

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山口俊晴

技術専門委員:

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 (非劣勢が証明されたとして、費用対効果費などが十分に検討されたうえで、保険収載が検討されるべきである) <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: 手術を回避することによるメリットが、コストに見合うものか検証が必要

「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療（整理番号B075）」 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 山口 俊晴

国立研究開発法人 国立がん研究センター東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、その結果を以下の通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：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

適応症：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌

内容：

（先進性）

本試験の対象である 3 cm 超の単発肝細胞癌に対する標準治療は外科的切除であり、過去の報告から 5 年生存割合は約 55%と推定され、予後良好な対象とは言えない。肝細胞癌は肝炎や肝硬変を背景とするため、治療後に新規病変が発生する頻度が高く、術後 2 年で 51.6%、5 年で 79.0%の患者に異時性多発を含む再発が生じるといわれている。また他のがん種と異なり、肝細胞癌と診断された患者が、肝細胞癌以外の原因で死亡する可能性が高いという特徴もある。そのため、初回治療として行う局所治療の成否が生存期間に与える影響が、他のがん種ほどは高くなく、侵襲の小さい治療が望まれている。

陽子線治療は先進医療 A で実施され、保険適応がなく費用は自己負担となるが、低侵襲治療を希望する患者は一定数存在し、需要はある。陽子線治療の過去の報告について、対象を本試験と同じく単発で肝機能良好な集団に限定すると、5 年生存割合は 53.5%と外科的切除に匹敵する。従って、陽子線治療は有効性について全生存期間で外科的切除に劣らず、安全性については開腹を伴わないため外科的切除よりも低侵襲な治療であることが期待される。

陽子線治療以外の低侵襲治療の治療選択肢として定位放射線治療があり、本邦では 5 cm 以下の肝細胞癌に保険が適用されている。しかし、本試験の対象に対する有用性の評価は少なく、ガイドライン上も標準治療に位置付けられてはいない。また、体積の大きい腫瘍では陽子線治療に比べて定位放射線治療の方が正常な肝臓に照射される高い線量の容積も大きくなるため、本試験で対象とする 3 cm 超の病変では陽子線治療がより有望な治療選択肢であると考えられる。

(概要)

根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌患者を対象として、標準治療である外科的切除に対して、試験治療である陽子線治療が全生存期間で劣っていないことを非ランダム化同時対照試験により検証する。

主要評価項目：全生存期間

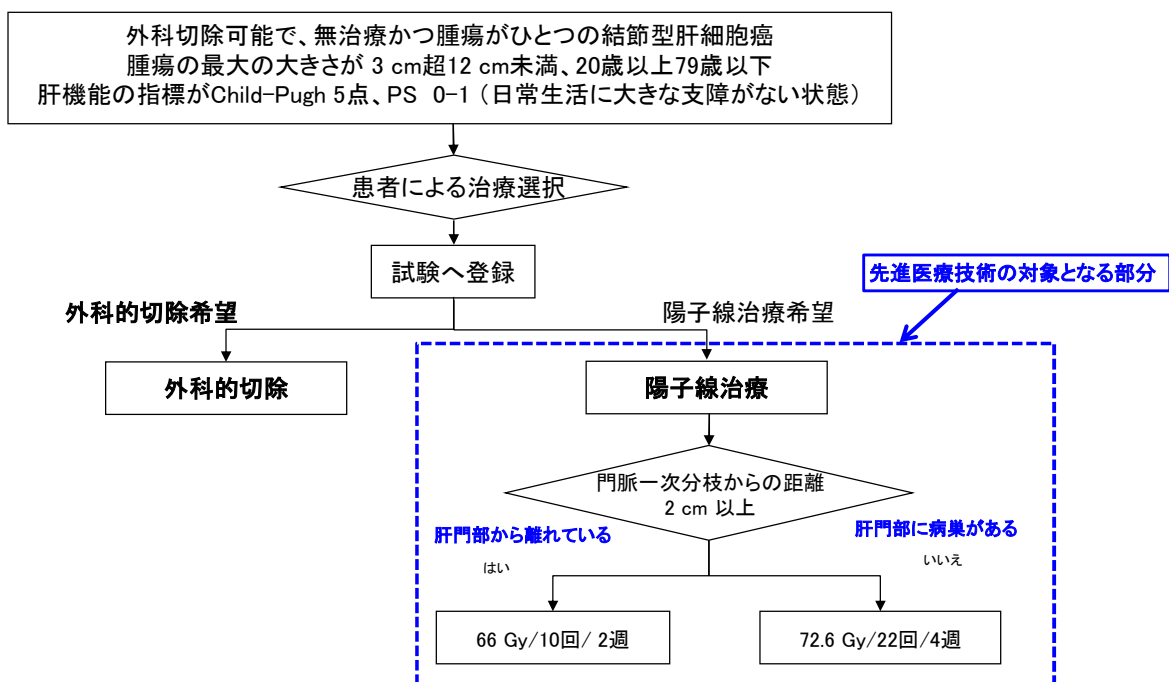
副次評価項目：無増悪生存期間、増悪形式、有害事象発生割合、Grade 3以上の急性期（治療開始後90日以内）非血液毒性発生割合、Grade 3以上の晩期（治療開始後91日以降）有害反応（胆管狭窄、上部消化管出血、下部消化管出血、放射線性皮膚炎、肺臓炎）発生割合、重篤な有害事象（有害反応）発生割合、治療1年、3年、5年後のChild-Pugh分類、医療費、QOL非悪化割合、質調整生存年、増分費用効果比

試験期間：12.5年(登録期間:6.5年、追跡期間:登録終了後5年、解析期間:1年)

本試験のシェーマを以下に示す

先進医療技術名:根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

医療技術の概要図



治療

A 群：外科的切除群

系統的肝切除もしくは肝部分切除を行う

B 群：陽子線治療群

非肝門部型肝細胞癌：1日1回 6.6 Gy (RBE)、計10回、総線量 66 Gy (RBE)、総治療期間 12-14日

肝門部型肝細胞癌：1日1回 3.3 Gy (RBE)、計22回、総線量 72.6 Gy (RBE)、総治療期間 30-32日

(効果)

根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌患者に対して全生存期間が標準治療である外科的切除に劣らない。

(先進医療にかかる費用)

本先進医療技術での総額は1,946,814円である(肝門部型22回照射で算出)。保険者負担額は241,202円であり、被保険者負担は1,705,612円である。企業および研究費の負担はない。

被保険者負担の内訳は先進医療にかかる費用が1,600,000円、保険外併用療養費の一部負担金が105,612円である。先進医療にかかる費用のうち機器使用にかかる費用が1,525,590円、光熱費等その他が1,299,174円、人件費が135,916円で計2,961,000円となるが、既存治療と比較して概ね同水準以下として算定し1,600,000円とした。

申請医療機関	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
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29年3月16日(木) 16:00～17:50
(第55回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立研究開発法人 国立がん研究センター東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55回先進医療技術審査部会資料2-2、2-3 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 国立がん研究センター東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 B075)

評価委員 主担当：一色
副担当：掛江 副担当：山中 技術専門委員：本田、(有識者)：福田

先進医療の名称	根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	<p>本技術は、根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌患者に対して陽子線照射を行うがん治療技術である。本技術について標準治療である外科的切除を対照とし、全生存期間における非劣性を非ランダム化同時対照試験により検証する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：全生存期間 ・ 副次評価項目：無増悪生存期間、有害事象発生割合、QOL 非悪化割合、質調整生存年、費用効果比など ・ 試験期間：12.5 年（登録期間：6.5 年、追跡期間：登録終了後 5 年、解析期間 1 年） ・ 予定症例数：290 例（標準治療群 207 例、陽子線治療群 83 例）

【実施体制の評価】 評価者：一色

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：本田

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。）
 ただし、外科的切除群にも「肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されるキャンサーボード」による検討を必須とすること。また、その他の指摘照会事項に対しても適切に回答・対応すること。

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

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。） ご指摘させて頂きました箇所をすべて適切に修正頂けましたので、適と判断させて頂きました。 また、補償の内容も確認させて頂きましたので、こちらも適とさせて頂きます。</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：山中

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。） プロトコールの骨子となる患者対象、介入治療、対照群、エンドポイント、解析方法である傾向スコア解析の設計等、いずれもよく練られていると思います。データ</p>	

の管理や有害事象の報告方法、COI 管理についても恒常的なグループとしての方法論を有していますので、特に問題はありません。完成度の高いプロトコールと思います。

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。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：福田__

10. 有効性及び安全性の評価方法	<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。）	
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。） 指摘事項に対応すること	

【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	290 例（外科的切除群 207 例、陽子線治療群 83 例）	予定試験期間	12.5 年（登録期間：6.5 年、追跡期間：登録終了後 5 年、解析期間 1 年）	
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(一色構成員)に対する回答1

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年2月24日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫

帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二

国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩

国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 「他のがん種と異なり、肝細胞癌と診断された患者が、肝細胞癌以外の原因で死亡する可能性が高いという特徴」があるとのことであるが、その根拠となるデータを示してください。

【回答】

2004年に報告されたイタリアの代償性肝硬変417例を対象とした148か月の経過観察のコホート研究において、112例の肝細胞癌患者が認められています。この112例のうち82例が死亡しておりますが、肝癌による原病死は52例(63%)でありました。残りの37%の肝細胞以外の死亡原因は、肝不全7例、消化管出血8例、非肝臓関連死と原因不明の死亡が11例と報告されています(Sangiovanni, Gastroenterology, 2004;126:1005-1014)。従いまして、担癌患者が癌以外の原因で死亡する可能性が高いことは、肝細胞癌の特徴と考えます。

2. 外科手術については詳細に述べられていますが、もう一つのオプションとしての肝動脈塞栓療法について適応や成績が対象とされていない点について説明ください。

【回答】

肝細胞癌治療アルゴリズムでは、肝動脈塞栓療法は再発リスクが高い腫瘍数4個以上の切除不能例に第一選択として推奨されています。一方、肝機能良好で腫瘍数が少なく肝硬変や早期再発による死亡が少ないことが見込まれ、根治的治療の効果が期待される対象には肝切除が第一選択として推奨されています。本試験は根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌患者を対象として、標準治療である外科的切除に対して、試験治療である

陽子線治療が全生存期間で劣っていないことを非ランダム化同時対照試験により検証することを目的としています。陽子線の根治的治療としての意義を検証し外科的切除と並ぶ標準治療の選択肢となりうることを示す試験となります。従って本試験の対象に対する標準治療は肝動脈塞栓療法ではないため、比較対照には含めませんでした。

3. 根治手術でない本療法が低侵襲であることを根拠に、非劣性が証明されれば治療法としての妥当性が十分であると考えられる根拠についての説明をお願いします。

【回答】

陽子線治療の肝細胞癌の局所制御は約90%と高く、外科的切除と比較し低侵襲であることから患者側からのニーズが少なくありません。本試験では低侵襲性を評価する複数の副次評価項目を設定しており、その副次評価項目で外科的切除に対する優位性が確認され、かつ適切な非劣性マージンの設定下に全生存期間で非劣性が証明された場合のみ試験結果をpositiveと判断することとしています。そのため、この条件下で陽子線治療の有効性と低侵襲性が証明された場合には、標準治療の選択肢とすることは患者の利益にかなうと考えています。非劣性マージンはJCOG肝胆膵グループ（肝胆膵外科医、肝胆膵内科医を含む）、JCOG放射線治療グループで慎重に検討され、合意のもとに設定されており臨床的に妥当と考えます。

4. 医療経済学的データの収集に関して、医療費は2病院のみ、QOLデータは参加施設すべてとなっていることの妥当性について説明ください。なお、医療費のデータ収集に際しては当該施設においてその時点で決定されるとされる必要資料のすべてが提供されるということに対する承認がとれていることについても記載してください。

