

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】

九州国際重粒子線がん治療センター

【先進医療告示番号と名称】

告示番号：B28

名称：重粒子線治療

【適応症】

非小細胞肺癌（ステージがⅠ期であって、肺の末梢に位置するものであり、かつ肺切除術が困難なものに限る。）

【試験の概要】

手術不能肺野末梢型Ⅰ期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の有効性及び安全性を多施設共同臨床試験で評価する。

- ・ プロトコル治療方法：1日1回 15.0GyE、計4回、総線量 60GyE の重粒子線治療を行う。
- ・ 主要評価項目：3年全生存割合
- ・ 副次的評価項目：有害事象発生割合、全生存期間中央値、全生存割合（2年）、疾患特異的生存割合（2年および3年）、無増悪生存割合（2年および3年）、局所無増悪割合（2年および3年）、局所無増悪生存割合（2年および3年）、増悪形式
- ・ 探索的評価項目：医療経済評価（費用調査、QOL 調査、費用効果分析）

【試験実施期間】

被験者登録期間：2016年7月1日～2020年6月30日

研究実施期間：2016年7月1日～2023年6月30日

【予定症例数】

150例（ⅠA期 105例、ⅠB期 45例）

【現在の登録状況】

43例（ⅠA期 31例、ⅠB期 12例） 2020年4月30日時点

【主な変更内容】

1) 研究期間（症例登録期間）の延長（4年間→8年間）

<変更前>

- ・研究期間：2016/7/1～2023年6月30日
- ・登録期間：2016/7/1～2020年6月30日

<変更後>

- ・研究期間：2016/7/1～2027年6月30日
- ・登録期間：2016/7/1～2024年6月30日

2) 選択基準・除外基準の変更

○選択基準(2)

<変更前> FDG-PET を含む画像診断で（…中略…）かつ、肺野末梢型（気管分岐部、左右主気管支、左右上下葉枝、中間幹、右中葉枝、舌区枝から 2cm 以上離れる腫瘍）と診断されている患者

<変更後> FDG-PET を含む画像診断で（…中略…）かつ、肺野末梢型（気管分岐部、左右主気管支、左右上下葉枝、中間幹、右中葉枝、舌区枝から 2cm 程度またはそれ以上離れ、別に定める線量制約を遵守した治療計画が可能である腫瘍）と診断されている患者

○除外基準(3)

<変更前> 他臓器に活動性の重複癌を有する患者（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。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変、WHO 分類で T1N0M0 喉頭（声門原発）扁平上皮癌、限局性前立腺癌、I 期乳癌、は活動性の重複癌に含めない。）

<変更後> 他臓器に活動性の重複癌を有する患者（…中略…）WHO 分類で T1N0M0 喉頭（声門原発）扁平上皮癌、限局性前立腺癌、I 期乳癌、根治治療後 I 期皮膚有極細胞癌及び基底細胞癌等 3 年生存が充分期待できる各種早期癌は活動性の重複癌に含めない。

○除外基準(6)

<変更前> 同意取得時に他の臨床試験に参加している患者

<変更後> 他の介入を伴う臨床試験

3) 組織確定不能例の取り扱いおよび診断基準の変更

<変更前> NSE 10 ng/ml 未満、ProGRP 81 pg/ml 未満であり、かつ、腫瘍随伴症状(SIADH(secretion of inappropriate antidiuretic hormone)、異所性 ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 症候群、Lambert-Eaton 症候群) を認めない。

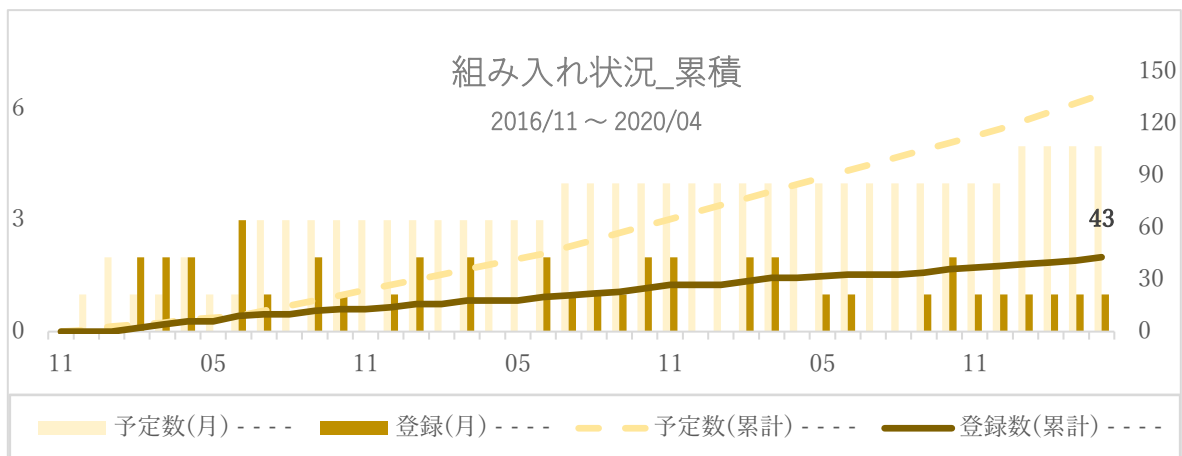
<変更後> 腎機能正常症例に関しては NSE 基準値(RIA 固相法では 10 ng/ml、ECLIA 法では 16.3 ng/ml 未満、) 未満、ProGRP 基準値 (EIA 法では

46.0 pg/ml、CLEIA 法では 81 pg/ml) 未満であり、かつ、腫瘍随伴症状(SIADH(secretion of inappropriate antidiuretic hormone)、異所性 ACTH (adrenocorticotropic hormone) 症候群、Lambert-Eaton 症候群) を認めない。ただし、NSE、ProGRP 等が基準値を越えている場合は、腎機能等を勘案し、小細胞肺癌の可能性が否定的なものは認める。

