

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 藤原 康弘 技術専門委員:

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☐ 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、 A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☐ 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。 先行する放射線医学総合研究所病院からの臨床試験報告(Int J Radiat Oncol Bio Phys 96: 93-106, 2016)の結果が多施設で行う本試験で再現され、長期間の有効性・安全性が示されれば、保険導入を前向きに考えるべきであろう。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: ・ 放医研以外の施設での症例登録が大半となることに留意頂きたい。 ・ 試験期間は、登録受付開始日(先進医療Bとしての告示日)から、最終被験者の試験治療開始日の36ヶ月後までの、約5年という長期にわたるものであり(登録期間は先進医療Bとしての告示から2年間とされている)、試験を完遂され、重粒子線の当該疾患に関する臨床的意義を見極めて頂きたい。

「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療（整理番号 B083）」の有効性・安全性にかかわる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国立研究開発法人 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：直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療

適応症：直腸癌術後骨盤内再発

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、生物特性をもち、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を示すとの報告がある。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直腸癌術後再発に対しても、低侵襲性で患者負担も少なく、高い治療効果が得られる可能性がある。

（概要）

本試験は、遠隔転移が無い直腸癌術後骨盤内再発で、治癒切除の適応のない症例を対象とし、重粒子線治療の有効性および安全性を評価することを目的とした、多施設共同非盲検単群試験である。炭素イオン線治療（重粒子線治療）は各施設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 4.6GyE、2 週間で 6－8 回を原則とし、合計 16 回、総線量 73.6GyE を照射する。

- ・ 主要評価項目：3 年生存率
- ・ 副次評価項目：局所制御期間、全生存期間、無増悪生存期間、費用対効果、Quality of Life(QOL)の評価、有害事象
- ・ 予定試験期間：5 年(登録期間：2 年、観察期間 3 年)
- ・ 予定症例数：32 例

（効果）

直腸癌術後再発に対して 2001 年 4 月に炭素イオン線治療の第 I/II 相臨床試験を開始し、安全性・有効性が確認された後、2004 年 4 月より先進医療 A に移行した。推奨線量である 73.6GyE/16 回照射された 204 例の 3 年および 5 年局所制御率は 94%、91%、3 年お

よび5年全生存率はそれぞれ78%、53%であった。有害反応として、Grade3以上の早期反応は見られなかった。晩期有害反応として、腫瘍の壊死層が皮膚経由で外と交通し、膿瘍形成しGrade3の晩期皮膚障害を来した症例が2例(1%)、および吻合部再発にて腸管にGrade3の潰瘍形成を来した症例を1例(0.5%)に認めた。上記先行研究の対象には手術不能例が多く含まれているが、上述の局所制御率、全生存率は外科的治療に匹敵する成績と考えられる一方で、有害反応は許容範囲内であり、安全な治療であると思われた。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は3,282,660円である。先進医療に係る費用は3,140,000円で、全額患者負担である。

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

【第1回目審議 新規申請時】

(1)開催日時：平成30年1月18日(木)16:00～17:40

(第67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67回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3 参照

【第2回目審議 変更申請時】

(1)開催日時：平成30年3月15日(木)16:00～17:20

(第69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の新規医療技術に関する試験計画変更申請について、有効性・安全性等に関する審議が

行われ、了承された。

(変更概要)

(別紙2) 第69回先進医療技術審査部会資料3-10 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 B083）

評価委員 主担当：伊藤

副担当：田代 副担当：大門 技術専門委員：高橋（信）

先進医療の名称	直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療
申請医療機関の名称	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
医療技術の概要	本試験は、遠隔転移が無い直腸癌術後骨盤内再発で、治癒切除の適応のない症例を対象とし、重粒子線治療の有効性および安全性を評価することを目的とした、多施設共同非盲検単群試験である。炭素イオン線治療（重粒子線治療）は各施設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4.6GyE、2週間で6-8回を原則とし、合計16回、総線量73.6GyEを照射する。 ・ 主要評価項目：3年生存率 ・ 副次評価項目：局所制御期間、全生存期間、無増悪生存期間、費用対効果、Quality of Life(QOL)の評価、有害事象 ・ 予定試験期間：5年（登録期間：2年、観察期間3年） ・ 予定症例数：32例

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。）		

【実施体制の評価】 評価者：高橋（信）

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。）		

実施体制に問題なし
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：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 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。） 他の治療法に関する説明内容の再検討、研究目的での追加の有無、研究費の明確化に関して事前の照会を行い、追加での説明または説明文書等の修正が行われたため適と判断する。補償内容及び患者相談等の対応も適切であることを確認した。		
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：大門

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本試験は手術非適応症例を対象に多施設で単群にて実施されますが、同様の試験が phase I/II として 180 例（phase I（dose escalation part）：37 例，phase II（73.6GyE の single arm part）：143 例）の手術非適応及び適応症例の両方（ただし、ほぼ手術非適応症例）を対象に申請医療機関単施設で実施されています。このことを踏まえるとともに、ランダム化比較試験ができないという回答を示された		

もとで、本試験を行う意義/目的は、先進医療の枠組みで実施体制が過去の単施設よりも良質なものになった中で、施設間で均質な治療を与えることができるか、多施設で単施設のときに見られた良好な試験結果を再現できるか、後治療を含めた現状の治療成績を明らかにするか、といったものぐらいしかないように見えました。

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。）

【１～１６の総評】

総合評価	適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	32 例	予定試験期間	5 年（登録期間：2 年、観察期間 3 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。） 炭素イオンによる重粒子線治療は申請施設である放医研の臨床成績がほとんどである。本試験は 73.6GyE 治療群の 3 年生存率 78%という成績が共同研究施設を含めた多施設で同様の高い有効性が得られるかを評価する臨床試験で、治癒切除の適応のない直腸癌術後骨盤内再発症例を対象に国外で行われている化学放射線療法の結果を下回らない有効性を示すことを目的に計画されている。施設あたりの症例数がばらつくこの症例数では施設間差がないことを示すことは困難かもしれないが、臨床試験計画は適切に設定されたと思われる。			