【回答】

医療費の推計方法として、登録後1年間に実際にかかった医療費の総額の情報を収集する方法を費用対効果の主たる解析に用いました。医療費の比較可能性を可能な限り保つ必要があるため、陽子線治療と外科的切除の両群の患者が登録可能でその登録数も多いと予想される施設である国立がん研究センター東病院および静岡県立静岡がんセンターにおいて、全登録例の情報を収集することが妥当と判断しました。筑波大学、名古屋市立西部医療センターは本試験の陽子線治療施設ですが、外科的切除施設ではな

いため医療費の主たる解析の対象施設には含みませんでした。

一方、QOL 評価は治療開始後 1 か月時点の QOL 非悪化割合として副次評価項目に設定しており、その有意差を検出するサンプルサイズから全登録例を対象としました。

データ収集のための必要資料の提供が可能であることについては、申請機関である国立がん研究センター東病院では研究機関の長の承認が得られております。また協力医療機関である静岡県立静岡がんセンターでの IRB 審査はこれからとなりますが、担当部署に問い合わせ資料提供が可能であることは事前に確認できております。

5. Eq5D が非肝門部の症例に限定されている根拠についても説明ください。もし、肝門部の症例を除外した根拠が、差があることが明らかであるとの見解があるのであれば、その点についても説明をお願いします。

【回答】

EQ-5D は 11. 2. 4 の QOL 集計対象例に「全登録例のうち、登録時 QOL 調査を行うことができた集団を QOL 集計対象例とする。」と記載しているように、全登録例を対象として実施することとしており。本研究では EQ-5D を登録時および治療開始後 1 か月、3 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年時点で評価します。陽子線治療群で「治療期間中の安全性評価項目」として「EQ-5D（肝門部型のみ）」、「治療後評価項目」の最終照射日翌日からプロトコール治療開始後 90 日までの評価項目として「EQ-5D（非肝門部型のみ）」と記載しております理由は、「治療開始後 1 か月」の評価のタイミングが、肝門部型（計 22 回照射、総治療期間 30-32 日）では「治療期間中」、非肝門部型（計 10 回照射、総治療期間 12-14 日）では「治療後」となるためです。陽子線治療群の治療開始前や治療開始後 91 日以降、および外科的切除群の治療開始前や治療開始後については肝門部と非肝門部を分けずに規定しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項(本田技術専門委員)に対する回答2

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月1日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫

帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二

国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩

国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 被験者の適格基準及び選定方法、適格基準(組み入れ基準)の9)において、陽子線治療実施施設においてはカンサーボードで切除可能と判断されることを求める一方で、外科的手術においては手術担当責任医師のみの判断で切除可能の判断を許容しています。両者のバランスならびに客観性を担保する観点からも、いずれの場合でもカンサーボードでの検討を必要とすべきと考えます。

【回答】

本試験の対象患者の標準治療は「手術」であり、カンサーボードでの検討により、手術以外の治療、すなわち薬物療法や手術以外の局所治療、陽子線以外の放射線治療が当該患者にとってより適切な治療であると判断されることは想定しておらず、もっぱら「切除可能」かどうか複数の専門家により判断されることを想定しています。その際、適格規準9)を満たすかどうか判断する上で最も重要な評価は「手術担当責任医」による切除可能性の判断です。切除可能性の判断については対象疾患の特殊性から、外科的切除実施施設および陽子線治療実施施設のどちらにおいても、専門性が高い「手術担当責任医」が在籍することを必須としており、カンサーボードでの判断を必須とすることによりその「手術担当責任医」の目が入ることを期待しており、「手術担当責任医」の条件として以下のように規定しています。

- ① 開腹手術担当責任医(以下のいずれかを満たす)
 - a) 日本肝胆膵外科学会 高度技能指導医
 - b) 日本肝胆膵外科学会 高度技能専門医
 - c) 開腹肝切除の経験を20例以上有する消化器外科専門医
- ② 腹腔鏡下手術担当責任医
 - a) 腹腔鏡下肝切除の経験を10例以上かつ開腹肝切除の経験を20例以

上有する消化器外科専門医

そのため、陽子線治療は行わず手術のみを行う参加施設における切除可能性の判断については、適格規準 9) の規定のうち「手術担当責任医により判断されている」ことを満たしていれば、参加施設において客観性と正確性は担保されると考えます。一方で、先進医療である陽子線治療実施施設においては、その判断の客観性と体制を担保するために、より厳しめにキャンサーボードの規定を上乗せした規定といたしました。

2. 上記照会事項 1 と関連しますが、ここでのキャンサーボードの定義が不明確です。様式第 9 号・その他の施設要件に規定されているように、「肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されるキャンサーボード」とすべきではないでしょうか？

【回答】

上記 1. の照会事項に対する回答で前述のとおり、本試験の適格規準 9) のキャンサーボードの規定は、先進医療である陽子線治療実施施設における切除可能性の判断の客観性と体制を担保するために上乗せした規定です。様式第 9 号に規定される施設要件を満たさなければ本試験に参加することはできませんので、陽子線治療実施施設に課すべき規定は、様式第 9 号の規定を満たすことで担保されると考えます。

3. プロトコール治療_陽子線治療群において照射門数が全く規定されていません。照射門数は皮膚・腹壁線量や肝照射体積とも関連し、ひいては有害反応にも影響する可能性があると思われれます。ある程度の幅は許容するとしても、一定の基準を設ける必要があると考えますが如何でしょうか？ 必要がないのであればその根拠をお示してください。

【回答】

本試験の開始前に、本試験に参加する陽子線治療実施施設では、ダミー症例を用いたダミーランの実施を必須としており、リスク臓器線量を含めてプロトコール規定内の線量分布作成が可能なことを確認しています。また、陽子線治療実施例全例のレビューを実施して、その結果のフィードバック体制も整えているため、照射門数を規定しなくとも陽子線治療の質の担保は確保できる体制となっていると考えています。

4. 放射線治療位置用金属標識（マーカー）を刺入することを原則としておられますが、金属マーカーにも様々なサイズがあり、それによって挿入の際に使用するニードルサイズ（径）も異なります。ニードルサイズの大小はマーカー留置術における有害事象リスクとも関連してくるかと思えます。本試験ではマーカー挿入術を含めて有害事象を評価することになっていることから、位置決め時の視認性や挿入時リスクのバランスから、用いるマーカーサイズに一定の基準を設ける必要があると思えます。

【回答】

本試験では、各参加施設で日常診療で実施しているマーカーの使用とその刺入の方法を許容しています。視認性は各施設の X 線透視機器の条件で異なり、ご指摘のようにマーカーのサイズ（太さ）や材質によっても変わってきます。そのため、マーカーサイズに基準を設けることは、使用するマーカーの種類が異なる場合には難しいと判断しています。

5. プロトコル治療完了の定義 2) B群：陽子線治療群において、推奨総治療期間を超えた場合でも、例えば大幅な休止期間などが入った場合でも総線量を満たせばプロトコル治療完了と扱うことになっております。総治療期間の大幅延長は抗腫瘍効果にも影響すると考えられますが、そのように定義される根拠をお示してください。

【回答】

試験実施計画書の「6.3.1. 放射線治療の休止・再開規準」では、陽子線治療の休止・再開規準として、「プロトコル治療休止後、7日以内に再開規準を満たさずプロトコル治療が再開できない場合にはプロトコル治療中止とする。」と規定しています。この規定があるため、大幅な休止期間は許容されないことになり、ご指摘の抗腫瘍効果への影響は問題ないと判断しています。

6. 本試験では、仮に陽子線治療の非劣性が証明されたとしても、4つの低侵襲性に関する指標を全て満たさなければ Negative と判断するという非常に厳しい設定になっているようです。4つの低侵襲性指標のうち、①として「治療開始後1ヵ月のQOL非悪化割合で試験治療群が標準治療群を統計的に有意に上回ること」が要求されています。陽子線治療群のうち肝門部型に対する治療では、治療終了直後或はまだ治療中であることが想定されます。そのような時期のQOLを手術後1ヵ月も経過した症例のQOLと比較することが果た

して適切・公平と言えるでしょうか？ 適切と言えるのであればその根拠をお示しく下さい。

【回答】

ご指摘のように、本試験では全生存期間で非劣性が証明されることに加えて、4つの低侵襲性に関する規準を満たすことを、陽子線治療を外科的切除に並ぶ標準治療の1つとして位置付けるための意思決定規準として規定しています。これは研究開発振興課との複数回にわたる事前相談の中で、陽子線治療が外科的切除に優る点を明示し、評価項目に含めるようにご指摘を受けて設定することになりました。外科的切除が開腹を伴う観血的治療であるのに対し、陽子線治療は非観血的治療です。そのため、外科的切除後に起きる術後の疼痛や体力低下を回避できることは陽子線治療の大きな利点と考えられますが、これらを客観的かつ定量的に測定する指標で確立されたものはないため、QOL評価およびその他の客観的に測定可能な低侵襲性の指標も意思決定規準として含めることになりました。

本試験で比較する外科的切除と陽子線治療は、治療のモダリティが異なり、治療期間も異なるため、両群で評価の時期が等しくなるように、治療開始時点を中心としてQOL非悪化割合を評価する時期を規定いたしました。ご指摘いただきましたように、治療開始後1か月の時点は、陽子線治療群の特に肝門部型では治療中あるいは治療直後であり、外科的切除群では術後1か月が経過しています。そのため陽子線治療群にとってはより厳しい（不利な）設定にはなりますが、少なくともこの設定で陽子線治療群のQOL非悪化割合が外科的切除群を統計的に有意に上回れば、陽子線治療が低侵襲であると判断できると考えます。研究者側としては、この厳しい設定により結果がネガティブとなる可能性は許容範囲だと考えています。

7. 上記照会事項1および2とも関連しますが、外科的治療の施設要件にも陽子線治療の要件と同様のキャンサーボードの設置があつてしかるべきです。追記してください。

【回答】

上記1.の照会事項に対する回答で前述のとおり、キャンサーボードの規定は、先進医療である陽子線治療実施施設における切除可能性の判断の客観性と体制を担保するためには必須であると考えます。また、本試験に参加予定の外科的切除実施施設は2施設（千葉県がんセンターおよび東京女子医科大学）を除きがん診療連携拠点病院であるため、適切なキャンサー

ボードの設置および実施体制が既に整備されています。なお、千葉県がんセンターおよび東京女子医科大学はがん診療連携拠点病院でしたが、現在は特定機能病院の資格停止でがん診療連携拠点病院から外れています。しかし、この2施設も元はがん診療連携拠点病院であり、がん診療連携拠点病院の規定に合致する、肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されるがん診療連携拠点病院が設置されていることを確認しています。そのため、すべての外科的切除実施施設において適格規準の判断の正確性や客観性および試験実施中の透明性は担保されたと考えています。

以上

先進医療審査の事前照会事項(一色構成員)に対する回答3

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月2日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫

帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二

国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩

国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 「他のがん種と異なり、肝細胞癌と診断された患者が、肝細胞癌以外の原因で死亡する可能性が高いという特徴」の根拠に関する文献ベースでの回答をいただきましたが、この文献の対象疾患は非代償性肝硬変であり、これを背景として発生した肝細胞癌におけるその他の死因の多くが肝不全と消化管出血ですので、既存の肝硬変に起因するものようです。今回の対象となる、「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌」の症例については、必ずしも非代償性肝硬変ではなく、対象症例が肝細胞がん以外での原因で死亡する可能性が高いことを説明しきれいていません。また、本研究の対象者はこれまではほとんどが外科手術をされていたものと思われます。これらの症例の予後については明確ではなくデータがないために外科治療群を組み入れると計画書に記載されていますが、もしそうだとすると本研究における肝細胞癌はこれまでの文献とは患者背景が異なり、比較的条件が良い(肝機能の程度が軽いことや周囲への浸潤などがいいことなど)症例が対象とされることから、5年生存率が55%よりも高くなる可能性があると思われれます。この点について見解を求めます。

