

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	切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。 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;"> 本試験の結果が出た段階で、その時期の科学的エビデンスと総合して、保険収載の妥当性は評価すべきであり、現段階で妥当とは言えない。 </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: プロトコールp48 で研究資金源が、AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクトとなっているが、筑波大学は当該拠点となっていないはずなので、正式な資金源、課題名、主任研究者名を明記して頂きたい。

「切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療(整理番号B067)」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

筑波大学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：切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療

適応症：切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌

内容：

(先進性)

一般に手術不能肝内胆管癌に対しては、gemcitabine+cisplatin 併用療法がもっとも有効なレジメンとして知られている。cisplatin の代わりに oxaliplatin (未承認) が用いられることもある。そのほかに TS-1 や capecitabine (未承認) が使用されることがあるが、有効性は不明である。gemcitabine を含む化学療法を検証した臨床試験では、生存期間の中央値はおおむね 1 年前後であり、切除不能肝内胆管癌に対する全身化学療法の効果は限定的なものであることから、新たな治療法の開発が必要である。筑波大学病院で 2001 年から 2014 年に行った陽子線治療単独で治療した 25 例の成績によると、1 年生存率 70%、2 年全生存率 31%程度、生存期間中央値 18 カ月であった。5 年生存例も 4 例で認められた。また、予後因子として治療開始時に黄疸症状を有した症例で、予後が不良であった。全 25 例中で晩期有害事象として胆道感染が 3 例に生じたが、他に重篤な合併症は認められなかった。このことから陽子線治療が有効な治療法となる可能性が期待できる。

(概要)

本治療法は、荷電粒子線である陽子線を腫瘍病変に照射して治療するものである。対象疾患は切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌患者である。照射線量は 72.6GyE/22 回であり、治療は陽子線治療単独で行う。陽子線治療終了後は 3 か月間隔で抗腫瘍効果、有害事象の評価、肝障害の有無を評価する。有害事象については急性期で皮膚炎、軽度の肝機能異常は多くの症例で認められるが、そのほとんどは一時的で容易に対応可能である。晩期有害事象では胆管障害、消化管潰瘍、皮膚炎、肋骨骨折の可

能性があるが、その頻度はきわめて低い。

(効果)

筑波大学病院で2001年から2014年に行った陽子線治療単独で治療した25例の成績によると、1年生存率70%、2年全生存率31%程度、生存期間中央値18カ月であった。5年生存例も4例で認められた。また、予後因子として治療開始時に黄疸症状を有した症例で、予後が不良であった。全25例中で晩期有害事象として胆道感染が3例に生じたが、他に重篤な合併症は認められなかった。このことから陽子線治療が有効な治療法となる可能性が期待できる。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかわる総費用は3,528,690円である。うち、先進医療に係る費用は2,938,000円で全額自己負担である。

申請医療機関	筑波大学附属病院
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7月14日(木) 16:00～17:55

(第44回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

筑波大学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44回先進医療技術審査部会資料2-6、2-7 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

筑波大学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 B067)

評価委員 主担当：山口
 副担当：佐藤 副担当：手良向 技術専門委員：－

先進医療の名称	切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療
申請医療機関の名称	筑波大学附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌患者を対象に、荷電粒子線である陽子線を腫瘍病変に照射して治療するものである。照射線量は72.6GyE/22回であり、治療は陽子線治療単独で行う。陽子線治療終了後は3か月間隔で抗腫瘍効果、有害事象の評価、肝障害の有無を評価する。有害事象については急性期で皮膚炎、軽度の肝機能異常は多くの症例で認められるが、そのほとんどは一時的で容易に対応可能である。晩期有害事象では胆管障害、消化管潰瘍、皮膚炎、肋骨骨折の可能性があるが、その頻度はきわめて低い。</p> <p>主要評価項目は、陽子線治療開始時を起算日とした全生存期間（2年生存割合）、副次評価項目は、陽子線治療開始時を起算日とした無増悪生存期間（2年無増悪生存割合）、局所無増悪生存期間（2年局所無増悪生存割合）、有害事象発生割合、Radiation induced liver disease (RILD)の有無、探索的評価項目は、医療経済評価（費用調査、QOL調査、費用効果分析）とする。</p> <p>予定試験期間は6年間、予定症例数は40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：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	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>説明文書については、細かな点について修正を依頼し、適切に対応された。患者相談等の対応も整備された。補償は1級および2級の障害が残った場合と死亡の場合の補償金に限定されているが、妥当と判断する（陽子線治療そのものにより有害事象が生ずることは考えにくく、また効能不発揮の場合には補償はなされないことが一般的であろうと思われるので）。</p> <p>（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：手良向