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療

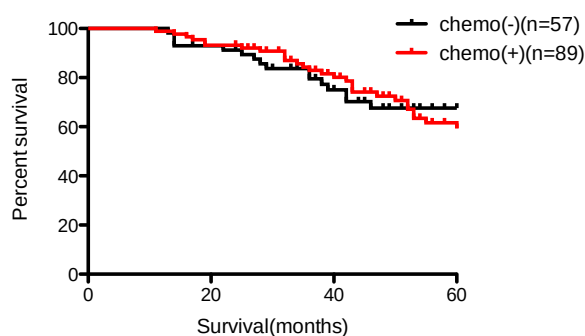
2017 年 12 月 28 日

所属・氏名：放射線医学総合研究所 山田 滋

1. 炭素イオンによる重粒子線治療は日本からの臨床成績がほとんどで、今回、添付されている Int. J. Radiat Oncol Bio Phys 96:93-106, 2016 の報告だけで、この成績が多施設で再現性があるかどうかというのが本試験だと理解していますが、Phase1/2 試験で 67.2Gy から 73.6Gy と約 1 割の線量増加で 3 年生存率が 67.2Gy で 36%、70.4Gy で 47%、73.6Gy で 75%と著しく違っていますが、73.6Gy を至適線量と判断した理由を教えてください。

【回答】

ご指摘の通り、添付の論文の試験結果と多施設共同試験で同じ結果が得られるかの再現性を確認することが本試験の目的です。重粒子線治療は 1994 年から臨床試験が開始されましたが、直腸癌術後再発に対する臨床試験は 2001 年から開始されました。先行していた骨盤部の骨軟部腫瘍の結果から (Kamada T, J Clin Oncol 20: 4466-4471, 2002) 52.8Gy (RBE) から 73.6Gy (RBE) まで線量増加を施行し安全性が確保されている線量である 73.6Gy (RBE) までを目標に線量増加を行いました。73.6Gy (RBE) でも十分な安全性が示されたので、本線量を推奨線量にした次第です。また、ご指摘の通り、X 線治療と異なり、線量の差に比べて、大きな生存率の差が認められました。肺癌における放射線の線量-腫瘍制御曲線の解析では、X 線治療に比較して重粒子線治療ではかなり急峻な曲線になることから、重粒子線治療の場合は少ない線量の変化でも腫瘍制御率は大きく変化することが示されています (Matsufuji N, J Radiat Res 48:81-6, 2007)。また、頻度の高い疾患ではないことから、症例収集に時間がかかりましたので、後治療としての化学療法の変貌による影響もあると考えられましたが、添付論文の試験で 73.6Gy (RBE) 治療群 (151 例) の不明を除く 146 例の解析では、後治療として化学療法施行群 (89 例) と非施行群 (57 例) では生存率に有意差は認めませんでした (下図)。これらのことから重粒子線治療においては、線量の差が治療効果に大きく依存しているものと考えられました。



	N	3-y Survival	5-y Survival
Chemotherapy(-)	57	79.5%	67.6%
Chemotherapy(+)	89	83.1%	60.0%

2. 今回の4施設の重粒子線治療装置はそれぞれ異なっていますが、これだけ線量によって成績が変わることから、各施設で同じ成績が期待できるのでしょうか。

【回答】

今回、先進B試験に参加する4施設はJ-CROS(Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group)の規定に従い、相互施設間で線量の検証を行い、線量が同一であり、照射装置により線量の差がないことは担保されています(計画書31-1)。さらに照射野の設定においては、症例の画像を各施設に提示し、それぞれの施設で治療計画を行い、線量分布を比較するドライランを行うことにより、線量分布にも各施設で差がないように規定しています(計画書31-1)。

3. 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として「日本放射線腫瘍学会の指定に準拠した複数の診療科で構成されるがん診療連携拠点病院」と記載がありますが、日本放射線腫瘍学会の指定内容を教えてください。

【回答】

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会の定める「先進医療Aとして実施される粒子線治療の適応判定のためのがん診療連携拠点病院の指針」には、がん診療連携拠点病院の整備に関する指針におけるがん診療連携拠点病院が設置されている、又はがん診療連携拠点病院の有するがん診療連携拠点病院における治療方針等に基づいて実施する体制を有していることが必要との記載があります。がん診療連携拠点病院の構成に関しては、放射線腫瘍医の他に、院内・院外を問わず当該疾患の治療法となり得る治療(手術、薬物療法など)を実施する診療科の医師が参

加していること、また、腫瘍内科医、放射線診断医、病理診断医、緩和ケア等に携わる専門的な知識及び技能を有する医師や、その他の専門を異にする医師等なども同時に参加しており、総合的に患者の治療方針を相談できるカンファレンスであることが望ましいとされています。

具体的な、各臓器・領域で参加すべき診療科医師は、下記のように規定されています。

【各臓器・領域と参加する診療科/医師】

- ・脳腫瘍（脳神経外科）
- ・頭頸部癌（耳鼻咽喉科または口腔外科）
- ・肺癌・縦隔腫瘍（呼吸器内科および呼吸器外科）
- ・消化器癌（消化器内科および消化器外科）
- ・泌尿器科癌（泌尿器科）
- ・婦人科癌（婦人科）
- ・骨軟部腫瘍（整形外科または同疾患の手術・薬物療法を担当する医師）

（注）：粒子線治療を担当する外科医、内科医等は該当しない

以上を踏まえて当先進医療 B 臨床試験においては、直腸癌術後再発症例に対するキャンサーボードは、放射線腫瘍医、放射線診断医、直腸癌を専門領域に含む消化器内科医および消化器外科医等で構成し、全ての症例でキャンサーボードの結果に基づいた治療方針決定を実施いたします。

4. 計画書 17 ページに「腫瘍と消化管の間にスペーサーを挿入する」外科的手術が必要になることがある旨の記載がありますが、どのぐらいの頻度で必要になるのでしょうか。また、外科的処置が必要になるなら、どのタイミングで同意がとられるのでしょうか。