【回答】

ご指摘の肝細胞癌以外の死亡原因と割合について、前回のご指摘に対して十分な回答ができず申し訳ありませんでした。「肝細胞癌と診断された患者が、肝細胞癌以外の原因で死亡する可能性が高い」ということについての先の回答は、肝細胞癌の自然史が他のがん種と異なることを示すことを意図しておりました。

本試験で対象とする根治切除可能例の肝細胞癌以外の死亡について回答いたします。国内の単施設の後向き研究ではありますが、319例の手術例に関する報告があります。2.3年間の観察期間に139例の死亡が見られてお

り、そのうち 21 例 (15%) は非癌死でありました。解析対象には本試験の対象と同様に肝機能良好例 (Child-Pugh A) が 296 例 (93%) 含まれており、肝機能良好な根治的切除例においても、相当数非癌死亡が生ずることが示されています。(Kondo K, et al. World J Surg, 2008;32:2223-2229)

また 5 年生存割合に関してですが、本試験の適格規準を満たす外科的切除患者の生存割合について過去に報告がないため、Minagawa らが報告した LCSGJ-TNM 毎の外科的切除の結果 (n=13, 772) のうち、予後因子ごとの生存割合から推定しています。「腫瘍個数 1 個」、「門脈侵襲なし」、「肝静脈侵襲なし」の 5 年生存割合がそれぞれ 58%、57%、55%、「2-5 cm の病変」、「5-10 cm の病変」の 5 年生存割合がそれぞれ 54%、43%、「2-5 cm の病変」が「5-10 cm の病変」よりも多数登録されると予想できることなどから、本試験の適格規準を満たす外科的切除患者の 5 年生存割合を 55% と推定しました。この設定について JCOG 肝胆膵グループの肝臓外科医より臨床的に妥当であるとの合意が得られております。また、JCOG 肝胆膵グループと JCOG 放射線治療グループで実施した予備調査では肝切除例の 83% が Child-Pugh 分類 5 点を示し、外科的切除を受ける患者の多くは Child-Pugh 分類 5 点であることが分かっています。本試験では対象を Child-Pugh 分類 5 点に限定しているため、現推定値をさらに高くする必要はないと考えています。(Minagawa M, et al. Ann Surg. 2007;245:909-22.)

この試験の結果、ご指摘のように 5 年生存割合が 55% よりも高くなる可能性もあります。私たちもその点を懸念し、ヒストリカルコントロール (5 年生存割合=55%) との比較ではなく、同時対照の肝切除例の全生存期間を陽子線治療と比較することにいたしました。もし推定よりも 5 年生存割合が高くなる場合には、イベント不足となり検出力が低下しますので、その際には必要に応じてサンプルサイズの変更を検討することになります。

2. 上記 1. に関連して、本研究の組み入れ期間が長いことを踏まえ、仮に陽子線治療の成績が外科手術成績よりも劣る（あるいは勝る）ことが一定期間後に明瞭となる可能性を考慮し、予め中間解析を行うことを計画しておく必要はないでしょうか。計画書には有害事象による中止の可能性は記載されていますが、2 群間に差が出た場合の対応について記載がありません。

【回答】

本試験は非ランダム化同時対照試験であるため、単純な群間比較により有効中止および無効中止を判断することは困難です。本試験では傾向スコアで患者背景因子を調整して主要評価項目である全生存期間の比較を行います。この傾向スコアを用いて調整した群間比較には、治療前の背景因子

の情報が必須となりますが、中間解析時点でそれらの情報が記入された CRF がすべて収集され、データクリーニングが完了することは困難です。これらを考慮し、中間解析は実施しないことといたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(掛江構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月8日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 陽子線治療の際の金属標識(金属マーカー)刺入のための手技についての説明がほとんどないため、陽子線照射以外に、マーカー刺入が必須であり、そのために入院(1日?)が必要であることが十分に伝わるのかが不安である。
- 陽子線治療を選んだ場合の全体スケジュール(照射スケジュールだけでなく金属標識(金属マーカー)刺入を含めたもの)を明示頂ければと存じます。

【回答】

ご指摘有難うございます。同意説明文書に陽子線治療の流れや回数は記載をしていましたが、金属マーカー刺入については入院の必要性を含めて記載が不十分でありました。そこで、同意説明文書の以下の箇所の金属マーカー刺入に関して下記のように記載を修正いたしました。

- 1) 同意説明文書「4. この臨床試験の治療法について」の「B 群：陽子線治療」の項の金属マーカー刺入に関する記載では、下線部分の記載を追記、修正いたしました。

「また、肝臓は呼吸に伴って移動するため、肝臓の動きに合わせて、より確実にがんに陽子線を照射するための目印として、治療前に 1~3 日間の入院の上で肝臓の腫瘍の近くに金属標識(金属マーカー)を埋め込みます。金属マーカーの刺入は、超音波検査装置を使って、腫瘍や血管を観察しながら、約 2 mm の針を使って行います。刺入後は数時間安静を保つ必要があるため 1~3 日間の入院で行います。」

- 2) 同意説明文書「5. 合併症について」の「B 群：陽子線治療による合併症」の項の「金属標識(金属マーカー)刺入時の血腫」に関する記載

では「マーカーを挿入する」の記載を上記「4. この臨床試験の治療法について」で用いた表現とそろえて「マーカーを埋め込む」に修正いたしました。

「陽子線の治療開始前に、陽子線を当てる目印としてがんの周囲に 1～3 個の「金属マーカー」をあらかじめ針を刺して埋め込みます。マーカーを埋め込む際に、出血したり、血腫（血の塊）ができることがまれにありますが、いずれも軽度です。「金属マーカー」は肝臓内に埋め込まれたままとなりますが、このマーカーが原因で健康被害が生じたという報告はありません。」

3) 同意説明文書「表 2：B 群 陽子線治療 検査内容」の治療開始前の項目に「金属マーカー刺入」を追加いたしました。

2. 長期追跡期間についてプロトコルでは、～1 年まで 3 ヶ月毎、2～5 年は 4 ヶ月毎、6 年目以降 1 年毎との記載があり、説明文書でも 15/29 頁の表 1 および 16/29 頁の表 2 にて記載はあるが、12/29 頁のスケジュールの説明では、「A 群は退院後、B 群は治療終了後も 5 年間は定期的に外来を受診し…受けて頂きます。」と記載され、さらに下段で「この臨床試験は、最後の患者さんが登録された後、5 年間、追跡調査を行います。このため、治療が終了した後も 5 年目以降も、年に 1 回の定期的な診察を行ってまいります。」との説明となっている。おそらく、最終エントリー患者さま（すなわち理論上は 290 人目の患者）の登録終了時から 5 年目までを本試験全体の追跡期間とし、それ以前に登録され治療を受けられた患者さまについては 6 年目以降も本試験全体の追跡期間が終了するまで年に 1 回の診察をお願いしているということを説明されようとしていると推察しますが、この説明では伝わらないと考えます。また、プロトコルの「6 年～」と説明文書の「5 年目以降」は同義であるのか確認をお願いしたい。（「6 年目以降」が正しいのではないかと考えますが。）

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご指摘を受け、同意説明文書「6. 臨床試験の流れ・スケジュール」の「2) 検査の内容と期間」の当該箇所の記載を以下の下線部分のように修正いたしました。

「この臨床試験は、最後の患者さんが登録された後、5 年間、追跡調査を行います。このため、あなたの治療が終了した後 6 年目以降も、この臨床試

験に最後の患者さんが登録された後 5 年が経過するまで、年に 1 回の定期的な診察を行ってまいります。」

3. 18/29 頁で、「参加の同意がいただけましたら、この治療を開始したいと考えていますが」と説明されていますが、プロトコルでは参加の同意をした後、登録され、その後に治療方法の選択がなされて、治療が開始されるという流れになっていると思います。適格基準を満たしている患者であっても登録された時点で希望する治療群の登録数が達成されている場合は参加を断られる可能性があるかと思いますが、そのような状況が生じることが想定される場合は、患者の意思のみで決められるという説明では実態と齟齬が生じてしまうと危惧しますがいかがでしょうか。

【回答】

本試験では、患者自身に外科的切除か陽子線治療のどちらを受けるかを予め選択して決めていただき、その後に参加の同意をいただいて登録を行い、治療が開始される流れとなります。また、本試験では登録について以下のように規定し、登録期間中は両群から登録を行い、両群で同時に登録を終了します。途中からどちらかの群のみ登録する期間はないため、登録後に参加が断られることは、患者さんの気持ちが変わって試験参加の同意を撤回される場合を除いてありませんので、説明内容との齟齬は生じないと考えます。

様式第 3 号「7-2. 予定の試験期間及び症例数」（試験実施計画書「12. 2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」）抜粋

「必要解析対象数が等しい場合、両群の割り付け比が 1:1 から離れるほど検出力が低下することから、陽子線治療群に 83 例以上の登録があり、かつ両群合計 290 例が登録された場合に登録終了とする。陽子線治療群の登録が 83 例に満たない場合は、両群で合計 290 例が登録されていても、陽子線治療群の登録が 83 例になるまで登録を継続する。」

4. 上記質問に関連して、実際の全体の流れとして、適格基準を満たす可能性がある患者がいた場合に、まず患者に説明をして同意を得て、それから登録し、その後に患者によって治療選択をしてもらって、割り付けるという流れとなるのか？非ランダム化同時対照検証試験のプロトコルを拝見し慣れていないので、確認させて頂けますと幸いです。

【回答】

上記 3. の回答と重複しますが、本試験では、患者自身に外科的切除か陽子線治療のどちらを受けるかを予め選択して決めていただき、その後に参加の同意をいただいて登録を行います。登録時に、患者がどちらの治療を選択したか担当医が入力すると、患者が選択した治療群に割り付けられ、治療が開始されます。

5. 補償の内容については「別紙参照」となっており、別紙を確認できないため、適否の判断が難しい。金額等の詳細情報が未確定であったとしても、それ以外の説明について審査のためにお示し頂ければ幸いです。

【回答】

本回答書に「別紙：臨床試験に伴う健康被害に対する補償の概要について」を添付いたします。

6. 誤植等についてのコメント

○5/29 頁 上から 6 行目「ご自身が選んだ治療を行う形でこの試験にご参加ください」

→「ご自身が選んだ治療を受ける形でこの試験にご参加ください」

○26/29 頁 下から 4 行目「下記の」が示す情報は次頁以降にあるので、「説明文書の末尾に記載しております」くらいが適切ではないか。

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご指摘にしたがって修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(本田技術専門委員)に対する回答5

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月9日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の1について、適格規準9)を満たすかどうか(切除可能か否か)の判断をする上で「手術担当責任医」による切除の可能性への判断が最も重要であることへは賛成します。ただし、その判断を適格かつ客観性を持って行うためには、複数の放射線診断医や麻酔科医など関連診療科医師が参加するカンファレンス(カンサーボード)が必須と思われま

す。手術適応を外科医が決めるので十分なら、近年、重要性が叫ばれているカンサーボードなど無意味となります。

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご指摘にしたいが、適格規準9)で外科的切除実施施設でもカンサーボードで切除可能性が判断されるように、以下の下線部分の記載を変更いたしました。

「9) 腫瘍を露出・遺残させることなく、左葉切除(左尾状葉切除、左尾状葉非切除いずれも含む)、前・後・外側区域切除、拡大亜区域切除、亜区域切除、部分切除のいずれかで切除可能と登録施設の手術担当責任医およびカンサーボード*により判断されている。

※カンサーボードは肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されていること。」

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の7について、申請者の回答のとおりであれば、外科的治療の施設要件に加えても不都合はないはず

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。外科的治療の施設要件にも、陽子線治療の要件と同様のキャンサーボードの設置を追記いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(掛江構成員)に対する回答6

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月10日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答4」の2について、ご対応いただきましたがまだ分かり難いと思われます。本試験の全体の試験期間が明記されていない点(被験者にとっては自分の参加期間の情報を主に理解しますので)が原因の様です。

