

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】

群馬大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 27

先進医療技術名 重粒子線治療

【適応症】

肝細胞がん（初発のものであって、肝切除術、肝移植術、エタノールの局所注入、マイクロ波凝固法又はラジオ波焼灼療法による治療が困難であり、かつChild-Pugh分類による点数が七点未満のものに限る。）

【試験の概要】

本試験では、切除不能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌のうち、初発、単発、腫瘍径12cm以下、門脈および胆管一次分枝もしくは下大静脈への浸潤がない、肝機能がChild Aの患者を対象として多施設共同臨床試験で重粒子線治療の有効性及び安全性の評価を目指す。

試験治療方法：重粒子線治療は、重粒子線照射装置を用いて1日1回行う。1回15.0Gy(RBE)、合計4回、総線量60.0Gy(RBE)（週4回法）。ただし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも1つと主病変との距離が10mm以下の場合は、1回5.0Gy(RBE)、合計12回、総線量60.0Gy(RBE)（週4回法）の線量分割を用いることも許容する。

主要評価項目：3年全生存割合

副次的評価項目：3年無増悪生存割合、3年局所無増悪生存割合、有害事象発生割合、放射線肝障害（Radiation induced liverdisease；RILD）の発生割合。探索的解析として、EQ-5D-5L（EuroQol 5Dimension five-level）を用いた費用対効果評価、QOL評価を行う。予定症例数は130例である。

【実施期間】

被験者登録期間：2016年6月1日から4年間（総研究期間：7年間）

【予定症例数】

130症例

【現在の登録状況】

24 症例（2020 年 4 月 1 日現在）

【主な変更内容】

1. 臨床研究法（努力義務）に沿った追記や記載の整備（定期報告、不適合の報告、疾病等報告等）
2. 登録期間の延長
 - 《変更前》 登録期間：2016 年 6 月 1 日から 4 年間
後観察期間：3 年間
総研究期間：7 年
 - 《変更後》 登録期間：2016 年 6 月 1 日から 8 年間
後観察期間：3 年間
解析期間：1 年間
総研究期間：12 年
3. 使用機器の製造販売業者の変更
 - 《変更前》 三菱電機株式会社 → 《変更後》 株式会社日立製作所

【変更申請する理由】

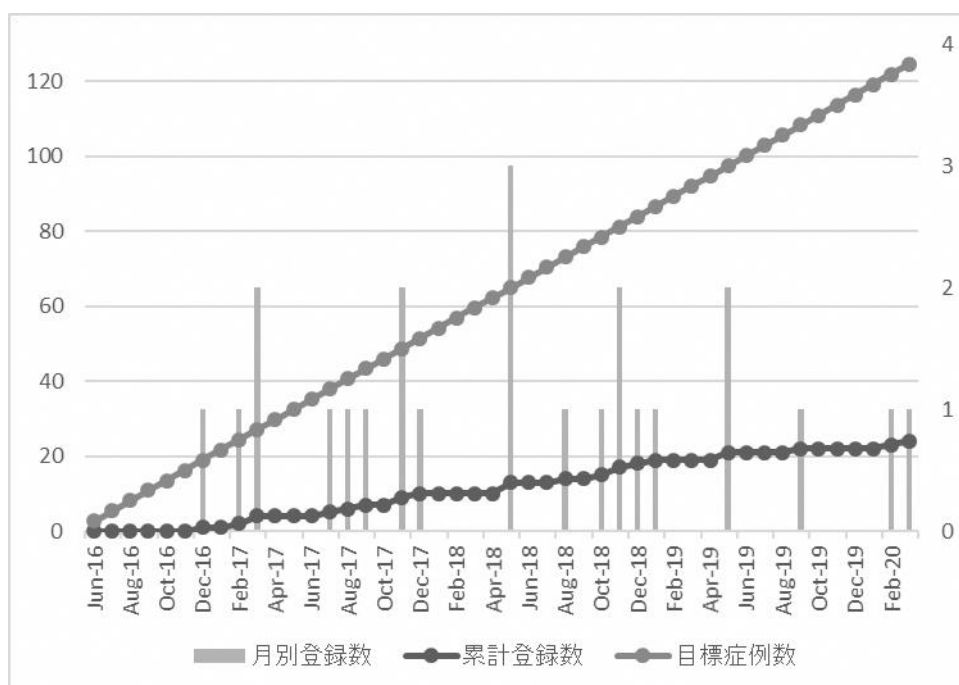
1. 臨床研究法（努力義務）に対応したため。
2. 本臨床研究は 2020 年 4 月 1 日時点で 24 例が登録されているが、当初の予定よりも登録が遅延しているため。
2017 年 1 月に当時稼動していた 4 施設すべてで登録が可能な状態となり、この時点（2017 年 1 月）から 2019 年 12 月までの 3 年間での登録は 18 例で、年間 6 例前後のペースとなっている。2018 年 8 月より神奈川がんセンターが加わり若干登録のペースが上がっている（これまでに同施設より 5 例登録）が、施設により登録数に大きなばらつきがある。一方で、本研究の組み入れ基準を満たさないと判断された症例で、日本放射線腫瘍学会が定めた統一治療方針に合致する場合は先進医療 A の枠組みで治療が行われている。先進医療 A では年間で 120 例前後の肝細胞癌治療例が登録されており、施設ごとの症例数にそれほど大きな差異はない。施設ごとの患者背景にも大きな違いはないと考えられることから、切除不能の判断基準が施設ごとに異なっていることが原因となっていると推測される。これらの点を踏まえて、適格性の判断を明確化することで本試験の科学的価値をより高めるとともに、潜在的な患者の登録を促進することを目的として以下の対策を行う。
 - 1) 切除不能例の定義の明確化：肝細胞癌においては臨床的に明確な切除不能の

基準を設定することが困難である。このため手術に伴うリスクが高く積極的に切除を勧めないような症例であっても厳密には切除不能とは言い切れなため適格外となってしまうことが多く、協力いただいている肝臓外科医からもこの点は運用上の問題として指摘されている。今後参加施設の増加も見込まれることから、肝臓外科医の協力のもと、一定のコンセンサスを得て本試験内における切除不能の判定基準をより明確に設定にすることで科学性を十分に担保しつつ登録促進と施設間の方針の統一を図る予定である。

②参加施設の増加：今後は大阪重粒子線医療センターが加わり 6 施設となる予定であり、山形大学の参加も見込まれている。

③広報活動の強化：医療施設や医師会、関連学会などでのさらなる周知、紹介依頼を積極的に行っていく。一般向けにもホームページや講演会等での周知を行う。

ウイルス性肝炎治療の進歩による肝細胞癌の新規発生数の減少、スクリーニング発見肝癌の減少による疾患構造の変化の影響、COVID-19 の蔓延に伴う紹介患者の減少や登録停止の可能性を考慮すると、上記の対策を行ったとしても期待できる登録患者数は月あたり 2-3 例程度と推測される。平均して 2.5 例/月のペースで登録があると仮定すると 3 年半の登録期間の延長が必要であるが、この予測通りに進まない可能性も考慮して 4 年間の登録期間延長で完遂を目指す。



組み入れ状況の累積グラフ

3. 製造販売業者が変更したため（機器自体は同一で性能も変更無し）。

【試験実施計画の変更承認状況】

群馬大学医学部附属病院臨床研究審査委員会で3月25日に審査、承認され、群馬大学医学部附属病院の管理者の許可を得た。