6. 期待される適応症、効能及び効果	適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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>事前照会事項について適切な回答・変更がなされたと判断し、すべて適としました。</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 <input type="checkbox"/> 条件付き適 <input type="checkbox"/> 継続審議 <input type="checkbox"/> 不適		
予定症例数	40 例	予定試験期間	6 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(手良向構成員)に対する回答1

先進医療技術名：切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療

2016年7月8日

所属・氏名：筑波大学放射線腫瘍科 櫻井英幸

1. 試験実施計画書 1.1 背景の文献番号が、28章の参考文献の番号と一致していない箇所がいくつかありますので、修正願います。また、1.1.3の3行目の生存期間中央値は33ヶ月の誤りでしょうか。

【回答】

計画書 1.1 の文献番号と文章を整理しました。その過程で 1.1.3 前半の手術の記載を削除しましたので、生存期間 3.3 カ月の記載も一緒に削除いたしました。

2. 試験実施計画書 5.4.2 併用禁止薬・併用禁止療法の記載について、化学療法および陽子線治療の照射範囲と重複する部位への放射線治療は禁止するという意味でしたら、「併用禁止薬については規定しない。」と矛盾していると思えます。

【回答】

5.4.2 併用禁止薬・併用禁止療法に記載されていた「併用禁止薬については規定しない。」を「陽子線治療中は併用療法は行わない。」に修正しました。

3. 上記2.に関連して、筑波大学の35症例のうち、10例が化学療法を同時併用されている（試験実施計画書13頁）ということですが、化学療法が生存時間に及ぼす影響がどの程度であったのかについて、および目標症例数設定の際に用いた期待2年生存率34%の妥当性について、お教え願います。

【回答】

筑波大学での施行症例のうち、化学療法併用せず、陽子線治療単独症例25例の成績は、1年生存率70%、2年全生存率31%程度、生存期間中央値18カ

月でした。今回のご指摘を受け、陽子線治療単独症例の成績から症例数を設定することといたしました。その結果、期待 2 年全生存率を 31%、 閾値 2 年全生存率を 10%と設定し、 登録期間 4 年、 追跡期間 2 年、 有意水準を両側 0.05 とし、 95%信頼区間下限（指数分布を仮定し、生存関数の二重対数変換と Greenwood の公式から算出）が対照値を上回る確率を 80%以上とするには、症例数として 33 例必要となりました。脱落例等を考慮し、予定登録症例数を 40 例としました。

すべての書類の該当項目は 40 例に修正しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療

2016年7月8日

所属・氏名：筑波大学放射線腫瘍科 櫻井英幸

1. 補償について、同意説明文書 p. 12 に「詳しくは別紙の『臨床研究に伴う健康被害に対する補償について』をご覧ください」とありますが、こちらの別紙が見当たりませんのでご提出ください。

【回答】

別紙を提出させていただきます。

2. 同意説明文書 1.1 について、「はじめに」では「試験と略します」とされている一方、ここでは「臨床試験」「臨床研究」の言葉が混在していますので、統一して下さい。

