

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金※2	先進医療技術審査部会				先進医療会議		その他 (事務的対応等)	
								審査担当構成員(敬称略)				総評	事前評価 担当構成員 (敬称略)		総評
								主担当	副担当	副担当	技術委員				
151	局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療	局所進行頭頸部扁平上皮癌 (喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌)	・粒子線治療装置 (住友重機械工業株式会社) ・陽子線治療システム PROBEAT-RT (株式会社日立製作所) ・陽子線治療システム PROBEAT-III (株式会社日立製作所) ・粒子線治療計画ソフトウェア VQA Plan (株式会社日立製作所) ・粒子線治療計画ソフトウェアEclipse (Varian Medical Systems) ・シスプラチン(ランダ) (日本化薬株式会社) ・シスプラチン (ファイザー株式会社、日医エファーマ、日医工株式会社)	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 (認定臨床研究審査委員会)	207万8千円	82万3千円	38万4千円	山口	後藤	飛田	本田	条件付き適	福田	条件付き適	別紙1
152	急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与	脳梗塞 (発症から4.5時間以内)	・テネクテプラゼ (Genentech社)	国立循環器病研究センター (認定臨床研究審査委員会)	28万3千円 (全額研究費負担)	166万円	71万8千円	上村	佐藤(雄)	柴田	-	条件付き適	新井	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

- 【備考】
- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
 - 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B117)

評価委員 主担当： 山口
副担当： 後藤 副担当： 飛田 技術専門委員： 本田

先進医療の名称	局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	<p>局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療は、手術または化学放射線療法である。NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインでも切除可能局所進行頭頸部扁平上皮癌の治療方法として、手術と化学放射線療法は同列の選択肢として記載されている。</p> <p>化学放射線療法の場合に、X線による強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) が標準照射技術になった現時点でも、局所進行頭頸部扁平上皮癌においては、治療に伴う有害事象や治療後の晩期有害事象による QOL (Quality of Life) 低下が大きな課題である。</p> <p>本研究では、局所進行頭頸部扁平上皮癌 (喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌) を対象とした強度変調陽子線治療 (Intensity Modulated Proton Beam Therapy: IMPT) の治療後の患者 QOL に影響する晩期有害事象発生割合を、IMRT のヒストリカルデータと比較することにより、IMPT の晩期有害事象低減効果を評価する。</p> <p>○主要評価項目：IMPT 完了/中止後 2 年時点での Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合</p> <p>○副次評価項目：1) IMPT 開始後 2 年時局所領域制御割合、2) IMPT 開始後 2 年時全生存割合、3) 有害事象発生割合、4) 重篤な有害事象 (有害反応) 発生割合、5) IMPT 治療完了後/中止後 2 年時 QOL 評価、6) 最良治療効果判定</p> <p>○予定試験期間：承認後～6 年 8 か月 (登録期間：3 年 6 か月、観察予定期間：最終プロトコール治療完了/中止後 2 年、データ確定 (クリーニング) 及び解析期間：1 年 2 か月)</p> <p>○目標症例数：75 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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： 本田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 当初同意文書において、本研究が副作用のみについて評価するように読めたことから、副次的ではあるが安全性・有効性も評価することを明記してもらうこと、化学療法の内容と併用が必須であること、さらに「局所進行頭頸部扁平上皮がん」のほかのがんとの違いなど実施に必要な修正は行われたことから適とした。		
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： 飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本来であれば化学療法併用 IMRT を同時対照とした比較試験を実施し、主要評価項目である安全性が優り、副次評価項目である有効性が大きく変わらないことを示す必要があると考えています。ただ、研究者側はランダム化が困難であること、ヒストリカルコントロールのデータが存在することから、同時対照ではなくヒストリカルデータから事前に設定した閾値と比較する化学療法併用 IMPT の単群試験を実施する計画とされています。</p> <p>安全性評価では、併用する化学療法については投与間隔の異なる 2 つのレジメンが設定されていること、有効性評価では本技術である化学療法併用 IMPT の効果に対する事前情報が少ないためか、「仮に患者登録ペースが予想を上回る場合には、検出力を高めるために予定登録数を増やすことを検討する」と設定され、不用意に試験途中で症例数を変更できるような計画になっていました。</p> <p>これらについて、事前に照会させていただき、本試験が第 II 相試験とされていること、別途、観察研究として化学療法併用 IMRT のデータを収集する計画であること、本試験終了後には必要に応じて第 III 相試験を実施する予定もあることなど、照会事項に対してプロトコル等の修正がなされたことなどを考慮して、いずれも適と判断しました。</p>	
<p>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。）</p> <p>予定している観察研究の結果と本試験の結果をどのように評価するかについての詳細も事前に計画しておくとともに、照会事項 3-5 で回答されている本試験の結果に基づく評価と開発方針の考え方に基づいて、保険収載までのロードマップを再考すべきと考えます。</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	75 例		予定試験期間	承認後～6 年 8 か月 （登録期間：3 年 6 か月、観察予定期間：最終プロトコル治療完了/中止後 2 年、データ確定（クリーニング）及び解析期間：1 年 2 か月）
実施条件：本技術が保険収載されるための道筋が十分示された場合適とする。				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療

2021年7月24日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院・秋元哲夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究計画書 2.7 章「臨床研究のデザイン」にも多少記載はありますが、化学療法併用 IMRT を同時比較対照として、化学療法併用 IMPT の晩期有害事象発生割合の優越性、生存割合および局所制御割合の非劣性(同等性)を評価するデザインで本試験を実施する必要があるかについて、詳細に説明してください。

【回答】

本試験で対象としている局所進行扁平上皮癌の標準治療である化学療法併用 IMRT は公的保険の対象であり、化学療法併用 IMPT は先進医療であることから、費用負担の差が大きく、治療の内容はオープン試験となるため、ランダム化同時対照試験を行ったとしても、患者さんが割付け後に試験参加を拒否する可能性が高く、現実的ではないと判断しました。また、秋元が研究代表者として現在先進医療 B 試験として実施中の「JCOG1315C: 切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の非ランダム化同時対照試験」(先進医療告示 B38「陽子線治療 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。))」を提出した際には、それまでに同時対照非ランダム化で非劣性を目的とする先進医療 B 試験がなかったことから、本来は公的保険の対象である患者を先進医療の比較対象として試験に用いることは望ましくないが、正確なヒストリカルコントロールのデータが存在しない場合には、その限りではない旨の議論がありました。この際には、外科的切除を担当する専門医の意見を総合しても比較可能な全生存期間のデータは存在しないとの判断となり、上記の理由でランダム化ができないものの比較可能性を極力高めることを目的に標準治療群(外科切除)を同時に集積する非ランダム化同時対照試験の臨床試験デザインを採用した経緯があります。

それに対して、本試験では、非ランダム化同時対照試験の臨床試験デザインも検討したものの、“2.9.2 閾値と期待値の設定根拠”でも記載した通り、本試験で対象としている局所進行頭頸部癌を対象として化学療法併用 IMRT と従来の化学療法併用 3DCRT(3次元原体照射)を比較した第Ⅲ相試験を含めた数多くの臨床データやシステマティックレビューもあり、比較可能性を担保したヒストリカルコントロールのデータは既報からも外挿可能であると判断し、先進医療 B 制度下での実施であることも考慮して

本試験の臨床研究デザインとしました。そのため、2.7 臨床研究のデザインの記載を以下のように修正・追記し該当部分を下線で示しました。

“IMRT と IMPT は用いる放射線が X 線と陽子線で異なるが、両者の生物学的抗腫瘍効果は同等と考えられている。本研究は局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療である化学療法併用 IMRT に対して、局所領域制御を同等とした上で化学療法併用 IMPT による晩期有害事象低減効果を検証するため、本来は化学療法併用 IMRT との第 III 相試験が望ましい。

しかし、現状では陽子線治療は先進医療で公的保険の対象外、一方 IMRT は公的保険の対象と両治療方法の費用負担の差が大きいことから、ランダム化による第 III 相試験の実施は難しい。本試験で対象としている局所進行頭頸部癌に対する化学療法併用 IMRT の臨床データに関しては、化学療法併用 IMRT と従来の化学療法併用 3DCRT (3 次元原体照射) を比較した第 III 相試験を含めた数多くの臨床データやシステマティックレビューもあり、比較可能性を担保したヒストリカルコントロールのデータは既報からも外挿可能である。そのため、本試験の臨床試験デザインを採用した。本研究の結果により局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する IMPT が保険収載された後には、ランダム化による第 III 相試験による IMRT と IMPT の比較検証が望ましいと考えている。”

加えて、本試験の主要評価項目である有害事象については、本試験の対象疾患に対する化学療法併用 IMRT の観察研究を合わせて行うことで、比較可能性を補強することとしています。しかし、観察研究のデータの取扱には一定の方針はないことも確認しており、後述の記載のように、1) 本試験のサンプルサイズの 2 倍程度の症例集積を行うこと、2) 本試験の対象症例に合致する局所進行頭頸部扁平上皮癌(喉頭、下咽頭、中咽頭原発)を対象とすること、3) 本試験で採用している標準レジメンでの化学療法同時併用 IMRT 実施例を対象とすること、4) 治療後 2 年時 Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合を含めて本試験の安全性および有効性評価の指標を収集する、としています。

2. 化学療法併用 IMRT のヒストリカルデータを対照とする場合について、研究計画書 2.7 章に「IMRT の有害事象については、観察研究を合わせて行い比較根拠とすることも検討している」と説明されていますが、観察研究のデザインおよび本試験とどのように比較し、検討する予定であるかについて説明してください。

【回答】

本試験での観察研究については以下の要件を満たす条件を考えています。

- 1) 本試験のサンプルサイズの 2 倍程度の症例集積を行うこと。
- 2) 本試験の対象症例に合致する局所進行頭頸部扁平上皮癌(喉頭、下咽頭、中咽頭原発)を対象とすること。

- 3) 本試験で採用している標準レジメンでの化学療法同時併用 IMRT 実施例を対象とすること。
- 4) 治療後 2 年時 Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合を含めて本試験の安全性および有効性評価の指標を収集する。

観察研究は別プロトコールで作成し、結果がそろった時点で比較のための解析手法(解析手法は現時点で未定)を含めて検討を行う予定としています。観察研究の実施主体は、全国の主要な大学、がんセンターなど 144 施設が参加している特定非営利活動法人 日本放射線腫瘍学研究機構(NPO-JROSG)を予定しています。

研究実施計画書の 2.7 臨床研究のデザインの項に、以下の記載を追加しました。

観察研究の目的はヒストリカルデータの比較可能性を補強することで、以下の要件を満たす条件を考えています。

- 1) 本試験のサンプルサイズの 2 倍程度の症例集積を行うこと。
- 2) 本試験の対象症例に合致する局所進行頭頸部扁平上皮癌(喉頭、下咽頭、中咽頭原発)を対象とすること。
- 3) 本試験で採用している標準レジメンでの化学療法同時併用 IMRT 実施例を対象とすること。
- 4) 治療後 2 年時 Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合を含めて本試験の安全性および有効性評価の指標を収集する。

3. 副次評価項目である局所制御および全生存割合について、化学療法併用 IMRT の治療成績が、それぞれ 70%、75%程度であることから、10%のマージンを設定しています(研究計画書 2.9 章)。

一方で、12.8 章の予定登録症例の設定根拠では、化学療法併用 IMPT での期待値をそれぞれ 80%、85%として、主要評価項目の晩期有害事象発生割合で算出された症例数内で十分に検証できると説明されていますが、これらの期待値の設定根拠を説明してください。

【回答】

当初、本研究は 10%の差異は臨床的に許容できる範囲であると考えられることと、標準治療法の 2 年局所制御割合は 70%、2 年全生存割合は 75%であることから、2 年局所制御割合が $70\% \pm 10\%$ 、2 年全生存割合が $75\% \pm 10\%$ の間に収まることを証明する、というデザインでありましたが、治療成績が標準治療法より優れていることは望ましい事象であることから、閾値をクリアすることを求める試験としました。閾値は下限値の 60%(2 年局所制御)、65%(2 年全生存)とすることが妥当と判断し設定しました。期待値については、本試験で評価する強度変調陽子線治療はまだ国際的にも新しい技術のため十分な根拠に基づく値を提示することは困難ではありますが、治療計画法の堅牢化導入(本試験でも実施予定)によりターゲットへの線量の確実性などの向上から標準治療法(強度変調放射線治療)の治療成績(2 年局所制御割合 70%、2 年全生存割合 75%)よりも若干高い値となる可能性も考慮し、2 年局所制御割合は 75%、2 年全生存割合は 80%と設定しました。なお、これらの仮説を検証するために必要な症例数は $\alpha=0.05$ (片側) $1-\beta=0.8$ のとき、2 年局所制御割合は 54 例、2 年全生存割合は 49 例となります。

4. 安全性と有効性を確認する第Ⅱ相試験に相当する本試験(研究計画書 2.7 章)で、「仮に患者登録ペースが予想を上回る場合には、検出力を高めるために予定登録数を増やすことを検討する」(2.10 章)必要があるかについて説明してください。

なお、必要があると考える場合には上限を設けなくてよいか、あるいは計画段階で検出力をより高く設定する必要がないかを説明してください。

【回答】

ご指摘有難うございます。本試験は陽子線治療の新規技術である強度変調陽子線治療(IMPT)の局所進行頭頸部癌に対する評価を目的としており、最終的にその保険収載を目指したものです。現状でも治療方法の改善や新規技術の臨床導入が求められている領域ですので、予定よりも早く予定登録症例に達した場合にはその時点で更に登録症例数を増やさずに解析に移行することも考慮します。

本試験の登録ペースについて、本試験で評価する技術である強度変調陽子線治療(IMPT)が実施可能になる施設が増える可能性があり、施設を追加することで登録ペースが上向き可能性があると考えています。そのため、試験実施計画“2.10 予想される症例集積、登録期間および観察予定期間”および“7-2. 予定の試験期間及び症例数の 4) 予想される症例集積、登録期間および観察予定期間”に以下の記載を追記しました。

“しかし今後、本試験の技術(強度変調陽子線治療)が局所進行頭頸部扁平上皮癌に対しても可能になる施設が増えると予想され、その場合には参加施設を増加することで登録ペースが当初の予想より早くなる可能性はあると考えている。”

5. 研究計画書 11.2 章、解析対象集団のフロー図では治療非施行例が含まれた集団が全適格例と定義されていますので、有効性の解析対象集団としては全治療例(SP)が適当ではないでしょうか。

【回答】

当初、有効性の解析対象集団を全適格例(FAS)としましたが、1) intention-to-treat の原則はランダム割付が前提になる考え方であること、2) 本試験が単群試験であること、3) 目的が陽子線治療の新規技術である強度変調陽子線治療の臨床的な有効性評価であること、などを考慮して、有効性の評価としては SP を対象とすることで実際に治療が行われたときに見込める効果や有効性を評価することが妥当と判断しました。そのため、12.3 有効性の解析の項の、“有効性の解析は、全適格例(FAS)を対象とする。”の記載を、“有効性の解析は、全治療例(SP)を対象とする。”に修正します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療

2021年7月26日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院・秋元哲夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書1頁

局所進行頭頸部扁平上皮がんが、ほかのがんとどう違うのか、少し説明を追加してください。

【回答】

局所進行頭頸部扁平上皮がんの特性や特徴について、以下の記載を“3. この臨床研究の対象となる方と一般的な治療方法”の項に追記をしました(下線部分)。

この臨床研究は、局所進行頭頸部扁平上皮がんのうち、中咽頭がん、下咽頭がんならびに喉頭がんとして診断された患者さんを対象に行われます(図1参照)。局所進行頭頸部扁平上皮がんは、腫瘍が発生する部位が食物の咀嚼(食物をよく噛むこと)、嚥下(飲み込むこと)および味覚または発声などに直接影響するため、手術による機能や構造への影響が大きい場合や、手術でがんを取り除くことが難しい場合があります。また、局所進行頭頸部扁平上皮がんが発生する咽頭や喉頭には、リンパ管やそのネットワークが他の頭頸部の領域より発達しています。そのため、腫瘍の進展により高頻度に頸部や顎下などの咽頭や喉頭周囲のリンパ節へ腫瘍が進展・転移しやすい特徴があります。頸部のリンパ節が腫れたために、その精査で咽頭や喉頭のがんが発見されることもあります。

2. 説明文書2頁

「そのため、鼻腔や副鼻腔などに発生する腺様嚢胞がん、悪性黒色腫などの非扁平上皮がんに対する治療法として、2018年4月から保険適用となっています。」とありますが、これらのがんと進行頭頸部扁平上皮がんがどう違うのでしょうか？これらのがんは、頸部のリンパ節への治療は必要ではない、ということでしょうか？上記1とも関係するのですが、がんの進行度の違いなのか、それとも単にがんの浸潤の面積の違いや場所の違いなのでしょうか？

【回答】

上記照会回答2-1にて回答のとおりです。

3. 説明文書4頁

「治療期間は一般的に1日1回、週5回の放射線治療を行うこととし、合計7週間前後を予定しています。また、強度変調陽子線治療中に、シスプラチンによる化学療法を同時に併用します。化学療法併用は強度変調陽子線治療中、3週間に一度、あるいは毎週行います(図4あるいは5)。具体的な入院期間などについては、担当医にご確認ください。」

これによると、放射線治療は、継続して7週間なのに、化学療法は、3週間に一度だとすれば、3回しか行われないうに見えるのですが、化学療法の回数とその用量の記載がありません。また、毎週化学療法を行う場合の回数とその用量も不明です。また放射線治療は連続で行うのでしょうか？それについての記載をお願いします。

どちらのタイプになるか、どのような基準で決まるのでしょうか？また、必ず化学療法の薬剤はシスプラチンでほかの薬剤の選択肢はないのでしょうか？

どちらかだけ受けたいといった場合にはどのように対応するのでしょうか？両方が必須な場合、そのことを明記してください。

【回答】

以下の記載を“5.この臨床研究の方法”の項に追記をしました(下線部分)。

照射される放射線の量は、70 グレイで、これまで一般的に X 線を使って照射した場合と、同じ効果になるように設定しています。治療期間は一般的に1日1回、週5回の放射線治療を行うこととし、合計7週間前後を予定しています。また、強度変調陽子線治療中に、シスプラチンによる化学療法を同時に併用します。化学療法併用は強度変調陽子線治療中、3週間に一度、あるいは毎週行います(図4あるいは5)。3週間に一度の投与と毎週の投与の方法のいずれでも同等の効果が期待できることが分かっていますので、どちらの方法で行うかは施設の方針や担当医との相談で決めることとなります。

3週に1回の場合は、1回につき体表面積1 m²あたり、100 mg のシスプラチンを投与します。予定通りであれば治療開始後1日目、22日目、43日目に投与が行われますが、副作用の程度や体調、入院時期などにより数日前後する場合もあります。毎週行われる場合は、1回につき体表面積1 m²あたり、40 mg のシスプラチンを投与します。治療開始後1日目、8日目、15日目、22日目、29日目、36日目、43日目に投与が行われますが、3週に1回の場合と同様に数日の幅で前後することがあります。放射線治療は、原則として平日のみ、週に5日間連続して行われます。併用する化学療法の薬剤としては、シスプラチンが最も効果的と考えられており標準治療として確立していますので、本試験ではシスプラチンを使用します。放射線治療だけ、あるいは化学療法のみでは十分な効果が期待できないため、この臨床研究では放射線治療に上記の化学療法の併用で治療を行います。具体的な入院期間などについては、担当医にご確認ください。

4. 説明文書5頁

「治療後、少なくとも2年間は定期的に来院いただき、画像検査や、医師の診察を受けていただく必要があります。」

この通院は、そもそも治療として行うもののでしょうか？この研究に特有なものでしょうか？どのくらいの頻度で来院する必要があるのでしょうか？

【回答】

以下のように“5.この臨床研究の方法”の項に修正および追記をしました(下線部分)。

治療中、治療後に、副作用の程度や治療効果を継続して観察します。特に、治療後2年経過した段階での副作用の程度や治療効果を観察し、強度変調放射線治療で一般的に報告されている副作用の程度と治療効果について、比較検討する予定です。そのため、治療後、少なくとも2年間は定期的に来院いただき、画像検査や、医師の診察を受けていただく必要があります。通院の頻度は治療後の病状や副作用などで変動する可能性があります。治療終了から30日までは2週間に1回、それ以降は3ヶ月に1回の通院での診察を予定しています。

5. 説明文書6頁

「そのため、予想より効き目が高くない可能性」

この「効き目」というのは副作用がない、ということでしょうか？ そうならば、有効性と誤解される可能性があるかと思しますのでそのように直してください。

また、この治療の安全性や有効性はわかっていないのではないのでしょうか？ 一定の有効性が期待されるのであれば、それについても説明文書に書く必要があると思います。また、有効性・安全性も、副次的評価項目であれば、副作用だけではなく、それらについても評価することを説明文書に書いておく必要があると思います。

【回答】

以下のように“7.研究参加により予想される利益と不利益”の項に修正および追記をしました(下線部分)。

一部の頭頸部がんに対しては、従来から陽子線治療が広く用いられており、その有効性も確立しています。しかし、陽子線治療は、照射範囲が複雑な中咽頭がん、下咽頭がん、ならびに喉頭がんに対して用いることはできませんでした。4. この臨床研究の意義と目的についての項に記載しましたように、鼻腔や副鼻腔などに発生する腺様嚢胞がん、悪性黒色腫などの非扁平上皮がんに対する陽子線治療は2018年4月から保険適用となっています。これらの疾患は頸部へのリンパ節転移の頻度は少なく、広い範囲の治療は必要でなく、頭頸部扁平上皮がんとは性格がやや異なります。この研究で使う強度変調陽子線治療は、これらの局所進行頭頸部扁平上皮がんに対して有効性が期待できる新しい治療法です。そのため、この研究で行う強度変調陽子線治療は、安全性や有効性が充分確立していません。これまで行われてきた本治療法の治療成績から一定の有効性・安全性を想定しています。本治療法で治療を行った場合に、治療開始後2年の時点で60-80%の割合で病巣が消失していること、またその時点で65-85%の割合で患者さんが生存していることを予想しています。しかし、予想より治療効果が高くない可能性や、副作用が強くなる可能性、この文書に記載のない副作用が出る可能性もあります。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療