【回答】

たいへん紛らわしい記述で申し訳ございませんでした。スペーサーを挿入する必要がある症例は除外条件“4) 消化管および膀胱・尿道に浸潤を認める。”により本試験の対象としていません。直腸癌局所再発例に対する重粒子線治療ですが、治療成績が良好であったことから、外科の先生から適応拡大のご意見を数多くいただきました。消化管に腫瘍が浸潤していることで、重粒子線治療の適応外となる症例が比較的多く認められたことから、これらの症例に対する対応が検討されました。そこで、臨床試験として重粒子線治療前にスペーサーを腫瘍と消化管との間に挿入することで安全な距離を確保し重粒子線治療を施行しました。本試験ではスペーサーを必要とする症例は対象としていませんので、本文章は削除するようにいたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療

2018 年 1 月 4 日

所属・氏名：放射線医学総合研究所 山田 滋

1. 本試験以外の他の治療法の説明について

説明文書の「11.」では本試験に参加する患者は「手術は困難」であり「抗がん剤治療やエックス線による放射線治療（単独、もしくは組み合わせ）などの治療法があります」と記載されています。その一方で、「7.」の病気と治療法に関する説明では、「一般的な治療法について」の記載で手術の負担が大きいことが書かれており、ここだけを読むと手術という選択肢があり得るようにも思ってしまう。本試験が手術の適応が無い患者のみを対象とするのであれば、手術について詳細に説明することはむしろ誤解を招くのではないのでしょうか（手術可能だが重粒子線治療を希望する患者を対象としているように見えます）。

そもそも、「7.」の箇所については、直腸癌術後再発の一般的な治療法について述べるのではなく、あくまでも本試験の対象となる患者集団にとっての標準治療に焦点をあてて説明すべきだと考えます。例えば、「一般的な治療法について」の記載を大幅に削除し、むしろ「あなたの病気の進行状態と被験者として選定された理由」のなか（または「11.」の項目）に、より詳細に現実に選択可能な治療法（「抗がん剤治療やエックス線による放射線治療（単独、もしくは組み合わせ）などの治療法」）のメリット・デメリットを記載してはいかがでしょうか。あるいは誤解の生じないように「一般的な治療法について」の記載を見直すということでも構いません。

なお、全体的に現在の記載は重粒子線治療のメリットを高く評価し、その他の治療法を低く評価するような記載がところどころ見られるので、再度説明文書を見直し、客観的・中立的な記載を心がけて頂ければと思います（例えば、「10.」の項目では予想される効果として「優れた性質を持つ重粒子線が有効であると判断しました」などの記載があり、あたかも確立した治療であるかのように受け取られかねません）。

【回答】

2016 年版の大腸癌治療ガイドライン（大腸癌研究会編）では直腸癌術後局所

再発の手術適応の記載に関して CQ10 に直腸癌術後再発で R0 切除(治癒切除)が可能と判断された場合に手術を考慮するが、手術侵襲とリスク、術後の QOL を考慮した上で適応を決定すると記載されています。治癒切除等の手術適応に関しては、専門医でも意見が統一されていない部分もあり、再度患者に確認するために記載しましたが、ご指摘の通り紛らわしいので「一般的な治療法について」の記載を大幅に見直しました。さらに、重粒子線治療が確立した治療であることの誤解を生じる記載を訂正しました。

2. 試験期間中に実施される各種の検査等について

スケジュール表に記載されている項目は全て通常各施設で自費診療として重粒子線治療が実施される場合と同じであり、今回臨床試験として実施するために追加されている項目は無いという理解で良いでしょうか。研究に参加することによって検査の有無や頻度が増す場合には明示的に説明し、不利益(負担)としてはっきりと説明すべきだと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。2016 年版の大腸癌治療ガイドラインでは大腸癌切除後のサーベイランス(定期検診)について推奨している検査および時期が記載されています。一方、同ガイドラインの CQ10 に“医療経済的観点を含めた指摘なサーベイランスは十分に確立されていない”記載もありますが、手術と同じ局所療法である重粒子線治療は、この術後のサーベイランスと同じ検査と時期で施行しています。本臨床試験もこのガイドラインに沿って施行する予定で、各施設が施行している通常の診療と同じ検査・時期で施行するように規定しています。

3. 研究費について

研究計画書と説明文書において記載が異なっているように思われます。研究計画書では放医研の運営費交付金のみが記載されていますが、説明文書では他の参加施設の研究費や先進医療の患者自己負担金を研究費として用いると書かれています。また、本試験では千葉大 AR0 の活用や監査の外部委託、補償保険の購入など、試験実施に際してある程度まとまった額の研究費が必要だと考えられますが、これらを試験期間中に十分賄えるという点につき、およその費用の見積もりと研究費の概要につき、追加で情報提供頂ければと思います。

【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「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、先進医療の患者自己負担金および保険診療費により実施する。」に変更いたします。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。おおよその研究費用ですが、消費税込みで5年間で計11,000万円としています。

千葉大学医学部附属病院臨床試験部での主な業務内容内訳は、プロジェクトマネジメント、被験者登録、データマネジメント、モニタリング、監査、統計解析となります。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療

2018 年 1 月 4 日

所属・氏名：放射線医学総合研究所 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. p. 17「2-4 本試験の合理的根拠」：本試験は、放射線治療の成績（文献番号 10）を史実対照の成績（閾値）として、重粒子線治療の成績がそれを上回るかを検討する多施設単群試験としてデザインされています。しかしながら、同様の試験は、申請医療機関単独ではあるものの 180 例の第 I/II 相試験として過去に実施済みです。重粒子線治療の有効性を明らかにすることを狙うとすれば、当該試験の結果を踏まえて標準治療（手術適応患者を除外するとすれば、表 1 に示された放射線治療/化学放射線治療のうち有望なものになるかと思われます）との比較を行うランダム化試験を実施することも考えられるかと思えます。このデザインを採用しなかった理由を当該項に明記してください。また、ランダム化比較試験が実施することが困難であるとしても、有望と考えられる放射線治療/化学放射線治療の単群試験、今回の試験治療である重粒子線治療の単群試験を並行して実施し、それらの成績を事後的に統計的に比較することも考えられるかと思えます。このデザインを採用しなかった理由も当該項に明記してください。

