り立つ場合には、本邦で臨床試験や全例登録を通じて有効性を確認していく方針となると考える。

7. 食道癌

・第Ⅲ相試験：1件

	治療	症例数 (例)	登録期間	実施国
1. NCT01512589: Phase III Randomized Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for the Treatment of Esophageal Cancer	陽子	180	2012-2018	米国

<上記への意見と学会としての考え>

1. 本試験は総線量 50.4GyE であり、現在の統一治療基準で 60-70GyE の幅の設定になっている日本の陽子線治療とは結果が異なる可能性がある。また、国内で食道癌に対する IMRT は一般化していない。現在、国立がん研究センター東病院が実施中の、陽子線治療の線量増加臨床試験（60GyE→66GyE、full dose CDDP/5-FU 併用）の結果に基づき、国内多施設での標準陽子線治療アームを検討する。

また、本試験の副次的評価項目である Total Toxicity Burden や、現行の国内各施設の食道癌に対する化学療法併用陽子線治療成績の遡及的集積・解析を踏まえ、有害事象を含めて陽子線治療を用いることが有益であると考えられるサブグループが抽出された場合、その対象に限定した治療開発を継続する。

8. 直腸癌

・第Ⅲ相試験：0件

9. 乳腺・婦人科癌

・第Ⅲ相試験：0件

10. 転移性腫瘍（3個以内の肺・肝・リンパ節転移（原発巣は治癒状態））

・第Ⅲ相試験：0件

11. 脳脊髄腫瘍

・第Ⅲ相試験：0件

12. 泌尿器腫瘍（前立腺癌以外）

・第Ⅲ相試験：0件

○欧米では、今のところ、学会や研究会レベルでは症例提示があるものの、比較Ⅱ相試験、Ⅲ相試験ともない。今後の臨床試験の公示に注意していく。先進医療Aの前向き登録の結果で、これまで報告されている既存治療成績との比較を行う。