下記のように試験全体の期間(いつ終わるのか)を明記頂いた上で、それに関連して個々の被験者の終了時期が変わってくることをご説明いただきたく存じます。具体的には以下のような文案をご提案します。

「この臨床試験は、最後の患者さんが登録された後、5年間の追跡調査を完了した時点で終了します。このため、あなたの治療が終了した後6年目以降も、この臨床試験全体が終了するまで、年に1回の定期的な診察を行ってまいります。」

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご提案を反映して修正いたしました。

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答4」の3, 4について、ご回答につきましては、了解しました。

ただし、ご説明の通りだとすると、「医療技術の概要図」の流れ(適格基準を確認し、試験への登録としてから患者による治療選択となっている)は誤りとなるかと存じます。

また、被験者候補者の方々に、上記の流れが伝わらないと考えますので、説明文書は「この臨床試験への参加に同意されますと、担当医が臨床試験への登録を行い、治療が始まります。」

→「この説明を聞かれ、この臨床試験の中で外科治療もしくは陽子線治療を受けること(臨床試験への参加)に同意されますと、担当医が臨床試験への登録を行い、治療が始まります。」

といった実際の流れに即した内容に修正をお願いできますでしょうか。なお、あくまでも上記は文案ですので、ご参考までお知らせ申し上げます。

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。ご指摘とご提案を反映して「医療技術の概要図」および説明文書を修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(福田先進医療会議構成員)に対する回答7

先進医療技術名：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療

2017年3月10日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫
帝京大学医学部 外科学講座 佐野 圭二
国立成育医療研究センター 放射線治療科 藤 浩
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 高橋 進一郎

保険適用された場合に高額な費用がかかると想定される技術に関して、費用対効果の検討を行うことは今後必要になると考えます。そのため、今回の先進医療Bでの取り組みにおいてQOL、医療費、費用対効果といった項目をプロトコールに含めて評価することは重要であると思います。データ収集方法等は概ね適切であると考えますが、以下の点をご確認いただき、今後、詳細な解析計画を検討していただければと思います。プロトコールでも参照されている「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン」(以下、分析ガイドライン)を参考にご検討いただければ幸いです。

1. 費用対効果の分析の立場は、分析ガイドラインで基本としている「公的医療の立場」と考えてよろしいでしょうか。

【回答】

本試験の比較対照の外科的切除は公的医療保険制度の対象であり、試験治療の陽子線治療は先進医療技術に含まれるため公的医療保険制度に含まれていませんが、それに準ずる医療技術と判断しています。そのため、本研究の費用対効果の分析の立場は、「公的医療の立場」と考えています。

2. 医療費の分析の方法に関して、プロトコール 2.4.2-⑥に「登録後1年間に実際にかかった医療費の総額の情報を収集する方法」と「登録から治療開始5年までの医療資源消費量と単価を別々に集計して医療費を算出する方法」が対比的に書かれていますが、医療費を集計する期間と収集方法は基本的には別の問題です。データの収集方法としては、実際の医療費をレセプトから収集する方法と、診療経過をモデル化して診療報酬点数表や薬価基準を用いて算出する方法と大きく2つのアプローチがありますが、いずれの場合でも単価と消費量は別々に集計・報告することが望ましいです。また、同じ

項目の中に「有効性・安全性のいずれについてもプロトコール治療終了後は両群に差がない、すなわち、費用についても差が無いことを前提として」とありますが、本試験自体がそれを検証するためのものではないでしょうか。この記述の少し前に記載されている通り、本試験での primary endpoint である全生存期間における非劣性が証明されなければ、費用対効果を行う意義がないという点には同意しますが、逆に陽子線治療により全生存期間の延長が見られる、あるいは QOL の改善により追加的な QALY が得られるという結果であれば、増分費用の状況により増分費用効果比の値が変わることになります。そのため、基本的には QALY を算出する全期間、すなわち死亡までの費用推計を行うべきであると考えます。そのためには1年以降の費用も差がないことを前提とするのではなく、差がないことを確認する必要があると考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘のとおり、費用の算出では単価と消費量を別々に集計、報告することが望ましいと考えます。また、分析期間についても、評価対象技術の費用や効果に及ぼす影響を評価するのに十分長い分析期間を用いることが推奨されると考えます。そのため、本試験では「登録から治療開始後5年までの医療資源消費量と単価を別々に集計して医療費を算出する方法」を採用することとしています。医療資源消費量としては、プロトコール治療である外科的切除や陽子線治療に加えて、CRF で収集する有害事象の Grade 別の頻度や後治療の頻度を用いる予定です。しかし、試験実施計画書に記載しておりますように、この方法では、再発/増悪後の治療である後治療のあとの終末期の緩和治療などの詳細を、数百例規模の研究者主導の多施設共同臨床試験において収集することは、リソースの観点で難しいという限界があります。また、単価についても、ガイドラインに従って最新の診療報酬点数表や薬価基準等を用いて解析時点で決めることとしておりますが、実際のところ個々の患者で行われた実際の治療や臨床経過を厳密に評価することは困難であるため、例えば有害事象であれば各有害事象の Grade 毎に、一般に想定される臨床経過や必要な処置を「仮定」して決定する必要があります。確率的感度分析を実施したとしても、前述の「仮定」した医療費によって得られる結果に大きなばらつきが生じることが、単価と消費量を別々に集計、報告する方法の限界であると考えました。

そのため、次善の策として各医療機関の医療費の情報を収集することを考えました。しかし、各医療機関の医療費の情報を収集することも、リソースおよび参加施設の協力が現実的に得られるかどうかの観点で、2施設で

1年間の医療費を収集することが限界と考えました。1年以降の費用に差がないことを確認する必要があるとのご指摘はごもっともですが、過去のデータを考慮しても、全生存期間で陽子線治療が外科的切除を上回ることは想定しておりません。また、QOLの改善についても、厳密なQOL評価が行われた報告はありませんが、日常診療の経験から、1年を超える晩期において両群に大きな違いが生じることは想定しておりません。

3. 同じプロトコール 2.4.2-⑥の項目で、実際の医療費データは登録施設のうち2カ所(国立がん研究センター東病院および静岡県立静岡がんセンター)のみで収集することとなっておりますので、ここで収集する医療費の代表性について検討してください。特に入院中の医療費についてはDPC分類に基づく包括評価支払方式の点数を用いるかもしれませんが、その際には医療機関係数の扱いなどにご留意ください。(分析ガイドラインでは、DPC等の包括医療費ではなく出来高での推計を基本としています。)

【回答】

医療費データの収集を行う2施設は陽子線治療と外科的切除の両群の患者が登録される施設です。この2施設では、初回治療後の再発/増悪後の後治療はいずれの施設でも陽子線治療例および外科的切除例が含まれるため、初回治療の方法によらず再発/増悪以降の医療費データが収集できます。この2施設以外は、初回治療が陽子線治療のみまたは外科的切除のみとなり、その後治療に関わる医療費データを含めて、施設により偏りが生じる可能性もあります。そのため、医療費データの収集を行う2施設は陽子線治療と外科的切除の両群の患者が登録される施設としました。

なお、本試験では、陽子線治療の費用を160万円とすることになりましたので、陽子線治療自体の代表性は担保されていると考えます。また、外科的切除自体の医療費については、国立がん研究センター東病院、静岡県立静岡がんセンター以外の施設も含めて数施設で調査したところ、どの施設もほぼ同等であり代表性は担保されることが考えました。ただし、後治療や有害事象を含めた医療費の代表性については検討できておりませんので、検討させていただきます。

4. 同じプロトコール 2.4.2-⑥の項目の最後に「『登録後1年間の医療費』を用いた解析を費用対効果評価における主たる解析として位置づける」とありますが、これは費用対効果の分析期間として1年を基本分析とするということでしょうか。分析ガイドラインでは、「評価対象技術の費用や効果に及ぼす影響を評価するのに十分長い分析期間を用いる」ことを推奨しており、本

試験の primary endpoint が全生存期間であることを考慮すると、やはり1年ではなく生涯を分析期間とするのが適切ではないかと考えますが、いかがでしょうか。

ご指摘の通り長期にわたる分析では不確実性が大きいことは想定されますが、分析ガイドラインでは「分析期間が長期にわたり不確実性が大きい状況では、臨床研究のデータが存在する期間を分析期間とするなど、より短期の分析もあわせて行う」とされておりますので、生涯の分析を基本としつつ、1年間あるいは5年間の分析もあわせて提示するという方法が適切ではないかと考えます。また、やはり分析ガイドラインにおいて「費用と効果は原則として同じ分析期間を用いる」としてありますので、費用の分析期間を1年間（あるいは5年間）とするのであれば、効果もその期間で算出する必要があります。従って分析期間を仮に1年とするのであれば、QALY の算出も1年間での算出とすることが必要です。さらに2年以上の分析期間を想定されるのであれば、費用と効果の割引も原則として必要になります。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘のとおり、費用対効果評価の主たる解析では、上記 2. の回答で申し上げたとおり、次善の策として1年間の医療費を収集することにしましたので、1年を基本分析とすることになります。ご指摘いただきました生涯の分析および割引については、非劣性が証明された後に実施する費用対効果評価の解析時点で別途作成する統計解析計画書に含めたいと思います。

5. プロトコール 2.4.2-①の項目で EQ-5D を用いて算出される QOL 値により QOL 非悪化割合の差を検証することとなっておりますが、ご指摘の通り MID に関するコンセンサスがありません。EQ-5D は疾患によらない汎用的尺度であるため、もし調査票の追加が可能であれば、より疾患の状況を反映した疾病特異的尺度による検証も検討されてはいかがでしょうか。

【回答】

頭頸部癌や前立腺癌などいくつかの疾患では、日本で validation された疾患特異的尺度があり、QOL 評価に使用されています。しかし、肝細胞癌では使用の妥当性が検証された疾病特異的尺度が現状ではないため、EQ-5D を用いて算出される QOL 値で検証することとしています。また、特に保険診療として認められている、標準治療である外科的切除を実施している数十施設の参加施設においては、本試験で規定している EQ-5D の調査のみでも