【回答】

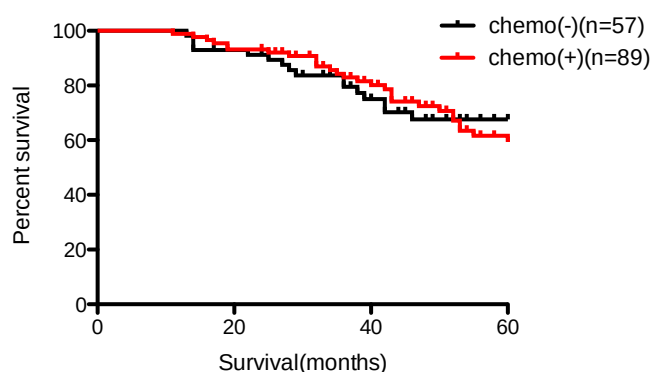
ご指摘ありがとうございます。X 線治療と重粒子線治療をランダム化試験で比較することについては、X 線治療が保険診療で重粒子線治療が先進医療と、患者の費用負担に大きな隔たりがあることから実施困難と判断しました。同じ対象集団で X 線治療に関する前向き試験を同時に行い両者の成績を比較することも考えられましたが、本試験の参加予定 4 施設の中で 3 施設(5 施設予定ですが 1 施設は現在重粒子線治療開始未定)は重粒子線に特科した施設であり、症例集積は困難と予想されました。また、重粒子線治療施設以外の医療機関に参加を依頼しましたが、本試験による X 線治療施設の有益な点は乏しいとのことで、参加してい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。

2. p. 18「3-2 評価指標」：主要評価項目として 3 年全生存率が設定されてい

ます。しかしながら、本試験では試験治療中止後及び終了後の後治療は自由となっており、主要評価項目はこの後治療の内容に左右されと考えられます。この問題点を踏まえながら主要評価項目の適切性を実施計画書内に明記してください。

【回答】

ご指摘の通り、後治療としての化学療法の変貌による影響もあると考えられましたが、添付論文(Yamada S Int J Radiat Oncol Biol Phys, 96, 93-101, 2016)の試験で 73.6Gy (RBE) 治療群(151 例)の不明を除く 146 例の解析では、後治療として化学療法施行群(89 例)と非施行群(57 例)では生存率に有意差は認めませんでした(下図)。これらのことから重粒子線治療においては、後治療の差が治療効果に大きく依存はしていないものと考えられました。また、本治療の対象症例は、すでに多くの症例が化学療法を受けてから受診されることから後治療を指定するのが難しいこともありました。以上の点を試験計画書の中に記載することとしました。



	N	3-y Survival	5-y Survival
Chemotherapy(-)	57	79.5%	67.6%
Chemotherapy(+)	89	83.1%	60.0%

3. p. 44「15-3 局所制御期間」,「15-4 無増悪生存期間」:「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する」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[照会事項 No. 4 参照])誰がどのようなタイミングで判定を行うか、どの判定結果を最終結果と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、当該施設の判定結果、試験代表者又は効果安全性評価委員会の判定結果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

になります。

【回答】

ご指摘の通り現在の文言は適切でないと思えます。本試験の主要評価項目が局所制御率ではなく、3年全生存率であることから、局所効果の判定について、複数の者で判定する意義は乏しく、かえって混乱を招くことになると考えられます。従って、当該施設が画像検査施行毎に判定することといたします。15-4 無増悪生存期間についても同様に變更させていただきます。評価の客観性を担保するため、「31-2 中央判定について」最終判定において「施設判定と中央判定が異なる場合には当該施設代表者の了解のもとで中央判定の結果を最終判定とする」ことといたしました。

4. p. 44「15-3 局所制御期間」,「15-4 無増悪生存期間」, p. 57「31-2 中央判定について」: 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（中央判定）をも担当するとされています。このような効果判定は、効果安全性評価委員会の委員で適正に行われると理解してよいでしょうか（かなり負担が増えるのではないかと考えられます）。そのように理解してよいとしたとき、効果安全性評価委員会の役割は p. 59 に「安全性情報を適宜審査し、... 提言する」としか記載されておらず、中央判定の役割を担う旨のことが記載されていませんので、追記してください。また、「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」という文言については、効果安全性評価委員は今回の実施医療機関に所属している方ではないようですので、記載する必要はないのではないのでしょうか。

上記の中央判定が効果安全性評価委員会の委員で適正に行うことが困難と考えられるのであれば、効果安全性評価委員会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。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘の通り、効果判定を効果安全

性評価委員会で行うことは適正でないと考えます。

回答 3 にも一部記載させていただきましたが、局所制御期間、無増悪生存期間については、基本的に施設判定を主とすることといたしますが、最終定期モニタリングまで増悪のイベントが発生しないかった症例に対して中央判定委員会が判定を行うことといたします。中央判定委員会の構成員と職務は 32-13 に追記しました。また、「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」はご指示に従い削除しました。

5. p. 45 「16. 統計的事項」

(ア) 「16-1 症例数設定根拠」:

- ① ここでの閾値，期待値は，手術適応症例を含んでいるのか否かが今の文言だけでは把握できませんでした。手術適応症例と手術非適応症例の例数，成績等を個別に明記し，手術非適応症例の成績に基づいて例数設計を行っていることが明らかになるように記載をあらためてください。また，この点と同様の論点になりますが，ここで用いられている閾値，期待値の適切性は，先行試験の対象集団と本試験の対象集団がおおよそ似通っていることが前提になります。この前提が成立していることを患者背景，併用治療等の観点から一覧表などで比較し明記してください。さらに，文献番号 10 及び 13 の試験の後治療の影響〔照会事項 2 参照〕を考えたとき，ここでの閾値，期待値は適切といえるでしょうか。それぞれの試験の後治療の状況を踏まえて，これらの適切性を論じてください。現在の記述では根拠が希薄だと考えます（期待値については，申請者の自施設のデータのようなので辿ることが可能だろうと思われまますので可能な限り善処してください）。
- ② 期待値は文献番号 13 では 75%，本項の記載では 75.9%となっています。後者が正しいという理解でよいでしょうか。
- ③ Fleming & Harrington の方法の引用文献を示し，本方法の概要も示した方がよいです（以下の照会事項（イ）とも関連します）。
- ④ 「X 線治療と化学療法併用による閾値...」と書かれていますが，表 1 を見ますと化学療法は併用されていないのではないのでしょうか。