【回答】

「試験」に統一しました。

3. 同意説明文書 3.3 の(3) 治療期間について、採血のみが記載されているのですが、陽子線治療や、他の検査もあると思いますので、記載してください。

【回答】

「陽子線治療を行い、定期的に採血や全身状態の評価を行います。また、必要に応じて画像検査や生化学検査を行います。」と修正しました。

4. 同意説明文書 20 の2) 連絡先について、試験担当医師が属する機関以外の組織、たとえば病院の患者相談窓口などを追加してください。

【回答】

当院の相談窓口を記載しました。

5. 同説明文書の以下の点につき、ご説明ください。

p. 4 の一番下：「対象」→「対症」でしょうか。

p. 14 の 3 行目：「臨床研究倫理審査委員会」：p. 4 での「臨床研究倫理審査委員会」、p. 13 の「倫理審査委員会」と同じものでしょうか。

p. 14 の 20 行目：「個人情報保護規定」は筑波大学のものでしょうか。

p. 15 16. の 3 つ目：「診療明細書」は、おそらく、領収書に記載（ないし一緒に渡されるもの）だと思いますが、ご説明ください。

【回答】

「対症」に修正しました。

委員会は同一ですので、「臨床研究倫理審査委員会」に統一しました。

筑波大学の規定ですので「筑波大学個人情報保護規定」に修正しました。

診療明細書は領収書と一緒に発行されます。

以上

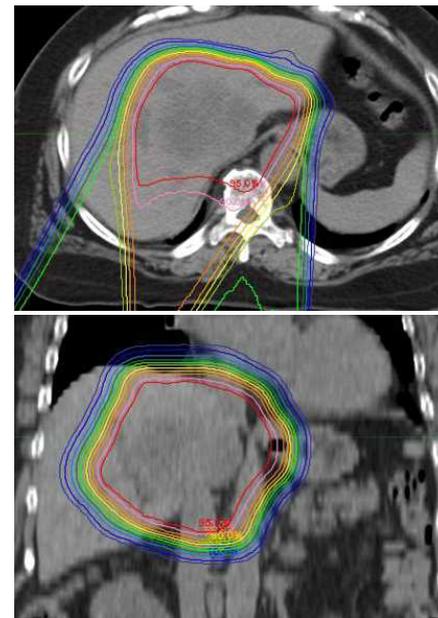
切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療

技術の特長

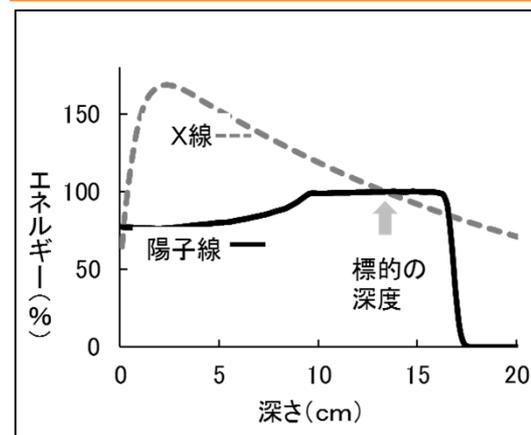
陽子線は放射線の一種で、特徴的な線量付与の形式を持つ。

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

線量分布



陽子線のブラッグピーク



研究概要

切除不能、化学療法非奏効または不耐
20歳以上、PS 0~2
予定症例数: 40例

↓
プロトコル治療開始
72.6GyE/22回(週5回法)

完遂
↓
経過観察

中止

↓
再発

↓
後治療は
規定なし

期待されている効果

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

- **総研究期間**: 6年間
登録期間: 4年間
後観察期間: 2年間
- **参加施設**: 10施設
北海道大学病院、南東北がん陽子線治療センター、筑波大学附属病院、国立がん研究センター東病院、相澤病院、静岡県立静岡がんセンター、名古屋市立西部医療センター、福井県立病院、兵庫県立粒子線医療センター、メディポリス国際陽子線治療センター、津山中央病院
- **主要評価項目**: 2年生存割合