2021年7月28日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院・秋元哲夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 有効性が認められた事例が3例紹介されていますが、整理番号2の59歳男性が治療後10ヶ月に細菌性肺炎で死亡しています。他病死とされていますが、肺炎発症から死亡までの臨床経過を提示してください。また、剖検は行われたのかご教示ください。本例が治療関連死でないと判断できる根拠は何でしょうか。

【回答】

整理番号2の症例は、化学療法併用IMPTにより原発巣および領域リンパ節は消失しましたが、治療終了後6ヶ月で遠隔転移を来し、その後は転移性頭頸部扁平癌に対する各種薬物療法も無効で遠隔転移病巣の増悪を来しました。IMPTによる頭頸部領域の粘膜炎症や嚥下障害を示唆する症状はなく、全身状態が増悪するまでは経口摂取も可能でした。死亡する約1ヶ月前の画像検査では、病勢の急激な悪化（既知転移巣の増大、新規転移巣、閉塞性肺炎、癌性リンパ管症、胸水）を来していることから制御困難な病勢進行に伴う死亡と考えました。細菌性肺炎は病勢進行に伴う併存症の一つであり、主たる死亡の原因は病勢進行およびそれに伴う全身状態の悪化と考えられます。上記より、当院の頭頸部癌化学療法専門医を含めた判断で、本症例は化学療法併用IMPTに起因する治療関連死ではないと判断いたしました。本症例を先進医療届出書に“他病死”と記載したのはこちらの誤りでしたが、本症例は化学療法併用IMPTで初期効果として局所領域病巣の消失が得られたため、“有効性が認められた事例”に含めています。先進医療届出書の記載を併せて修正をしました。

2. 先進医療実施届出書の17ページ等にて、併用化学療法については、「プロトコール治療は以下のいずれかを選択する。」とされており、3週毎投与のシスプラチン（3-weekly CDDP）あるいは毎週投与のシスプラチン（Weekly CDDP）に振り分けられることになっています。効果が同等なので、施設の方針、担当医との相談で振り分けると回答されていますが、通院日数も総投与量も異なります。どちらかに統一することができない理由があるのでしょうか。また、担当医との相談とは具体的にどのような内容なのか説明してください。

【回答】

実臨床では主に 100mg/m² の 3 週毎投与 (3-weekly CDDP) もしくは 40mg/m² の毎週投与 (Weekly CDDP) の 2 つの投与スケジュールが用いられていますが、その優劣については、遡及的なコホート分析の結果がいくつか報告されています (Szturz P, et al. Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. Front Oncol. 2019. Bauml JM, et al. Cisplatin Every 3 Weeks Versus Weekly With Definitive Concurrent Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. J Natl Cancer Inst. 2019 111(5):490-497. など)。それらの研究では、weekly の Tri-weekly に対する同等の有効性 (生存率) と優れた毒性プロファイルが示唆されていますが、間接的な比較の解釈は様々な条件の違いがあるため、両者の優劣に関する最終的な結論は出ていません。本邦の実臨床においても施設背景、患者背景によりどちらかのスケジュールが標準的レジメンとして用いられており、治療レジメンを統一することは困難な状況です。例えば、実際の臨床では、1) 外来通院治療希望のため外来で実施可能な weekly CDDP を希望、入院治療を希望するために入院での実施が必要な 3-weekly CDDP を希望、または 3) 入院可能なベッドが限られるため通院で実施が可能な weekly CDDP を医療者側が推奨する、など、両者の効果に関する報告と実臨床でも実際を考慮するといずれかに限定することは難しいと判断しています。

3. 7月24日付けの照会回答1-1にて、「本試験で対象としている局所進行扁平上皮癌の標準治療である化学療法併用 IMRT は公的保険の対象であり、化学療法併用 IMPT は先進医療であることから、費用負担の差が大きく、治療の内容はオープン試験となるため、ランダム化同時対照試験を行ったとしても、患者さんが割付け後に試験参加を拒否する可能性が高く、現実的ではないと判断しました。」とありますが、化学療法併用 IMPT に割り付けられた参加者が費用負担が大きいために参加を拒否するという意味でしょうか。本試験に参加される患者さんは標準治療の化学療法併用 IMRT ではなく、化学療法併用 IMPT に割り付けられることを期待して参加しているので、基本的に拒否することは少ないのではないのでしょうか。

【回答】

本試験での先進医療費はまだ分かりませんが、少なくとも公的保険の対象である IMRT と比較して、IMPT では自己負担が増えることには間違いはありません。ランダム化同時対照試験ではいずれの群に割り付けられるかは患者さんの希望通りではなく分かりません。ご指摘のように陽子線治療をご希望の患者さんが IMPT に割り付けられた場合には、治療方法の希望以外に費用面でも負担の準備ができていないなどで拒否することは少ないことが予想されます。しかし、ランダム化同時対照試験で両治療を比較するとなると IMRT 群も同時に登録が進まないと臨床試験が成立しません。本疾患の対象の患者さんの中には標準治療の IMRT を希望する患者さんも多くいると考えられ、そのような患者さんが先進医療であ

る IMPT 群に割り付けられると、費用面で治療を拒否するケースが多くなることが予想されます。実臨床でも、陽子線治療は希望したいが先進医療特約に未加入を含めて費用面で折り合いがつかずに、陽子線治療を断念する患者さんは少なくありません。そのため、患者さんの希望通りに割り付けられる訳ではないランダム化同時対照試験、つまり費用負担が大きくことなる治療方法がランダムに割り付けられる臨床試験の成立は難しいまたは両群のアンバランスや登録ペースに遅滞が生じるなど、その実現性に問題が生じる可能性が高いと判断しています。

4. 閾値と期待値の設定根拠(先進医療実施届出書 28 ページ)は重要なポイントだと思えますが、提示されている報告や表についての記載が下記の点で不十分で、ここに提示されたデータだけでは設定根拠にならないのではないのでしょうか。

①頭頸部癌に対する 3DCRT 後に認められる有害事象の報告として、表に 4 つの報告がまとめられています。

それぞれの報告の文献(報告年)、症例数、平均年齢、症例のステージの分布、有害事象の判定基準、IMRT の線量、化学療法の種類と投与量についても記載してください。

②「本研究の参加施設である北海道大学病院、名古屋市立大学医学部附属西部医療センター(旧名古屋市立西部医療センター)における化学療法併用 IMRT による有害事象の割合を確認した。」と記載があり、以下北海道大学病院、名古屋私立大学医学部附属西部医療センター、国立がん研究センター東病院における結果が概説されています。

それぞれの結果は文献として報告されているとしたら、それぞれの報告の文献(報告年)、症例数、平均年齢、症例のステージ分布、治療内容(放射線量、化学療法の種類と量)、治療の目的(根治照射、術前照射、術後照射など)、晩期有害事象の評価方法と判定基準について提示してください。

③先進医療実施届出書 29 ページに「表:局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する前向き第 III 相試験における化学療法併用 IMRT の治療成績」として 3 つの施設の報告がまとめられています。

それぞれの報告の文献(報告年)、症例数、平均年齢、ステージ分布、治療内容(線量、化学療法の種類と量など)、局所制御の判定方法と基準などについてもとりまとめてください。

【回答】

上記の①～③について、それぞれ詳細な内容を以下に提示します。

① それぞれの報告の文献(報告年)、症例数、平均年齢、症例のステージの分布、有害事象の判定基準、IMRT の線量、化学療法の種類と投与量を表にまとめました。

報告者	文献	症例数	年齢	病期	有害事象評価基準	線量 (Gy)	化学療法
Nutting (26)	Lancet Oncol. 2011	47	57.3 (平均)	I/II: 17%, III/IV: 83%	LENT-SOMA	60-65	導入化学療法実施例: 41% (レジメンなどの詳細は不明)
BUNTZEL (49)	Anticancer Res. 2007	851	61.3 (平均)	II: 110 III: 169 IVA-B: 572	CTCAE	根治的 (記載なし)	化学療法レジメンに関する詳細に関する記載なし
Machtay (50)	J Clin Oncol. 2008	230	60 (中央値)	T1/2: 18% T3/4: 81% N0/1: 47% N2: 42% N3: 10%	RTOG criteria	70-72	CDDP 100 mg/m ² q3w、5-FU 800mg/m ² + Hydroxyurea 1 g daily、weekly CDDP 20mg/m ² 、weekly CDDP (20 mg/m ²) + Paclitaxel (30 mg/m ²)など
M. Yao (51)	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016	767	55-57 (中央値)	Stage III-IV	CTCAE	70-72	CDDP 100 mg/m ² q3w Cetuximab 照射開始前 400 mg/m ² および weekly 250 mg/m ²

- ② 国立がん研究センター東病院の遡及的解析につきましては、現在論文投稿中です。研究実施計画書にも記載をしましたが、対象 71 例の年齢中央値: 66 歳で、病期内訳は、Stage III: 14%, Stage IVA: 81%, Stage IVB: 5%でした。原発巣は、中咽頭: 59%、喉頭: 1%、下咽頭: 39%でした。CTCAE ver. 4.0 に基づき有害事象の評価が行われ、70G の根治照射を行った症例を解析しています。化学療法の内訳は、CDDP (80 mg/m² あるいは weekly CDDP 40 mg/m²) (76%)、S-1/CDDP (60 mg/m²/day on days 1-14 and 20 mg/m²/day on days 8-11) (13%)、5-FU/CDDP (1000 mg/m²/day on days 1-5 and 100 mg/m² on day 1, q3w) (8%)、CBDCA (weekly, AUC 2) (3%)でした。
- 北海道大学病院からのデータについては、一部は Yasuda K, et al: Analysis of acute-phase toxicities of intensity-modulated proton therapy using a model-based approach in pharyngeal cancer patients. J Radiat Res. 62(2): 329-337, 2021.として報告されており、追加で収集した治療内容や経過のデータの遡及的解析に基づいています。原発巣の割合は喉頭癌: 12%、下咽頭癌: 27%、中咽頭癌: 61%で、併用化学療法としてプラチナ系薬剤 (weekly CDDP 40mg/m², CDDP 100mg/m² q3w, weekly CBDCA AUC1.5 のいずれか) が同時併用された根治的化学療法併用 IMPT で治療された症例を対象としています。有害事象の評価は CTCAE ver. 4.0 に基づいて評価され、IMRT 終了時

2年の時点での有害事象を評価したものです。名古屋市立大学医学部附属西部医療センターからは実施症例数が資料作成時点では十分でなかったため、データに含めていません。

- ③ それぞれの報告の詳細(文献の報告年、症例数、平均年齢、ステージ分布、治療内容(線量、化学療法の種類と量など)について、文献の記載に基づいて下表にまとめました。

報告者	文献	症例数	年齢	病期	線量	化学療法	局所制御の判定
Gupta T (25)	Radiother Oncol. 2012	32	51 (平均)	I-II: 22% III: 50% IV: 28%	70 Gy	Weekly CDDP 30 mg/m ²	判定基準 に関して 記載なし
Nutting CM(26)	Lancet Oncol. 2011	47	59.5 (平均)	I-II: 32% III-IV: 68%	根治線 量投与 83%	Neoadjuvant chemotherapy: 41%	RECIST criteria
Ghosh- Laskar S (28)	Head Neck. 2014	30	52 (平均)	I-II: 30% III: 47% IV: 23%	66 Gy	Weekly CDDP 30 mg/m ²	FDG-PET 必要に応 じて生検、 穿刺吸引 細胞診

5. 研究者は本試験が第II相試験の位置づけであることを研究計画書「2.7 臨床研究のデザイン」で述べています。

本試験が終了した後あらためて、ランダム化比較試験など適切な検証的な比較試験を実施して、保険収載を目指すのでしょうか。本試験の後の保険収載に至るロードマップを明確にしてください。

【回答】

提出をしていますロードマップにありますように、本臨床試験(先進医療B)で化学療法併用IMPTの臨床的な有効性や安全性を評価することで、本治療技術の保険収載を目指しています。本試験での症例数設定は研究実施計画書に記載しておりますように、2年全生存割合、局所領域制御割合は標準的療法ではそれぞれ70%、75%で、臨床的には-10%は許容されるため閾値として2年全生存割合60%、局所制御割合65%としました。期待値については、治療計画法の堅牢化導入(本試験でも実施予定)によりターゲットへの線量の確実性などの向上から標準治療法(強度変調放射線治療)の治療成績(2年局所制御割

合 70%、2 年全生存割合 75%)よりも若干高い値となる可能性も考慮し、2 年局所制御割合は 75%、2 年全生存割合は 80%と設定しました。これらの仮説を検証するために必要な症例数は $\alpha=0.05$ (片側) $1-\beta=0.8$ のとき、

2 年局所制御割合は 54 例、2 年全生存割合は 49 例となります。

一方、標準療法の割合を期待値として設定した場合は、2 年局所制御割合 120 例、2 年全生存割合 131 例が必要となります。しかし、期待値については、本技術の上記特性から標準治療法(強度変調放射線治療)の治療成績(2 年局所制御割合 70%、2 年全生存割合 75%)よりも若干高い値となる可能性も考慮し、2 年局所制御割合は 75%、2 年全生存割合は 80%と設定しました。現時点の参加施設では 131 例の登録は実現可能性が低いものの、今後、試験期間中に本試験の技術(強度変調陽子線治療)が局所進行頭頸部扁平上皮癌に対しても可能になる施設が増えると予想され、登録ペースが当初の予想より早くなる可能性はあると考えています。しかし、治療方法の改善や新規技術の臨床導入が求められている領域ですので、予定よりも早く予定登録症例に達した場合にはその時点で更に登録症例数を増やさずに解析に移行することを考えています。本試験の結果に基づく評価と開発方針の考え方については、主要評価項目は達成で、副次評価項目である 2 年時局所領域制御割合または/共に 2 年時全生存割合が達成できなかった時は、総合的に IMPT が有望と判断されることを前提として本試験で得られた結果を第 III 相のデザインに反映して開発を進めることを想定しています。もし主要評価項目および副次評価項目いずれも達成できない場合は、本対象での研究開発を断念せざるを得ないと考えています。

上記の記載より実施計画書 12.8 の予定登録症例数の設定根拠の記載を以下のように修正・追記しました(下線部分)。

(現行の記載)

本研究の試験治療である化学療法同時併用 IMPT の期待治療後 2 年時 Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合を 25%、化学療法併用 IMRT の治療後 2 年時晩期有害事象発生割合を 40%と設定し片側有意水準 0.05、検出力 0.8 で計算すると最低 71 例の登録が必要である。死亡その他の脱落例を加味し、予定登録症例を 75 例とした。(また、2 年全生存割合は閾値 65%、期待値 85%、局所領域制御割合は閾値 60%、期待値 80%とし、SWOG による one arm survival を利用し、登録期間、3.5 年、追跡期間 2 年、片側 $\alpha=0.05$ 、検出力 0.8 あるいは 0.9 で必要症例数の算出を並行して行った。その結果、いずれの場合でも最大必要サンプルサイズは、43 例で現在の症例数 $N=75$ で両者の仮説の検証が可能と判断した。)

(修正・追記後の記載)

本研究の試験治療である化学療法同時併用 IMPT の期待治療後 2 年時 Grade2 以上の晩期有害事象発生割合を 25%、化学療法併用 IMRT の治療後 2 年時晩期有害事象割合を 40%と設定し片側有意水準 0.05、検出力 0.8 で計算すると最低 71 例の登録が必要である。死亡その他の脱落例を加味し、予定登録症例を 75 例とした。また、2 年全生存割合、局所領域制御割合は標準的療法ではそれぞれ 70%、75%で、臨床的には-10%は許容されるため閾値として 2 年全生存割合 60%、局所制御割合 65%とした。期待値については、治

療計画法の堅牢化導入(本試験でも実施予定)によりターゲットへの線量の確実性などの向上から標準治療法(強度変調放射線治療)の治療成績(2年局所制御割合 70%、2年全生存割合 75%)よりも若干高い値となる可能性も考慮し、2年局所制御割合は 75%、2年全生存割合は 80%と設定した。これらの仮説を検証するために必要な症例数は $\alpha=0.05$ (片側) $1-\beta=0.8$ のとき、2年局所制御割合は 54 例、2年全生存割合は 49 例となるため 75 例での検証は可能である。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療

2021年7月30日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院・秋元哲夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 照会回答3-1(有効性が認められた事例の整理番号2)について
 - 1) 死亡日と、剖検が行われたかについてお答えください。
 - 2) 「死亡する約1ヶ月前の画像検査では、病勢の急激な悪化(既知転移巣の増大、新規転移巣、閉塞性肺炎、癌性リンパ管症、胸水)を来していることから制御困難な病勢進行に伴う死亡と考えました。」とのことですが、増大した既知転移巣の部位、新規転移巣の確認時期および部位と数、閉塞性肺炎の発症時期と原因についてご教示ください。

【回答】

以下に記載を致します。

- 1) 死亡日：2019年9月22日。剖検はありません。
- 2) 増大した既知転移巣の部位は、右鎖骨窩リンパ節、両側肺門リンパ節、多発肺転移でした。また、新規転移巣としては2019年8月19日にCTで右下葉の肺転移1箇所、右鎖骨窩リンパ節1箇所、腹部傍大動脈リンパ節転移(多発性)および右肺下葉に網状影(臨床的に癌性リンパ管症疑い)が指摘されています。閉塞性肺炎は、2019年7月31日のCTで右下葉の縦隔近くの肺転移病変による閉塞が原因と確認しています。

2. 照会回答3-2(化学療法)について
外来化学療法と入院化学療法とで差が無いのであれば、外来化学療法に統一することによる不都合が理解できません。臨床試験として行うのであれば投与方法、投与量が同一の方が望ましいのではないのでしょうか。

【回答】

本研究立案時から頭頸部癌化学療法が専門の先生も事務局として参画していますので、その立場からの意見も参考に回答をさせていただきます。

外来化学療法と入院化学療法ですが、その両者に有効性に差はないとされているものの、主に以下の理由から本試験での統一は困難な状況と判断しています。

<外来化学療法のデメリット>

- ・1日目の点滴時間が8時間、2日目～3日目に4時間程度かかるため、病院の状況により困難な施設がある。
- ・抗ヒスタミン薬などが入るため通院に付き添いが必要である。
- ・通院頻度の負担(最低、週に3日間の通院を約7～8週間程度)

<入院化学療法のデメリット>

- ・高齢者の体力低下、せん妄発症の危険性
- ・長期入院による病床の占拠
- ・長期入院による就労への影響

以上より、患者さんと病院にとって共に不利益とならない選択肢を話し合っているのが現状です。加えて、化学療法レジメンの違いによる有用性・有効性を主に評価する臨床試験であれば、ご指摘の通り投与量および投与方法の統一が望ましいと考えますが、本試験の主たる目標は化学療法 IMPT の有効性を有害事象および臨床効果を評価することです。両化学療法のレジメンでその併用効果(増感効果)や併用による有害事象についても明確に差がないことや上記の理由などから総合的に判断し統一しないこととしています。本試験で採用しているレジメンの範囲内であれば、本試験の主要評価項目および副次評価項目にも有意な影響をしないと考えています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療

2021年8月2日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院・秋元哲夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 有効性が認められた事例の整理番号2について

先進医療実施届出書に、「2018年10月31日～12月25日にCDDP併用で強度変調陽子線治療を実施しCR。その後遠隔転移の出現し病勢進行と共に肺炎を併発し死亡(治療後10ヶ月)。」と記載いただきましたが、CRが最初に確認された日付と、CRが最後に確認された日付を教えてください。

【回答】

本症例のCR確認日ですが、2018年12月25日の陽子線治療終了後に頸部リンパ節は触知できなくなっています。喉頭ファイバーでも原発病巣の縮小効果を認めていますが、喉頭ファイバーのみでは口側のみの評価でしたが、2019年2月20日の内視鏡検査で遺残なしと判断されています。また、遠隔転移出現後、病勢進行の把握で定期的にCT撮影がなされていましたが、2019年9月18日のCTで下咽頭局所に再発なしとの診断となっており、当初N3のリンパ節転移があった照射範囲内の左頸部にも明らかなリンパ節腫大は指摘されていませんでした。その段階で、照射範囲外の右レベルIV領域のリンパ節腫大を指摘されています。その検査以降はCT検査を含めて画像検査および内視鏡検査は実施されていません。

2. 照会回答4-2(化学療法)について

「ご指摘の通り投与量および投与方法の統一が望ましいと考えますが、本試験の主たる目標は化学療法IMPTの有効性を有害事象および臨床効果を評価することです。両化学療法のレジメンでその併用効果(増感効果)や併用による有害事象についても明確に差がないことや上記の理由などから総合的に判断し統一しないこととしています。」と回答されていますが、2つの化学療法のレジメンでは投与スケジュールはもちろん、抗癌剤の総投与量も異なります。本試験の有害事象や臨床効果に影響を与える可能性は否定できないので、レジメンは統一すべきではないでしょうか。

【回答】

化学療法レジメンの統一に関してですが、本試験の閾値・期待値設定における、2年局所制御割合(70%±10%)、2年全生存割合(75%±10%)は、実臨床での化学療法併用IMRTの結果を考慮したものであるため、本試験の化学療法についても実臨床に則したレジメン選択が最適であると考えています。臨床