(イ) 「16-6 主解析」: 3 年生存率の両側 95%信頼区間の下限が閾値を超えるか否かで帰無仮説の棄却/採択を判断するということになりますが，この解析方法で用いている統計量と Fleming & Harrington の方法で用いている統計量は整合性がとれているのでしょうか，あるいは（第 1 種の過誤や検出力の観点から違いはないという意味で）そのように見做してよいのでしょうか，見解をお示しください。というのは，上記の解析方法と整合する例数設計の方法としては，シミュレーションに基づく方

法（3 年生存率の両側 95%信頼区間の下限が閾値を超える回数をカウントすることで検出力を算出する方法）が考えられると思います。

【回答】

（ア） - ①

ご指摘の通り閾値の対象としていた文献10は対象が今回の試験の対象とは異なる対象を含んでいたことから文献8に変更しました。文献8は原発直腸癌治癒切除後の骨盤内再発で手術非適応例を対象にしています。文献8は報告例の中で最も3年生存率が高かったことから閾値の対象としました。また、期待値の対象となる文献13(修正後12) (Yamada S Int J Radiat Oncol Biol Phys, 96, 93-101, 2016) の試験で73.6Gy(RBE) 治療群(151例) の中で手術適応がある10例を除く、141例の解析では3年生存率は76%でした。後治療に関しては、今回対象とした文献8ですが、標準的な治療であるFOLF0Xを施行しています。一方、照会事項No. 2に記載しましたが、文献13（修正後は12）の臨床試験から重粒子線治療後の後治療の有無には生存率は影響しないことが示されています。これらの結果から切除不能直腸癌術後再発におけるX線治療による閾値3年生存率を53%(8)、重粒子線治療による期待3年生存率を78%(12)としました。

（ア） - ②

ご指摘ありがとうございます。期待値は文献番号 13 の手術非適応例で 76%，本項の記載も手術非適応例 76%に訂正しました。

（ア） - ③

ご指摘ありがとうございます。Fleming & Harrington の方法 (Fleming & Harrington , 1991)は、Kaplan-Meier 推定量に基づく単群の生存関数の検定について、生存関数の極限分布に指数分布を想定した漸近分散に基づいて症例数を算出する方法となります。この方法の概要および引用文献についての記載を計画書の該当箇所に追記いたします。

参考文献：Fleming TR, Harrington DP. Counting Processes and Survival Analysis. New York: Wiley, 1991, 236-237, Example 6.3.1.

（ア） - ④

申し訳ありません。表 1 を修正しました。

（イ） ご指摘ありがとうございます。整合性についてはシミュレーションも実施し、確認を行っております。

6. その他

- (ア)p. 3「被験者の試験参加予定期間」：「文書同意取得時から治療終了後 36 ケ月までの期間」という文言そのものはプロトコル治療が完遂できた場合には正しい表現だと思いますが、中止した場合の期間に言及できていないと思いますので、改善してください。
- (イ)p. 13, p. 14「1-4-1 選択基準」, p. 18, p. 19「1-4-2 除外基準」, 「4-1 選択基準」, 「4-2 除外基準」：
- ① 「以下の基準を…」, 「以下のいずれかに…」の直前に「症例登録時に,」という文言を入れてください。
 - ② 「5) 主要臓器機能が保たれていることの検査値などの明確な基準を列挙してください。
- (ウ)p. 20「5-3-1 登録の手順」：Electric → Electronic ?
- (エ)p. 20「5-3-1-1 登録に際しての注意事項」：「登録データの削除を含む被験者からの同意撤回がある場合を除いて… 一度登録された症例はデータベースから削除はされない」という文言と「同意撤回患者のデータも削除できないし, するべきではない」という文言が矛盾しているように見えます（結局, 同意撤回患者のデータは削除されるのでしょうか, それとも削除されないのでしょうか, わかりにくいです）
- (オ)p. 25「表 2. 重粒子線治療の休止/再開基準」：発熱性好中球減少症の再開基準は「なし」と書かれていますが, これは症状がないことを意味するのでしょうか, それとも基準自体がなしということで再開のための基準はとくに定めないということでしょうか。
- (カ)p. 31「10-4 観察および検査スケジュール」：「観察期については最終治療を実施した日を“1 日目”とし,…」における「観察期」とは「後観察期間」という理解でよいでしょうか。そうであればそのように記載した方がよいです。
- (キ)p. 34「12-1 試験実施計画書の改訂」：「… 研究代表者, 実施責任医師, 研究調整委員会における協議に基づき,」と「実施責任医師は… 変更申請を行う」との間に「研究代表者は試験実施計画書の変更を行い,」を挿入した方がよいのではないのでしょうか。
- (ク)p. 35「13-1 有害事象と不具合の定義」：「室病」→「疾病」?
- (ケ)p. 43「15. 抗腫瘍効果, 評価項目の定義」：「… 無増悪生存期間, 有害事象に対する効果とする」において「有害事象に対する効果」とは何でしょうか。また, 「費用調査」, 「QOL 調査」の文言が抜けているようですので追記してください。
- (コ)p. 45「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。
- (サ)p. 48「16-10 費用対効果および費用対効用の解析」：「評価治療群と対照

治療群の差」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。

(シ)p. 49「17-3 データの収集」：「なお、実施責任医師は,... 研究調整委員会は,...」において主語が二つあり、個々の主体者の action がわかりにくいです。改善してください。

(ス)p. 56「... 本試験で得られたで情報を二次利用する場合は...」：「で」を削除。

(セ)「研究代表者」「試験代表者」,「試験責任者, 分担者」「実施責任医師, 実施者」：用語を統一してください。

【回答】

(ア) ご指摘いただきありがとうございます。

後観察期間を「試験治療終了日または中止日」と変更し (p28)、ご指摘の箇所 (p3, p22) についても「試験治療終了日または中止日」と変更いたしました。

(イ) ①ご指摘の箇所に「症例登録時に」を追記いたしました。

②「5. 主要評価項目」について、腹部骨盤が照射対象となりますので、肝、腎、骨髓機能に関する基準を設定いたしました。

(ウ) ご指摘いただきありがとうございます。Electronic に訂正いたしました。

(エ) 明確化のために文言を以下のように修正致します

p. 20「5-3-1-1 登録に際しての注意事項」

(旧)