日常診療に加えてかなりの負担となります。そのため、その他の調査票の追加は現実的に難しいと考えます。

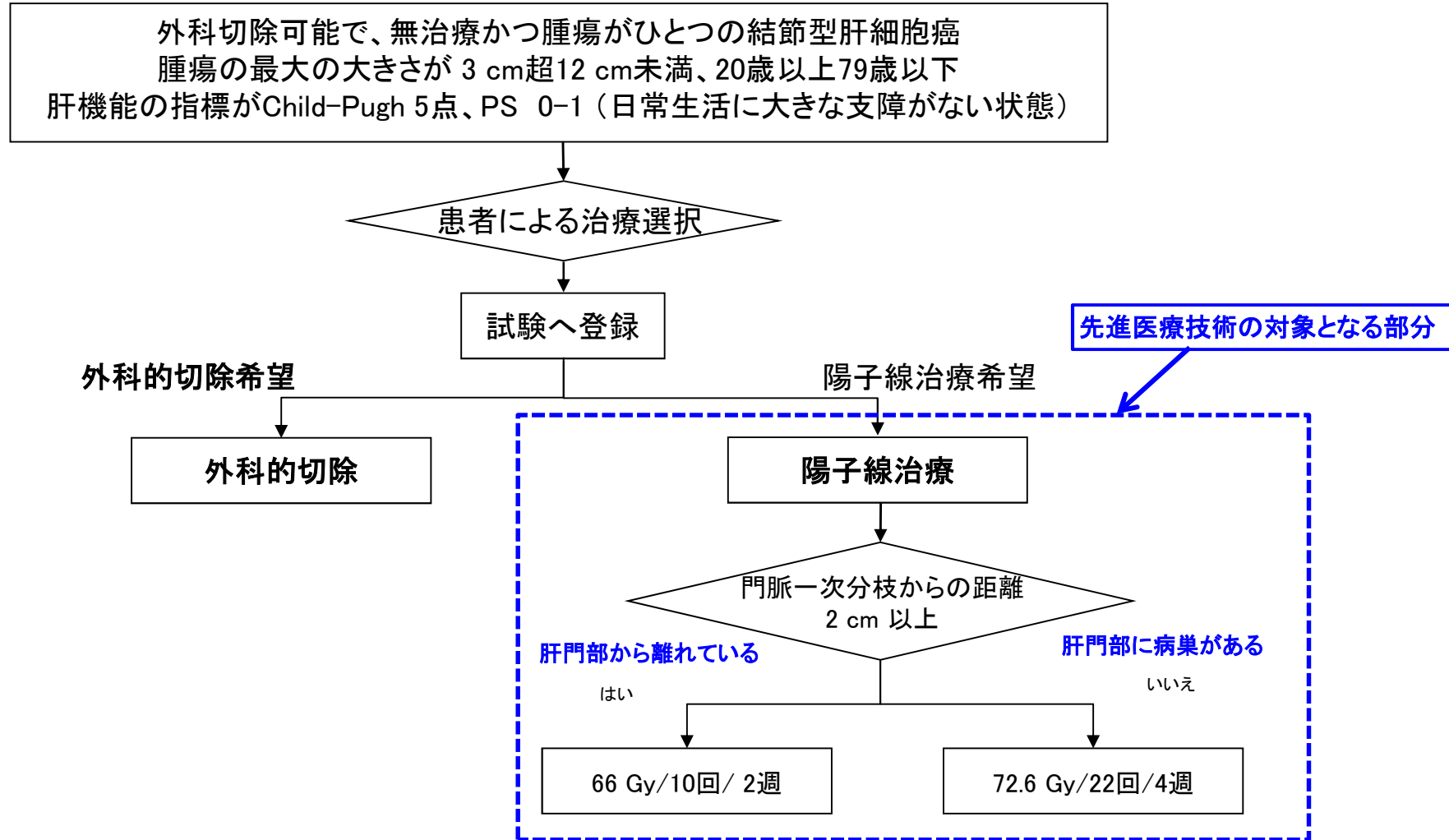
6. 費用対効果の評価にあたっては、その領域の専門家の参加あるいはアドバイスを受けることをお勧めします。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ぜひ費用対効果評価の専門家の先生にアドバイスを受けたいと思います。

以上

医療技術の概要図



保険収載申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：粒子線治療装置（陽子線治療システム/陽子線治療装置）

適応疾患：切除可能で初発・単発・結節型肝細胞癌

臨床研究

- ・ 試験名：単発肝細胞癌に対する第II相試験
- ・ 試験デザイン：単群第II試験
- ・ 期間：1999～2003
- ・ 被験者数：30例
- ・ 結果の概要：2年局所制御：96%、2年生存率：66%。Grade 2以上の消化管および肺有害事象は認められなかった。

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Bにおける

- ・ 選択規準：切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌、腫瘍最大径が3cm超12cm未満、20歳以上79歳以下、Child-Pugh 5点、PS0-1
- ・ 除外規準：1)腫瘍が消化管から2cm未満に近接、2)活動性の重複がん、など
- ・ 予想される有害事象：胆管狭窄、消化管出血、放射線性皮膚炎、肺臓炎、肝機能低下など。

先進医療

- ・ 試験名：切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の非ランダム化同時対照試験
- ・ 試験デザイン：非ランダム化同時対照検証試験
- ・ 期間：2017～2030年
- ・ 被験者数：290名
(陽子線治療群は83名以上)
- ・ 主要評価項目：全生存期間
- ・ 副次評価項目：QOL非悪化割合、無増悪生存期間、増悪形式、安全性、医療費、質調整生存年、増分費用効果比ほか

日本放射線腫瘍学会など、学会からの要望

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療の追加を検討

医療技術として保険収載検討

【別添1】「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療」
の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・筑波大学附属病院
- ・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
- ・札幌厚生病院
- ・手稲溪仁会病院
- ・栃木県立がんセンター
- ・自治医科大学
- ・埼玉県立がんセンター
- ・千葉県がんセンター
- ・国立がん研究センター中央病院
- ・杏林大学医学部東京女子医科大学
- ・帝京大学医学部
- ・東海大学医学部
- ・神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター
- ・横浜市立大学附属市民総合医療センター
- ・富山大学附属病院
- ・金沢大学医学部
- ・大阪府立病院機構大阪府立成人病センター
- ・国立病院機構大阪医療センター
- ・関西医科大学附属枚方病院
- ・神戸大学医学部
- ・国立病院機構九州がんセンター

【別添2】「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌

効能・効果：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌患者に対して全生存期間が標準治療である外科的切除に劣らない

1) 従来の標準治療と当該技術の有効性

本試験の対象である3 cm超の単発肝細胞癌に対する標準治療は外科的切除であり、過去の報告から5年生存割合は約55%と推定され、予後良好な対象とは言えない^{1,2)}。肝細胞癌は肝炎や肝硬変を背景とするため、治療後に新規病変が発生する頻度が高く、術後2年で51.6%、5年で79.0%の患者に異時性多発を含む再発が生じるといわれている³⁾。また他のがん種と異なり、肝細胞癌と診断された患者が、肝細胞癌以外の原因で死亡する可能性が高いという特徴もある。そのため、初回治療として行う局所治療の成否が生存期間に与える影響が、他のがん種ほどは高くなく、侵襲の小さい治療が望まれている。

陽子線治療は先進医療Aで実施され、保険適応がなく費用は自己負担となるが、低侵襲治療を希望する患者は一定数存在し、需要はある。陽子線治療の過去の報告について、対象を本試験と同じく単発で肝機能良好な集団に限定すると、5年生存割合は53.5%と外科的切除に匹敵する⁴⁾。従って、陽子線治療は有効性について全生存期間で外科的切除に劣らず、安全性については開腹を伴わないため外科的切除よりも低侵襲な治療であることが期待される。

陽子線治療以外の低侵襲治療の治療選択肢として定位放射線治療があり、本邦では5 cm以下の肝細胞癌に保険が適用されている。しかし、本試験の対象に対する有用性の評価は少なく、ガイドライン上も標準治療に位置付けられてはいない。また、体積の大きい腫瘍では陽子線治療に比べて定位放射線治療の方が正常な肝臓に照射される高い線量の容積も大きくなるため、本試験で対象とする3 cm超の病変では陽子線治療がより有望な治療選択肢であると考えられる。

2) 申請医療機関等における実績

本試験に放射線治療グループから参加する4施設において本試験と同じ対象に試験治療と同じ線量分割を用いて治療した肝細胞癌は、国立がん研究センター東病院、筑波大学、静岡県立静岡がんセンターの3施設では2010年4月から2015年3月の5年間にそれぞれ12例、40例、15例、名古屋市立西部医療センターでは2013年8月から2015年8月の2年間に30例である。

3) 文献等において示された有効性

肝細胞癌に対する陽子線治療は、1985年に筑波大学で初めて行われた。同施

設で 1998 年までに切除困難例に対して行った陽子線治療の結果について、Chiba らが報告している⁴⁾。この報告では主に 79.2 Gy (RBE) /16 回の線量分割の治療が行われ、86.9%と高い局所制御割合が示されたが、全体の 5 年生存割合は、23.5%と第 19 回全国原発性肝癌追跡調査の外科的切除や肝動脈塞栓療法に劣っていた。これは解析対象に Child-Pugh 分類 B が 38%、多発病変が 52%含まれており、外科的切除や肝動脈塞栓療法が行われた患者集団とは異なる集団であったためと思われる。Chiba らの解析対象のうち、単発の肝機能良好例に限定すると、5 年生存割合は 53.5%であり外科的切除に匹敵する。この解析では 162 例中 30 例 (19%) に急性毒性が見られ、そのうち 9 例 (30%) は血液毒性であった。血中ビリルビン増加やトランスアミナーゼ増加もそれぞれ、3 例 (2%)、18 例 (10%) に見られているが、2 週間で改善する一過性のものであった。晩期有害反応は 5 例 (胆汁漏 2 例、胆管狭窄 1 例、消化管出血 2 例) 2.7%とわずかであった。

この解析結果をもとに、Kawashima らが切除不能肝細胞癌に対して国立がんセンター東病院単施設での第 II 相試験を行った。この試験では 76 Gy (RBE) /20 回の治療が行われた。この報告では、2 年で 96%と高い局所制御割合であった⁵⁾。この試験の対象は 30 例全例において ICG15 分停滞率が 15%以上の切除不能例であり、Child-Pugh 分類 B が 3 割を占めていたが、全例が治療完遂でき、5 年生存割合は 49%であった。また急性期有害事象として、10 例 (33%) に Grade 3 の白血球減少、血小板減少といった血液毒性が見られたが、そのうち 8 例は、治療前から持続する門脈血流障害による Grade 3 の血液毒性であった。Grade 3 のトランスアミナーゼ増加は 5 例 (17%) にみられていたが、肝不全に移行することはなく 1-2 週間で改善した。Grade 4 以上の重篤な急性有害事象はなかった。これらの結果から、急性期有害事象は治療前の病態の影響を強く受けており、治療そのものに由来する急性期有害反応は軽微であることが示唆された。陽子線治療後の晩期有害事象も少なく、Grade3 以上の晩期有害事象は 1 例 (3.3%) に皮膚炎 (Grade 3) が見られたのみであった。

Fukumitsu らは胆管狭窄などの晩期有害事象を生じやすい肝門部型を除いた肝細胞癌 51 例に対して 66 Gy (RBE) /10 回 (1 回線量 6.6 Gy) の治療を行い⁶⁾、観察期間中央値 34 か月で、3 年局所制御割合が 94.5%、3 年生存割合が 49.2%であったと報告した。急性期の非血液毒性は見られず、晩期有害事象として肺臓炎が 1 例に見られたがステロイド投与で治癒した。Grade 4 以上の有害事象は見られなかった。この報告により、肝門部型を除いた肝細胞癌においては 66 Gy (RBE) /10 回の陽子線治療でも、急性期毒性と晩期毒性は少ないことが示唆された。

Mizumoto らは 72.6 Gy (RBE) /22 回 (1 回線量 3.3 Gy) の治療を 53 例の肝

門部腫瘍に行った。この治療の3年局所制御割合は86.0%、3年生存割合が45.1%と、非肝門部腫瘍に対する66 Gy (RBE) /10回の治療と差はなかった⁷⁾。この研究対象のうち12例には治療前からGrade 3相当の血球減少や肝機能障害があったが、治療後も増悪はしなかった。この研究ではGrade 3以上の晩期毒性は見られておらず、肝門部の病変についても分割回数を増やすことで、胆管狭窄のような晩期有害事象が回避できることを示唆している。

このように陽子線治療の線量分割を病変の部位により変えることで、急性期毒性、晩期毒性を増やすことなく、高い治療効果が得られることは、もうひとつのMizumotoらの報告も示唆している。彼らの研究では、非肝門部型腫瘍104例に対する66 Gy (RBE) /10回の治療、肝門部型腫瘍95例に対する72.6 Gy (RBE) /22回の治療、腸管近接腫瘍60例に対する77 Gy (RBE) /35回(1回線量2.2 Gy)の治療、病変を2つ有する7例では2種類の治療を行った⁸⁾。腸管近接型の60例を除く199例で、本試験の試験治療と類似した陽子線治療が行われている。この報告での3年生存割合は61%と良好であった。肝門部型、非肝門部型ともに3年局所制御割合は約90%で両群に有意な違いはない。全体の急性毒性は放射線性皮膚炎Grade 2が12例(4.5%)生じているが、Grade 3は2例(0.8%)にしか生じていない。晩期毒性はGrade 3の放射線性皮膚炎は1例(0.4%)、出血穿孔などの消化管のGrade 3の毒性は3例(1.1%)にしか生じていない。

- 1) Ramacciato G, Mercantini P, Cautero N, et al. Prognostic evaluation of the new American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer staging system for hepatocellular carcinoma: analysis of 112 cirrhotic patients resected for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncology*. 2005; 12:289-97.
新しいAJCC/UICC肝細胞癌病期分類(第6版)による予後評価の意義:肝細胞癌の切除を行った肝硬変合併112例の解析
- 2) Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg*. 2007;245(6):909-22.
肝細胞癌の病期分類:邦人13,772人のコホートにおける日本肝癌研究会TNM分類、AJCC/UICC TNM分類の評価
- 3) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003 ;38 (2) :200-7.
肝切除後の肝細胞がん早期再発と晩期再発要因
- 4) Chiba T, Tokue K, Matsuzaki Y, et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Review of 162 Patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11(10): 3799-3805.
肝細胞癌に対する陽子線治療:162例の遡及的解析
- 5) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei

K, Ogino T. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005 20;23(9):1839-46

肝細胞癌に対する陽子線治療の第II相試験

- 6) Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, et al. A Prospective Study of Hypofractionated Proton Beam Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(3): 831-836.

