

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：

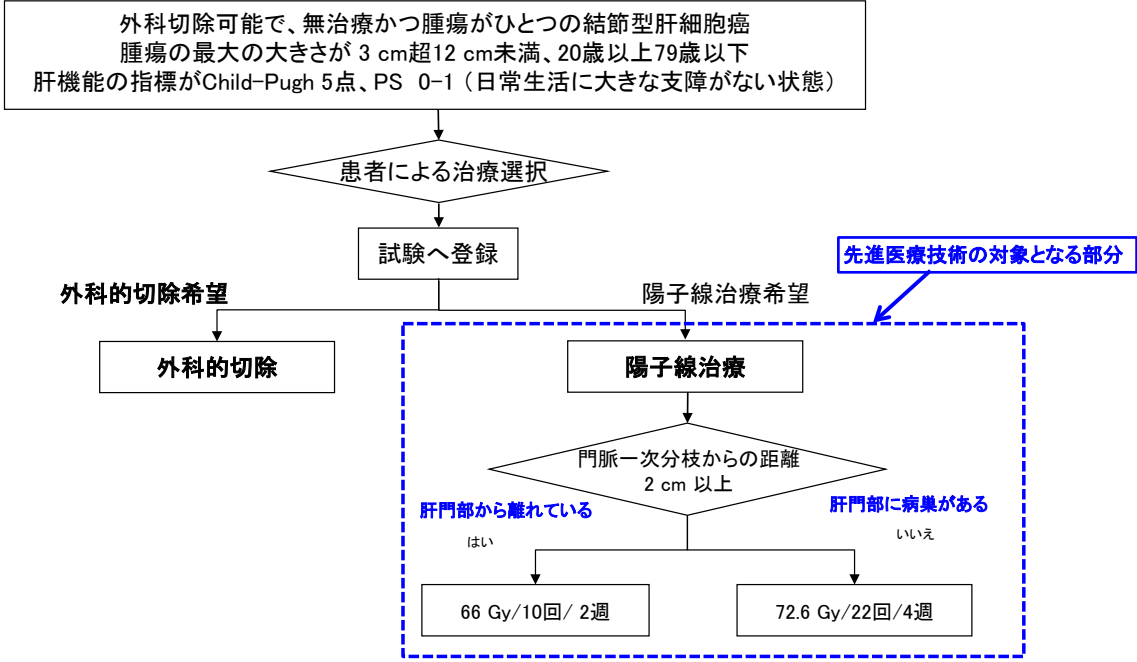
A群：外科的切除群

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】

陽子線治療群：13 名（外科的切除群 21 名）

【主な変更内容】

- ① 腫瘍の辺縁と消化管との距離についての適格規準の変更
- ② 年齢上限を引き上げる適格規準の変更
- ③ 記載整備

【変更申請する理由】

本技術は 2017 年 6 月より患者登録を開始し、2019 年 9 月現在、陽子線治療群の登録例は 13 例と予定の登録ペースの約 4 分の 1 に留まっています。2019 年 3 月 6 日に、「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ましたが、現在の登録ペースでは患者登録終了予定である 2023 年 12 月の試験終了が困難な状況です。そこで、本試験の安全性を十分考慮した上で、患者登録ペースを向上させるために、適格規準を変更したいと考えております。

① 腫瘍の辺縁と消化管との距離についての適格規準の変更

まず、2017 年 7 月～2018 年 6 月の 1 年間に本試験の参加施設を受診した初発肝細胞癌患者 54 例について、本試験の不適合の理由となった適格規準について調査したところ、陽子線治療群において、6 例が、「腫瘍の辺縁が消化管と少なくとも 2 cm 以上離れている。」という適格規準を満たさず不適合となっていました。そこで、陽子線治療において腫瘍の辺縁と消化管との距離を短縮することができるかについて検討いたしました。