登録データの削除を含む被験者からの同意撤回がある場合を除いて、一度登録された症例はデータベースから削除はされない。同意撤回患者のデータも削除できないし、するべきではない（監査証跡）

(新)

一度登録された症例はデータベースから削除はされない。同意撤回患者のデータも削除するべきではない（監査証跡）。しかし、同意撤回患者より登録データ削除の要望があった場合はその意思を尊重し削除を行う。

(オ) 症状の改善の意図ですが、わかりにくい表現でしたので以下の通り変更致します。

p25 表 2 発熱性好中球減少症 再開基準

(旧)
「なし」
(新)
「改善」

(カ) その理解の如くです。以下の通り修正致します。

p31 10-4 観察および検査スケジュール

(旧)
「観察期については」
(新)
「後観察期間については」

(キ) その通り修正致します。

p. 34 「12-1 試験実施計画書の改訂」

(旧)

研究代表者、各実施医療機関の実施責任医師、又は研究調整委員会が試験実施計画書や説明文書・同意書の変更または改訂の必要性を認めた場合、研究代表者、実施責任医師、研究調整委員会における協議に基づき、実施責任医師は倫理審査委員会へ変更申請を行う。

(新)

研究代表者、各実施医療機関の実施責任医師、又は研究調整委員会が試験実施計画書や説明文書・同意書の変更または改訂の必要性を認めた場合、研究代表者、実施責任医師、研究調整委員会における協議に基づき、研究代表者は試験実施計画書の変更を行い、実施責任医師は倫理審査委員会へ変更申請を行う。

(ク) ご指摘の如く誤表記です。以下のごとく修正致します。

p. 35 「13-1 有害事象と不具合の定義」

(旧)

試験治療前より発現している症状や室病

(新)

試験治療前より発現している症状や疾病

(ケ) ご指摘いただきありがとうございます。「有害事象に対する効果」との記載は誤りでしたので、「有害事象」に修正いたしました。また、「費用対効果」と「Quality of Life (QOL)」を追記し、「3-2 評価指標（エンドポイント）」と同一の記載といたしました。

(コ) ご指摘の通り QOL 調査の実施者が明確ではありませんでしたので、「QOL 調査は実施責任医師あるいはその代理者が担当する。」という一文を追記いたしました。これは、すでに先進医療 B で実施している膵癌に対する重粒子線治療の試験計画書における、QOL 調査の項の記載と同様のものです。

(サ) ご指摘に従い、「対照治療としては、大腸癌診療ガイドライン 2016 において本試験で対象としている直腸癌術後局所再発例に対して推奨されている、放射線療法と全身化学療法の単独または併用療法療方を想定する。」を追記しました。また、同項の「評価治療群」についても試験計画書の他の項で用いられている「試験治療群」という用語の方が適切と考え、これに修正し、費用対効果分析において比較する群をより明確な記載に修正いたしました。

(シ) ご指摘の通り個々の主体が何をするのかが不明確でした。実施責任医師は症例報告書から電子症例報告書（写）を電子媒体にて研究調整委員会に提供し、研究調整委員会は電子症例報告書（写）の見読性および保存性を担保する役割をそれぞれ担います。これに沿って試験計画書における記載を修正いたしました。

(ス) ご指摘の通り修正いたしました。

(セ) 以下の通り用語を統一いたしました。

「10-2 治療開始前検査」:	(旧) 試験責任者	(新) 実施責任医師
	(旧) 分担者	(新) 実施者

以上

※第 67 回部会において「適」となった。

先進医療会議における審議前の変更申請である。

第69回先進医療技術審査部会
平成30年3月15日

資料 3 - 10

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 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院

【先進医療告示番号と名称】

整理番号 083（告示前）

直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療

【適応症】

直腸癌術後骨盤内再発

【試験の概要】

直腸癌術後骨盤内再発を対象に、重粒子線治療の有効性安全性の多施設共同試験を行い、安全性と有効性を評価する。

- ・試験治療方法：1 日 1 回 4.6Gy（RBE）、2 週間で 6-8 回を原則とし、合計 16 回、総線量 73.6Gy（RBE）の重粒子線治療を施行する。
- ・主要評価項目：3 年生存率
- ・副次評価項目：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、Quality of Life (QOL) 評価

【医薬品・医療機器】

- ・重粒子線治療装置 型式 CI-1000S
製造販売元：株式会社 東芝
- ・重粒子線治療装置 型式 CI-1000
製造販売元：株式会社 東芝
- ・粒子線治療装置（炭素イオンタイプ） 型式 70603010
製造販売元：三菱電機株式会社
- ・粒子線治療装置（炭素イオン/陽子タイプ） 型式 70603010
製造販売元：三菱電機株式会社

【実施期間】

先進医療 B として告示後 5 年間（登録締切日：先進 B として告示後 2 年間）

【予定症例数】 32 例

【現在の登録状況】

告示前で開始していない。

【主な変更内容】

- ① 治療前評価の実施時期と実施施設の明確化
《変更前》治療前評価は紹介医の所属する施設または各研究施設において行われる。
《変更後》治療前評価は一部画像検査を除いて同意取得後に各実施医療機関において行われる。
- ② 後観察期間の CT 検査の造影剤の有無の明確化（下線部を追記）
CT（胸部～骨盤）※造影剤使用の有無は問わない。
- ③ 局所制御期間と無増悪生存期間の評価における判定方法の追記（下線部を追記）
但し、最終の定期モニタリングまでに増悪と判断されなかった症例については 31-2 項の手順に従い中央判定を行う。
- ④ 症例数の算定方法の記載の明確化（下線部を追記）
Fleming & Harrington (14) により、Kaplan-Meier 推定量に基づく単群の生存関数の検定について、生存関数の極限分布に指数分布を想定した漸近分散に基づいて・・・
- ⑤ 最大の解析対象集団（FAS）の定義の修正
《変更前》全登録症例のうち、登録時点で適格基準を満たしていなかったことが判明した症例を除外する。
《変更後》全登録症例のうち試験治療が 1 回でも試行された症例。
- ⑥ データ収集における役割の明確化と誤記訂正
（下線を追記、波線は誤記訂正）
なお、実施責任医師は、・・・、当該症例報告書が提出される前にその内容について点検し、問題がないことを確認する。研究調整委員会（またはデータマネジメント責任者）は、最終的に電子症例報告書（写）を電子媒体（例：CD-R 等）にて実施医療機関へ提供する。
- ⑦ 「試験の概要」の選択基準と除外基準の記載を本文に合わせて追記修正
- ⑧ 誤記訂正