肝細胞癌に対する寡分割陽子線治療に関する前向き試験

- 7) Mizumoto M, Tokue K, Sugahara S, et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma adjacent to the Porta Hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 462-467.

肝門部に近接した肝細胞癌に対する陽子線治療

- 8) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Three Treatment Protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): 1039-1045.

肝細胞癌に対する陽子線治療：3種類の線量分割レジメンの比較

【別添 3】「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療」
の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準（組み入れ規準）

- 1) 登録前 28 日以内に行った以下の①または②の検査で早期濃染、後期相の洗い出しが見られ、単発結節型*肝細胞癌と診断される。あるいは①または②の画像で単発結節型*病変であり、生検で肝細胞癌と診断される。造影剤アレルギーや気管支喘息を有し、造影剤を使用できない場合は不適格とする。

※肉眼分類（原発性肝癌取扱い規約 第 6 版）で単純結節型と単純結節周囲増殖型

- ① 肝 dynamic CT
- ② 肝 dynamic MRI (EOB MRI)

- 2) 登録前 28 日以内に行った以下の①、②の検査で cNOMO (UICC-TNM 第 7 版) と診断されている。

- ① 上腹部 dynamic CT もしくは dynamic MRI
- ② 胸部単純 X 線もしくは胸部 CT (CT は単純、造影を問わない)

- 3) 初発肝細胞癌である。
- 4) 腫瘍の最大径が 3 cm 超 12 cm 未満である。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。CT と MRI の両方を行い腫瘍径が異なった場合、より大きい腫瘍径を採用する。
- 5) 腫瘍の辺縁が消化管と少なくとも 2 cm 以上離れている。
- 6) 門脈本幹、対側の門脈枝、門脈一次分枝のいずれにも侵襲・腫瘍栓がない。
- 7) 下大静脈、肝静脈一次分枝、下右肝静脈、短肝静脈のいずれにも侵襲・腫瘍栓がない。
- 8) 総胆管、胆管一次分枝のいずれにも侵襲・腫瘍栓がない。
- 9) 腫瘍を露出・遺残させることなく、左葉切除（左尾状葉切除、左尾状葉非切除いずれも含む）、前・後・外側区域切除、拡大亜区域切除、亜区域切除、部分切除のいずれかで切除可能と登録施設の手術担当責任医およびキャンサーボード*により判断されている。

※キャンサーボードは肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されていること。

- 10) 肝細胞癌に対して前治療を受けていない。
- 11) 腹水および肝性脳症がない。
- 12) 登録日の年齢が 20 歳以上、79 歳以下である。
- 13) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である (PS は必ずカルテに記載すること)。

14) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。

① 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$

② 血小板数 $\geq 5 \times 10^4 / \text{mm}^3$

③ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （登録用の採血前 14 日以内に輸血を行っていない）

④ 総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$

⑤ 血清アルブミン値 $> 3.5 \text{ g/dL}$

⑥ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

⑦ プロトロンビン時間（活性値） $> 70\%$

15) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

【別添4】「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性評価項目

主要評価項目 (Primary endpoint) : 全生存期間

副次評価項目 (Secondary endpoints) : 無増悪生存期間、増悪形式、有害事象発生割合、Grade 3以上の急性期（治療開始後90日以内）非血液毒性発生割合、Grade 3以上の晩期（治療開始後91日以降）有害反応（胆管狭窄、上部消化管出血、下部消化管出血、放射線性皮膚炎、肺臓炎）発生割合、重篤な有害事象（有害反応）発生割合、治療1年、3年、5年後のChild-Pugh分類、医療費、QOL非悪化割合、質調整生存年、増分費用効果比

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群であるA群（外科的切除）に対し、試験治療群であるB群（陽子線治療）が、主要評価項目である全生存期間において許容範囲を超えて下回ることが否定できること（非劣性）を検証することである。

試験治療群が標準治療群に対し非劣性であることが証明でき、さらに試験治療の低侵襲性の指標である以下の①～④の意思決定規準をすべて満たし、標準治療群より低侵襲であることが示されれば、試験治療である陽子線治療は外科的切除とともに標準治療の一つと位置付ける。

- ① 治療開始後1か月のQOL非悪化割合で、試験治療群が標準治療群を統計的に有意に上回る。
- ② Grade 3以上の急性期非血液毒性発生割合の点推定値で、試験治療群が標準治療群よりも低い。
- ③ 治療1年後のChild-Pugh分類の中央値の点推定値で、試験治療群の点推定値が標準治療群の点推定値以下である。
- ④ 試験治療群のGrade 3以上の晩期有害反応（胆管狭窄、上部消化管出血、下部消化管出血、放射線性皮膚炎、肺臓炎）発生割合の点推定値が4%以下である。

非劣性が証明できなかった場合、または非劣性が証明されても試験治療の低侵襲性①～④が示されなかった場合は、標準治療である外科的切除が引き続き有用な治療法であると結論する。

安全性評価項目

外科的切除群

1. 手術の評価項目

- 1) 手術担当責任医名

- 2) 手術日、手術時間
 - 3) 手術術式、合併切除臓器の有無、癌の遺残度
 - 4) 開腹肝切除例のみ：皮膚切開の方法、開胸の有無
 - 5) 腹腔鏡下肝切除例のみ：ポート数、開腹移行の有無、開腹の理由
 - 6) 出血量（開腹より閉腹までのカウント）、輸血量（術中および初回退院まで）
 - 7) 手術所見（原発性肝癌取扱い規約 第6版）：肉眼分類、腫瘍占居部位、腫瘍径、個数、存在範囲、発育様式、被膜形成、被膜浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、リンパ節転移、門脈侵襲、静脈侵襲、動脈侵襲、胆管侵襲、腹膜播種性転移、切除断端の浸潤、非癌肝の所見
 - 8) 術中合併症（CTCAE v4.0-JCOG で記載）：開腹より手術終了（閉腹）まで。治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症：術中出血、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷、術中肝胆道系損傷
 - ・ 血管障害：血栓塞栓症
 - ・ 上記以外の Grade 3 以上の術中合併症
2. 手術後入院中から術後 30 日以内の評価項目
- 1) 術後初回退院日
 - 2) 再手術の有無
 - 3) 病理組織所見（原発性肝癌取扱い規約 第6版）：個数、組織学的分類、肝内転移、発育様式、被膜形成、被膜浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、リンパ節転移、門脈侵襲、静脈侵襲、動脈侵襲、胆管侵襲、腹膜播種性転移、切除断端の浸潤、非癌肝の所見
 - 4) 進行度分類、遺残腫瘍分類（UICC-TNM 第7版）
 - 5) 末梢血算：白血球、ヘモグロビン、血小板
 - 6) 生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
 - 7) 術後早期合併症（CTCAE v4.0-JCOG）：手術終了後より術後 30 日まで。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。それぞれの Grading については試験実施計画書付表「JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）v2.0-CTCAE v4.0 対比表」を参照すること。
 - ・ 胃腸障害：上部消化管出血、腹水、イレウス、小腸閉塞
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：四肢浮腫、体幹浮腫
 - ・ 肝胆道系障害：胆管瘻、胆嚢炎、肝壊死、門脈血栓症、肝不全
 - ・ 感染症および寄生虫症：胆道感染、腹部感染、肺感染、創傷感染、感染症および寄生虫症-その他（肝膿瘍、腹腔内膿瘍）

- ・ 傷害、中毒および処置合併症：術後出血、創し開
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：胸水、無気肺
- ・ 血管障害：血栓塞栓症
- ・ その他の Grade3 以上の合併症

3. 術後 31 日以降の評価項目

評価時期

術後 31 日以降～治療開始後 1 年：3 か月毎。前後 1 か月までを許容する。

治療開始後 2 年-5 年：4 か月毎。前後 2 か月までを許容する。

治療開始後 6 年～：1 年毎。前後 3 か月までを許容する。

評価項目

- 1) 末梢血算：白血球、ヘモグロビン、血小板
- 2) 生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、プロトロンビン時間（活性値）
- 3) 術後晩期合併症（CTCAE v4.0-JCOG）：治療との因果関係に関する担当医の判断も CRF に入力する。Grading は、CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。それぞれの Grading については試験実施計画書付表「JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）v2.0-CTCAE v4.0 対比表」を参照すること。
 - ・ 胃腸障害：腹水、イレウス、小腸閉塞
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：四肢浮腫、体幹浮腫
 - ・ 肝胆道系障害：胆嚢炎
 - ・ 感染症および寄生虫症：胆道感染、腹部感染、肺感染、創傷感染、感染症および寄生虫症-その他（肝膿瘍、腹腔内膿瘍）
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症：創合併症
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：胸水
 - ・ その他の Grade 3 以上の合併症
- 4) Child-Pugh 分類
- 5) EQ-5D
 - ※ 治療開始後 5 年間（1 か月、3 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年：QOL 研究事務局へ送付）
- 6) 登録後 1 年間の医療費※（国立がん研究センター東病院と静岡県立静岡がんセンターのみ）
 - ※ 登録後 1 年間の起点と終点を以下のように定義して算出し、登録 1 年後の追跡調査で 1 回のみ評価する。
 - 起点：手術のための入院日
 - 終点：手術のための入院日を day 0 とし、day 365

陽子線治療（B群）

1. 治療期間中の安全性評価項目

陽子線治療期間中は2週間に1回、以下の評価を行う。

- 1) 全身状態：PS（ECOG）、体重
 - 2) 末梢血算：白血球数、ヘモグロビン、血小板
 - 3) 生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、プロトロンビン時間（活性値）
 - 4) 自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOGで記載）
 - ・ 胃腸障害：腹水、下痢、悪心、嘔吐、食道炎、上部消化管出血、下部消化管出血
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱
 - ・ 肝胆道系障害：胆管狭窄、胆嚢炎、肝不全
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症：放射線性皮膚炎、その他（金属標識刺入部の出血）
 - ・ 血管障害：血腫
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
 - 5) Child-Pugh分類
 - 6) EQ-5D（肝門部型のみ）
- ※ 治療開始後1か月（QOL研究事務局へ送付）

2. 治療後評価項目

1) 最終照射日翌日からプロトコール治療開始後90日までの評価項目

最終照射日翌日からプロトコール治療開始後90日までに起きる急性期有害事象について、2か月毎に以下の評価を行う。

- a) 全身状態：PS（ECOG）
- b) 末梢血算：白血球、ヘモグロビン、血小板
- c) 生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、プロトロンビン時間（活性値）
- d) 自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOGで記載）
 - ・ 胃腸障害：腹水、下痢、悪心、嘔吐、食道炎、上部消化管出血、下部消化管出血
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱
 - ・ 肝胆道系障害：胆管狭窄、胆嚢炎、肝不全
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症：放射線性皮膚炎、金属標識刺入部の出血
 - ・ 血管障害：血腫
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
- e) Child-Pugh分類

f) EQ-5D (非肝門部型のみ)