保険適用申請までのロードマップ(保険収載申請)

試験技術:陽子線治療

使用医療機器(薬事承認済):各陽子線治療装置

先進医療での適応疾患:切除不能で化学療法非奏効または不耐例の

肝内胆管癌

日本放射線腫瘍
学会 要望

化学療法の治療成績

切除不能かつ化学療法非奏効または
不耐例の肝内胆管癌の2年生存割合は
10%である

先進医療B

- ・試験名:切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝
内胆管癌に対する陽子線治療の多施設共同研究
- ・試験デザイン:臨床第II相試験
- ・期間:告示後6年間
- ・予定登録者数: 症例40例
- ・主要評価項目: 陽子線治療後2年生存割合
- ・副次評価項目: 陽子線治療後2年局所無増悪生存割合
陽子線治療後2年無増悪生存割合
有害事象発生割合
Radiation induced liver diseaseの有無

保険
収載
申請

欧米での現状

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

当該先進医療における、

選択基準: ①組織学的または臨床的に肝内胆管癌と診断される症例のうち手術不能、化学療法非奏効または不耐例

除外基準: ①重複癌を有すること等

予想される有害事象: 肝障害, 肝炎, 胆管炎, 黄疸, 胃炎, 腸炎, 消化管潰瘍, 肺炎, 肺繊維化, 皮膚炎, 皮膚潰瘍, など

【別添1】「切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・筑波大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・北海道大学病院
- ・脳神経疾患研究所附属南東北がん陽子線治療センター
- ・国立がん研究センター東病院
- ・相澤病院がん集学治療センター
- ・静岡県静岡がんセンター
- ・名古屋市西部医療センター
- ・福井県立病院 陽子線がん治療センター
- ・兵庫県粒子線医療センター
- ・メディポリス国際陽子線治療センター
- ・津山中央病院

【別添 2】「切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

期待される適応症：

切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌

本研究では、上記対象患者のうち、主に、原発巣の腫瘍径が 12 cm 未満、Child-Pugh 分類 A または B である患者で、術後再発例やリンパ節あるいは遠隔転移例を除外した患者を対象とする。

効能・効果

上記対象に対し、陽子線治療では従来の放射線治療に比べて生存期間の延長および有害事象の軽減が期待される。

【別添3】「切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

研究担当者は被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の治験への参加の有無等を考慮し、被験者を本研究の対象とすることの適否を慎重に検討したのち、下記の選択基準に合致していることを内科、外科の医師を含むカンサーボードで確認する。研究担当者は、本研究の対象として適切と判断した患者に対し、本研究の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。同意取得後、被験者識別コードを付与する。研究担当者は、切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌のうち、以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。

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

選択基準：

以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とする。

- 1) 組織学的に胆管細胞癌（腺癌あるいは腺扁平上皮癌）と診断されている患者
- 2) 医学的に切除不能である患者、ただし、合併症や年齢などで切除不能と判断された症例を含み、手術拒否例は含まない。
- 3) 標準化学療法（gemcitabine・cisplatin 併用療法など）非奏効または不耐例
注：化学療法は代表的化学療法（gemcitabine 単剤、gemcitabine・cisplatin 併用）とする。化学療法非奏効の定義は、化学療法の開始日から8週以上経過した時期の画像診断において、RECIST (ver1.1) の基準で、安定(SD)と進行(PD)と判定されたものと定義する。不耐の定義は、標準化学療法を始めたが副作用のため今後実施ができなくなった例および選択基準内ではあるが、初診時から高齢、心疾患等の合併症により化学療法が適応できない例とする。
- 4) 腫瘍径が12 cm未満である患者。腫瘍径の計測はCTまたはMRIの横断面像にて行い、
3次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。
- 5) 各研究機関の照射装置で、すべての肉眼病変を照射範囲内に含めることができる患者
- 6) Child-Pugh 分類で、A、またはBである患者
- 7) Performance status (PS) は ECOG の基準で0～2である患者
- 8) 入院・外来、いずれでも可とする。
- 9) 症例登録前14日以内の最新の検査値が、以下のすべてを満たす。
 - (ア) 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
 - (イ) 血小板数 $\geq 5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - (ウ) ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - (エ) 総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$
 - (オ) 血清アルブミン値 $> 3.5 \text{ g/dL}$
 - (カ) 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