【変更申請する理由】

- ① 治療前の評価のうち、画像診断検査のみ同意取得前の他施設での検査を採用可能としているため（試験実施計画書 P32 の「表 3 観察および検査スケ

ジュール表」で治療開始前の画像検査は、他院および自施設の同意取得前の検査を含む)、それが明確になるような記載に変更しました。

② 後観察期間の CT 検査では、造影剤の使用は必須ではないので、それを追記しました。

③ さらに、試験実施計画書の P57「31-2 中央判定について」に中央判定の役割が記載されているが、「15-3 局所制御期間」と「15-4 無憎悪生存期間」の項目でも、判定方法が明確になるように追記しました。

④ 症例数の算定に用いた統計学的手法をより詳細に記載しました。

⑤ 「登録時点で適格基準を満たしていなかったことが判明した症例を除外する」という定義ですと、試験治療を全く実施しなかった症例も含まれる可能性があり、解析対象として不適当と判断して、「試験治療が1回でも実施された症例」に変更修正しました。

⑥ 先進医療技術審査部会の事前照会でご指摘いただき、修正したのですが、修正が不十分であり、誤記もありましたので、修正しました。

⑦ 先進医療審査の事前照会での修正で本文の選択基準と除外基準に追記しましたが、「試験の概要」が未修正であったため、本文に合わせて修正しました。

⑧ P27 8-3 の記載は、後観察期間中に限定した中止基準ではないので、「試験中止の基準」に修正しました。

【試験実施計画の変更承認状況】

放射線医学総合研究所研究倫理審査委員会で審査され、
承認・所長許可（2018 年 3 月 7 日）済み

直腸癌術後再発に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験

対象症例

- 原発性直腸癌切除後の骨盤内に限局する再発病変である。
- 腫瘍が消化管, 膀胱および尿道に浸潤を認めない。
- 照射領域に開放創や活動性で難治性の感染を認めない。
- 治癒切除の適応がない。
- 年齢 20歳以上。
- PSは0-2である。



試験治療

- 重粒子線治療



重粒子線治療 73.6GyE / 16回 / 4週

保険適応外 3,140,000円



- | | |
|-----------|------------------------------------|
| • 試験期間 | 先進医療Bとして告示後5年間 |
| • 予定症例数 | 32例 |
| • 参加施設 | 5施設 |
| • 主要評価項目 | 3年生存率 |
| • 副次的評価項目 | 局所制御率、全生存期間、無増悪生存期間、有害事象、医療費、EQ-50 |

保険収載に向けたロードマップ

直腸癌術後局所再発に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験

試験薬・試験機器: 炭素イオン線治療装置 先進医療での適応疾患: 直腸癌術後骨盤内再発

臨床研究

試験名: 直腸癌術後再発に対する重粒子線治療の第I/II相試験 (2001-2012) IRBOP 96:93-101, 2016

試験のデザイン: 単施設単群第I/II相試験

対象: 初回手術が根治度Aで骨盤内に限局する直腸癌術後再発

症例数: 第I相37例, 第II相143例

炭素イオン線: 線量増加: 67.2-73.6Gy(RBE)/16回/4週間
67.2Gy(RBE): 10例 70.4Gy(RBE): 19例 73.6Gy(RBE): 151例
推奨線量: 73.6Gy(RBE)/16回

有害事象(Grade3/4): 消化管障害(0%), 尿路障害(0%), 皮膚障害(0%)

3年生存率: 全体 72% 73.6Gy(RBE) 78%
76%(手術非適応例)

5年生存率: 全体 53% 73.6Gy(RBE) 59%

生存期間中央値: 全体 69月(7-131月)

先進医療

試験名: 直腸癌術後局所再発に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験

試験デザイン: 多施設共同単群第II相試験

期間: 先進医療Bとして告示後5年間

協力医療機関: 放医研、群馬大、兵庫粒、鳥栖、神奈川

予定症例数: 32例

主要評価項目: 3年生存率

副次的評価項目: 局所制御率、無増悪生存期間、有害事象、費用対効果

当該先進医療における

選択基準: 1) 原発性直腸癌切除後の骨盤内に限局する再発病変 2) 遠隔転移がない 3) 組織学的に直腸癌であることが確認されている 4) 腫瘍が消化管、膀胱、尿道に接していない 5) 20歳以上 6) PS0-2
除外基準: 1) 照射領域に開放創あるいは活動性で難治性の感染を有する 2) 治癒切除の適応がある 3) 活動性重複癌を有する 4) 化学療法を実施中、あるいは照射開始時点で終了後2週を経っていない
* 適格基準抜粋

予想される有害事象

消化管障害、皮膚障害、神経障害、筋炎、骨関節炎、膀胱尿道障害、骨髄障害、浮腫など

生存期間の延長が得られれば

保険収載検討

保険収載

欧米での現状:

薬事承認: 米国(なし)、欧州(あり): CNAO(イタリア)はCEマーク取得

HIT(ドイツ)はEuropean Medical Device directive 取得

ガイドライン記載: 2016年版CQ19に“炭素線などの重イオン線の効果が期待されている”と記載

進行中の臨床試験: なし

【別添１】「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療」の
申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 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
- ・ 兵庫県立粒子線医療センター

**【別添２】「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療」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：直腸癌術後骨盤内再発