※ 治療開始後 1 か月 (QOL 研究事務局へ送付)

2) プロトコール治療開始後 91 日以降の評価項目

陽子線治療開始より 91 日以降に起きる晩期有害事象について、以下の評価を行う。

評価時期

治療開始より 91 日以降～1 年：3 か月毎。前後 1 か月までを許容する。

治療開始後 2 年-5 年：4 か月毎。前後 2 か月までを許容する。

治療開始後 6 年～：1 年毎。前後 3 か月までを許容する。

評価項目

a) 全身状態：PS (ECOG)

b) 末梢血算：白血球、ヘモグロビン、血小板

c) 生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、プロトロンビン時間 (活性値)

d) 自他覚所見 (CTCAE v4.0-JCOG で記載)

- ・ 胃腸障害：腹水、下痢、悪心、嘔吐、食道炎、小腸閉塞、イレウス、胃腸管瘻、上部消化管出血※、下部消化管出血※
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱
- ・ 肝胆道系障害：胆管狭窄※、胆嚢炎、肝不全
- ・ 傷害、中毒および処置合併症：放射線性皮膚炎
- ・ 筋骨格系および結合組織障害：胸壁痛、側腹部痛、背部痛、骨折 (肋骨)
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

※ 30 Gy (RBE) 以上照射された部位に該当するか否かに関する担当医の判断も CRF に入力する。

e) Child-Pugh 分類

f) EQ-5D

※ 治療開始後 5 年間 (3 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年：QOL 研究事務局へ送付)

g) 登録後 1 年間の医療費※ (国立がん研究センター東病院と静岡県立静岡がんセンターのみ)

※登録後 1 年間の起点と終点を以下のように定義して算出し、登録 1 年後の追跡調査で 1 回のみ評価する

起点：金属標識の刺入のための入院日

終点：金属標識の刺入のための入院日を day 0 とし、day 365

**【別添5】「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療」の
 予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間 6.5 年、追跡期間 登録終了後 5 年、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間 12.5 年

予定症例数：臨床試験に登録される全 290 例のうち陽子線治療群に登録される 83 例
 既の実績のある症例数：申請医療機関（国立がん研究センター東病院 12 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 74 歳 性別 女	肝細胞癌	外来通院で治療し、入院なし。	無再発生存	2013/02/22～2013/03/07 に 10 分割で治療し、再発なく経過。有害事象は grade 2 の皮膚炎を認めたが、治療休止なく経過した。
整理番号 2 年齢 63 歳 性別 男				2013/07/26～2013/08/26 に 22 分割で治療し、再発なく経過。有害事象は grade 1 の皮膚炎を認めたが、治療休止なく経過した。
整理番号 3 年齢 61 歳 性別 男				2014/01/06～2013/08/26 に 22 分割で治療し、再発なく経過。有害事象は grade 2 の皮膚炎を認めたが、治療休止なく経過した。

他 8 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 年齢 68 歳 性別 男	肝細胞癌	外来通院で治療し、入院なし。	無再発生存	2013/08/30～2013/10/02 に 22 分割で治療し、再発なく経過。治療後に照射範囲内の胆管狭窄で入院。	
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 0 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：

陽子線治療は外科的切除よりも低侵襲な治療と考えられるため、外科的切除に対し、陽子線治療の非劣性を検証する設定とした。本試験の主たる臨床的仮説は「外科的切除が可能な肝細胞癌患者に対して、より低侵襲な陽子線治療は外科的切除と比較して全生存期間で劣らない」である。

また本試験では、非ランダム化同時対照集積を行い、両治療群の患者背景因子から傾向スコアを推定し、傾向スコアで患者背景因子を調整した全生存期間の比較を行う。

この背景に基づき、A群、B群の5年生存割合を55%と仮定する。非劣性マージンをハザード比で1.50（5年生存割合で14.2%）とする。

登録6年、追跡5年、 $\alpha = 5\%$ （片側）、検出力=75%、ハザード比の非劣性マージン1.50、標準治療群と試験治療群の患者登録の比を2.5:1として、試験治療群の標準治療群に対する非劣性の検証に必要な両群合計の必要解析対象数を Schoenfeld & Richter の方法を用いて求めると、両群計264例（必要イベント数160）となる。なお、両群の5年生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数（必要イベント数）は下表のようになる。

5年生存割合		HRの 非劣性 マージン (*)	各検出力における両群合計の必要解析 対象数 (必要イベント数)			
標準治療群 (外科的切 除)	試験治療群 (陽子線治 療)		65%	70%	75%	80%
50%	50%	1.50	186 (122)	213 (140)	243 (160)	279 (184)
55%	55%		203 (122)	231 (140)	264 (160)	304 (184)
60%	60%		223 (122)	255 (140)	291 (160)	335 (184)

(*) 帰無仮説に対応する、試験治療群の標準治療群に対するハザード比

すなわち、想定どおりの設定で検出力を75%以上にするためには160イベントが必要である。

上記の必要解析対象数はランダム化比較試験を前提とした計算法に基づく。ランダム化比較試験を前提とした場合と比較して、傾向スコアを主たる解析とした場合は傾向スコアの分布の重なりにより検出力の低下が懸念されること、推定された傾向スコアが極端な患者が解析対象から除外される可能性があること、および、若干の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の6か月等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：外科的切除群 207 例、陽子線治療群 83 例、両群計 290 例

登録期間：6.5 年、追跡期間：登録終了後 5 年

なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 12.5 年となる。

必要解析対象数が等しい場合、両群の割り付け比が 1:1 から離れるほど検出力が低下することから、陽子線治療群に 83 例以上の登録があり、かつ両群合計 290 例が登録された場合に登録終了とする。陽子線治療群の登録が 83 例に満たない場合は、両群で合計 290 例が登録されていても、陽子線治療群の登録が 83 例になるまで登録を継続する。

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

なお、陽子線治療の低侵襲性の意思決定規準である①治療開始後 1 か月の QOL 非悪化割合については、主要評価項目の全生存期間の予定登録数で検定による意思決定のための十分なサンプルサイズが確保されている（治療開始後 1 か月の QOL 非悪化割合で 20%以上差がある場合に検出力は 90%以上）ことを確認済みである。その他の陽子線治療の低侵襲性の意思決定規準である②Grade 3 以上の急性期非血液毒性発生割合、③治療 1 年後の Child-Pugh 分類の中央値、④Grade 3 以上の晩期有害反応（胆管狭窄、上部消化管出血、下部消化管出血、放射線性皮膚炎、肺臓炎）発生割合については、点推定値による意思決定のためサンプルサイズの計算は行わない。

【別添6】「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療」の 治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1) 患者希望およびインフォームド・コンセントの上で登録

2) プロトコール治療

登録後 28 日以内にプロトコール治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 29 日以降になった場合はその理由を CRF（治療経過記録）に入力すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を入力する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

外科的切除群

1) 治療開始前

登録後、治療開始前に測定する ICG15 分停滞率の値や CT volumetry 法による予定残肝体積（割合）の値を用いて、幕内基準、高崎の式、残肝 ICG K 値（0.05 以上）、アジアロ残肝機能等の許容術式・肝切除量判断規準により肝切除術式の安全性を再検討した結果、予定肝切除術式が許容されないと総合的に判断される場合、系統的肝切除から肝部分切除に変更する等の本試験で許容される術式（本項 4）への術式変更を行う。術式変更が不可能な場合、もしくは術式を変更しても切除が許容されないと判断される場合は肝切除を中止する。

なお、治療開始前に許容術式や許容肝切除量を求める際に、CT volumetry 法による予定残肝体積（割合）測定やアジアロ残肝機能の測定を行うかどうか、許容術式判断規準として幕内基準、高崎の式、残肝 ICG K 値、アジアロ残肝機能のいずれかを用いるかは規定しない。

2) 治療開始後

術中所見で、当該病変以外の肝臓別病変、腫瘍増大、脈管侵襲のいずれかが判明した場合、予定術式に加え肝切除（拡大亜区域切除、亜区域切除、部分切除）を新たに追加、もしくは予定術式を変更して術前診断、術中診断により認められたすべての腫瘍を切除する。

ただし肝切除を新たに追加する場合、総肝切除量が肝の 1/3 を超えてはならない。また、予定術式を変更する場合、本試験で許容される術式（本項 4）の範囲を越える切除は許容しない。

開腹後、以下のいずれかに該当する場合はプロトコール治療を中止し、後治療は規定しない。

- ① 腹膜播種（P1）、その他の遠隔転移（M1）、リンパ節転移（N1）のいずれかが判明した場合。
- ② 術中所見で門脈本幹、対側の門脈枝、門脈一次分枝のいずれかへの浸潤（V_{p3}、V_{p4}）が判明した場合。
- ③ 術中所見で下大静脈、肝静脈一次分枝、下右肝静脈、短肝静脈のいずれかへの浸潤（V_{v2}、V_{v3}）が判明した場合。
- ④ 術中所見で総胆管、胆管一次分枝のいずれかへの浸潤（B₃、B₄）が判明した場合。

⑤ 術中所見で当該病変以外の肝内の別病変が判明したが、本試験で規定している左葉切除（左尾状葉切除、左尾状葉非切除いずれも含む）、前・後区域切除、拡大亜区域切除、亜区域切除、部分切除の範囲の術式変更、もしくは総肝切除量が肝の1/3以下となる範囲での肝切除付加によりすべての肝病変が切除できないと判断された場合。

⑥ 術中合併症にてプロトコールに従った手術の継続が困難となった場合。

3) 手術担当責任医

開腹手術、腹腔鏡下手術は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医もしくは高度技能専門医が在籍する施設において以下に示す手術担当責任医が行う。

① 開腹手術担当責任医

以下のいずれかを満たす開腹手術担当責任医が術者もしくは指導的助手として行う。

- a) 日本肝胆膵外科学会 高度技能指導医
- b) 日本肝胆膵外科学会 高度技能専門医
- c) 開腹肝切除の経験を20例以上有する消化器外科専門医

② 腹腔鏡下手術担当責任医

（術式は腹腔鏡下肝外側区域切除、亜区域切除未満相当の腹腔鏡下肝部分切除に限る）

以下を満たす腹腔鏡下手術担当責任医が術者として行う。

- a) 腹腔鏡下肝切除の経験を10例以上かつ開腹肝切除の経験を20例以上有する消化器外科専門医

4) 手術術式

腫瘍の局在、血管・胆管侵襲の有無、肝予備能より、許容される以下の術式のうちいずれかを選択する。根治性の点から担癌門脈支配領域の系統的肝切除が望ましいが、肝予備能を考慮し肝部分切除を選択しても良い。リンパ節郭清は施行しない。

本試験で許容される術式

- ・ 左葉切除（左尾状葉切除、左尾状葉非切除いずれも含む）
- ・ 前・後区域切除、外側区域切除
- ・ 拡大亜区域切除
- ・ 亜区域切除：S1、S2、S3、S4、S5、S6、S7、S8
- ・ 部分切除
- ・ 腹腔鏡下外側区域切除
- ・ 亜区域切除未満相当の腹腔鏡下肝部分切除

5) 合併切除

胆嚢の合併切除は許容する。横隔膜、大網等より腫瘍に栄養血管が供給され、腫瘍と組織の剥離が困難な場合、必要な範囲の合併切除は許容される。

6) 術前門脈塞栓術

本試験では術前門脈塞栓術は許容しない。

7) 手術の品質管理のための写真撮影

手術の品質管理のための写真撮影は必要としない。

陽子線治療群

1) 開始時期と休止期間など

入院治療、通院治療どちらも可とする。

治療開始の曜日は問わない。非肝門部型では、祝日、治療装置の点検などにより、7日以上の休止が予定されている時期の治療開始は避ける。予定休止期間は設けない。

祝日などにより照射が不可能な場合は翌治療日に順延するが、線量は変更しない。

1週間の最大照射回数は5回とし、治療回数が週5回未満である場合、土日や祝祭日の照射を推奨するが、1日2回照射は許容しない。

2) 線量と分割法

腫瘍の局在により、以下の2つの陽子線治療のいずれかの方法を用いる。

非肝門部型：門脈本幹もしくは門脈一次分枝と腫瘍辺縁が最も近接する部分の距離が
2 cm 以上

1日1回 6.6 Gy (RBE)、計10回、総線量 66 Gy (RBE)、総治療期間 12-14 日、
推奨総治療期間 20 日間、許容総治療期間 28 日間