試験での採用レジメンの規定なしで研究者による自由な選択(Investigator Choice)や参加施設ごとの自由なレジメン選択は、そのバリエーションによる効果や副作用への影響から臨床試験では許容されるべきものではありません。そのため、本試験では局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学放射線療法として、効果を含めて標準的なレジメンとみなされているレジメンのみを規定しています。照会事項4-2の回答でも記載しましたように、両化学療法のレジメンでその併用効果(放射線の増感効果)や併用による有害事象についても明確な差がないと、既報からも考えられます。また、過去の化学療法の有用性を検証するための第Ⅲ相臨床試験では、実臨床の現状に即して異なる照射方法が選択されています(文末の例をご参照ください)。本試験の併用化学療法レジメンについては、IMPTの線量とその照射方法を事前のダミープラン作成とその評価、登録例のIMPTの品質保証を厳格に実施した上で、あくまで標準的なレジメンとされる化学療法に限定した範囲で実臨床に則した選択肢を採用するため、臨床試験結果(主要評価項目および副次評価項目を含む)の信頼性を担保する観点でも妥当であると判断しています。加えて、本試験で採用しているレジメンの優劣を検証する比較試験はなされておらず、既報やその解析結果により両レジメン共に局所進行頭頸部扁平上皮癌に化学放射線療法の際の標準的レジメンとして、国際的にも認知されています。そのため、いずれかに統一することで、逆に採用しなかった化学療法レジメンの合理的な説明が難しいとも考えています。

例) Bonner 試験(doi: 10.1056/NEJMoa053422)は、局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に放射線単独療法とセツキシマブ+放射線療法を比較した第Ⅲ相臨床試験ですが、放射線療法については実臨床を考慮し once-daily(1日1回照射法), twice-daily(1日2回照射法), concomitant boost(放射線治療の後半のみ1日2回照射を採用した方法)の総線量や線量分割方法が異なる3つ照射方法が選択されています。

以上

評価者 構成員：福田 敬 先生 技術委員：_____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 保険収載にあたっては、既存の治療法との比較が適切に実施されることが必要と考える。また、本治療には多額の費用がかかることから、追加的にかかる費用に見合う効果が得られるかも検討すべきである。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント：既存の治療との比較可能性を担保できる解析が必要と考えられる。また、計画にあるとおり、将来的に既存の治療との直接比較を行う検証試験の実施が望まれる。

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療

適応症：局所進行頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）

内容：

局所進行頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）を対象とした強度変調陽子線治療（Intensity Modulated Proton Beam Therapy: IMPT）の治療後の患者 QOL(生活の質; Quality of Life)に影響する晩期有害事象発生割合を、X 線による強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）のヒストリカルデータと比較することにより、IMPT の晩期有害事象低減効果を評価する。

主要評価項目（Primary endpoint）: IMPT 完了/中止後 2 年時点での Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合

副次評価項目（Secondary endpoints）: 1) IMPT 開始後 2 年時局所領域制御割合、2) IMPT 開始後 2 年時全生存割合、3) 有害事象発生割合、4) 重篤な有害事象（有害反応）発生割合、5) IMPT 治療完了後/中止後 2 年時 QOL 評価、6) 最良治療効果判定

登録予定期間：先進医療告示後かつ j RCT 公表後～3 年 6 か月

観察予定期間：最終プロトコール治療完了/中止後 2 年

データ確定（クリーニング）及び解析期間：1 年 2 か月

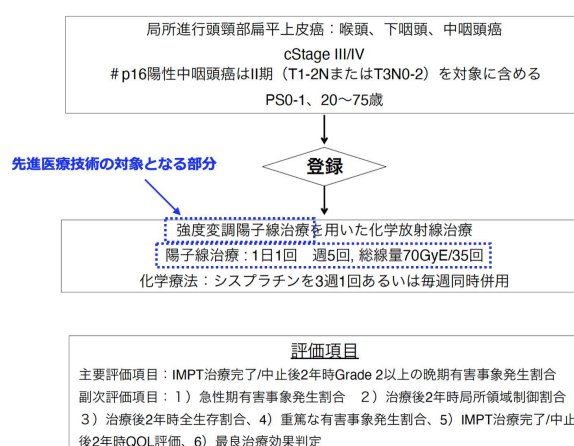
全臨床研究予定期間：先進医療告示後かつ j RCT 公表後より j RCT 結果公表まで（6 年 8 か月）

予定症例数：75 例

本試験のシエーマを以下に示す。

先進医療技術名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する強度変調陽子線治療

医療技術の概略図



（先進医療にかかる費用）

本先進医療技術での総額は 3,284,420 円である。（陽子線治療 35 回照射で算出）

保険者負担額は 822,519 円であり、被保険者負担は 2,078,000 + 383,901 = 2,461,901 円である。企業および研究費の負担はない。被保険者負担の内訳は先進医療にかかる費用が 2,078,000 円、保険外併用療養費の一部負担金が 383,901 円である。

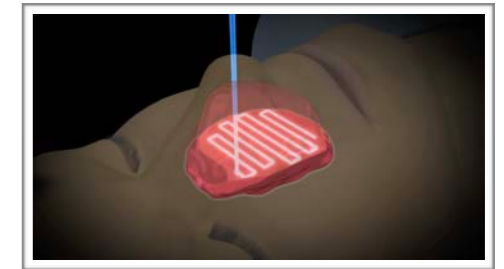
医療技術の概略図

強度変調陽子線治療 (IMPT)

ブロードビーム (散乱体法)



スキャニング照射法



先進医療技術の対象となる部分

局所進行頭頸部扁平上皮癌：喉頭、下咽頭、中咽頭癌

cStage III/IV

p16陽性中咽頭癌はII期 (T1-2NまたはT3N0-2) を対象に含める

PS0-1、20~75歳

登録

強度変調陽子線治療を用いた化学放射線治療

陽子線治療：1日1回 週5回, 総線量70GyE/35回

化学療法：シスプラチンを3週1回あるいは毎週同時併用

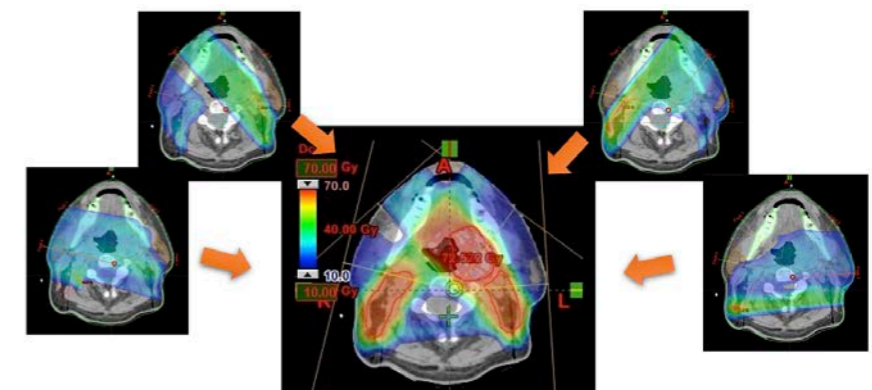
評価項目

主要評価項目：IMPT治療完了/中止後2年時Grade 2以上の晩期有害事象発生割合

副次評価項目：1) 急性期有害事象発生割合 2) 治療後2年時局所領域制御割合

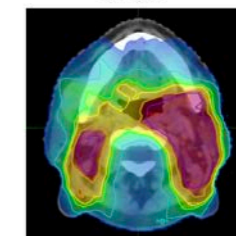
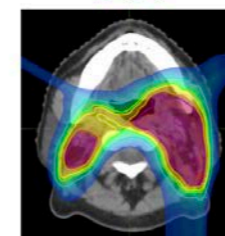
3) 治療後2年時全生存割合、4) 重篤な有害事象発生割合、5) IMPT治療完了/中止後2年時QOL評価、6) 最良治療効果判定

- スキャニング照射法を発展させ、1門内で一様でない（強度変調）線量分布を複数門重ね合わせて一様な（均一な）線量分布を得る方法。
- より複雑なターゲット形状に合わせて線量を集中できる。



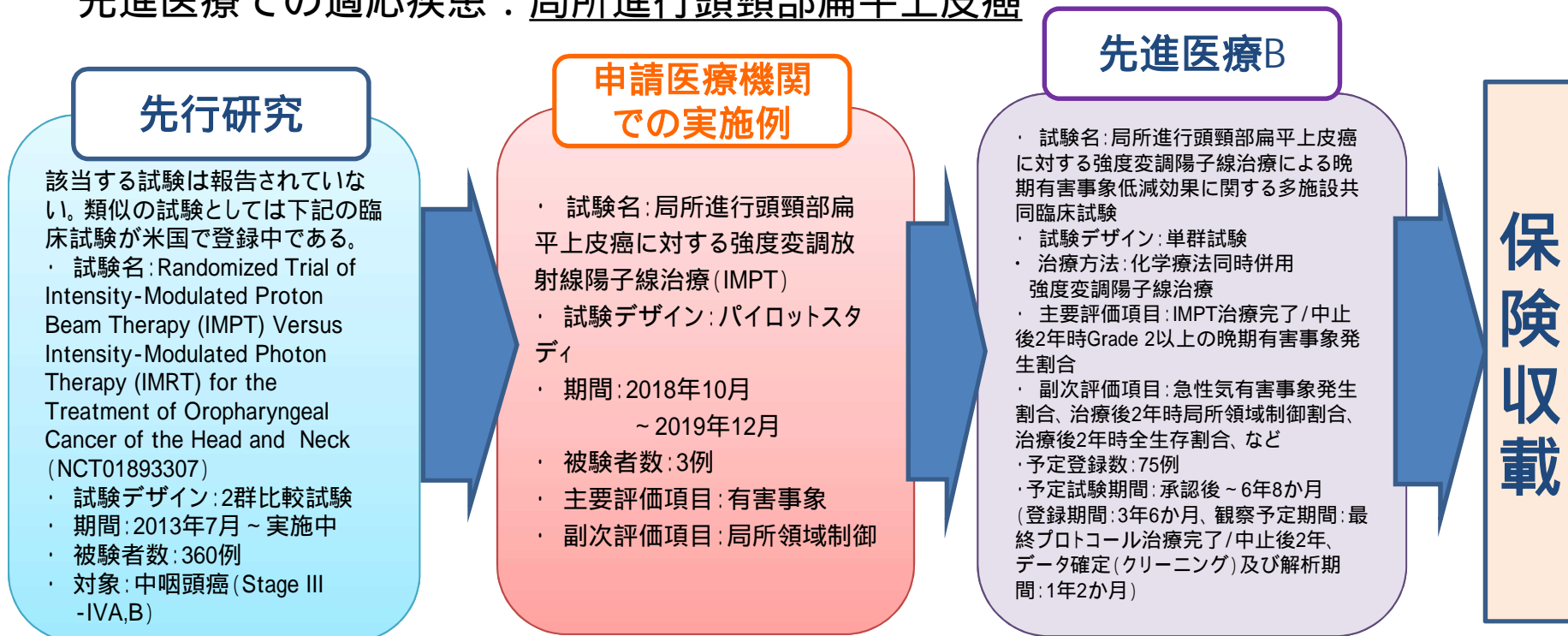
IMPT

IMRT



薬事承認申請までのロードマップ (先進医療B)

試験機器 (技術) : 陽子線治療装置 (シスプラチン同時併用強度変調陽子線治療)
 先進医療での適応疾患 : 局所進行頭頸部扁平上皮癌



当該先進医療における

選択基準: 頭頸部扁平上皮癌 (喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌)
 UICC 第8版、2017年版によるcStage III/IV (p16陽性中咽頭癌ではstage II; T1-2N2またはT3N0を含める)

除外基準: 1)活動性の重複がん、2)難治性の感染または全身的治療を要する炎症性疾患、3)コントロール不良の糖尿病を合併、など

予想される有害事象: 口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、粘膜炎、味覚不全、など

#化学療法に用いるシスプラチンは適応外使用であり、その薬事承認については学会からの申請要望 (薬事承認申請) を検討中

欧米での現状

薬事承認: 米国 (有) 欧州 (有)

ガイドライン記載: (無)

本邦で作成中

進行中の臨床試験 (無)

【別添 1】「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療」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 国立がん研究センター東病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 北海道大学病院
- ・ 名古屋市立大学医学部附属西部医療センター

【別添 2】「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療」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：局所進行頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）

効能・効果：化学療法併用強度変調陽子線治療（Intensity Modulated Proton Therapy; IMPT）により Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合が本研究の対象症例の標準治療である IMRT の発生割合を統計学的に有意に下回りかつ、そのセカンダリーエンドポイントの本研究の治療開始後 2 年時点の局所制御割合および全生存割合が同等であれば、本治療方法について保険収載妥当と判断する。本研究の研究仮説は「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する IMPT は、対象疾患に対する IMRT による Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合（40%）を 15% 下回り、かつ局所領域制御および全生存割合が同等（IMPT 開始後 2 年局所制御割合 70%±10%、2 年全生存割合が 75%±10%）となる」である。

1) 従来標準治療と当該技術の有効性

局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療は、手術または化学放射線療法である。NCCN ガイドラインでも切除可能局所進行頭頸部扁平上皮癌の治療方法として、手術と化学放射線療法は同列の選択肢として記載されている。化学放射線療法の場合に、ガイドラインでは導入化学療法も選択肢として記載されているが、頭頸部癌の原発部位別と標準治療の概要で記載したように、導入化学療法の意義は確立していないのが現状である。手術は切除による臓器機能の低下により治療後の嚥下や発声機能に大きく影響する。化学放射線療法は、臓器温存が可能であり、局所制御が得られた場合には、治療後の QOL は高く維持される。しかし、嚥下障害や唾液分泌障害（口腔乾燥）などの晩期有害事象は一定の割合で発生する。3次元原体照射（3-dimensional conformal radiation therapy; 3DCRT）による治療後には、約 70% の症例で重篤な味覚障害として発生していたが、IMRT を適応することで口腔内の線量をある程度減少させることが可能になった。晩期有害事象の誤嚥を含む嚥下障害は、治療後 1-2 年の時点での胃瘻依存率などで評価されることが多いが、頭頸部癌に対する IMRT 後の Grade 2 以上の誤嚥は 11-22% 程度に認められている。

これらの放射線治療による晩期有害事象は、正常組織への線量に依存して発生し、照射線量（総線量や分割線量）、照射範囲（体積）、併用療法、年齢および併存疾患なども影響することが知られており、化学療法の併用でさらにその頻度と重症度が高くなることが分かっている。そのため、治療成績を維持して有害事象の頻度や程度を改善することは治療後の患者の QOL 維持の点でも重要な課題である。また、頭頸部癌の中でも扁平上皮癌が大部分（90%）で、原発では喉頭、中咽頭および下咽頭が頭頸部癌全体で占める割合は大きく、国内外の頭頸部扁平上皮癌を対象とした臨床試験においても、喉頭、中咽頭および下咽頭癌を統合解析する形で治療開発が行われてきた。そのため、この対象集団に対して、現在の標準治療を上回る効果と有効性が期待できる治療方法を開発することの意義は非常に大きい。従来、頭頸部扁平上皮癌に対する根治的な放射線治療は、3DCRT が行われてきたが、コンピューターや照射装置の進歩により、2000 年以降は IMRT が広く用いられるよう

になりつつある。局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する IMRT の治療成績は、IMRT と 3DCRT を比較した臨床試験を含む治療成績報告を対象としたメタアナリシスで、有害事象は IMRT で有意に低減するものの生存率については IMRT と 3DCRT とほぼ同等と考えられている。局所進行頭頸部癌を対象とした化学療法併用の 3DCRT の代表的な試験である RTOG91-11、EORTC24981 や intergroup study34-36 での報告では、2 年全生存割合は 50-75% と幅がある。国立がん研究センター東病院で 2008 年から 2014 年に IMRT で根治的に治療された頭頸部扁平上皮癌症例は 239 例あり、そのうち AJCC 第 7 版による病期 III—IV 期の局所進行頭頸部扁平上皮癌でプラチナ系の化学療法が同時併用されていたものは 71 例であった。それら 71 例を遡及的に解析した結果、原発巣の内訳は、中咽頭 42 例 (59%)、下咽頭 28 例 (39%)、喉頭 1 例 (1%) で、治療成績は、2 年局所制御割合は約 75%、2 年全生存割合は 87% であった。本結果は遡及的な解析に基づく結果であるが、より信頼性の高い前向き介入試験の既報の結果と併せて総合的に判断すると、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用 IMRT の治療成績は、2 年局所制御割合 70% 程度、2 年全生存割合 75% 程度と判断される。加えて、治療終了後 2 年時点での晩期有害事象を自他覚的所見の記載に基づき、CTCAE による評価項目を用いて遡及的に再評価したところ、口腔乾燥 ; 27%、味覚低下 ; 2%、嚥下障害 ; 13%、誤嚥 ; 8%、咽頭粘膜炎 ; 0%、口腔粘膜炎 ; 0% で、いずれかの有害事象を経験した症例の割合は 39% であった。

IMRT は 3 次元計画に基づいた照射技術をさらに高度化したものであり、基本は 3 次元治療計画による多門照射である。最大の特徴は、IMRT では腫瘍標的やリスク臓器を決定し、その線量規定を事前に決定することで、その制約を守れるように治療計画装置で照射野の形状や各照射野の MU 値を計算するインバース治療計画という方式をとっていることである。これにより、リスク臓器への線量を、治療計画時の目標とする線量内に抑制しかつ近接する複雑な形状の腫瘍標的に十分な線量を照射することが可能となった。

陽子線治療はその優れた物理学的特性から頭頸部癌を始め多くの部位の治療として使われている。頭頸部癌の中で、頭蓋底や視神経、視交叉、脳幹などのリスク臓器が腫瘍に近接することが多い鼻・副鼻腔腫瘍は、従来から陽子線治療を含めた粒子線治療が適応されてきた。その治療成績に関しても数多く優れた結果が報告され、複数の治療成績を解析したシステマティックレビューでも、IMRT を含めた X 線による放射線治療に比較して、長期の全生存率および局制御率で有意に良好であることが明らかになっている。鼻・副鼻腔腫瘍には、鼻腔の扁平上皮癌が含まれるものの大部分は悪性黒色腫、腺様嚢胞癌、嗅神経芽細胞腫などの非扁平上皮癌が占める。そのため、この領域は 2018 年 4 月に咽頭を除く非扁平上皮癌として陽子線治療および重粒子線治療共に保険収載された。しかし、頭頸部癌の中でも多くも占める中咽頭、下咽頭および喉頭の扁平上皮癌、特に頸部リンパ節転移を有するまたは頸部リンパ節転移のリスクが高い局所進行頭頸部扁平上皮癌については、原発巣と頸部リンパ節領域を含めた広い範囲を複雑に照射する必要がある。そのため、現行のブロードビームを用いた陽子線治療では原発巣と頸部リンパ節領域を含めて、その位置関係から複雑な形状に広く照射することは技術的に難しかった。そのため、現在の陽子線治療の統一治療方針でも、頭頸部扁平上皮癌は“X 線による放射線治療でリスク臓器の線量低減は保持できない場合”のみが適応とされている。実際には IMRT と同等の線量分布は現行の

ブロードビームでは実現が難しいため、IMRT で実施が難しいごく限られた対象に実施されているのが現状である。しかし、下記に記載するスキヤニング照射の発展型である IMPT は、IMRT の利点と陽子線治療の優れた物理特性の両者の併せ持った治療技術であるため、IMRT を上回る線量分布を実現できる。そのため、IMRT でも治療が可能な対象に IMPT を適応することで、腫瘍への高い線量を維持したままリスク臓器への線量を低減することが可能となり、現在も問題となっている放射線治療に伴う有害事象を低減できる可能性がある。これらの背景の元、化学療法同時併用 IMPT による晩期有害事象低減効果を、多施設共同臨床試験にて検証することを主目的に本研究が立案された。

IMRT が標準照射技術になった現時点でも、化学療法併用が標準治療である局所進行頭頸部扁平上皮癌においては、治療に伴う有害事象や治療後の晩期有害事象による QOL 低下が大きな課題である。本研究の IMPT を適応することで化学療法併用でも有害事象を低減して高線量を安全に照射することが可能となれば、局所進行頭頸部扁平上皮癌への治療に大きな福音となる。

2) 本研究の対象に対する陽子線治療および IMPT の現時点での普及性および申請医療機関等における実績

本研究の対象に対する陽子線治療は、本邦では先進医療 A または先進医療 B として行われ、本邦の 17 施設（2020 年 7 月現在：国立がん研究センター東病院、筑波大学附属病院、静岡県立静岡がんセンター、名古屋市立大学医学部附属西部医療センター（旧名古屋市立西部医療センター）、兵庫県粒子線医療センター、兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター、津山中央病院、高井病院、京都府立医科大学、大阪陽子線クリニック、メディポリス国際陽子線治療センター、福井県立病院がん陽子線治療センター、南東北がん陽子線治療センター、北海道大学病院、相澤病院、札幌禎心会病院、北海道大野記念病院）で実施することが可能である。

本研究で実施する IMPT に関しては、鼻・副鼻腔腫瘍や局所限局性前立腺癌を対象に既に実施をしている施設がある。しかし、本研究で対象とする局所進行頭頸部扁平上皮癌に関しては、本研究に参加する 3 施設（国立がん研究センター東病院、北海道大学病院、名古屋市立大学医学部附属西部医療センター；旧名古屋市立西部医療センター）においては本研究のプロトコール治療と同じ線量分割を用いて局所進行頭頸部扁平上皮癌に行うことは可能であるが、他の施設では現時点では IMPT そのものが実施不可または対象疾患に対する治療準備ができていない状況である。本邦の陽子線治療の統一治療方針では、対象の局所進行頭頸部癌も対象にはなっているが、“X 線による放射線治療でリスク臓器の線量低減が保持できない場合”とされている。これは IMPT では可能であっても通常のブロードビームを用いた陽子線治療では十分病巣をカバーできない場合が大部分であるためである。