効能・効果：直腸癌術後再発に対する３年生存率の改善が期待される。

**【別添 3】「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療」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、遠隔転移がない、直腸癌術後骨盤内再発病変である。

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する。研究担当者は、選択基準および除外基準に基づき、被験者の適格性を判定する。

選択基準

症例登録時に以下の基準すべてを満たすものを適格とする。

- 1) 原発性直腸癌切除後の骨盤内*1 に限局する再発病変*2 である。
 - *1 骨盤内とは第 5 腰椎・仙骨・尾骨および左右の寛骨で構成される部分および周囲の軟部組織をさす。
 - *2 画像診断にて経時的に増大傾向、PET で明らかな異常集積、腫瘍マーカー上昇など臨床的に再発と判断された状態。
- 2) 評価可能病変を有する。
- 3) 同意取得時年齢が 20 歳以上である。
- 4) Performance Status (ECOG) が 0-2 である。
- 5) 以下のすべての主要臓器機能が保たれている（白血球数 ≥ 1000 /mm³，血小板数 $\geq 25,000$ /mm³ 以上，総ビリルビン < 3.0 g/dl，AST < 200 IU/L，ALT < 200 IU/L，血清クレアチニン < 1.5 mg/dL）。すべての検査項目は登録前 28 日以内の最新の検査値を用いる。
- 6) 3 ヶ月以上生存の見込みがあると推定される。
- 7) 本試験参加に関して患者本人から文書による同意が得られている。

除外基準

症例登録時に以下のいずれかに該当するものは除外する。

- 1) 臨床的標的体積における最大径が 15cm を超える。
- 2) 化学療法を実施中、あるいは照射開始時点で終了後 2 週を経っていない。
- 3) 照射領域に開放創あるいは活動性で難治性の感染を有する。
- 4) 消化管および膀胱・尿道に浸潤を認める。
- 5) 当該照射部位に放射線治療の既往がある。
- 6) 治癒切除の適応がある*。
- 7) 遠隔転移を有する
- 8) 活動性の重複癌（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）を有する症例。ただし、Carcinoma in Situ（上皮内癌）および粘膜内癌の病変は活動性の重複癌に含めず、登録可とする。
- 9) 重篤な合併症を有する（重篤な感染症、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、黄疸など）。

10) 精神病または精神症状を合併しており、臨床試験への参加が困難と判断される患者。

11) その他、医師が本試験の登録には不適當と判断した症例。

*) 手術の適応に関しては、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く。

【別添 4】「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療」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3年生存率を用いる。Kaplan-Meier 法により算出した3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】「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療」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 5 年間（登録締切日：先進 B として告示後 2 年間）

予定症例数：32 例

既に実績のある症例数：204 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	直腸癌術後再発	外来で治療	65 月 生存中	2004 年 6 月直腸癌に対し低位前方切除術施行。2009 年 11 月右内腸骨動脈リンパ節再発を指摘。11 月 26 日から 12 月 23 日まで重粒子線治療 73.6GyE 施行。治療 65 月間再発なく生存中である。
年齢 65 歳 性別 男				
整理番号 2	直腸癌術後再発	(自) 2004 年 4 月 14 日 (至) 2004 年 5 月 15 日	136 月 生存中	2004 年 4 月 16 日から 5 月 14 日まで仙骨右前方 4.4cm の腫瘍に対し重粒子線治療 73.6GyE 施行。治療 136 月間再発なく生存中である。
年齢 61 歳 性別 男				
整理番号 3	直腸癌術後再発	外来で治療	36 月 生存中	2012 年 6 月 13 日から 7 月 9 日まで仙骨右前方 2.3cm の腫瘍に対し重粒子線治療 73.6GyE 施行。治療 36 月間再発なく生存中である。
年齢 64 歳 性別 男				

他 199 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	直腸癌術後再発	(自) 2003 年 6 月 18 日 (至) 2003 年 7 月 18 日	22.5 月 死亡	骨盤内膀胱右側に 2.5cm の再発腫瘍に対し 2003 年 6 月 25 日から 7 月 22 日まで重粒子線治療 73.6GyE 施行。2005 年 3 月局所再発および肺転移。化学療法施行したが 2005 年 4 月 24 日死亡。
年齢 60 歳 性別 女				
整理番号 2	直腸癌術後再発	(自) 2011 年 10 月 31 日 (至) 2011 年 12 月 2 日	42 月 死亡	骨盤内仙骨前面の 3.5cm の再発腫瘍に対し 2011 年 11 月 2 日から 12 月 1 日まで重粒子線治療 73.6GyE 施行。2013 年 5 月局所再発。重粒子線再照射施行したが 2015 年 5 月 3 日死亡。
年齢 66 歳 性別 男				

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：

切除不能直腸癌術後再発における X 線治療と化学療法併用による閾値 3 年生存率を 53%、重粒子線治療による期待 3 年生存率を 76%とする。有意水準を両側 5%、検出力を 80%、登録期間 2 年、追跡期間

3 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 28 例となる．これに脱落を考慮し 32 例とする。

【別添 6】「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療」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研究施設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 4.6GyE、2 週間で 6-8 回を原則とし合計 16 回、総線量 73.6GyE を照射する。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。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計画標的体積 (planning target volume : PTV) とする。

【別添 7】「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療」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：直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療 直腸癌術後骨盤内再発	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ 要・不要 (放射線科あるいはその相当診療科)
資格	☒ 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	☒ 要 (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	☒ 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・ ☒ 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	☒ 要・不要 (放射線科あるいはその相当診療科)
実施診療科の医師数 注 2)	☒ 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・ ☒ 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)	☒ 要 (医学物理士1名および診療放射線技師3名以上)・不要 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・ ☒ 不要
看護配置	☒ 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 () ・ ☒ 不要
緊急手術の実施体制	要・ ☒ 不要
院内検査	要・ ☒ 不要

(24 時間実施体制)	
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	☒ 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	☒ 要・不要
医療機関としての当該技術 実施症例数	☒ 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、)	日本放射線腫瘍学会の指定(注)に準拠した複数の診療科(消化器がんを専門とする医師を含む)で構成されるがん診療連携拠点病院等と連携し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診療連携拠点病院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)・ ☒ 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。