肝門部型：門脈本幹もしくは門脈一次分枝と腫瘍辺縁が最も近接する部分の距離が
2 cm 未満

1日1回 3.3 Gy (RBE)、計22回、総線量 72.6 Gy (RBE)、総治療期間 30-32 日、
推奨総治療期間 42 日間、許容総治療期間 46 日間

3) 陽子線治療装置

多方向から照射可能で、110-210 MeV の陽子線を発生する治療装置を用いる。

毎回の照射毎に治療標的病変の位置を確認できる X 線透視装置、X 線撮影装置、CT 装置のいずれかを有する。

4) 位置決め

① 金属標識の刺入：呼吸による腫瘍移動が推定できる部位に金属標識を刺入する。腫瘍の辺縁から 3 cm 以内の肝内に留置することが望ましい。肝内に X 線透視で検出できる X 線非透過物質がある場合には、これを金属標識の代用とすることができる。

② 固定方法：陽子線治療中の照射中心位置の固定精度が±5 mm 以内に収まるようにできる固定方法とする。

③ 患者状態：治療条件と同じ呼吸状態とする。

④ 治療に用いる画像：治療標的病変や臓器の輪郭を入力し、線量分布を計算し、さらに治療照合に用いる CT 画像を治療計画用 CT 画像とする。その他の輪郭入力のために参照する画像を参照画像とする。

⑤ 撮影範囲：治療計画用 CT 画像は、腫瘍と肝臓全体を含む領域に加えて、頭尾側に 10 cm の拡大した範囲を撮影する。輪郭入力のための参照画像では、腫瘍から頭尾側に 4 cm 拡大した範囲を撮影する。

- ⑥ 造影剤：治療計画用 CT 画像では、造影剤を使用してはならない。GTV の描出には造影 CT もしくは、造影 MRI が必須である。これらの造影画像を単純 CT と画像融合した上で、治療計画 CT 上に、標的体積ならびに、正常臓器の輪郭を入力する。
- ⑦ スライス厚：治療計画用 CT 画像ならびに参照画像は 4 mm 以下のスライス厚で撮影する。
- ⑧ 呼吸同期照射：呼吸同期照射を行うため、治療計画 CT 画像は、呼吸同期もしくは安静呼吸状態で撮影する。

5) 標的体積 (target volume)

肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)

参照画像の造影 CT で検出される早期濃染部分と被膜を含む体積を GTV とする。

臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)

GTV をすべての方向に 1 cm 拡大した体積を CTV とする。ただし肝外、血管に及んでいる部分で腫瘍が進展しないと判断される領域は排除することを許容する。

内的標的体積 (internal target volume: ITV)

呼吸により腫瘍が移動する方向、もしくは頭尾側に 3-5 mm の範囲で CTV を拡大し、ITV とする。

計画標的体積 (planning target volume: PTV)

患者の位置合わせにおける不確実性に相当する猶予を setup margin (SM) とする。SM は原則 5 mm とし、ITV に SM を 3 次元的に拡大して PTV とする。近接する臓器が PTV に含まれる場合でも、その臓器を PTV から排除することは許容されない。

※ 治療計画の変更：標的体積の変更は許容しない。ただし、標的体積が維持される場合は、治療開始後に新たに治療計画を行い、その治療計画に基づいた治療を行うことは許容される。

6) 線量分布計算

a) 線量評価点

$D_x\%$ は、指定された臓器の体積の $X\%$ に照射される線量である。治療計画では、PTV に対する体積処方を行い、PTV の 95% に処方線量の 95% から 100% が付与されるように ($95\% \leq D_{95\%} \leq 100\%$)、かつ PTV の 50% が処方線量の 98% から 102% が付与されるように ($98\% \leq D_{50\%} \leq 102\%$) 処方の設定を行う。

線量校正では、線量評価点が拡大ブラッグピークにより得られた線量平坦部分の中心付近に位置するように設定する。線量校正の線量評価点を考え、治療計画での PTV 内の線量評価点は、原則として PTV の中心ないしその近傍に位置するように設定する。異なる照射野で治療する場合や Half-field technique によるつなぎ照射を行う場合には、それぞれの照射野について適切な線量評価点を設定する。

b) 標的内の線量均一性

PTV の 2% が処方線量の 110% 以下 ($D_2\% \leq 110\%$)、PTV の 98% が処方線量の 90% 以上 ($D_{98\%} \geq 90\%$) が満たされるように設定する。

c) 線量分布図、線量計算（モニターユニット計算）

治療計画 CT 画像を使用して 3 次元治療計画を行う。計画にあたっては PTV 内の線量分布を可能な限り均一化し、かつ周囲リスク臓器（Organ at Risk：OAR）の許容線量を超えない治療計画を行い、線量分布図を作成、保存する。

線量計算法は、ペンシルビーム法、モンテカルロ法またはそれらの計算精度と同等以上のアルゴリズムを用いる。線量計算のグリッドサイズは 2 mm 以下とする。計算された線量分布における PTV、OAR の Dose Volume Histogram (DVH) を求め、PTV の最大線量、最小線量、平均線量、D95、Homogeneity Index (HI)、Conformity Index (CI) を含めて記録する。

7) リスク臓器－最大線量（処方線量でなく線量分布計算による線量）

・ 肝細胞癌の陽子線治療において照射される可能性のある臓器について、線量制約を設ける。通常分割照射と寡分割照射の臨床報告を元に肝門部（72.6 Gy (RBE) /22 回）、非肝門部（66 Gy (RBE) /10 回）それぞれの治療における線量制約を設ける。

臓器	体積	66 Gy/10回の線量制約 (Gy(RBE))	72.6 Gy/22回の線量制約 (Gy(RBE))
脊髄	1 cm ³	36	46
胃	全臓器	40	47
	5 cm ³	44	54
十二指腸	15 cm ³	40	50
小腸	30 cm ³	40	47
胆管	左右肝管、総肝管	48	56
腎臓	部分線量 37.5%	14	16
心臓	<20 cm ³	25	25
	<10 cm ³	32	32
	<2 cm ³	40	40
正常肝	<30%	30	30

注：担当医の臨床的判断でいくつかのパラメータが許容範囲を超えても、必ずしも治療計画の逸脱（deviation）とはしない。治療計画の逸脱の定義は別に定める。

8) 位置照合

照合写真は、照射回毎に CT、正側 2 方向の X 線写真、X 線透視画像のいずれかを取得し、治療計画時の照準写真と位置照合を行う。治療計画時のアイソセンタ位置（planning isocenter）と毎回の治療時のアイソセンタ位置の誤差は 5 mm 以内でなければならない。

プロトコール治療完了の定義

1) A 群：外科的切除群

腹膜播種（P1）、その他の遠隔転移（M1）、リンパ節転移（N1）がなく、プロトコールで規定された手術が終了した場合をプロトコール治療完了とする。

プロトコール治療完了日は手術日とする。

2) B群：陽子線治療群

非肝門部型では総線量 66 Gy (RBE)、肝門部型では総線量 72.6 Gy (RBE) の陽子線治療が終了した場合をプロトコール治療完了とする。プロトコール治療完了日は最終陽子線治療日とする。

推奨総治療期間（非肝門部型：20 日、肝門部型：42 日）を超えた場合でも、非肝門部型で総線量 66 Gy (RBE)、肝門部型で総線量 72.6 Gy (RBE) の陽子線治療が終了していれば治療中止とはせず、プロトコール治療完了とする。

【別添7】「根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 先進医療の名称：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌に対する陽子線治療 適応症：根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌		
I. 実施責任医師の要件		
	陽子線治療の要件	外科的治療の要件
診療科	<input type="checkbox"/> 要（放射線治療科またはそれに相当する科）・不要	該当無し
資格	<input type="checkbox"/> 要（放射線治療専門医）・不要	
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（10）年以上・不要	
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（）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は陽子線治療についての経験は1年以上	
当該技術の経験症例数注1)	実施者〔術者〕として（5）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要〕	
その他（上記以外の要件）		
II. 医療機関の要件		
診療科	<input type="checkbox"/> 要（放射線治療科またはそれに相当する科および外科または内科）	<input type="checkbox"/> 要（肝胆膵外科または相当する科）
実施診療科の医師数注2)	<input type="checkbox"/> 要・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名は放射線治療専門医であること	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：手術担当責任医を以下のように規定する。 ①開腹手術担当責任医 以下のいずれかを満たす。 a)日本肝胆膵外科学会 高度技能指導医 b)日本肝胆膵外科学会 高度技能専門医 c)開腹肝切除の経験を20例以上有する消化器外科専門医。

		②腹腔鏡下手術担当責任医 以下を満たす。 a)腹腔鏡下肝切除の経験を 10 例以上かつ開腹肝切除の経験を 20 例以上有する消化器外科専門医
他診療科の 医師数 注 2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：	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 type="checkbox"/> 要 (医学物理士、診療放射線技 師) 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 ②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 ③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	要 ()・ <input type="checkbox"/> 不要
病床数	要 (床以上)・ <input type="checkbox"/> 不要	<input type="checkbox"/> 要 (100 床以上)・不要
看護配置	<input 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。 (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。)	<input type="checkbox"/> 要 (10 対1 以上)・不要
当直体制	要 ()・ <input type="checkbox"/> 不要	<input type="checkbox"/> 要 (診療科は問わない)・不要
緊急手術の 実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要	<input type="checkbox"/> 要・不要 (夜間帯はオンコール体制 可とする)
院内検査 (24 時間実施体 制)	要・ <input type="checkbox"/> 不要	<input type="checkbox"/> 要・不要 (夜間帯はオンコール体制 可とする)
他の医療機 関との連携 体制 (患者容態急変時 等)	<input type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：自施設で「がん 診療連携拠点病院等の整備につ いて」(健発 0110 第 7 号 平成 26 年 1 月 10 日)に準拠した複 数の診療科で構成されるキャン サーボードの設置が困難な場合 は、がん診療連携拠点病院等との 連携にてその機能を果たすこと ができるように対応すること。ま た、病院間の連携が可能であるこ	<input type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：自施設で「がん 診療連携拠点病院等の整備につ いて」(健発 0110 第 7 号 平成 26 年 1 月 10 日)に準拠した複数の診療科で 構成されるがんサーボードの設置 が困難な場合は、がん診療連携拠点 病院等との連携にてその機能を果 たすことができるように対応するこ と。また、病院間の連携が可能であ ることを文書にて示せること。

	とを文書にて示せること。	
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件:2か月に1回以上、随時審査の体制有	審査開催の条件:2か月に1回以上、随時審査の体制有
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (10 症例以上)・不要	要 ()・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件、例; 遺伝子検査の実施体制が必要等)	<p>「がん診療連携拠点病院等の整備について」(健発 0110 第 7 号 平成 26 年 1 月 10 日)に準拠した、肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されるがん診療連携委員会を設置すること。</p> <p>(注) がん診療連携委員会の目的、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。</p>	<p>「がん診療連携拠点病院等の整備について」(健発 0110 第 7 号 平成 26 年 1 月 10 日)に準拠した、肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されるがん診療連携委員会を設置すること。</p> <p>(注) がん診療連携委員会の目的、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。</p>
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="checkbox"/>	要(月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件)	日本放射線腫瘍学会指定のデータベースへの全例登録を行い、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、がん診療連携委員会開催歴等)を行うこと。	なし

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」の欄を記載すること。

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○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。