(キ) プロトロンビン時間 (活性値) >70%

- 10) スクリーニングのための採血前 14 日以内に輸血を行っていない患者
- 11) 同意取得時の年齢が 20 歳以上, 80 歳未満である患者
- 12) 試験参加について, 本人から文書で同意が得られる患者

(注) 同意取得前、カンサーボードでの適応検討を必須とする。

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内胆管がん外科治療の実績を持つもの (肝切除 50 例以上) が参加している。
2. 日本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：

以下のいずれかの除外基準に抵触する患者は除外する。

- 1) 術後再発例の患者
- 2) リンパ節転移のある症例
- 3) 遠隔転移のある症例
- 4) 活動性の重複癌を有する (同時性重複癌/多発癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌/多発癌を有する患者。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌/多発癌に含めない)。
- 5) 全身的治療を要する感染症を有する患者
- 6) スクリーニング時に 38℃以上の発熱を有する患者
- 7) 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
- 8) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者
- 9) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている患者
- 10) コントロール不良の糖尿病を合併する患者
- 11) コントロール不良の高血圧症を合併する患者
- 12) 不安定狭心症 (スクリーニング検査前 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症) を合併、または 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する患者
- 13) 胸部 CT で診断される間質性肺炎、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患者
- 14) 破裂のおそれのある食道静脈瘤もしくは胃静脈瘤
- 15) 研究責任者等が本試験への参加を不相当と判断した患者
- 16) 他の臨床試験に登録している患者

【別添4】「切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目：

症例登録日を起算日とした全生存期間（2年生存割合）

【設定根拠】

これまでに報告されている無治療での治療成績の比較のために全生存期間（2年生存割合）をプライマリーエンドポイントとした。肝内胆管癌の化学療法施行症例の平均生存期間は1年前後であり、非奏効症例の生存割合は2年で10%と低い。したがって、3年や5年でなく、2年をエンドポイントに設定した。

副次評価項目：

- 1) 症例登録日を起算日とした無増悪生存期間（2年無増悪生存割合）
- 2) 症例登録日を起算日とした局所無増悪生存期間（2年局所無増悪生存割合）
- 3) 症例登録日からの有害事象発生割合
- 4) Radiation induced liver disease (RILD)の有無

【設定根拠】

これまでに報告されている無治療での治療成績の比較のために無増悪生存期間（2年無増悪生存割合）をセカンダリーエンドポイントとした。さらに、局所治療としての評価のために局所無増悪生存期間（2年局所無増悪生存割合）を評価項目に加えた。このほかに有害事象の評価に用いるCTCAE ver4.03で定義されない放射線治療特有の有害事象としてRILDの有無をセカンダリーエンドポイントに加えた。その他、医療経済学的視点から費用対効果とQOLについても評価を行う。

探索的評価項目：

医療経済評価（費用調査、QOL調査、費用効果分析）

【別添5】「切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：告示後6年間

予定症例数：40例

既に実績のある症例数：37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 年齢 67歳 性別 男・女	肝内胆管癌	(自) 2012年3月6日 (至) 2012年4月6日	生存	T1NOMO。陽子線治療72.6GyE/22fr施行。2015年7月、最終フォロー時点にて無病での生存を確認。(3年3ヶ月)
整理番号2 年齢 70歳 性別 男・女	肝内胆管癌	(自) 2012年9月19日 (至) 2012年10月24日	死亡	T3NOMO。陽子線治療72.6GyE/22fr施行。治療後1年10ヶ月胆管の拡張と腹水認め、2年1ヶ月まで生存し、死亡確認。(2年1ヶ月)
整理番号3 年齢 76歳 性別 男・女	肝内胆管癌	(自) 2013年7月29日 (至) 2013年8月30日	生存	T1NOMO。陽子線治療72.6GyE/22fr施行。2015年6月、最終フォローにて無病での生存を確認。(1年10ヶ月)