そのため、申請医療機関である国立がん研究センター東病院では、診療倫理委員会で承認の上で、日常臨床として IMRT で実施可能で本臨床試験の適格基準に合致する中咽頭癌および下咽頭癌症例に対して化学療法併用 IMPT を本臨床試験で用いる線量および照射範囲設定で実施し、その結果を評価し、遡及的な解析を行った（喉頭癌も対象としていたが、この間には適応の症例はなかった）。症例の内訳は全例男性で年齢中央値:71 才、下咽頭癌 3 例であった。全例でシスプラチンが同時併用されていた。線量処方 は 70Gy (RBE)/35 回、

観察期間中央値 10 か月の時点で、全例局所領域制御が得られ、Grade 3 以上の有害事象は急性期の放射線性粘膜炎以外は認められなかった。Grade 2 の口腔乾燥を一例認めたが、その他の味覚低下や嚥下障害などは、いずれも Grade 0-1 であり、その技術的な安定性と共に安全性も確認済みと判断している。

【別添3】「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療」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

選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を本研究の対象として登録する。

【選択基準】

- 1) 組織診により頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）が確認されている。
- 2) UICC 第8版、2017年版によるcStage III/IV（p16陽性中咽頭癌ではstage II；T1-2N2またはT3N0を含める）
- 3) 登録時に20歳以上75歳以下。
- 4) ECOG Performance status (PS) 0-1。
- 5) 登録前42日以内に行われた頭頸部造影CTもしくはMRI、胸部造影CT、および上腹部造影CTにて明らかな遠隔転移を認めない。
- 6) 他のがん腫も含めて化学療法、放射線療法、いずれの治療歴もない。
- 7) 主要臓器機能が保たれている。

（登録前14日以内の最新の値を用い、以下のすべてを満たすこと）

- ヘモグロビン 9.5 g/dL以上
 - 好中球数 1500/mm³以上
 - 血小板数 10万/mm³以上
 - ASTおよびALT ともに100 IU/L以下
 - 総ビリルビン 1.5 mg/dL以下
 - クレアチンクリアランス推定値（CCr） 60 mL/min以上
- 8) 本研究期間中の避妊（パートナーを含む）に同意していること。
 - 9) 本研究参加について患者本人から文書で同意が得られている。

【除外基準】

- 1) 登録時に当該病変を除く活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内がん）、粘膜内がん相当の病変、皮膚がんなどの病変はこれに含めない。
- 2) 登録時に難治性の感染または全身的治療を要する炎症性疾患を有する。
- 3) HBs抗原陽性である。
- 4) コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) 重篤な合併症（COPD、肺線維症、心不全など）を有する。
- 7) 不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 8) ペースメーカーまたは埋込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator: ICD）を装着している。
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。

- 10) 治療期間中の禁酒禁煙に同意できない。
- 11) 妊娠中または妊娠の可能性がある、あるいは授乳中の女性。
- 12) その他、担当医師により本研究への参加を不相当と判断されている。

【別添 4】「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療」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

1) 評価項目

主要評価項目 (Primary endpoint) : IMPT 完了/中止後 2 年時点での Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合

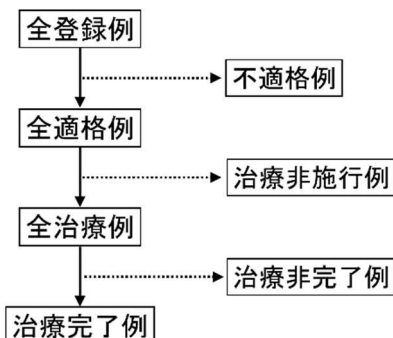
副次評価項目 (Secondary endpoints) : ① IMPT 開始後 2 年時局所領域制御割合、② IMPT 開始後 2 年時全生存割合、③ 有害事象発生割合、④ 重篤な有害事象 (有害反応) 発生割合、⑤ IMPT 治療完了後/中止後 2 年時 QOL 評価、⑥ 最良治療効果判定

2) 試験結果の主たる判断基準

本研究では、IMPT 完了/中止後 2 年時に行う主要評価項目の解析を中心とする解析を主たる解析とする。本研究の主たる解析の目的は、主要評価項目である IMPT 完了/中止後 2 年時点での Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合が化学療法併用 IMPT で、対象疾患に対する現在の標準治療である化学療法併用 IMRT による晩期有害事象より低減できるかどうかを評価し、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療として適切であるかどうかを判断することである。

解析対象集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。



登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

全適格例 (FAS) : 全登録例から、「不適格例 (事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「全適格例 (Full Analysis Set: FAS、最大の解析対象集団)」とする。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

全治療例 : 全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が行われた全被験者を「全治療例 (Safety Population: SP、安全性解析対象集団)」とする。

治療完了例 : プロトコル治療が終了した被験者を「治療完了例」とする。

3) 評価項目の定義

① Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合

本研究では、治療完了/中止日から 91 日以降に出現した有害事象ならびに IMPT 開始後から発現し、治療完了/中止日から 91 日以降に持続して認められる有害事象を晩期有害事象と定義する。評価結果は「生存-Grade 2 以上の晩期有害事象あり」、「生存-Grade 2 以上の晩期有害事象なし」、「NE (評価不能)」、「死亡」の 4 カテゴリーの患者数の分布として示し、lost to follow-up により評価不能の場合は「NE (評価不能)」とする。Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合は、各解析時点までの「生存-Grade 2 以上の晩期有害事象なし」と「生存-Grade 2 以上の晩期有害事象あり」と「NE (評価不能)」を分母として、「生存-Grade 2 以上の晩期または急性期有害事象あり」と「NE (評価不能)」の患者数を分子とする割合を算出する。参考として、各解析時点までの「NE (評価不能)」と「死亡」を除いた生存例を分母とし、「生存-Grade 2 以上の晩期または急性期有害事象あり」の患者数を分子とした割合も算出する。有害事象による死亡例は“有害事象あり”に含める。評価の許容範囲としては、来院時期なども考慮して 2 年時±1 か月とし、その他の各時点でも前後 1 か月の間に評価が行われていなければ欠測データとして「NE (評価不能)」とする。本研究では、IMPT 開始 2 年後に SP を対象として行う主要評価項目の解析を中心とする解析を主たる解析とする。

2 年時における晩期有害事象の頻度を、両側 90%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて推定し、その上限値が閾値である 40%を下回っていれば統計学的に有意とする。

*Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合は下記のように評価する。

Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合 = 「生存—Grade 2 以上の晩期有害事象あり」+ 「NE (評価不能)」 / 「生存—Grade 2 以上の晩期有害事象なし」+

「生存—Grade 2 以上の晩期有害事象あり」+ 「NE (評価不能)」

参考として

「生存—Grade 2 以上の晩期有害事象あり」/ 「全生存例」— 「NE (評価不能)」— 「死亡例」

有害事象による死亡例は、“有害事象あり”に含める。

急性期有害事象発生割合についても、上記と同様に治療中および治療完了/中止日から 90 日以内の有害事象を対象に評価する。

治療後 2 年時の Grade 2 以上の晩期有害事象の評価では、治療後の原発腫瘍の残存や局所再発などで喉頭全摘出などの救済手術が必要になる症例が一定の割合で生ずることが予想される。その場合、喉頭出血、喉頭浮腫、喉頭粘膜炎および嚥声の評価は救済手術により不能または正確な評価ができなくなり、全体の結果に影響することが予想される。11.3.3 の急性期有害事象については治療中から終了後 90 日までの評価であり、その間に救済手術が必要になることはほとんどない。しかし、晩期有害事象は治療完了/中止日から 91 日以降が評価対象となり、この評価時期には救済手術などの実施時期と重なる症例も少なくない。そのため、急性期有害事象と晩期有害事象それぞれの評価対象とする有害事象を変えることが妥当と判断した。

下記の有害事象を評価対象とする。

* 晩期有害事象 (プロトコール治療完了/中止日を day 0 として day 91 以降)

1. 口内乾燥
2. 嚥下障害
3. 誤嚥
4. 口腔粘膜炎
5. 咽頭粘膜炎
6. 味覚不全

② 全生存割合 Overall survival rate (2年全生存割合)

プロトコール治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とし、Kaplan-Meier 法により推定した IMPT 治療開始後 2 年時点での生存割合を「2 年全生存割合」とする。

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

③ 局所領域制御割合 (Loco-regional control rate)

プロトコール開始日を起算日とし、局所領域の増悪と判断された日までの期間で検討する。「局所領域」とは原発巣（近接部位を含む）と頸部リンパ節（後咽頭リンパ節を含む）の両者を指す。

- 「局所領域増悪 (loco-regional progression)」は、原発巣（近接部位を含む）と頸部リンパ節（後咽頭リンパ節を含む）における増悪を指す。増悪は、原発巣病変及びリンパ節病変に関する PD の定義に基づいて、CT、MRI、内視鏡のいずれかで診断する。
- 画像診断（CT、MRI、内視鏡）に基づいて増悪と判断した場合は、その画像検査を行った検査日を増悪日とする。画像診断にて増悪を疑うが確診はできず、後日の再検査で増悪と確診した場合には、画像診断による「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。また、画像診断によらず視診、触診で増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- あらゆる原因による死亡例では、死亡日をもって打ち切りとする（電話連絡による死亡確認も可。ただし、死亡確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 局所領域以外の遠隔再発が出現した場合は、イベントとは扱わず、打ち切りともしない。
- 局所領域増悪と判断されていない生存例では臨床的に局所領域増悪がないことが確認された最終日（最終局所領域無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする（画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
- 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例で、後治療として他の治

療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。

➤ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検実施日をもってイベントとする。

➤ 二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで局所領域制御期間とする。

③ 急性期有害事象発生割合

陽子線治療（IMPT）治療中ならびに治療完了/中止日を起算日とし90日以内のCTCAE v5.0-JCOGにおけるGrade 2以上有害事象およびすべてのGradeの急性期有害事象の発生割合を評価する（味覚不全についてはGrade 3以上で評価）。本研究では、治療開始後出現し、治療完了/中止後から91日以降に持続するあるいは治療完了/中止後から91日以降に出現した有害事象を晩期有害事象と定義する。

急性期有害事象として、下記の有害事象について評価する。

1. 口内乾燥
2. 嚥下障害
3. 誤嚥
4. 口腔粘膜炎
5. 咽頭粘膜炎
6. 喉頭浮腫
7. 喉頭粘膜炎
8. 喉頭出血
9. 嗄声
10. 味覚不全

④ QOL 評価

本研究では、IMPT開始前（ベースライン）、IMPT開始後3ヶ月（前後0.5ヶ月での評価を許容）およびIMPT治療完了/中止後2年時点（前後1ヶ月での評価を許容）でQOL評価を行う。調査票は全般的QOL評価としてEORTC-CTC-Q30日本語版、疾患特異的QOL評価としてEORTC-HN-43日本語版の両者を用いる。なお、本臨床試験は単群試験であり同時比較対象がないこと、またEORTC-CTC-Q30およびEORTC-HN-43を用いた局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象とした比較可能なQOL評価のヒストリカルデータがないため、本研究で実施するQOL評価は探索的な位置づけとする。有害事象評価の補助的な指標として、ベースラインQOLに対してIMPT開始後3ヶ月およびIMPT治療完了/中止後2年時点のQOL悪化率を定量化して評価を実施する。本研究と平行して行われる局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法併用IMRTの観察研究においても同評価票を用いたQOL評価を実施予定であるが、その結果との比較検討については探索的な位置づけとして行う予定とする。

⑤ 最良治療効果割合

「IMPT 治療完了例」を分母とし、CR 判定が得られた症例数を分子として、最良治療効果割合を算出する。

i) 効果判定

最良治療効果割合の評価を、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1) に準拠した、完全奏効 (CR) か不完全奏効 (non-CR) についての判定を行う。

ii) ベースライン評価

頭頸部内視鏡、頭頸部造影 CT または MRI、胸腹部造影 CT を行う。ベースライン評価は登録前 42 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を実施した場合は再検した最新の画像検査をベースライン評価に用いる。ベースライン評価に含める病変は、ベースライン評価および観察期間を通じて同一の評価法かつ同一の技術で行われた画像診断に基づく評価が可能な病変とする。

iii) 腫瘍縮小効果の判定

治療開始から原発巣およびリンパ節病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、「原発巣病変およびリンパ節病変の CR、non-CR/Non-PD、または PD の有無を「有効性評価：腫瘍評価」に記録する。

有効性の評価は、頻度を密にすることで有効性評価に影響を及ぼす可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。規定された時期以外に行われた検査結果は、増悪の有無の判断には用いるが、総合効果における CR/non-CR/Non-PD の効果判定には用いない。

「プロトコール治療中止の規準」に従って中止と判定された以降に行われた検査の結果は総合効果における CR/non-CR/Non-PD の効果判定には用いない。

ただし、中止後の初回の検査を実施するまでに後治療が開始された場合は、中止後初回の検査であっても結果を効果判定には用いない。

iv) 病変の完全奏効判定規準

有効性評価としての初回の頭頸部 CT または MRI/胸腹部 CT での評価は、IMPT 開始日を day 0 として day 76 から day 90 (11~13 週) に行う。

CR (Complete Response) : 完全奏効

原発巣病変及びリンパ節病変が以下の所見を満たした場合、CR と判定する。

<原発巣>

原発巣病変が頭頸部内視鏡および頭頸部 CT/MRI で肉眼的に消失した場合、または原発巣について腫瘍縮小に伴う二次的変化 (瘢痕化) に造影効果を伴わない場合に原発巣 CR と判定する。

<リンパ節>

リンパ節病変が頭頸部 CT/MRI で肉眼的に消失した場合、またはリンパ節病変について頭頸部 CT/MRI で病変の短径が 10mm 以下となり造影効果を伴わない場合は瘢痕化と判断しリンパ節 CR と判定する。

non-CR/Non-PD (non-Complete Response/non-progressive disease) : 不完全奏効

効果判定を行った上で CR、PD いずれとも判断できない場合を non-CR/non-PD とする。

MRI/CT による造影効果を伴う病変がない場合、生検で陰性だった場合も含まれる。

PD (Progressive Disease) : 増悪

効果判定で治療開始前に評価された所見と比較して、以下の所見を認めた場合、PD と判定する。

i) 原発巣病変、リンパ節病変の径和の増大：経過中の最小の径和（ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最の径和とする）に比して、病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加。

ii) 新規病変の出現

NE (Not all Evaluated) : 評価の欠損あり

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、PD、non-CR/Non-PD のいずれとも判定できない場合

5) 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall response) は原発巣病変とリンパ節病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから判定する。PD に該当せず、原発巣病変とリンパ節病変がともに CR と判断された場合に、総合効果 CR と判断する。

6) 最良治療効果判定および局所領域増悪の中央判定

本研究では、参加施設の効果判定に加えて各施設から送付された画像を用いて、国立がん研究センター東病院内の腫瘍評価中央判定事務局にて中央判定を行う。中央判定は別添の「腫瘍評価中央判定の業務に関する手順書」に従い実施する。各施設の研究責任医師は、当該症例の画像を匿名化の上で腫瘍評価中央判定事務局に提出する。中央判定は、最良治療効果として CR の判断がなされた画像検査および原発巣病変・リンパ節病変を含めて新規病変の出現などで PD と判断がなされた画像検査を対象として行う。中央判定事務局は、各参加施設による効果判定とは別に、独立して効果判定を行い、画像評価は「腫瘍評価中央判定の業務に関する手順書」に記載された放射線診断専門医が担当する。なお、各施設の個々の症例に対する PD、局所領域再発・遺残に対する救済治療の適応については、内視鏡による粘膜病変の評価・生検結果など画像検査による非評価病変も関わるため各研究実施施設の臨床判断を優先することとする。

7) 安全性の評価

安全性の解析は、全治療例 (SP) を対象とする。

① 有害事象発生割合

SP を分母とし、有害事象についてそれぞれ CTCAE v5.0-JCOG による全コース中の最悪の

Grade の頻度を求め、発生割合の点推定値を算出し、Clopper-Pearson 法に基づき 95%信頼区間を推定する。

② 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

SP を分母とし、下記の定義に基づき、重篤な有害事象発生割合の点推定値を算出し、Clopper-Pearson 法に基づき 95%信頼区間を推定する。

I) 下記で定義する重篤な有害事象を対象とする。

有害事象の定義

有害事象とは、試験医療機器・試験薬との因果関係の有無に関わらず、当該試験機器の使用時に被験者、使用者その他の者に生じた全ての好ましくないまたは意図しない疾病または障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。ただし、被験者以外の者に生じたものについては、試験機器の使用による影響と疑われるものに限る。

被験者に、使用開始前より（ベースライン評価時に）Grade 1 以上の自他覚症状が観察された場合、当該有害事象の Grade が投与開始前値より増悪した場合にのみ有害事象と取り扱う。

重篤な有害事象の定義

上記の有害事象の定義（#）に規定する有害事象のうち、以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とする。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの
- ③ 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされるもの
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ ①～⑤に準じて重篤なもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

ただし、以下のものを除く（除外項目）

- 原疾患の進行（PD）による入院、死亡
- 遠隔地から受診する被験者の負担を軽減する目的の入院または入院期間の延長
- 事前に計画された入院または入院期間の延長
- 有害事象に関連しない入院または入院期間の延長
- 経過観察のみを目的とした 24 時間以内の入院または入院期間の延長

II) 全治療例を分母として、EDC に記載された有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4-5 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

III) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問

わない。ただし、全治療例から除かれた患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

IV) 治療関連死亡発生割合 (Treatment-related Death: TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり

(definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、全治療例から除かれた患者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

【別添5】「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療」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：登録予定期間：先進医療告示後かつ j RCT 公表後～3年6か月

観察予定期間：最終プロトコール治療完了/中止後2年

全臨床研究予定期間：最終症例登録日より jRCT 結果公表まで3年（6年8か月）

予定症例数：75例

既の実績のある症例数：3例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

1) 臨床的仮説

本研究の研究仮説は「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する IMPT は、対象疾患に対する IMRT による Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合（40%）を 15% 下回り、かつ局所領域制御および全生存割合が同等（IMPT 開始後 2 年局所制御割合 70%±10%、2 年全生存割合が 75%±10%）となる」である。

2) 閾値と期待値の設定根拠

本研究でのプライマリーエンドポイントである治療開始後2年時の時点で認められる Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合については、標準治療である化学療法併用 IMRT のこれまでの報告（下表）では、口内乾燥や嚥下障害など特定の晩期有害事象の頻度が報告されている。

表：頭頸部癌に対する 3DCRT 後に認められる有害事象の報告

報告者	原発巣	有害事象	評価時期	発生割合
Nutting	中咽頭	嚥下障害	治療後 12 か月	5%
		口腔乾燥	治療後 2 年	83%
BUNTZEL	頭頸部全般	G2≥口腔乾燥	治療後 1～5 年	21.7%
Machtay	中咽頭 50% 下咽頭/喉頭 46%	Grade 3 咽頭有害事象	治療後 2 年	63%
M. Yao	中咽頭 68% 喉頭 25% 下咽頭 8%	嚥下困難 (経管栄養)	治療後 2 年	10%

本研究では、臨床的に問題となる、1) 口内乾燥、2) 嚥下障害、3) 誤嚥、4) 口腔粘膜炎、5) 咽頭粘膜炎症および 6) 味覚不全の複数を晩期有害事象の評価対象とし、いずれかの有害事象が治療完了/中止後2年時の時点で Grade 2 以上になる割合をエンドポイントと設定している。同一の症例が複数の晩期有害事象で Grade 2 以上を示すこともあるため、上表に示されている単一の有害事象の割合より本研究でプライマリーエンドポイントとして設定している治療後2年時 Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合は高くなることが考えられる。エンドポイントの信頼性をより高めるため、本研究の参加施設である北海道大学病院、名古屋市立大学医学部附属西部医療センター（旧名古屋市立西部医療センター）における化学療法併

用IMRTによる有害事象の割合を確認した。2015年から2017年の間に北海道大学病院においてIMRTで治療された33例の遡及的な解析（原発巣別の割合は中咽頭61%、下咽頭27%、喉頭12%で、AJCC第8版による病期分類はI-II期 55%、III-IV期 45%、85%、プラチナ系の化学療法が同時併用されていた。）では、一部の症例で経過観察中であるため参考値になるが、IMRT終了後2年時点で、Grade 2以上の晩期有害事象を経験した症例は27%に認められていた。名古屋市立大学医学部附属西部医療センター（旧名古屋市立西部医療センター）では、評価可能な対象例が少数で観察期間も未到達例があるため、評価に参考となるデータは得られなかった。国立がん研究センター東病院では、2008年から2014年の間に、プラチナ系の化学療法を同時併用した本研究と同様の対象症例が71例あり、基本的に全例経過観察が行われていた。原発巣の割合は中咽頭癌；59%、下咽頭癌；39%、喉頭癌；1%であった。加えて、治療終了後2年時点での晩期有害事象を診療録中の自他覚的所見の記載に基づき、CTCAEによる評価項目を用いて遡及的に再評価したところ、口腔乾燥；27%、味覚低下；2%、嚥下障害；13%、誤嚥；8%、咽頭粘膜炎症；0%、口腔粘膜炎症；0%（下表）で、いずれかの有害事象を経験した症例の割合は39%であった。

