

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【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

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B56 陽子線治療

【適応症】

根治切除が可能な肝細胞がん（初発のものであり、単独で発生したものであって、その長径が三センチメートルを超え、かつ、十二センチメートル未満のものに限る。）

【試験の概要】

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

治療：

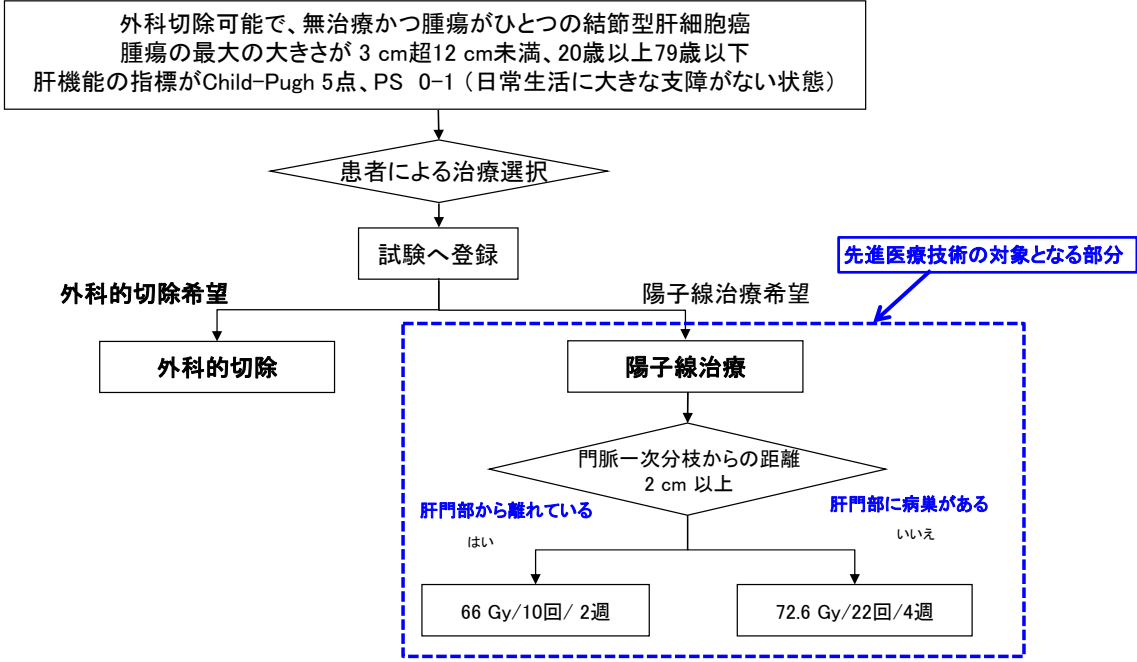
A群：外科的切除群

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



【医薬品・医療機器情報】

・粒子線治療装置 製造販売元：住友重機械工業株式会社

【実施期間】

2017 年 6 月～2029 年 12 月

登録期間：6.5 年。追跡期間：登録終了後 5 年。解析期間：1 年。

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

【現在の登録状況】

6 名

【主な変更内容】

- ① 切除可能性の判断に関わる適格規準の注釈の追加
- ② 様式第 9 号 医療機関の要件「診療科」の記載追加
- ③ 臨床研究法対応による記載変更

【変更申請する理由】

① 切除可能性の判断に関わる適格規準の注釈の追加

本技術は 2017 年 6 月より登録を開始し、2018 年 10 月現在、陽子線治療群の登録例は 6 例と予定の登録ペースの約 3 分の 1 に留まっています。これまで陽子線治療が実施可能な施設は 5 施設と限られていたため、「兵庫県立粒子線医療センター」を本先進医療 B の協力医療機関として追加したいと考えております。

兵庫県立粒子線医療センターは、陽子線治療を含む粒子線治療に特化した医療機関であり、医療機関内に外科医が在籍しませんが、本先進医療 B の協力医療機関である神戸大学医学部附属病院と連携することが可能な体制が整っています。そのため、兵庫県立粒子線医療センターから本試験に登録される全例は、神戸大学医学部附属病院に所属する「手術担当責任医」の外来を受診し、またその手術担当責任医が参加するカンサーボードで切除可能性が判断されるため、本試験の他の参加施設と同等の切除可能性の評価が担保されと考えられます。つまり、兵庫県立粒子線医療センターは、「様式第 9 号」の「II.医療機関の要件」にてカンサーボードに関連する事項として規定されている以下の内容を満たしております。

「他の医療機関との連携体制」

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。

「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）」

「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カンサーボードを設置すること。

一方、「様式第 3 号」及び「試験実施計画書」では、兵庫県立粒子線医療センターのような粒子線治療に特化した医療機関を想定していないと解釈しうる書きぶりとなっております。

具体的には、「様式第 3 号」の「5. 被験者の適格基準及び選定方法」の項、及び「試験実施計画書」の「4. 患者選択規準」の項では、適格基準（組

み入れ規準)のひとつとして以下のように記しております。

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。

そのため、これらの内容と「様式第9号」の「II.医療機関の要件」との整合性をより明確にするため、「様式第9号」の「II.医療機関の要件」のうち「他の医療機関との連携体制」に相当する内容(下記※1)を追加し、上記9)の注釈を以下のように変更したいと考えております。

※1 ただし自施設に手術担当責任医が在籍しない、あるいは、カンサーボードがない場合は、診療連携を行っている施設の手術担当責任医およびカンサーボードによる判断を許容する。

※2 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。

なお、非ランダム化同時対照試験である本試験では、陽子線治療と標準治療である外科的切除の比較可能性を担保するため、両群の患者背景因子の分布が同様となるように患者選択規準を設定しました。このうち、特に「切除可能性」については判断が両群で異なることがないように、陽子線治療群においても、外科的切除群と同等の判断が行われるように、様式第9号の医療機関の要件の「その他(上記以外の要件、例; 遺伝的変異の実施体制が必要等)」に、肝胆膵外科を含む複数の診療科で構成されるカンサーボードの設置を規定しました。しかしながら同じく「様式第9号」の医療機関の要件として定められている「他の医療機関との連携体制」の要件を満たすのであれば、陽子線治療実施医療機関に肝胆膵外科医等が在籍しなくとも上述の切除可能性の判断は適切に行われるものと考えます。

以上、「様式第9号」で定める医療機関の要件には変更ありませんが、「様式第3号」及び「試験実施計画書」の適格規準の現行の書きぶりでは、「様式第9号」の医療機関の要件の規定のうち「他の医療機関との連携体制」の条件が適用されるものであるのか否かがこれまで明確ではありませんでしたので、混乱を回避するために上記の記載変更を行うこととしました。

② 様式第 9 号 医療機関の要件「診療科」の記載追加

「様式第 9 号」の II.医療機関の要件の「診療科」にて、金属標識刺入を担当する主な科として「外科または内科」と記載しておりました。しかし、医療機関によっては、インターベンショナルラジオロジー（IVR）を専門とする放射線科が金属標識刺入を担当する場合があります。そのため、放射線科も加えて記載を変更しました。

③ 臨床研究法に対応し該当箇所（例：認定臨床研究審査委員会審査、疾病等報告手順など）の記載を変更いたしました。

【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会

(CRB3180009)

平成 30 年 10 月 24 日 指示・決定通知済み