他 34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 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験でのプライマリーエンドポイントである2年全生存率について、過去の報告から無治療の成績は10%と見込んでいる。筑波大学病院で2001年から2014年に行った陽子線治療単独で治療した25例の成績によると、1年生存率70%、2年全生存率31%程度、生存期間中央値18カ月であった。よって期待2年全生存率を31%、閾値2年全生存率を10%と設定し、登録期間4年、追跡期間2年、

有意水準を両側 0.05 とし，95%信頼区間下限（指数分布を仮定し，生存関数の二重対数変換と Greenwood の公式から算出）が対照値を上回る確率を 80%以上とするには，症例数として 33 例必要となる．脱落例等を考慮し，予定登録症例数を 40 例とした．

【別添 7】「切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの
(申請書類より抜粋)

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌に対する陽子線治療 切除不能かつ化学療法非奏効または不耐例の肝内胆管癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (放射線科または放射線治療科または相当の科) ・ 不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本医学放射線学会および日本放射線腫瘍学会共同認定放射線治療専門医) ・ 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (10) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> () 年以上 ・ 不要 ※陽子線治療について2年以上(但し放射線治療(4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)による対外照射に限る)による療養について1年以上の経験を有するものについては1年以上)の経験を有すること.
当該技術の経験症例数 注1)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施者[術者]として(10)例以上 ・ 不要 ※ただし主担当者として5例以上
その他(上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (放射線科または放射線治療科または相当の科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容:放射線治療専従の常勤医師が2名以上配置されていること.うち1名は日本医学放射線学会および日本放射線腫瘍学会共同認定放射線治療専門医であること
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input 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"/> () ・ 不要 ※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技師を含む専従の診療放射線技師が3名以上配置されていること ※陽子線治療室1室あたり2名以上の診療放射線技師が配置されていること ※放射線治療に専従する常勤の医学物理士認定機構認定医学物理士が1名以上配置されていること
病床数	要 () 床以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> () 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、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：自施設で診療領域の専門家である (肝胆膵) 外科医・(消化器) 内科医を共に含むがん診療連携拠点病院等の連携にてその機能をはたすことができるように対応すること。また病院間の連携が可能であることを文書にて示せること。
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：原則 2 ヶ月に 1 回以上開催、要時開催 (迅速審査、臨時開催等) の規定有り
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (陽子線治療について 10 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件, 例; 遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	日本放射線腫瘍学会の指定に準拠した診療領域の専門家である (肝胆膵) 外科医・(消化器) 内科医を共に含む複数の診療科で構成されるがん診療連携拠点病院等の設置すること ※がん診療連携拠点病院等の目的, 方針, 業務, 構成メンバー, 開催日程, 記録作成, 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。なお, がん診療連携拠点病院等に関しては, 以下を規定する。 1. 日本消化器外科学会専門医で肝内胆管がん外科治療の実績を持つもの (肝切除 50 例以上) が参加している。 2. 日本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。
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要・不要
その他 (上記以外の要件)	説明と同意については, 日本放射線腫瘍学会の指定した共通の同意説明書を用いること。 日本放射線腫瘍学会指定の全症例登録を行い, 当該学会調査・指導 (治療方針遵守, 安全管理体制, 説明同意書等) に応じること。 日本放射線腫瘍学会が作成した疾患・病態ごとの統一治療方針に準拠した治療を行い, 日本放射線腫瘍学会への定期的な実施報告 (有効性, 安全性, がん診療連携拠点病院等開催歴等) を行うこと。

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

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