【変更申請する理由】

1) 研究期間（症例登録期間）の延長（4年間→8年間）

2020年4月30日時点での登録症例数は、43/150例です。実際に登録を行ってみると、広報活動等情報発信に努めたにも拘わらず、登録ペースは事前の想定を下回っているのが現状です。原因として、告示時点でEDCの構築が間に合わず、2016年11月まで症例登録が行えない期間ができてしまいました。また告示後追加協力機関において、神奈川県立がんセンターや大阪重粒子線センターの参加の遅れも症例登録ペースが下がった要因のひとつです。症例の選定においては、安全な治療計画が可能であるが選択基準（2）肺野末梢型の定義から外れる症例、除外基準（3）で3年生存が十分に期待される早期癌の既往がある症例、臨床的に小細胞肺がんの可能性は否定的だが腎機能低下によりProGRP上昇を伴った症例などがみられたことも要因となりました。これらが複合的に重なり、期限内の目標症例数到達に至っていないと考えられます。



4年の期間が延長されれば、現状ペースで60例(※1)の症例が見込まれます。

| 【登録実績】 | | | 1月あたり | |
|--------|----|----|-------|------|
| | 月数 | 累計 | | |
| QST | 42 | 9 | → | 0.21 |
| 群馬 | 42 | 9 | | 0.21 |
| 神奈川 | 20 | 9 | | 0.45 |
| 兵庫 | 42 | 4 | | 0.10 |
| 九州 | 42 | 12 | | 0.29 |

| 【期間延長後_登録見込み件数】 | | | 48ヶ月 | |
|-----------------|--|----|------|---------|
| | | | | |
| QST | | 10 | ⇒ | |
| 群馬 | | 10 | | |
| 神奈川 | | 22 | | |
| 兵庫 | | 5 | | |
| 九州 | | 14 | | |
| | | | | 合計 約60例 |

2) 選択基準・除外基準の変更

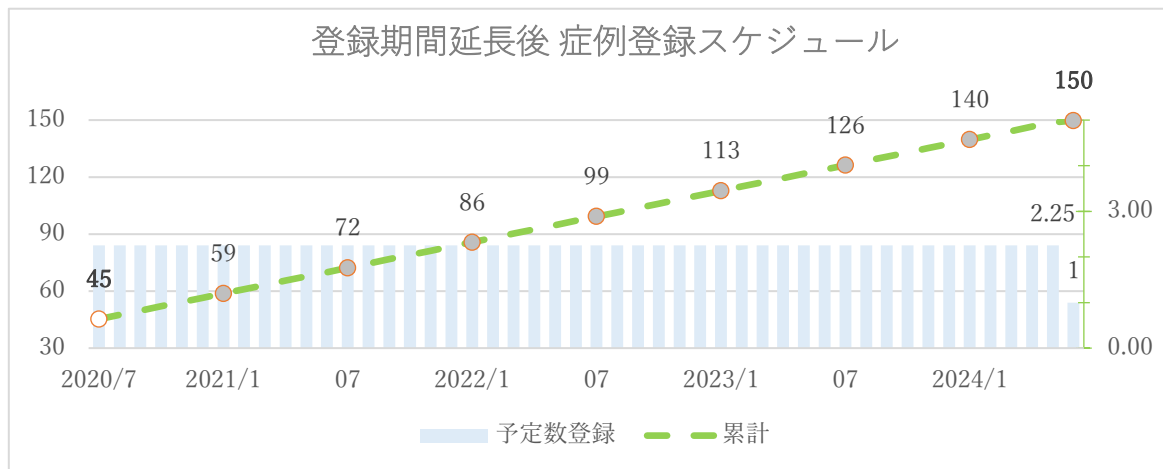
選択基準（2）抵触した症例はわずかではありましたが、変更により登録症例数の増加が期待できます。除外基準（3）の変更について、直近3年間において、除外基準（3）「活動性重複癌」に抵触し症例登録に至らなかった症例が39例ありました。本項について特に予後良好な疾患・病態について除外項目から外すことにより、登録ペースの改善が期待できます。この変更による本試験の評価項目への影響はないと考えます。除外基準（6）については、参加施設の一部で重粒子線前後に採血等の生体試料を評価して免疫学的検討を行う介入を伴わない観察研究が行われており、本試験と共に登録しても治療成績へ全く影響がないため、変更により症例登録増加に寄与できると考えています。

適格条件など試験の本幹を変更せず本項含む評価項目への影響を伴わない除外基準の見直しにより、4年で50例(※2)程度の症例登録が見込まれます。

3) 組織確定不能例の取り扱いおよび診断基準の変更

腎機能障害例ではNSE、ProGRP等が基準値を越えることが多く、キヤンサーボード等で小細胞癌の可能性が否定的と判断される場合に症例登録を許容するための変更です。また測定方法は複数存在するため、測定法毎に基準値を設定しました。

既登録症例43例および期間延長後の(※1)、(※2)により、4年間で目標症例数に到達できると考えています。4年間での登録スケジュールは以下の通りです。



また、今後大阪重粒子センター及び山形大学重粒子センターが本試験への参加を予定しており、症例登録ペースの更なる向上が見込まれます。さらに、医師への広報活動として医師会や関連学会などへの更なる周知を積極的に実施し、一般向けにはホームページや広報媒体への案内とともに、講演会等での更なる普及活動を行う予定です。

【試験実施計画の変更承認状況】

本変更内容については、九州国際重粒子線がん治療センター倫理審査委員会（2020年3月23日）にて承認済みです。