表：国立がん研究センター東病院における局所進行頭頸部扁平上皮癌に対するIMRT終了後2年時点での晩期有害事象発生割合

口腔乾燥	味覚障害	嚥下障害	誤嚥	咽頭粘膜炎症	口腔粘膜炎症
27%	2%	13%	8%	0%	0%

これらを総合的に評価すると、IMRTによる評価対象の有害事象のいずれかがGrade 2以上となる割合は、40%程度と見込まれる。一方、IMPTでは脊髄、下顎骨、口腔内、唾液腺、咽頭収縮筋への線量をIMRTより低減可能であり、一部の正常組織に対しては、最大で少なくとも20%程度低減可能であることを、本臨床試験の立案に先立ち実施した“革新的がん医療実用化研究事業：平成26年度～28年度”の“更なる低侵襲化を目指した強度変調陽子線照射システムの技術開発”において確認している。

また、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対するIMRTは、有害事象軽減可能技術としてその有効性が評価されており、従来の照射方法である3DCRTとの比較をしたメタアナリシスでも、3DCRTと治療成績は同等（有意な相違はなし）で、晩期有害事象を有意に低減すると報告されている。そのため、局所領域制御割合を含めた治療成績については、IMRTと3DCRTはほぼ同等と認識されている。局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して3DCRTを用いた代表的な臨床試験であるRTOG91-11、EORTC24981やintergroup studyでの報告では、2年全生存割合は50-75%と幅があり、局所領域制御割合に関しては、喉頭癌を対象としたRTOG91-11試験では2年で75%程度、下咽頭癌を対象としたEORTC24891では2年で75%程度であった。国立がん研究センター東病院での2008年から2014年にIMRTで根治的に治療された頭頸部扁平上皮癌症例は239例あり、そのうち本臨床試験の適格基準に合致するAJCC第7版による病期III-IV期の局所進行頭頸部扁平上皮癌でプラチナ系の化学療法が同時併用されていたものは71例であった。それら71例を遡及的に解析した結果、原発巣の内訳は、中咽頭；42例（59%）、下咽頭；28例（39%）、喉頭；1例（1%）で、治療成績は、2年局所制御割合は約75%、2年全生存割合は87%であった。本結果は遡及的な解析に基づく結果であり、信頼性の高い前向き介入試験の既報の結果を総合的に判断すると（下表）、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療

法同時併用IMRTの治療成績は、2年局所制御割合70%程度、2年全生存割合75%程度であることが予想される。

表:局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する前向き第III相試験における化学療法併用IMRTの治療成績

報告者	原発部位とその割合	2年局所領域制御割合	2年全生存割合
Gupta T et al.	中咽頭(53%), 下咽頭(29%), 喉頭(18%)	83%	75%
Nutting CM et al.	中咽頭(85%), 下咽頭(15%)	78%	80%
Ghosh-Laskar S et al.	口腔(7%), 中咽頭(45%), 喉頭(14%), 下咽頭(34%)	72%	68%

本研究では原発部位として、喉頭、下咽頭、中咽頭を対象としているが、当院の遡及的解析結果を含めて既報の前向き介入試験の多くも喉頭、下咽頭、中咽頭の原発部位を含む対象で臨床試験が実施されている。登録されている下咽頭、中咽頭の原発部位の比率に試験により若干の相違はあるものの、原発部位の比率の相違は局所制御割合や全生存割合の結果に大きく影響をしていない。そのため、これまでの臨床試験でも喉頭、下咽頭、中咽頭の原発部位個別ではなく、これらの原発部位の統合解析で治療成績が評価されてきた。そのため、本試験でもこれらの原発部位を統合的に解析して評価することは、局所進行頭頸部癌の評価ならびに局所進行頭頸部癌を対象とする治療法開発の評価としても妥当と考えられる。上咽頭癌および口腔癌については、治療方法、治療反応性および治療成績が喉頭、下咽頭、中咽頭を原発部位とする局所進行頭頸部癌とは異なるため、これまでも独立して臨床試験や治療成績解析が行われてきた。そのため、本臨床試験の対象には含めない。上記の既報および当施設の治療成績や対象とする原発部位の解析対象とその方法などを勘案して、本研究では、比較的予後不良な局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する根治的治療を行う上で、臨床的に許容される範囲として、10%のマージンを設け、IMPTによる2年局所制御割合が60%~70%、2年全生存割合が65%~75%の範疇に少なくとも含まれれば、IMRTと同等の効果を有すると判断することにした。

3) 目標被験者数の設定根拠

本研究の試験治療であるIMPTの期待治療後2年時Grade 2以上の晩期有害事象発生割合を25%、IMRTの治療後2年時晩期有害事象発生割合を40%と設定し、片側有意水準 0.05、検出力 0.8で計算すると最低71例の登録が必要である。死亡その他の脱落例を加味し、予定登録症例を75例とした。

4) 予想される症例集積、登録期間および観察予定期間

本研究への参加が可能な参加施設は3施設（国立がん研究センター東病院、名古屋市立大学医学部附属西部医療センター；旧名古屋市立西部医療センター、北海道大学病院）であり、局所進行頭頸部扁平上皮癌で本研究の適格基準を満たしかつ IMPT で治療可能症例は各施設年間 10-20 例程度と見込まれるため、年間の登録症例数を 39 例と見積もっており、登録期間 3 年で予定症例数の登録は可能と判断している。しかし今後、本試験の技術（強度変調陽子線治療）が局所進行頭頸部扁平上皮癌に対しても可能になる施設が増えると予想され、その場

合には参加施設を増加することで登録ペースが当初の予想より早くなる可能性はあると考えている。

【別添6】「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1) 患者希望およびインフォームド・コンセントの上で登録

2) プロトコール治療

登録後 28 日以内にプロトコール治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 29 日以降になった場合はその理由を CRF（治療経過記録）に入力すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療中止報告」に詳細を入力する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格基準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

【強度変調陽子線治療】

1) 強度変調陽子線治療の方法、線量および治療期間

IMPT の処方 は CTV に対する体積処方とし、CTV High risk に対して 70Gy (RBE)、CTV Intermediate risk に対して 63Gy (RBE)、CTV Low risk に対して 56Gy (RBE) を SIB 法により合計 35 回で照射する。

放射線治療の許容治療期間(照射開始日から終了日までの日数)は66日以下とする。

2) 陽子線治療装置

多方向から照射可能で、110-210MeV の陽子線を発生する治療装置を用いる。毎回の照射毎に治療標的病変の位置を確認できる X 線透視装置、X 線撮影装置、CT 装置のいずれかを有する。

3) 位置決め

① 治療体位：

治療計画用画像の撮影時および治療時の体位は、背臥位にて頭部を軽度後屈させ、肩をおろした状態とする。

② 固定方法：

専用の固定具(頭頸部腫瘍用シェルなど)を用いて適切に固定し、セットアップエラーや治療中の体動の抑制を図る。陽子線治療中の照射中心位置の固定精度が±5mm以内に収まるようにできる固定方法とする。

③ 治療に用いる画像：

治療標的病変や臓器の輪郭を入力し、線量分布を計算し、さらに治療照合に用いる CT 画像を治療計画用 CT 画像とする。その他の輪郭入力のために参照する画像を参照画像とする。治療計画用 CT 画像では、造影剤を使用してはならない。参照画像として造影 CT、MRI 画像または FDG-PET/CT を取得し、これらと画像融合した上で治療計画 CT 上に、標的体積ならびに正常臓器の輪郭を入力する。

④ 撮影範囲：

主病巣と頸部リンパ節領域および線量低減を図る正常臓器を十分に含む領域として、頭頂部から大動脈弓レベルまでの範囲とする。スライス厚は 3 mm 以下とする。

⑤ 治療期間中モニタリング：

治療期間中の患者の体輪郭の変化などに対応するため、必要に応じてCTを撮影し治療計画装置上で線量を再計算し、線量評価を行う。また、治療期間中に固定精度が±5mmを上回る場合、体重の減少が10%を超える場合、必要に応じて新しい固定具を作成する。

4) 標的体積(target volume)

ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements) report 50 および report 62 の定義に従い、以下のとおりとする。

① 肉眼的腫瘍体積 (GTV : gross tumor volume)

GTVは治療計画用CT画像における原発巣 (GTV primary) と転移リンパ節 (GTV nodal) とする。GTV primaryの輪郭入力は、CTで増強効果を示す肉眼的病変のみならず取得可能であった場合のMRIでの異常信号域、FDG-PETにおける異常集積部位などを含め、複数の画像情報および視触診による病変の進展評価に基づいて行う。

GTV nodalには、CTあるいはMRIで短径10mm以上の頸部リンパ節、短径5mm以上の咽頭後部リンパ節、あるいはそれ以下のサイズでも転移を示唆する不整な造影効果を示したり、FDG-PETで異常集積を示すリンパ節を含める。

② 臨床標的体積 (CTV : clinical target volume)

GTVに下記の適切なマージンを付加した体積とする。GTVに対するマージンはGTV primaryには5mm程度(CTV primary)、GTV nodalには5mm程度を原則として(CTV nodal)、これらをCTV high riskとする。その周囲にさらに5mm程のCTV Low riskないしはCTV Intermediate riskを設定することを原則とするが、一律に規定するのではなく、原発巣および転移リンパ節の進展・浸潤方向や周囲正常組織との解剖学的位置関係を考慮した上で設定する。GTVに10mm程のマージンをつけてCTV high riskとし、その周囲にCTV Low riskないしはCTV Intermediate riskを設定しないことも許容とする。

CTV High riskに対して70 Gy (RBE)、CTV Intermediate riskに対して63 Gy (RBE)、CTV Low riskに対して56 Gy (RBE)をSIB法により合計35回で照射する。CTVレベルII-IIIリンパ節転移がある場合は、同側のレベルIbを含めてもよい。リンパ節領域の描出は、DAHANCA、EORTC、GORTEC、NCIC およびRTOGのコンセンサスガイドラインに従う。以下の予防的照射領域を加えたものをCTVとする。

i) 臨床的・画像的に頸部リンパ節転移がない

中咽頭癌：両側の咽頭後部リンパ節 (RP)、レベルⅡ～Ⅳ

下咽頭癌：両側のRP、レベルⅡ～Ⅳ

両側の鎖骨上リンパ節もCTV subclinicalに含める

喉頭癌：レベルⅡ～Ⅳ

ii) 片側または両側のリンパ節 (N3を含む) を有する

中咽頭癌：両側のRP、レベルⅡ～Ⅴ

下咽頭癌：両側のRP、レベルⅡ～Ⅵ

両側の鎖骨上リンパ節もCTV subclinicalに含める

喉頭癌：RP、レベルⅡ～Ⅵ

③ 計画標的体積 (PTV : planning target volume)

本研究では下記の堅牢最適化法(robust optimization)で最適化計算を行うためPTVは設定しない。

5) 線量分布計算

a) 線量評価

治療計画では、CTVに対する体積処方を行う。患者の位置合わせにおける不確実性(セットアップエラー) $\pm 3\text{mm}$ 以上かつ陽子線の飛程における不確実性(レンジエラー) $\pm 3\%$ 以上が発生した場合を想定した線量評価を行い、ワーストケースにおけるCTVの98%に処方線量の95%から100%が付与されるように($95\% \leq D98\% \leq 100\%$)処方の設定を行う。照射範囲が装置の最大照射野を超えるような場合、照射野のつなぎ目の線量を検討した上で、下頸部～鎖骨上窩への照射は別のアイソセンターで照射することを許容する。

#DX%は、指定された臓器の体積のX%に照射される線量である。

b) 標的内の線量均一性

治療計画の最適化計算は堅牢最適化法(robust optimization)で行う。セットアップエラー $\pm 3\text{mm}$ 以上、レンジエラー $\pm 3\%$ 以上の範囲で不確実性を設定し、CTVの線量が可能な限り均一になるように最適化計算を繰り返す。線量体積ヒストグラム(Dose Volume Histogram : DVH)による治療計画の目標は、CTVの2%が処方線量の110%以下($D2\% \leq 110\%$)、CTVの98%が処方線量の97%以上($D98\% \geq 97\%$)を満たすように治療計画を行う。また、CTVが体内の含気部分を多く含む領域となり、標的内の線量均一性が基準範囲外となる場合は、含気部分を削除した評価用CTVを定義した上で線量の上限・下限の規定を満たしていればよい。

c) 線量分布図、線量計算(モニターユニット計算)

治療計画CT画像を使用して3次元治療計画を行う。計画にあたってはCTV内の線量分布を可能な限り均一化し、かつ周囲リスク臓器(Organ at Risk:OAR)の許容線量を超えない治療計画を行い、線量分布図を作成・保存する。線量計算法は、ペンシルベーム法、モンテカルロ法またはそれらの計算精度と同等以上のアルゴリズムを用いる。線量計算のグリッドサイズは 2.5mm 以下とする。義歯やインプラントなどでCT画像でのアーチファクトが強い場合は同スライスにおける不均質補正を行わないなどの対応を許容する。計算された線量分布におけるCTV、リスク臓器のDVHを求め、記録する。

6) リスク臓器—最大線量(処方線量でなく線量分布計算による線量)

リスク臓器として少なくとも脊髄、脳幹、視神経(視神経交差含む)、左右眼球、左右水晶体、左右耳下腺、左右顎下腺、下顎骨、喉頭、咽頭収縮筋、CTVを除いた口腔および頸部背筋とする。口腔は、舌前方2/3、口腔底、頬粘膜、および硬口蓋を含むものとする。脊髄、脳幹、視神経に対しては $3\text{--}5\text{mm}$ のマージンをつけPRV

(planning organ at risk volume)とする。咽頭収縮筋の範囲は、第2頸椎上縁から輪状軟骨下縁(第6頸椎中心部)までとする。皮膚については、体表から 3mm の厚みのvolumeを皮膚として定義し、V70, 65, 60, 55, 50Gy(RBE)(cc)を評価する。

7) 位置照合

照合写真は、照射回毎に CT、正側 2 方向の X 線写真、X 線透視画像のいずれかを取得し、治療計画時の照準写真と位置照合を行う。治療計画時のアイソセンター位置 (planning isocenter) と毎回の治療時のアイソセンター位置の誤差は 5 mm 以内でなければならない。

【併用化学療法】

プロトコル治療は以下のいずれかを選択する。

- ◆ 3 週毎投与のシスプラチン (3-weekly CDDP)
- ◆ 毎週投与のシスプラチン (Weekly CDDP)

<3-weekly CDDP >

1) 使用薬剤

CDDP:シスプラチン

10 mg/20 mL/vial、25 mg/50 mL/vial、50 mg/100 mL/vial

2) 投与方法

CDDP 100 mg/m²を陽子線治療開始と同時に 3 週を 1 コースとして、3 コース行う (day 1、day 22、day 43)。

2 コース目以降は、治療変更基準のコース開始基準を満たすことを確認した上でコースを開始する。

CDDP を各コース開始日 (day1、day22、day43) にレベル 1 (100 mg/m²) で 2 時間かけて点滴静注する。ただし、2 コース目以降のコース開始時に減量基準に該当する場合には、用量レベルに従った投与量に減量する。

陽子線治療が先行して終了した場合、3 コース目 (day43 に相当) が陽子線治療終了後 14 日以内であれば投与する。

3) 投与量

投与量:100 mg/m²/day

体表面積から計算された投与量は 1mg/body (mL) 単位で切り捨てる。

治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg を超える体重変動が認められた場合は、体表面積を計算して投与量を再度決定する。

表：用量レベル

用量レベル	投与量 (mg/m ²)
1	100
0	80
-1	60

クレアチニンクリアランス (CCr) による再計算

1 コース開始時には適用しない。

次コース開始時には、投与当日または投与当日前 3 日以内の検査値を用いて、クレアチニンクリアランス (CCr) を Cockcroft-Gault の式から再計算し、以下

に従って投与量を決定する。

※Cockcroft-Gault の式

男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

女性: $CCr = 0.85 \times \text{男性 } CCr$

以降のコースの開始時も同様に CCr を再計算して投与量を決定するが、 CCr が回復しても投与レベルを変更せず、前コースと同じ投与レベルとする。なお、2コース目以降の開始時に $CCr < 40 \text{ mL/min}$ の場合には、投与を休止する。休止後に $CCr \geq 40 \text{ mL/min}$ に回復し他の治療開始基準をすべて満たせば、レベル-1 で投与する。

表：用量レベルの設定基準

CCr (mL/min)	用量レベル
$CCr \geq 60$	前コースと同レベル
$CCr < 60, CCr \geq 50$	レベル 0 もしくは前コースと同レベルのうち、低いレベル
$CCr < 50, CCr \geq 40$	レベル-1
$CCr < 40$	休止後 $CCr \geq 40 \text{ mL/min}$ に回復すればレベル-1

<Weekly CDDP >

1) 使用薬剤

CDDP: シスプラチン

10 mg/20 mL/vial、25 mg/50 mL/vial、50 mg/100 mL/vial

2) 投与方法

CDDP 40 mg/m^2 を陽子線治療開始と同時に 1 週 1 コースとして、7 コース行う (day 1、day 8、day 15、day 22、day 29、day 36、day 43)。

2 コース目以降は、治療変更基準の開始基準を満たすことを確認した上でコースを開始する。

CDDP を各コース開始日 (day 1、day 8、day 15、day 22、day 29、day 36、day 43) にレベル 1 (40 mg/m^2) で 2 時間かけて点滴静注する。ただし、2 コース目以降のコース開始時に減量基準に該当する場合には、用量レベルに従った投与量に減量する。

陽子線治療が先行して終了した場合は、以降の投与は中止とする。

3) 投与量

投与量: $40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$

体表面積から計算された投与量は 1 mg/body (mL) 単位で切り捨てる。

治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して $\pm 5 \text{ kg}$ 以内の場合は投与量の補正は行わないが、 $\pm 5 \text{ kg}$ を超える体重変動が認められた場合は、体表面積を計算して投与量を再度決定する。

表：用量レベル

用量レベル	投与量 (mg/m^2)
1	40
0	30

クレアチニン・クリアランス (CCr) による再計算

1 コース開始時には適用しない。

次コース開始時には、投与当日または投与当日前 3 日以内の検査値を用いて、クレアチニンクリアランス (CCr) を Cockcroft-Gault の式から再計算して、以下に従って投与量を決定する。

※Cockcroft-Gault の式

男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性: $CCr = 0.85 \times \text{男性 CCr}$

以降のコースの開始時も同様に CCr を再計算して投与量を決定するが、CCr が回復しても投与レベルを変更せず、前コースと同じ投与レベルとする。

なお、2 コース目以降の開始時に $CCr < 30 \text{ ml/min}$ の場合には投与を休止する。休止後に $CCr \geq 30 \text{ ml/min}$ に回復し他の治療開始基準をすべて満たせば、レベル-1 で投与する。

表：用量レベルの設定基準

CCr (mL/min)	用量レベル
$CCr \geq 50$	レベル 1 もしくは前コースと同じ投与レベルのうち、低いレベル
$CCr < 50, CCr \geq 40$	レベル 0 もしくは前コースと同じ投与レベルのうち、低いレベル
$CCr < 40, CCr \geq 30$	レベル-1
$CCr < 30$	投与休止 休止後 $CCr \geq 30 \text{ mL/min}$ に回復すればレベル-1

プロトコール治療の完了の定義・中止基準

0.1.1. プロトコール治療完了の定義

70Gy (RBE) の IMPT が終了した時点でプロトコール治療完了とする。

0.1.2. プロトコール治療の中止基準

- 1) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合

ただし、高尿酸血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、高血糖、高アマラーゼ血症は除く。
 - ② 放射線治療の総治療期間が 67 日以降になることが明らかとなった場合
 - ③ 治療変更規定以外で、有害事象により担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 2) 有害事象と関連が否定できない理由により、被験者がプロトコール治療の中止を申し

出た場合

- 3) 有害事象と関連が否定できる理由により、被験者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 4) プロトコール治療中の死亡；他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 5) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できない）、治療期間中の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が完遂できない）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

以下、変更基準については次の用語を用いる。

中止：治療の一部または全部の再開しない途中終了

休止：条件を満たせば再開する可能性もある一時的な中断

【別添7】「局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療」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）

先進医療名及び適応症：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（放射線治療科またはそれに相当する科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本放射線腫瘍学会認定放射線治療専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ ）年以上・不要 ※陽子線治療について2年以上 ※但し放射線治療（4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）による対外照射に限る）による療養について1年以上の経験を有するものは陽子線治療についての経験は1年以上
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（1）例以上・不要 〔それに加え、助手として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（放射線治療科および頭頸部内科またはそれに相当する科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：放射線治療専従の常勤医師が2名以上配置されていること。うち1名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・ <input type="checkbox"/> 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）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（医学物理士、診療放射線技師）・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技師を含む専従の診療放射線技師が3名以上配置されていること ② 陽子線治療室1室あたり2名以上の診療放射線技師が配置されていること ③ 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名以上配置されていること
病床数	要（ ）床以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（放射線治療に専従する看護師 2名以上）・不要※ （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（ ））・ <input type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input type="checkbox"/> 不要

他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：自施設で「がん診療連携拠点病院等の整備について」(健発 0110 第 7 号 平成 26 年 1 月 10 日)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等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。患者容態急変時に迅速に対応ができる体制を有していること。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：審査開催の条件：2 か月に 1 回以上、随時審査の体制有
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (2 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	「がん診療連携拠点病院等の整備について」(健発 0110 第 7 号 平成 26 年 1 月 10 日)に準拠した、肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線治療科、放射線診断科を含む複数の診療科で構成されるがん診療連携拠点病院等の設置すること。 (注) がん診療連携拠点病院等の目的、方針、業務、構成メンバー、開催日程、記録の作成、保管法などを指針もしくは規定として文書化していること。
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)・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他 (上記以外の要件)	日本放射線腫瘍学会指定のデータベースへの全例登録を行い、当該学会調査・指導 (治療方針遵守、安全管理体制説明同意書等) に応じること。日本放射線腫瘍学会が作成した疾患・病態ごとの統一治療方針に準拠した治療を行い、日本放射線腫瘍学会への定期的な実施報告 (有効性、安全性、がん診療連携拠点病院開催歴等) を行うこと。