この距離を短くすることによって、消化管に高線量が照射されることが懸念されますが、現行の適格規準である「2 cm」という値は計測誤差を考慮した大きめの値として設定しており、本試験の対象に対する陽子線治療の処方では、実際には腫瘍の辺縁と消化管との距離が「1 cm」以上あれば、照射の標的体積に消化管が含まれることはまれなため、消化管に著しい高線量が照射されることを回避することができると考えました。なお、「1 cm」で照射する場合も、現行のプロトコールで規定している陽子線治療を処方いたしますので、有効性は変わりません。従って、腫瘍の辺縁と消化管との距離についての適格規準を、「腫瘍の辺縁が消化管と少なくとも 1 cm 以上離れている。」に変更したいと思っております。ただし、消化管に高線量が照射されないという安全性を担保するために、今回の改訂において、消化管の線量に関する治療計画の指標、すなわち臓器線量制約を追加することとします。具体的には、「食道」と「大腸」において、体積 5 cm³ に対して、肝門部 72.6 Gy (RBE) /22 回の場合は 50 Gy (RBE)、非肝門部 66 Gy (RBE) /10 回の場合は 40 Gy (RBE) の線量制約を設けます。

一方、本技術の対象外ですが、外科的切除群におきましても、「腫瘍の辺縁が消化管と少なくとも 2 cm 以上離れている。」という規準により、上記調査期間に本試験に不適合となった患者が 9 例みられました。腫瘍辺縁から消化管までの距離に関する適格規準は陽子線治療群において、消化管に高線量照射されることを除外する目的で設けた規準のため、外科的切除においては、この規準を撤廃することを検討いたしました。本試験の対象で

ある肝細胞癌は被膜を持つ傾向があり、ほとんどの部分で肝臓と消化管は不連続です。そのため画像上、腫瘍辺縁が消化管に非常に近い場合でも、消化管への浸潤や腹膜播種を疑う所見がないかぎり、安全に、かつ肝外の臓器に遺残したり、再発することなく摘出術が行われております。稀に術前の診断画像で、消化管への浸潤や腹膜播種が疑われる例がありますが、このような例は、適格規準の「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。」により本試験の対象とならないと考えています。従って、外科的切除群においては、消化管が近接している集団を外科的切除群に含めても治療成績は変わらないため、腫瘍辺縁と消化管の距離は問わないことに変更したいと思えます。

以上から、陽子線治療群においては「腫瘍の辺縁と消化管との距離を 2 cm 以上」から「腫瘍の辺縁と消化管との距離を 1 cm 以上」に変更し、外科的切除群では腫瘍の辺縁と消化管との距離の規準を撤廃します。両群で適格規準が異なることになりましたが、患者登録促進を優先し、変更することとしました。

② 年齢上限を引き上げる適格規準の変更

前述の 1 年間の不適格理由の調査によると、年齢について、陽子線治療群では現在の年齢の適格規準である「20 歳以上、79 歳以下」よりも高齢であることで、適格にならなかった例が 24 例みられました。不適格例の年齢分布をもとに、年齢の適格規準を 85 歳以下と引き上げたときの適格例を推定すると、年間で 17 例増加することになります。これをもとに患者登録ペース改善のために、適格規準の年齢上限の引き上げを検討しました。

本試験計画段階では、1996～2007 年の原発性肝臓の全国統計などより、80 歳以上の手術例は、希少であると考えていましたが、試験が開始し参加施設が確定したところで、各施設にあらためて手術適応年齢を調査したところ、8 割以上の施設が手術適応年齢の上限を、85 歳あるいは 85 歳以上としていることが分かりました。臨床試験の対象を日常診療における対象と一致させて、本試験の結果が得られた時に即座に適切な集団に還元していくという観点からも、85 歳までの患者を適格とすることは妥当であると考えます。年齢上限を上げることが、日常診療の経験を踏まえ、外科的切除と陽子線治療のそれぞれの治療の安全性に影響を及ぼさないことについては、参加施設の外科医および放射線腫瘍医の両者のコンセンサスを得ています。

なお、陽子線治療群に高齢者が多く含まれることが推測されますが、本試験は傾向スコアによる解析を行う試験であり、傾向スコア推定のためのモデルに含める共変量には年齢が含まれていることから、両群の生存割合の比較時に年齢の偏りは、補正されることとなります。

従って、本試験の対象の年齢の上限を「79歳」から「85歳」に変更したいと思います。

③ 記載整備

研究者情報の更新などの記載整備をいたしました。

【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)

2019年10月10日 承認済