

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧26）

評価委員 主担当： 山口
副担当： 飛田 技術専門委員： —

先進医療 の名称	陽子線治療 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。）
申請医療 機関の名称	北海道大学病院
医療技術 の概要	<p>○目的：根治切除不可能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌患者に対する陽子線治療の有効性と安全性を多施設共同臨床試験にて評価する。</p> <p>○主要評価項目：全生存期間（3年全生存割合）</p> <p>○副次評価項目：1）無増悪生存期間（3年無増悪生存割合）、2）局所無増悪生存期間（3年局所無増悪生存割合）、3）有害事象発生割合、4）Radiation induced liver disease (RILD) の発生の有無</p> <p>○目標症例数：180例（登録症例数：30例※）</p> <p>○予定試験期間：平成28年4月～令和4年3月</p> <p>※登録より3年以上が経過した時点で予定登録症例数を大幅に下回り、予定した研究期間内での症例集積が困難と判断したため、研究実施計画書の中止基準に則り早期に試験が中止された（令和2年5月第99回先進医療技術審査部会にて報告）。なお、登録症例の長期予後等については、現在実施中の「先進医療陽子線治療患者の統一治療方針による観察研究-全国症例登録-」においてフォローアップすることとしている。</p>
医療技術 の試験結果	<p>国内の陽子線治療施設11施設で多施設共同試験を実施し、30例が登録された。そのうち、治療開始前に1例が脱落し29例にプロトコル治療が行われた。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>治療開始前に脱落した1例を除く29例を安全性解析対象集団で安全性を評価した。</p> <p>有害事象は26例（89.7%）・96件で認められ、うち26例（89.7%）・</p>

54 件が因果関係ありの有害事象であった。このうち 10%以上の頻度で認められた因果関係ありの有害事象は、放射線皮膚炎が 23 件 (79.3%)、胸水が 5 件 (17.2%)、GGT 増加、肺臓炎が各 4 件 (13.8%)、悪心が 3 件 (10.3%) 認められた。放射線皮膚炎は、すべて Grade 2 以下であり、全例で回復または軽快となっている。

重篤な有害事象は 11 例 (37.9%)・22 件で認められた。うち 4 例が死亡したが、いずれも原疾患の悪化によるものであり、陽子線治療との因果関係は否定されている。また、因果関係ありの重篤な有害事象は、1 例・2 件 (胆管狭窄、肺臓炎) で認められたが、肺臓炎は回復し、胆管狭窄も後遺障害はあるものの回復している。

発現時期別有害事象については、早期有害事象が 25 例 (86.2%)・56 件、晚期有害事象が 17 例 (58.6%)・40 件であった。このうち因果関係ありの早期有害事象は、24 例 (82.8%)・39 件、10%以上の頻度で認められたものは、放射線皮膚炎が 23 件 (79.3%)、悪心、GGT 増加が 3 件 (10.3%) であった。晚期有害事象は、10 例 (34.5%)・15 件、10%以上の頻度で認められたものは、胸水が 3 件 (10.3%) であった。

本試験における RILD は、『陽子線治療開始から陽子線治療終了後 3 ヶ月目までの評価に発生した非黄疸性の腹水貯留または CTCAE ver4.03 Grade3 以上のトランスアミナーゼ値上昇』と定義し、全 29 例で、RILD の発生は、認められなかった。

臨床検査値の推移については、臨床的に意義のある変動は認められなかった。試験機器の不具合は、認められなかった。

○有効性の評価結果：

29 例の有効性解析対象集団で有効性を評価した。2018 年以降、登録症例数が減少したため、今後の継続が困難と判断し、試験を中止した。治療後 3 年間のフォローアップを完了した症例は 3 例のみであり、26/29 例 (89.7%) がフォローアップ中止となった。

主要評価項目である全生存期間 (3 年全生存率) は、79.4% (95% 信頼区間 [CI] : 51.6-92.3) であった。研究計画書における症例数の設定根拠で仮定した 3 年全生存率 82.6% と概ね同様の数値であったが、ヒストリカルコントロールとして設定した TACE (肝動脈化学塞栓療法) の 3 年全生存率である 73% と比較して、統計学的な差は認められなかった。これは試験中止のため、目標症例 180 例に対し、症例集積が 30 例であったことが影響していると考えられた。

	<p>副次的評価項目である無増悪生存期間（3年無増悪生存率）は、28.3%（95%CI：9.0-51.7）であった。局所制御期間（3年局所制御率）は、79.8%（95%CI：57.6-91.2）であった。局所無増悪生存期間（3年局所無増悪生存率）は、61.1%（95%CI：30.9-81.3）であった。いずれの項目も、これまでの陽子線治療の報告と概ね同様の数値であった。</p> <p>○結論：</p> <p>目標症例数 180 例のところ 29 例の結果であるが、陽子線治療装置によるプロトコル治療における安全性は問題ないと考えられた。主要評価項目である全生存期間（3年全生存率）は、TACE の成績と比較して統計学的に差は認められず、本試験機器を用いたプロトコル治療における有効性は示せなかった。</p>
臨床研究 登録ID	JRCT1012180007

主担当：山口 構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄： 29 例の解析で、有効性が TACE と差が無かったが、限られた症例の解析の結果であり、E とした。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 29 例中、有害事象は 26 例（89.7%）・96 件で認められ、重篤な有害事象も 11 例（37.9%）・22 件で認められているので、C と判定した。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>180例の登録を目指したが、30例の登録で終了しており、この症例数から有効性を判定することは困難であるが、従来から行われているTACEと比較しても際立った有効性を示唆する結果は得られなかった。</p>
------------------	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>登録された症例数が限定的であり、今回のデータは参考にはなるものの、薬事承認申請の効率化に資するものとはいえない。</p>
---	---

副担当：飛田 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄：研究期間内での症例集積が困難であるとして、30例/180例の登録で早期中止しているため、主要評価項目である3年生存率はヒストリカルコントロールであるTACEとの比較において、統計学的な有意差が認められていません。また、承認時におけるヒストリカルコントロールに関する議論（第39回先進医療技術審査部会）を踏まえると、数値的には症例数設計で見積もった数値82.6%に近い結果ではありますが、この試験成績だけからでは従来の医療技術との比較は困難であるため、その他と評価しています。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄：少数例での検討であり、因果関係は否定されていますが、原疾患の悪化による死亡4例、プロトコル治療終了後3ヵ月以降の晩期に心筋梗塞（Grade 4）などの重篤な有害事象が発現していることからCと評価しています。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：本技術の対象となり得る患者を適切に選択することができれば、技術的成熟度はAと評価します。	