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○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。

先進医療合同会議からの指摘事項

先進医療技術名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用
強度変調陽子線治療

2021年8月8日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院・秋元哲夫

1. 本技術の保険収載にあたっては、既存の治療法との比較が適切に実施されることが必要と考えられます。予定している観察研究の結果と本試験の結果をどのように評価するかについての詳細も事前に計画しておくとともに、事前照会事項 3-5 で回答されている本試験の結果に基づく評価と開発方針の考え方に基づいて、保険収載までのロードマップについて再考のうえ、明確にお示しください。

【回答】

本試験の結果に基づく評価と開発方針の考え方については、事前照会事項 3-5 で回答をしましたように、主要評価項目は達成で、副次評価項目である 2 年時局所領域制御割合または/共に 2 年時全生存割合が達成できなかった時は、総合的に IMPT が有望と判断されることを前提として本試験で得られた結果を第 III 相のデザインに反映して開発を進めることを想定しています。もし主要評価項目および副次評価項目いずれも達成できない場合は、本対象での研究開発を断念せざるを得ないと考えています。上記の方針に沿って、ロードマップに第 III 相試験実施の記載とその実施の前提となる評価について追記をしました。加えて、先進医療実施届出書の“1.8. 将来の保険収載の必要性”の項に、以下の記載を追記しました。

“本試験の結果に基づく評価と開発方針の考え方については、主要評価項目は達成で、副次評価項目である 2 年時局所領域制御割合または/共に 2 年時全生存割合が達成できなかった時は、総合的に IMPT が有望と判断されることを前提として本試験で得られた結果を IMRT と IMPT の比較を目的とする第 III 相試験のデザインに反映して開発を進めることを想定している。もし主要評価項目および副次評価項目いずれも達成できない場合は、本対象での研究開発の断念も視野に入れる。”

観察研究については、事前照会 1-2 の回答で記載をしましたように以下の要件を満たす条件を考えており、観察研究の詳細は別プロトコールで作成・記載し、結果がそろった時点で比較のための解析手法(解析手法は現時点で未定)を含めて検討を行う予定としています。

- 1) 本試験のサンプルサイズの2倍程度の症例集積を行うこと。
- 2) 本試験の対象症例に合致する局所進行頭頸部扁平上皮癌(喉頭、下咽頭、中咽頭原発)を対象とすること。
- 3) 本試験で採用している標準レジメンでの化学療法同時併用 IMRT 実施例を対象とすること。
- 4) 治療後2年時 Grade 2以上の晩期有害事象発生割合を含めて本試験の安全性および有効性評価の指標を収集する。

こちらに加え、研究実施計画書の2.7 臨床研究のデザインの項に対して、統計解析担当者とも検討の上、更に現時点で想定している評価方法としての記載を追記しました(下線部分)。

“観察研究の目的はヒストリカルデータの比較可能性を補強することで、以下の要件を満たす条件を想定している。

- 1) 本試験のサンプルサイズの2倍程度の症例集積を行うこと。
- 2) 本試験の対象症例に合致する局所進行頭頸部扁平上皮癌(喉頭、下咽頭、中咽頭原発)を対象とすること。
- 3) 本試験で採用している標準レジメンでの化学療法同時併用 IMRT 実施例を対象とすること。
- 4) 治療後2年時 Grade 2以上の晩期有害事象発生割合を含めて本試験の安全性および有効性評価の指標を収集する。

評価方法の詳細は観察研究のプロトコールにて作成・記載をするが、以下の評価を予定している。

解析対象集団に対して以下のように評価する。安全性については CTCAE v5.0-JCOGによる全コース中の最悪に基づき、治療後2年時 Grade2以上の晩期有害事象発生の頻度と割合を算出し、Clopper-Pearson 法に基づき95%信頼区間を推定する。また、重篤な有害事象発生についても同様に頻度と割合を算出し、Clopper-Pearson 法によって95%信頼区間を推定する。

有効性については、IMPT 開始後2年時局所領域制御割合、IMPT 開始後2年時全生存割合いずれについても Kaplan-Meier 法を用いて生存確率を推定し、Greenwood の公式に基づき95%信頼区間を推定する。また、生存時間中央値を推定する場合は Brookmeyer and Crowley の方法によって95%信頼区間を推定する。”

以上

薬事承認申請までのロードマップ（先進医療B）

試験機器（技術）：陽子線治療装置（シスプラチン同時併用強度変調陽子線治療）
先進医療での適応疾患：局所進行頭頸部扁平上皮癌

先行研究

該当する試験は報告されていない。類似の試験としては下記の臨床試験が米国で登録中である。

- ・ 試験名：Randomized Trial of Intensity-Modulated Proton Beam Therapy (IMPT) Versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for the Treatment of Oropharyngeal Cancer of the Head and Neck (NCT01893307)
- ・ 試験デザイン：2群比較試験
- ・ 期間：2013年7月～実施中
- ・ 被験者数：360例
- ・ 対象：中咽頭癌（Stage III -IVA,B）

申請医療機関での実施例

- ・ 試験名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する強度変調放射線陽子線治療（IMPT）
- ・ 試験デザイン：パイロットスタディ
- ・ 期間：2018年10月～2019年12月
- ・ 被験者数：3例
- ・ 主要評価項目：有害事象
- ・ 副次評価項目：局所領域制御

先進医療B

- ・ 試験名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する強度変調陽子線治療による晩期有害事象低減効果に関する多施設共同臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群試験
- ・ 治療方法：化学療法同時併用強度変調陽子線治療
- ・ 主要評価項目：IMPT治療完了/中止後2年時Grade 2以上の晩期有害事象発生割合
- ・ 副次評価項目：急性期有害事象発生割合、治療後2年時局所領域制御割合、治療後2年時全生存割合、など
- ・ 予定登録数：75例
- ・ 予定試験期間：承認後～6年8か月（登録期間：3年6か月、観察予定期間：最終プロトコール治療完了/中止後2年、データ確定（クリーニング）及び解析期間：1年2か月）

第III相試験を検討（##）

保険収載

当該先進医療における

選択基準：頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）
UICC 第8版、2017年版によるcStage III/IV（p16陽性中咽頭癌ではstage II; T1-2N2またはT3N0を含める）

除外基準：1)活動性の重複がん、2)難治性の感染または全身的治療を要する炎症性疾患、3)コントロール不良の糖尿病を合併、など

予想される有害事象：口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、粘膜炎、味覚不全、など

#：化学療法に用いるシスプラチンは適応外使用であり、その薬事承認については学会からの申請要望（薬事承認申請）を検討中

##：主要評価項目は達成で、副次評価項目である2年時局所領域制御割合または/共に2年時全生存割合が達成できなかった時は、総合的にIMPTが有望と判断されることを前提として本試験で得られた結果を第III相のデザインに反映予定

欧米での現状

薬事承認：米国（有） 欧州（有）

ガイドライン記載：（無）→ 本邦で作成中
進行中の臨床試験（無）

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B118)

評価委員 主担当： 上村
副担当： 佐藤 副担当： 柴田 技術専門委員： ー

先進医療の名称	急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与
申請医療機関の名称	国立循環器病研究センター
医療技術の概要	<p>急性期脳梗塞の血栓溶解薬として、長年にわたって国内外でアルテプラーゼのみが用いられてきた。近年心筋梗塞治療薬としての血栓溶解薬テネクテプラーゼ (TNK) の脳梗塞治療への科学的エビデンスが集積し、海外ガイドラインで脳梗塞患者への TNK 使用が推奨され、臨床応用され始めた。</p> <p>本研究により、発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期患者における TNK の安全性を少数例で確認したのち、有効性及び安全性をアルテプラーゼを対照として非マスキング無作為化並行群間比較試験にて検討し、試験薬開始後早期の良好な血管再開通に関する優越性を証明する。</p> <p>○主要評価項目：[安全性検討フェーズ] 投与開始後 24~36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現数 [比較検証フェーズ] 有効性主要評価項目：投与開始後の初回血管造影時の良好な再開通 (mTICI グレード 2b または 2c または 3) あるいは回収対象血栓がない患者の割合 安全性評価項目：投与開始後 24~36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率および 90 日時点での全死亡率</p> <p>○副次評価項目：[安全性検討フェーズ] 早期の症候性頭蓋内出血発現数 (投与開始後 72 時間以内) [比較検証フェーズ] 1) 投与開始 72 時間後に ΔNIHSS ≥ 8 の改善あるいは NIHSS 0-1 に到達する割合、2) 投与 90 日後 mRS (シフト解析)、3) 投与 90 日後 mRS 0-1 あるいは病前 mRS と変化なしである割合、4) 投与 90 日後 mRS 0-2 あるいは病前 mRS と変化なしである割合</p> <p>○予定試験期間： jRCT 公表日~2024 年 3 月 31 日 (症例登録期間： jRCT 公表日~2023 年 9 月 30 日、 症例観察期間： jRCT 公表日~2024 年 3 月 31 日)</p> <p>○目標症例数：223 例 ([安全性検討フェーズ] テネクテプラーゼ群のみ 3 例 [比較検証フェーズ] テネクテプラーゼ群、アルテプラーゼ群、各 110 例)</p>

【実施体制の評価】 評価者： 上村

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>実施責任医師等の体制、実施医療機関の体制については、脳卒中を専門的に診ている施設であれば、十分可能である。</p> <p>医療技術の有用性については、一定の有用性（標準治療であるアルテプラゼでの血栓溶解療法に対する優越性）が期待できる。一方で、少なくとも、海外においても、テネクテプラゼの適応症は急性心筋梗塞であって脳梗塞患者への使用はオフラベルであることは理解しておく必要がある。</p> <p>これまでに複数の臨床試験において脳梗塞患者を対象としてテネクテプラゼとアルテプラゼでの血栓溶解療法の比較がなされてきた。それらの中で、ひとつの試験（EXTEND-IA TNK 試験）以外では、テネクテプラゼのアルテプラゼに対する優越性が示されているわけではない。EXTEND-IA TNK 試験においては、脳梗塞患者に対するテネクテプラゼによる血栓溶解療法とアルテプラゼによるそれを比較し、テネクテプラゼが血栓除去術施行前の再灌流をより改善したという結果が得られている。例えば米国の学会ガイドライン最新版（AHA/ASA Guideline: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke）では、EXTEND-IA TNK 試験の結果を反映した治療薬選択が推奨されている。本試験は、EXTEND-IA TNK 試験を参考にデザインされており、本試験の結果は、ポジティブであっても、そうでなくても、我が国のみならずグローバルレベルでの治療戦略に対するエビデンスとなりえる。</p>	
<p>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。）</p> <p><u>安全性に関わるモニタリング等について</u></p> <p>安全性については、過去の海外の実績を鑑みると、特に大きな懸念はないものの、本試験が、日本人に初めて投与される First-in-Japanese 試験であることから、十分な安全性へのモニタリングを実施するとともに、適当なタイミングで試験継続の可否についても評価すべきであろう。例えば、最初の 40 例（N=20/group）の安全性を評価したうえで、効果安全性評価委員会の判断を仰ぐなどの、方法も取るのも一つのオプションである。</p> <p><u>その他（マイナー）</u></p> <p>とくに主要仮説（再灌流率が 14% 上乗せされること）に対するの臨床的な妥当性、必要な N 数と検出力については、実施計画書の中でしっかりと議論しておく必要がある。</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本先進医療は、臨床研究法 9 条および施行規則 50 条（説明及び同意が不要な場合）には当たらないので、原則通り患者本人の同意か代諾が必要となるが、これによる血栓溶解療法の遅れがないように留意されている。また、別途先進医療会議の新井構成員から指摘のあったアルテプララーゼ群の薬剤負担については、標準的治療法と同程度の効果が期待できることから許容できるものとする。補償内容、相談体制等も適切と思料する。	
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： 柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本試験の意義自体は認めうるものであること、実施体制等に鑑み試験実施が不適切とは言えないが、試験実施計画書の変更が必要である。事前の照会回答で対応がなされたもの以外に、以下の点について対応したうえでの実施が必要と考える。 ① 被験者保護の観点から、比較検証フェーズに関して、事前に登録継続の可否を検討するタイミングを定め、具体的な手順・意思決定方針（統計学的な判断基準の明示を求めるものではない）を試験実施計画書に定めること。許容できない重篤な有害事象が発生した場合、あるいは、有害事象の発生頻度や内容がテネクテプララーゼ群で想定を越えていた場合などは、被験者の登録を一時停止する・中止するなどの対応が必要になり、本試験を用量設定等に不確実性が残る状況で実施せざるを得ないのであれば、それに対応する試験計画上の対策を講じるべきである。	

② 試験遂行上の重要な意思決定に係る規定、多施設共同臨床試験として実施するにあたり混乱を回避するための規定が不十分であり、改訂を要する。例えば本試験のデザイン設定根拠については、PMDA 等との事前の相談を踏まえ、最終的の本デザインを採用するに至った理由を含め記す必要がある。また、重篤な有害事象報告の方法や中央モニタリング結果の意思決定への反映方法等が具体性を欠くことから、適切に試験進捗を管理出来る・参加医療機関が誤解無く試験を遂行できるよう記載整備が必要である。

③ 薬事承認申請までのロードマップにおける本試験の位置づけ、並びにテネクテプラーゼに係る状況を考えると、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対する開発要望を現時点で出さない理由について明確にする必要がある。

試験実施計画書は一つの臨床試験のプロトコールとして見る限り質が低いものではないが、開発ロードマップの中のひとつのピースとしての本試験の位置づけ（用量設定の情報が少ない、本来的には治験が実施されるべきものである、など）に鑑み被験者保護の観点から不十分な点がある。また、多施設共同臨床試験であること、研究支援体制が本試験のためだけに運用されているわけではないこと、等を踏まえると、現在の試験実施計画書で本試験を実施することは混乱を生じさせる可能性が高い。以上から、事前の改訂を要するものと判断した。

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。）
上記に対して適切に対応が取られる必要がある。

【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	223 例		予定試験期間	予定試験期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日 （症例登録期間：jRCT 公表日～2023 年 9 月 30 日、 症例観察期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日）
実施条件： 試験実施計画書等の評価を反映した修正が必要				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
このプログラムの最大の問題点は、テネクテプラーゼ自体が国内未承認薬であるために、本試験の結果が仮にポジティブであったとしても、すぐには国内での臨床使用につながらない点であろう。申請者の考えている薬事承認へ向けた開発戦略と				

本会議も含む規制側の考え方、さらには製造元の考え方が同じ方向を向いていないのであれば、承認申請へむけた明確な意思決定につながらない試験として終わる可能性がある。試験自体のサイエンティフィックな価値は否定できないが、新しい治療法の選択に直結しない臨床試験として終わるのであれば、多くのリソースや時間を費やして実施する意味があるのか、十分な議論が必要。結果がポジティブであれ、ネガティブであれ、大きな意思決定につながらないまま、試験終了後に結局は将来の治験としてのやり直しが要求されるのであれば、最初から治験でやるべきであろう。先進医療の結果によって、クリティカルな意思決定（＝承認申請への Go Decision）ができるのか、制度の在り方も含めて先進医療での臨床試験の意味が問われていると思う。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021年7月27日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験実施計画書「1.6.6. 国内におけるテネクテプラーゼの状況」に、「将来的に複数の検証的試験のメタアナリシスの結果等を踏まえて『未承認適応外検討会議』等に要望する方向を考えている。」との記載がされている。

今回評価する薬剤が国内で承認されていないことを踏まえると、本試験が終わって上記会議に要望を出すのではなく、企業への開発要請の可能性を検討することも必要ではないかと考える。

そのため、本試験と並行して上記会議への要望提出を行うことも選択肢の一つと考えるが、申請医療機関としての見解を提示して頂きたい。

なお、このためだけに改訂をする必要は無いが、別途改訂の必要な事項が生じた際に「未承認適応外検討会議」を「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」と修正されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。今後、加速度的に海外においてテネクテプラーゼの有用性データが蓄積されるため、本試験が終了する頃にはすでに静注血栓溶解薬としてテネクテプラーゼが確立されている可能性が大いにあると考えております。他の照会事項への回答にも記載したように、これまでも日本脳卒中学会から開発の可能性のある複数の製薬企業に開発を繰り返し要請して参りましたが、現時点で開発に前向きな企業は居られません。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で審議していただき、その後に国家レベルで対応していただく必要を痛感しています。

薬事承認までのロードマップでも示しておりますように、本試験終了後に同会議へ要望提出することを、同会議事務局にも確認して計画しております。ただしこのタイミングに固執してはいたしませんので、適宜同会議事務局に相談して、本試験終了前の早期の要望提出も検討し、準備して参ります。また、開発可能性について、企業へも引き続き働きかけて参ります。

なお、ご指摘の箇所の修正も行いました。

2. 試験実施計画書「15.3. 電子症例報告書への入力期限」に、「研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者が登録されてから追跡期間が終了するまでの期間において電子症例報告書を早期に入力する。研究対象者から同意を取得した以降は、原則として以下の期限内に電子症例報告書に入力することを推奨する。下記期限内に入力しなかった場合も不適合とはしないが、可能な限り入力することを推奨する。」「登録時:登録後 14 日以内」とされている点について。

8.2 節にも記載はあるが、登録手続きに必須の情報は登録手続き完了前(無作為割り付け前)に全て記載され提出されることが必要であり、その旨を明示するよう記載を改めること。

また、この節の各項目は「9. 観察・検査項目とスケジュール」および Web システムの各帳票のタイトルと対応がとれるような記載とする必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。9. 観察・検査項目とスケジュールの 9.1 登録に「なお登録時に必須の情報は割付前に全て電子症例報告書に記載され提出する必要がある。」と追記し、9.2 割付・9.3.投与開始 24 時間後・9.4.投与開始 72 時間後(または退院時)・9.5.試験終了時/試験早期中止時に「原則として情報取得後 14 日以内に電子症例報告書に入力することを推奨する。」と追記しました。また 9.6 観察・検査スケジュール表の冒頭に「症例登録時に必須の情報は割付前に全て電子症例報告書に記載され提出される必要がある。その他の情報については、原則として情報取得後 14 日以内に電子症例報告書に入力することを推奨する。」と改めて電子症例報告書への記載提出漏れがないように期間を含めて明示しました。

15.3 電子症例報告書への入力期限の項目にも、整合性を保つため、「登録手続きに必須の情報は登録手続き完了前(無作為割り付け前)に全て記載され、提出されることが必要である。」と明記し、各項目に関しても「登録:症例登録に必須の情報は登録手続き完了前(無作為割り付け前)に記載、その他は 14 日以内」と記載を改め、「割付(試験治療開始)、投与開始 24 時間後、投与開始 72 時間後(または退院時)、試験終了時/試験早期中止時: 14 日以内:」を追記いたしました。

また、前項 9 項と整合性を保つため、「本試験の対象となる医薬品等による治療中止時:中止日から 28 日以内」を「本試験の対象となる医薬品等による治療中止時:中止日から 14 日以内」へと日数の記載を変更しました。

加えてすでに上記の通り記載が重複するため、「画像検査結果:効果判定から 14 日以内」と「追跡期間:追跡調査依頼から 14 日以内」の記載を削除しました。

3. 試験実施計画書「8.2.2.無作為化前に中止した研究対象者(候補)の記録」

「研究責任医師又は研究分担医師は、割付前に同意撤回等の理由により投与に至らなかった場合、又は割付に関わる患者情報の登録データに変更が発生した場合には、速やかに割付責任者、研究分担者に報告する。」とあるが、割り付け前に患者情報の登録データが入力され、割り付け前に同意撤回がなされるケースとしてどのような状況を想定しているのか(割り付けに必要なデータが Web 上で登録されつつ割り付けがなされないのはどのような状況か)明らかにされたい。必要に応じて規定を改めること。

【回答】

超急性期の脳・心血管疾患において、①割付前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となったり、②本人または同行した家族などの代諾者から一旦同意が得られても、他の家族の意見や同意されたご本人の気持ち揺れるなどして同意がすぐに撤回されたりすることが、しばしば起こります。上記のような状況を想定いたしました。

4. 試験実施計画書「8.2.1 割り付け票の作成及び保管」

「統計的な解析を行うことに責任を有する者又は指名する者が割付手順を作成し、研究対象者の割付情報を管理する。」「統計的な解析を行うことに責任を有する者又は指名する者から独立した、権限を持つ者以外(割付責任者)は入手できないようにする」との記載について、誰が当該情報を把握できるのか、また、解析の時にどのような対応を取るのか、誤解の無いような記述に改めること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「統計的な解析を行うことに責任を有する者」を「統計解析責任者」と書き直しました。統計解析責任者は、試験実施中は直接割付情報の管理は行いませんので、誤解を招く表現を避けるため、以下のように修正いたしました。

修正前

「統計的な解析を行うことに責任を有する者又は指名する者が割付手順を作成し、研究対象者の割付情報を管理する。」

修正後

「統計解析責任者又は指名する者が割付手順を作成する。研究対象者の割付情報は、統計解析責任者又は指名する者から独立した、権限を持つ者(割付責任者)が管理する。」

修正前

「割付の情報は安全な場所に保管され、統計解析責任者又は指名する者から独立した、権限を持つ者以外(割付責任者)は入手できないようにする。」

修正後

「割付の情報は安全な場所に保管され、割付責任者以外は入手できないようにする。割付責任者は、統計解析時に統計解析責任者または指名するものに割付情報を提供する。」

5. 本試験では安全性検討フェーズでの中止の検討以外に、試験進捗中に想定外の安全性上の問題が生じた場合などに新規患者の登録一時停止、試験中止等の検討が必要になることも考慮に入れておくべきと考えるが、その場合にどのような形・手順で検討されるのか説明されたい(IDMC から中止の意見が出た場合には 14.9.1 節の規定で中止されることとなっているが、どのような場合に IDMC の検討がなされるのか、その手順についての照会)。

【回答】

ありがとうございます。研究代表医師が、定期報告において、重篤な有害事象の報告件数が著しく増加するなど、本試験の実施における安全性評価に懸念を生じた場合には、当該時点における収集データを一時固定して、IDMC に掲題し、検討いただくこととしております。こちらに関してはご指摘の通り研究計画書の 14.9.1 節に記載がございますが、試験進捗中に想定外の安全性上の問題が生じた場合などに新規患者の登録一時停止、試験中止等の検討が必要になることを、IDMC 手順書にも記載しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021年7月27日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

本先進医療技術は、救急の場面で行われるものと思います。

1. 本先進医療についての説明・同意プロセスにはどのくらいの時間がかかることを想定されていますでしょうか。それによる血栓溶解療法のスタートの遅れ・治療への問題は生じないでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘を有難うございます。

現在の説明同意文書の内容をすべて読み上げると、30分程度かかります。これは血栓溶解療法開始を遅らせ、被験者への不利益につながると考えます。このため、説明同意文書の冒頭頁に文書の内容を1ページにまとめ、現場でこの纏めの頁を中心に、とくに重要な箇所を要領よく説明して、15分以内に説明を終えることが出来るように、工夫しております。

冒頭頁に纏めをつけて説明時間の短縮を図る方法は、2014年に先進医療Bの承認を受けた「アルテプラーゼ静脈内投与による血栓溶解療法 適応症：急性脳梗塞（当該疾病の症状の発症時刻が明らかでない場合に限る。）」においても同様に対応することで、血栓溶解療法の開始の遅れを最小限に留めました。

2. ご本人に意識がない場合などで代諾が必要な場合、ご家族が救急車等に同乗されればその場で代諾が得られますが、ご本人のみが搬送されてきた場合でご家族がいない場合、たとえばご家族に電話等で連絡して代諾を取得することは考えていらっしゃいますでしょうか。

【回答】

ご指摘有難うございます。

本試験の適格基準に、「7) 本研究への参加について、本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている患者」を載せています（計画書 7.3-7）。したがって、ご家族が現場に居られない場合は登録前に文書同意をいただけないので、本試験に登録いたしません。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021年8月2日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 照会回答1-1について

現在の制度は以下のようになっている。

「欧米等では使用が認められているものの、国内では承認されていない医薬品及び適応等については、開発要望を募集し、寄せられた要望について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下「検討会議」という。)において、医療上の必要性を評価するとともに、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促しています。」

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12946.html

要望を提出できる者は、「学会」、「患者団体」、「個人」となっている。製薬企業への働きかけについては回答されているが、上記検討会議への開発要望を出していない理由については明らかにされていない。今般の申請に係る薬剤の置かれた状況を踏まえると、薬事承認までのロードマップの妥当性を議論するにあたり、現時点で「上記検討会議」への開発要望を出さない理由・要望を出してこなかった理由が明らかにされるべきと考える。

【回答】

ご質問ありがとうございます。テネクテプラーゼの国内開発の方向性については、数年前から厚生労働省、PMDA、AMED、さらに開発可能性のある複数企業など多方面にご相談してきた経緯があります。それらの相談の中で、テネクテプラーゼの国内開発企業の特定が困難(国内ライセンスの所在が不明)であることや国内での投与実績が全くないことなどを勘案し、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に要望を提出するのはやや時期尚早と考えました。今後さらに開発可能性のある企業に幅広く協力を要請することや、本研究への協力の取り付け(現在も該当企業を鋭意探索中です)などの要因を考えた上で、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望は、本研究で一定の結果を得た時点でを行う方針としております。なお、アルテプラーゼが製造中止になるなど、医療環境が大きく変化した場合には、本研究の結果を得る前に要望を提出する可能性があります。

2. 照会回答1-3について

回答の主旨は十分理解でき、申請医療機関の考え方そのものは妥当と考える。ただし、試験遂行上のトラブルを可能な限り減らすため、以下の内容を定め、回答の主旨も含め試験実施計画書に記すこと。

(1) 無作為化が行われた段階で登録作業は完了すること、登録作業が完了したのちの登録取り消しは行わないことを明示すること。

(2) 一方で、回答「①割付前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となった」「②本人または同行した家族などの代諾者から一旦同意が得られても、他の家族の意見や同意されたご本人の気持ちが揺れるなどして同意がすぐに撤回されたりすること」が起きることは本試験の対象の特性からやむをえず、そのような患者にプロトコル治療を行わないことは妥当である。ただし、その事実はモニタリング記録、総括報告書等の書類にも適格性の判断根拠の詳細、同意撤回の経緯等の情報とともに記載され、第三者の検証が可能となる形で試験の記録として残されるべきである。また、それが「重大な不適合に該当する逸脱であるか否か」をあらかじめ試験実施計画書において明らかにしておく必要がある。一つの整理の案としては、(1)の規定により、①、②のような事態が生じても試験の記録として残ることを前提に、「重大な不適合に該当する逸脱」と「それ以外の逸脱」に分け、②については後者、①については研究組織内の適時の評価に基づき妥当であることとの判断がつけば後者にするとし、そのような規定を盛り込んだ研究計画書内容の妥当性について、認定臨床研究審査委員会の承認をあらかじめ得ておくことが挙げられる。

(3) 適格・不適合の判断基準を試験実施計画書に記すこと。具体的には、「適格」「登録時不適合：登録時にすでに不適合であったもの（プロトコルで規定された方法と基準に基づき、登録前に発生していた情報が適格基準のいずれかを満たしていないもの。登録前に発生していた情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。）」「登録時は適格であったが事後に不適合と判明したもの：登録時不適合に該当せず、登録後に発生した情報・判明した情報により適格基準のいずれかを満たさないもの」に分けること。

なお、「①割付前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となった」場合は、登録時点では適格例であり、一旦割付がなされた以上、登録の取り消しは許容しない。ただし、当該症例についてはプロトコル治療がなされなかった場合には、解析対象集団の定義「FAS は本試験への参加が適格と判断され登録された研究対象者で、本試験中に試験薬（テネクテプラゼ又はアルテプラゼ）が割り付けられ、少なくとも1回以上適用され、その後1項目以上の観察、検査及び評価を実施した研究対象者とする。」から、FASには含まれないとすることは問題ない。CONSORT ダイアグラムを記載する際には、登録された被験者であって、FASに含まれない被験者として記載されることになる。

(4) 割付責任者、登録を担う組織・データセンター等の連絡先を試験実施計画書上に明示すること。また、本件に限らず、参加医療機関から本試験に関する連絡をとる必要がある者・組織については、連絡先を試験実施計画書上に明示するべきである。本試験は多施設共同臨床試験であり、複数の臨床試験を同時並行で実施している可能性がある他医療機関の医師・研究支援者等がコンタクトを取る方法を容易に確認できない状況は避けるべきである。なお、(1)で登録の取り消しを許容しないことから、割付責任者への連絡は不要になるものと考えられる。

【回答】

適確なご指摘とご助言、ありがとうございます。

(1) に関しまして、試験実施計画書 8.2.2 に「本試験では、無作為化が行われた段階で登録作業は完了とし、登録作業が完了したのちの登録取り消しは行わない。」と追記いたしました。

- (2) に関しまして、試験実施計画書 8.2.2 に症例報告書・モニタリング報告書などへの記載が漏れないように「適格性の判断根拠の詳細、同意撤回の経緯等の詳細情報とともに症例報告書に記録する。またこれらの内容は、モニタリング報告書および総括報告書にも記載する。」と明記いたしました。またご助言いただいた整理案として、試験実施計画書 8.2.2 に「なお、無作為化前に中止された症例に関して、中止の理由が本人または代諾者の同意撤回による場合は、重大な不適合には該当しない。無作為化前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となった場合など、病状の変化を鑑み、研究組織内の適時の評価に基づき妥当であることとの判断がされた場合は、重大な不適合とはしない。」と追記し、試験実施計画書 16.5.3 に「なお、8.2.2 の規定に基づき、無作為化前に中止された症例に関して、中止の理由が本人または代諾者の同意撤回による場合は、重大な不適合には該当しない。割付前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となった場合など、病状の変化を鑑み、研究組織内の適時の評価に基づき妥当であることとの判断がされた場合は、重大な不適合とはしない。」と追記し、明確に不適合の取り扱いを記載いたしました。
- (3) に関しまして、試験実施計画書 13.3 データの取り扱いにご助言通り、「不適格症例の分類は以下とする。個別の不適合症例の取り扱いについては、事後実施される症例検討会において、個別に検討する。
- (1)「登録時不適格：登録時にすでに不適格であったもの(プロトコールで規定された方法と基準に基づき、登録前に発生していた情報が適格基準のいずれかを満たしていないもの。登録前に発生していた情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。)」
- (2)「登録時は適格であったが事後に不適格と判明したもの：登録時不適格に該当せず、登録後に発生した情報・判明した情報により適格基準のいずれかを満たさないもの」(2)の場合、割付がすでになされた場合は、登録の取り消しは許容しない。ただし、当該症例についてはプロトコール治療がなされなかった場合には、FAS には組み込まれない。」と追記いたしました。なお不適格症例の各判断基準についてはモニタリング結果等も参考に事後の症例検討会(割付情報をマスクして開催)を実施し、各症例について検討する予定であります。
- (4) に関しまして、試験実施計画書 25.11 に割付責任者およびデータマネジメント組織を追記させていただきました。また研究に関する問い合わせ先としてはすでに試験実施計画書 0.5 に記載がございますが、さらに試験実施計画書 0.5.2「研究に関する問い合わせ先」内にも住所と電話番号を追記いたしました。

3. 照会回答1-5について

回答内容の主旨は理解可能であるが、以下2点、問題があり対応を要する。

(1)本試験では厳密な用法・用量設定の臨床試験を省略しているという背景を踏まえると、被験者登録期間中に、テネクテプラゼ群で重篤な有害事象が多発する、ないしは臨床上許容できない状況が発生した場合には、迅速に登録一時停止ないしは登録中止を検討する規定を設けておく必要がある。安全性検討フェーズ後の規定は試験実施計画書 13.5 では、「有効性に関する中間解析は実施しない。」に留まっているが、ここに早期無効中止の規定を盛り込む必要がある。

(2)手順が試験実施計画書上に記載されていないことは問題と考える。本件については、研究代表医師が行うべきアクションであって、IDMC の手順書に記載するのは不適切であり、かつ、仮に IDMC の手順であっても、本試験の継続・中止等の意思決定に係る事項は試験実施計画書に記載されるべきである。

また、これに伴い、「定期報告」のための情報を誰がいつ取りまとめるのか、当該情報に含まれることになる重篤な有害事象の報告等は、「担当医は速やかに研究責任医師に伝える。」とされているが（試験実施計画書 10.5.2）、具体的な連絡先、研究代表医師のサポートをする組織を明示するべきである。現行の試験実施計画書上の記載では、責任の所在の記載にとどまっており、具体的に誰が何をすべきかが定められていないことが問題である。その詳細を手順書に記載することは問題ないが、試験実施計画書を通して誰が何をすべきかが把握できないことは問題である。これは、本試験実施計画書全体にわたり懸念される点であり、改めて試験実施計画書全体にわたり記載の確認をする必要がある。

【回答】

適確なご指示とご助言、ありがとうございます。

(1) に関してですが、無効中止の規定については、1)本試験は探索的段階であり、症例数を考慮すると本試験で実施するのは現実的ではない、2)テネクテプラゼを使用するのは国内初であり、安全性情報の集積も本試験では重要、という 2 つの理由から難しく存じます。その代わり安全性に対する IDMCの開催基準について、IDMC の手順書から転載します。試験実施計画書 13.5 にその旨、「有効性および早期無効中止に関する中間解析は実施しない。ただし、研究代表医師は、モニタリング報告書を都度確認し、著しく重篤な有害事象の報告件数が増加するなど、本試験の実施における安全性評価に懸念を生じた場合には、手順として当該時点における収集データを一時固定して、IDMC に掲題する。」として、追記させていただきました。

(2) に関してもご助言通り、手順として明確にすべく、上記の通りに追記させていただきました。

またご指摘の通り、試験実施計画書 13.5 内に定期報告ではなく「モニタリング報告書」と明記いたしましたので、情報の取りまとめに關しての報告に漏れは生じないと考えます。なお試験実施計画書 10.5.2 に重篤な有害事象の報告等に関する具体的な手順として「研究参加者に、重篤な有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師は、速やかに実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師(研究事務局)に報告する。」と追記し、その報告すべき連絡先を明示いたしました。また責任の所在を明らかにすべく、章内の「研究責任医師」を「研究代表医師(研究事務局)」に、「実施医療機関」を「代表医療機関」へと変更させていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021年8月2日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 臨床上の仮説について

有効性に関する主要評価項目は、投与開始後 6 時間以内の初回血管造影の良好な再開通(mTICI グレード 2b, 2c または 3)あるいは回収対象血管がない患者の割合であり、臨床試験実施計画書では、2群間でその割合の信頼区間を算出し、これらの割合を両側有意水準 10%のフィッシャーの正確検定を用いて比較するとあります。先行論文(Campbell, et al. NEJM, 2018)(EXTEND-IA TNK)は、本試験と類似した試験であります。2群間の(血管再開通の)incidence の差の 95%信頼区間(両側有意水準5%と同義)をもって評価しています。今回、解析方法を先行論文に倣わなかった理由は何でしょうか？

EXTEND-IA TNK では、テネクテプラーゼ投与群での(50%以上の)再開通率は 22%であったのに対して、アルテプラーゼ投与群での再開率は 10%であり、その差は、12%(信頼区間 2-21%)であったと理解しています。今回の試験では、テネクテプラーゼ投与群での再開通率は 24%、アルテプラーゼ投与群での再開率は 10%程度という前提で優越性を検定しようとしています。EXTEND-IA TNK で得られた結果よりやや大きな差が見込まれるという前提とした根拠はありますか？

【回答】

ご質問ありがとうございます。解析方法に関しては数ある選択肢の中の一つとして選択しましたが、ご指摘の通り先行論文に倣うことには一定以上の意義がありますので、有効性に関する主要評価項目の解析方法を記載しました。ただし、本試験は探索的な位置づけにあり、十分な症例集積の下で仮説を検証的に調べるのが困難ですので、90%信頼区間を用いることとしました。臨床試験実施計画書 13.4.2 比較検証フェーズ内に記載のあった「これらの割合を両側有意水準 10%のフィッシャーの正確検定を用いて比較する。」から「これらの割合の差の 90%信頼区間を用いて評価する。」と記載を改めました。

また上記の事情から、実現可能性の観点で症例数の設定を行いました。現状の症例数でどの程度の検出力を有するかを補助的に評価しております。臨床試験実施計画書 12.2 比較検証フェーズに「実現可能性の観点から、片群 110 例程度ずつの症例登録が試験薬の調達の可能性および予定試験期間内の限界と考え、これを最大限の必要登録研究対象者数と設定した。本試験は探索的試験であるため上記のように症例数設定は実現可能性に基づくが、有効性の主要評価項目に関する群間比較にどの程度の検出力が期待されるかについて、下記のような検討を行った。

海外の同種試験 EXTEND-IA TNK(テネクテプラーゼ 0.25 mg/kg vs. アルテプラーゼ 0.9mg/kg)における主要評価項目イベントはテネクテプラーゼ 22%、アルテプラーゼ 10%であり、イベント発生割合の差は

12% (95%CI 2-21)であった[34]。これを参考に、真のイベント発生割合をアルテプララーゼ群で 10%、テネクテプララーゼ群で 22-24%程度と見込んだ。本試験における品質方針に基づき、10%の不適合等の発現を許容することから、片群 99 例、計 198 例での有効性評価を行うことを想定する。この場合に両側有意水準 0.1 で得られる割合の差の検定における検出力は、およそ 75-84%程度となる。

上記の考察により、実現可能性の観点から定めた必要登録研究対象者数が有効性評価において一定以上の検出力を保持していると考え、これを本試験の登録目標研究対象者数と設定した。」

と修正追記させていただきました。よろしくお願い申し上げます。

2. 得られる結果のプログラム意思決定に対する影響について

仮に、優越性が認められない場合のプログラム上の意思決定はどうなりますか？ (Go/No Go criteria があればお示しください。)

優越性が認められた場合には、検証的な治験などを計画される予定でしょうか？

【回答】

ご質問ありがとうございます。優越性が認められない場合のプログラム上の意思決定についてですが、本試験は有効性と安全性を示すことを目的とした試験ですので、万が一有効性を示すことができなかつた場合でも安全性を示すことができれば本試験としては一定の目的を達成できたと考えます。

なお、本試験終了後の進め方ですが、臨床研究計画書にも記載したように、テネクテプララーゼは日本以外の世界各国では 2000 年から使用されている医薬品で、現在多くの国で脳梗塞治療においてアルテプララーゼからテネクテプララーゼに切り替える動きがあります。アルテプララーゼとテネクテプララーゼが同じ製造ラインで時期をずらして製造されている実態もあり、多数の国で実際上アルテプララーゼが使用されなくなれば、アルテプララーゼが製造終了となる可能性が高いものと思われます。そのため、本試験終了後にアルテプララーゼを対照薬とした検証試験を行える環境にあるかどうかとも予測がつかず、状況は非常に流動的です。今後の世界の動向をみながら、国内で急性期脳梗塞患者が不利益を受けないことを第一目標として、本試験終了後の対応を検討していきたいと考えます。

3. 画像判定委員会について

画像判定委員会による中央判定は、投与条件に関する情報をマスクして実施されるのでしょうか？あるいはオープンラベル化で評価されるのでしょうか？

いずれにしても、実施計画書の中での明確化が必要かと思われます。

【回答】

画像判定委員は、割付情報(投与条件)についてはマスクされております。臨床試験実施計画書 25.9 画像判定委員の冒頭にその旨を追記いたしました。

4. 試験製品の製造について

もし分かればよいですが、製造国はどこでしょうか？

製造過程において、反すう動物由来物質は不使用ということよろしいでしょうか？

(仮に、使用している場合には BSE/TSE Free ということよろしいでしょうか？)

もし、不明であれば、その旨を説明同意文書に記載する必要がないかご検討ください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。製造国はアメリカの Genentech 社(South San Francisco, CA 94080)の TNKASE® (TENECTEPLASE)です。同種同効薬であるアルテプラゼは遺伝子組換え法により得た t-PA 遺伝子によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で生産されており、テネクテプラゼはこれをさらに遺伝子改良したものであるため、反すう動物由来物質は不使用であります。参考のためアルテプラゼの医薬品インタビューフォームと、テネクテプラゼの SAFETY DATA SHEET を参考資料として添付させていただきます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021年8月4日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 照会回答3-1について

「なお、アルテプラーゼが製造中止になるなど、医療環境が大きく変化した場合には、本研究の結果を得る前に要望を提出する可能性があります。」と説明されている点に関連して、以下に回答されたい。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」の対象として、「医療上その必要性が高いもの」の基準が示されている。そのうちの「医療上の有用性：ア 既存の療法が国内にない／イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている／ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」について、申請医療機関としては現時点でイやウにも該当しないと考えていると解釈するがそれで良いか。最終的には「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において判断されるものであるが、申請医療機関としての見解を提示されたい。

【回答】

○現在は国内でアルテプラーゼが使用可能であるため、「ア」には該当しません。仮にアルテプラーゼが使用中止になった場合には国内状況が「ア」に該当するため、本試験が終了していなくても「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出すべきと考えます。

○近年の諸外国からの研究発表等から、我々としてはテネクテプラーゼがアルテプラーゼよりも有用であると確信し、申請者らは「イ」に該当すると考えています。しかしこれまで様々な方面にご相談してきた中で、国内使用実績が1例もないため「国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる」ことを客観的に説明するだけのデータがない状況にあることを認識し、本試験を実施するに至りました。

○近年の海外ガイドラインの修正内容から判断して、申請者らは「ウ」にも該当すると考えています。しかしながら上記と同様の理由で、検討会議に正式にかけ前に本試験を実施するに至りました。

2. 照会回答3-3について

まず、探索的段階であることは統計学的な無効中止規定が難しいことの理由にはなり得るが、無効中止規定を行わない理由にはならない。また、被験薬の用法・用量設定が妥当でない等の理由で副

作用が想定以上に発生していた等という状況に陥ったとして、そのような状況で「安全性情報の集積も本試験では重要」との判断で登録が継続されることはないものとする。

そのため、そのような状況を把握する為の手続きを明確にするべきである。具体的には少なくとも中央モニタリング報告書が本試験組織の中で試験期間中にどのように扱われるのかを試験実施計画書に明記すること。さらに、「研究代表医師は、モニタリング報告書を都度確認し、著しく重篤な有害事象の報告件数が増加するなど、本試験の実施における安全性評価に懸念を生じた場合には、手順として当該時点における収集データを一時固定して、IDMCに掲題する。」については都度の確認に加え、事前に具体的なタイミング(事前に定めた症例数の登録がなされた後の中央モニタリング報告書発出時など)を定め当該タイミングにおいては研究代表医師個人では問題が無いと判断した場合であってもIDMCにおいて登録継続の可否を判断するような規定に改めるべきである。

その際、13.5 節でなくても構わないが試験実施計画書の適切な箇所に、①施設モニタリング報告書、中央モニタリング報告書の2種類があること、②少なくとも中央モニタリング報告書がどのようなタイミングで誰によって発行されるのかの情報、③上記前段落の規定においては少なくとも中央モニタリング報告書が必要になることの追記が必要である。これらの詳細はモニタリング手順書に記載すべき事項であるが、その概要(誰がどのような役割を担い、どのようなタイミングでいかなるアクションを取るのか、その結果が本試験の継続・変更等の要否判断の意思決定にどのように用いられるのか)は、被験薬の置かれた状況に照らして本試験の科学性・倫理性並びに試験実施の妥当性を左右する要因であるため、試験実施計画書に記載されるべきである。

【回答】

ご指摘と適確なご助言ありがとうございます。本試験における中央モニタリング報告書の取り扱いと、2種類のモニタリング報告書の存在とそれぞれの発行のタイミングに関して、またIDMCへの安全性確認情報提供も研究代表者の判断ではなく、自動的に報告書が行き渡るように試験実施計画書13.5中間解析及び早期中止に関する基準に

「また定期的な安全性確認のため、100例(試験登録全体の約半数)登録時点で、IDMCへそれまでに作成されたすべての中央モニタリング報告書等の提供を行う。」と追記し、試験実施計画書16.3モニタリングの項に以下を追記いたしました。

「本研究は、施設モニタリング担当者による施設モニタリングと中央モニタリング担当者(データマネジメント担当者;データマネジャー)による中央モニタリングを実施する。

(1)施設モニタリング

施設モニタリング担当者は、施設モニタリングを実施後にモニタリング報告書を作成し、研究責任医師ならびに研究代表医師に提出する。モニタリング責任者は、各施設のモニタリング報告書を点検し、点検結果を研究代表医師に報告する。

(2)中央モニタリング

データマネジメント担当者は、比較検証フェーズにおいて中央モニタリングを実施し、中央モニタリング報告書を作成し、モニタリング責任者に提出する。モニタリング責任者は中央モニタリング報告書の内容を点検し、点検結果を研究代表医師に報告する。研究代表医師は、中央モニタリング報告書の内容を確認し、他の研究責任医師に情報提供すると同時に、安全性確認のため、100例(試験登録全体の約半数)登録時点で、IDMCへそれまでに作成されたすべての中央モニタリング報告書等の提供を行う。

本試験におけるモニタリング計画の概要を以下に記載する。

モニタリング時期	<input type="checkbox"/> 選定時 <input checked="" type="checkbox"/> 開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 実施後 <input checked="" type="checkbox"/> 適時(モニタリング責任者と研究代表医師が必要と認めた時)
モニタリング項目	<input type="checkbox"/> 選定時 <input type="checkbox"/> 研究機関手順書、 <input type="checkbox"/> CV、 <input type="checkbox"/> COI、 <input type="checkbox"/> その他() <input checked="" type="checkbox"/> 開始前(研究代表施設のみ) <input checked="" type="checkbox"/> 審査委員会資料 <input checked="" type="checkbox"/> 文書確認(■実施計画、■PRT、■IC、■契約書等) <input checked="" type="checkbox"/> 実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 中央モニタリング(頻度:最初の 60 症例までは 20 症例登録毎、60 症例を超えたら 40 症例登録毎に実施) <input checked="" type="checkbox"/> 施設モニタリング 頻度: 【安全性検討フェーズ】 (研究代表施設のみ):1 例毎 【比較検証フェーズ】 :各施設初めの 1 症例目登録時。以降はそれぞれの施設で 5 例登録毎あるいは、研究開始もしくは前回モニタリングから 1 年経過する毎のいずれか早いほうで実施。 サンプルング:あり <input checked="" type="checkbox"/> 同意文書(■全例、 <input type="checkbox"/> サンプルング(方法:_____)) <input checked="" type="checkbox"/> データ確認 安全性検討フェーズ:■100% 比較検証フェーズ:■サンプルング(方法:全症例で重篤な有害事象の発生状況を直接閲覧により確認する。) <input checked="" type="checkbox"/> 文書確認(■審査委員会資料、■PRT 改訂、■安全性)) <input checked="" type="checkbox"/> 終了時 <input checked="" type="checkbox"/> 終了手続(■終了報告、■結果報告書、 <input type="checkbox"/> その他()) <input checked="" type="checkbox"/> 文書確認(■審査委員会資料、■PRT 改訂、■安全性、 <input type="checkbox"/> その他())
予定モニタリング回数	<input checked="" type="checkbox"/> 中央モニタリング:7 回 <input checked="" type="checkbox"/> 施設モニタリング:3-5 回/施設

以上、よろしくお願い申し上げます。

3. 照会回答3-3について(有害事象の報告関連)

・法で定められた「疾病等」の報告について、本試験では「因果関係が否定できない事象を「疾病等」として取り扱い、当局報告等を実施する」とされている(試験実施計画書 10.1)。このような規定を形式的に否定すべきとは考えないが、本邦において先行臨床試験の無い状況で被験薬に係る因果関係の

判定が容易に可能であるのか否か・リスク管理上問題が無いのか等、その設定の妥当性について説明が必要である。

・「10.4.2 有害事象の重症度」に「本試験の有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTACE 第5版)に従い、以下に分類する。」と記されているが(CTACEはCTCAEのタイプミスである)、CTCAEではひとつひとつの有害事象に対して個別のgradingの条件が定められている。本試験においては、CTCAEに掲載されている有害事象が発生した場合に、CTCAEの当該事象に対するgrading定義で重症度を評価するのか、10.4.2に掲載されているgrading定義の指針に従って評価するのかを明示する必要がある。前者であればCTCAEに記載されている事象とそうでない事象それぞれの対応方針を記す必要があり、後者であれば、「CTCAEに従い」ではなく、「CTCAEのgrade定義の原則に従い」などとする必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

テネクテプラゼがアルテプラゼの遺伝子置換によって作成された同種薬である点から、ある程度はアルテプラゼにおける場合を想定して有害事象の因果関係を判定することが可能と考えています。諸外国におけるテネクテプラゼの有害事象報告からも、アルテプラゼを念頭に置いた因果関係の判断が適切であることが推測されます。さらに慎重な判定を期するため、対照薬であるアルテプラゼの使用経験が豊富である他施設共同研究責任医師による判定と、研究代表医師(研究事務局)への報告、都度の中央モニタリング報告書に合わせて、IDMCによる判定を設定しております。

なおご指摘の通り、CTCAEの誤記を修正し、grade定義を明記いたしました。ありがとうございました。

以上

評価者 構成員：新井 一 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与
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。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 今回申請の先進医療を実施しその結果をもとに、未承認薬迅速実用 化スキームに則り最終的には企業による治験を実施することが望まし い。 </div> 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： 試験実施計画書にも記載されているように、テネクテプラゼは海外ではガイドライン等で推奨されており、将来的にはアルテプラゼに取って代わる可能性がある注目度の高い薬剤である。したがって、テネクテプラゼの安全性・有効性を確認するためには、先進医療ではなく治験としての実施が優先されるべきである。しかしながら、テネクテプラゼの販売権を有する製薬メーカーはいずれも、現時点では本邦において本薬剤を販売する意思を有しておらず、治験にも消極的とのことである。このような事情を鑑み、今回の先進医療への申請を適と判断した。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与

令和3年7月19日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

以下の点について検討し，必要に応じて関連書類についても修正してください．

1．試験実施計画書にも記載されているように、テネクテプラゼは海外ではガイドライン等で推奨されており、将来的にはアルテプラゼに取って代わる可能性がある注目度の高い薬剤です。本来であれば、先進医療ではなく、治験としての実施が優先されるべきではないかと考えますが、治験として実施されない理由について、説明してください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。海外でテネクテプラゼの販売権を持つ2社のうち、日本にも法人を有するBoehringerはGenentechとの取り決めで、日本国内での販売は考えられておりません。Boehringer 独本社や日本Boehringerに脳卒中学会から掛け合いましたが、独本社の方針で同社は日本でテネクテプラゼを販売する予定がありません。一方Genentechは日本に法人を持たないため、その親会社のロシュに脳卒中学会から掛け合いましたが、残念ながら日本での販売意思を持ちませんでした。国内でアルテプラゼの製造販売を行っている田辺三菱製薬および協和キリンが、テネクテプラゼも取り使うべきだという点があり、2社のうちアルテプラゼに対して主導的な立場にある田辺三菱にも、脳卒中学会から書面で正式依頼を掛けましたが、テネクテプラゼを取りあつかう意思がなく、現時点ではいずれの製薬企業も治験に手を挙げてくれない難しい状況にあります。

海外で急速にテネクテプラゼが臨床応用されている状況は、将来のアルテプラゼ安定供給が途絶える可能性を考慮させ、第 相から治験を行う時間的猶予はないと考えます。また、医師主導治験を行うための予算確保も難しいため、今回の先進医療の枠組みでの試験を提案するに至った次第です。

2．試験実施計画書20ページ「6.1.3. 対象とする医薬品等の承認状況、提供元及び品質」に、「テネクテプラゼは、国内未承認薬であるため、海外において医療用医薬品として承認されている製剤を輸入して使用する。」と記載されておりますが、テネクテプラゼの輸入に係る費用について、研究費で負担されるという理解で良いのでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。その通りでございます。

3. 先進医療届出書の9ページ「11. 患者負担について」に、「国内未承認のテネクテプラゼの適応外使用となるため」という記載がありますが、「適応外使用」の意味するところは、国内で既に承認されている薬剤を、薬事承認上の適応から外れる目途で使用するものと理解しております。適切な文言に修正してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「適応外使用」を「使用」へと変更したく存じます。

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

令和3年7月26日

所属・氏名：国立循環器病研究センター

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1、令和2年度のAMED採択課題に「新規血栓溶解薬テネクテプラーゼの脳梗塞急性期再灌流療法への臨床応用を目指した研究(TASTE-IA Japan)」があり、これも貴施設主導となっております。TASTE-IA Japanと今回の先進医療の関係について、ご説明ください。

【回答】

今回の提案内容とTASTE-IA Japan試験は、同一のものです。

AMEDに本研究課題を申請した当時は、豪州TASTE研究グループの研究者から無償で試験薬(テネクテプラーゼ)の提供を受け、国内での研究結果を豪州グループと一部共有することを計画していましたので、豪州グループに敬意を表して彼らの研究課題名を使っていました。

その後豪州からの試験薬供与が困難になり、豪州TASTE研究とは完全に独立した研究に変えて試験薬も独自に購入することにしましたので、別の試験略称として現在用いているT-FLAVOR試験という名称に変更いたしました。

2、「試験実施計画書」48ページに、「試験薬のテネクテプラーゼは試験費用で賄われる」、「対照薬アルテプラーゼ等は保険適用であるため、通常の保険診療と同様に患者が一部負担することになる」と記載されており、対照群に割り付けられた症例については、アルテプラーゼの薬剤費に自己負担が発生することとなりますが、テネクテプラーゼ群とアルテプラーゼ群の間に費用負担の差異が生じることについて、倫理的に問題はないのでしょうか。また、患者さんにはどのようにご説明されるのでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘を有難うございます。

この件を考えるうえで重要なのは、実薬(テネクテプラーゼ)群、対照群と、「本試験に参加せずに通常の保険診療を受ける方」との費用負担の差異であろうと思います。対照群患者と「本試験に参加せずに通常の保険診療を受ける方」は、同じ内容の治療を保険診療で行うので、費用負担は基本的に同額です。

実薬群に割り付けられた場合は薬剤(テネクテプラーゼ)費が研究費負担になるので、対照群ないし「本試験に参加せずに通常の保険診療を受ける方」と比べて、アルテプラーゼ(対照群等での使用薬剤)の薬剤費に当たる金額が費用負担から外れ、やや低額に

なります。

冒頭にも重要と指摘しましたように、実薬（テネクテプラーゼ）群、対照群ともに「本試験に参加せずに通常の保険診療を受ける方」よりも被験者の経済的負担が増えることはありませんので、倫理的に問題があると考えにくく、本件の患者さんへの説明も不要と考えます。

以上

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：急性期脳梗塞へのテネクテプラール投与

適応症：発症から 4.5 時間以内の脳梗塞

内容：

（先進性） 急性期脳梗塞の血栓溶解薬として、長年にわたって国内外でアルテプラールのみが用いられてきた。近年心筋梗塞治療薬としての血栓溶解薬テネクテプラール（TNK）の脳梗塞治療への科学的エビデンスが集積し、海外ガイドラインで脳梗塞患者への TNK 使用が推奨され、臨床応用され始めた。今後 TNK の需要拡大とともに、アルテプラールの製造縮小・中止が懸念される。一方で国内において、TNK の販売権を有する法人がなく、このため開発試験が行われずに来たため、今後国内で血栓溶解療法をできなくなる事態も起こり得る。本研究により、国内で TNK が脳梗塞急性期に対して有効かつ安全であることを示し、TNK を国内に導入する根拠となるデータを示す必要がある。

（概要）

脳梗塞急性期に対して、血栓溶解薬テネクテプラールの有効性と安全性を確立する。具体的には、発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期患者におけるテネクテプラールの安全性（症候性頭蓋内出血の有無及び凝固線溶系マーカー）を少数例で確認（安全性検討フェーズ）する。その後、有効性（脳主幹動脈閉塞の再開通効果）及び安全性をアルテプラールを対照として非マスキング無作為化並行群間比較試験にて検討し、試験薬開始後早期の良好な血管再開通に関するテネクテプラールのアルテプラールに対する優越性を証明する。主要評価項目は、投与開始後の初回血管造影時の良好な再開通、あるいは回収対象血栓がない患者の割合、投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率および 90 日時点での全死亡率である。副次評価項目は、投与開始 72 時間後に神経症候が劇的改善する割合、投与 90 日後修正ランキン尺度（mRS、シフト解析）投与 90 日後 mRS 0-1 あるいは病前 mRS と変化なしである割合、投与 90 日後 mRS 0-2 あるいは病前 mRS と変化なしである割合である。

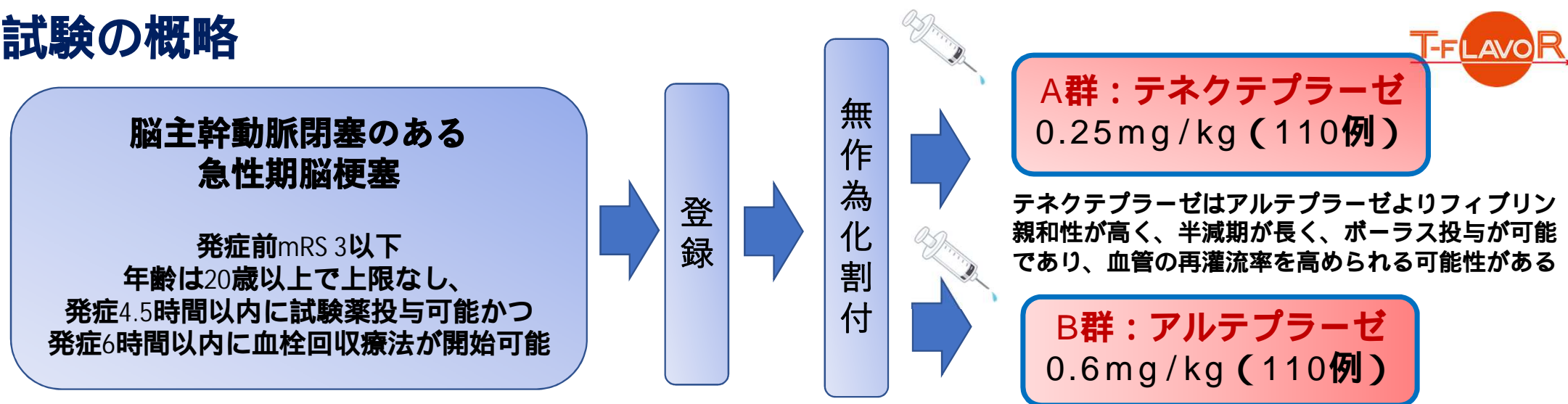
・介入内容：TNK（0.25 mg/kg）またはアルテプラール（0.6 mg/kg）の静注（1:1）

・目標症例数：[安全性検討フェーズ] TNK 群のみ 3 例。[比較検証フェーズ] TNK 群、アルテプラール群、各 110 例。

（効果） 豪州の同種試験 EXTEND-IA TNK に基づけば、TNK 投与により初回血管造影時の良好な再開通率は倍増し、転帰良好率は 8%増え、安全性に問題ないことが期待される。これにより対象症例の生命・機能予後の改善、要介護症例の減少が期待でき、医療費や介護費の抑制に繋がり、また従来の点滴投与から単回ボラス静注投与に替わることで医療者の負担も減る。本技術は新規設備投資の必要なく導入可能で、医療経済的にメリットがある。

（先進医療にかかる費用） 本研究に係る総費用は 2,661,124 円である。このうち先進医療に係る費用は 283,292 円で、すべて研究費で負担する。その他脳梗塞の治療や検査、リハビリテーションや対照薬アルテプラール等は保険適用であるため、通常の保険診療と同様に患者が一部負担することになる。よって、患者負担額は、717,762 円である（3 割負担の場合）。

試験の概略



本試験の目的

発症4.5時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期に対して、血栓溶解薬テネクテプラーゼの有効性と安全性を、標準治療であるアルテプラーゼとランダム化比較において評価し、テネクテプラーゼのアルテプラーゼに対する優越性を証明する。

主要評価項目：初回確認脳血管撮影時の有効再開通（mTICI 2b/2c/3）の割合

副次評価項目：90日後の患者自立度 modified Rankin Scale、死亡率、早期の症候性頭蓋内出血

事前に安全性検討相として3例に対してテネクテプラーゼ 0.25mg/kgを投与し、安全性主要評価として投与開始後24～36時間以内の症候性頭蓋内出血がないことを独立効果安全性評価委員会に報告し承認を受けた後に、先進医療技術審査部会において承認を受け上記の比較検証相へと進める。

予定登録数：223例（安全相：テネクテプラーゼ3例、比較相：テネクテプラーゼ110例、アルテプラーゼ110例）

登録期間：約2年（jRCT公表日から2023年9月まで）

追跡期間：登録終了後2024年3月まで

新規血栓溶解薬テネクテプラーゼの薬事承認までのロードマップ

臨床研究

- 国内臨床試験なし
- 海外で7本のRCTが実施され、うち5本のメタ解析公表済
- 被験者数：メタ解析対象となった5本のRCTの被験者総計 1,585名
- 結果の概要：アルテプラーゼと同等の有用性（最新試験では 従来のアルテプラーゼよりも有効）



先進医療

- 試験名：T-FLAVOR
- 試験デザイン：2群間無作為化比較試験
- 期間：jRCT公開後～2024年3月31日
- 被験者数：安全性確認相3名、RCT相220名の計223名
- 主要評価項目：試験薬投与後 脳血管造影時の再開通割合
- 副次評価項目：90日後mRSなど

エビデンス確立
ガイドライン収載



関連学会より未承認・適応外薬検討会議に要望

協力企業が現れれば企業治験を実施（可能性は低い）

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：発症4.5時間以内にtPA投与可能な脳梗塞患者で主幹脳動脈閉塞を有する患者

除外基準：血栓溶解療法の禁忌項目を有する患者、脳血管造影のできない患者

予想される有害事象：重篤な出血、虚血、痙攣

欧米での現状

薬事承認：米国（有 無） 欧州（有・無）（いずれも心筋梗塞に対して）

ガイドライン記載：（有・無）

有りならば概要：急性期脳梗塞に対してアルテプラーゼと同等

進行中の臨床試験（有・無）

有りならば概要：急性期脳梗塞に対してアルテプラーゼとの比較試験

【別添 1】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立循環器病研究センター

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 杏林大学医学部付属病院
- ・ 神戸市立医療センター
- ・ 日本医科大学付属病院
- ・ 岩手県立中央病院
- ・ 平成紫川会 小倉記念病院
- ・ 東海大学医学部付属病院
- ・ 聖マリアンナ医科大学東横病院
- ・ 倉敷中央病院
- ・ 埼玉医科大学国際医療センター
- ・ 長崎大学病院
- ・ 雪の聖母会 聖マリア病院
- ・ 報徳会 西湘病院
- ・ 熊本赤十字病院
- ・ 九州医療センター

【別添 2】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」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：脳梗塞（発症後 4.5 時間以内）

効能・効果：適切に選択された脳梗塞患者を対象とした発症後 4.5 時間以内のテネクテプラーゼ投与は、主幹動脈の早期再開通率を高め、90 日後の修正ランキン尺度で評価した機能予後を改善する。

**【別添3】「急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与」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

【適格基準】

- 1) 脳梗塞急性期と診断された患者
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- 3) 性別：不問
- 4) 脳梗塞発症 4.5 時間以内で静注血栓溶解の適応があり、治療可能な患者
※静注血栓溶解療法の適応外項目
 - (ア) 非外傷性頭蓋内出血の既往
 - (イ) 1 ヶ月以内の脳梗塞の既往（症状が短時間に消失している場合を含まない）
 - (ウ) 3 ヶ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術の既往
 - (エ) 21 日以内の消化管あるいは尿路出血の既往
 - (オ) 14 日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷
 - (カ) アルテプラゼの過敏症
 - (キ) 急性大動脈解離の合併
 - (ク) 出血の合併（頭蓋内、消化管、尿路、後腹膜、喀血）
 - (ケ) 収縮期血圧（降圧療法後も 185 mmHg 以上）
 - (コ) 拡張期血圧（降圧療法後も 110 mmHg 以上）
 - (サ) 重篤な肝障害の合併
 - (シ) 急性膵炎の合併
 - (ス) 診断が確定した感染性心内膜炎
 - (セ) 血糖異常（血糖補正後も 50 mg/dl 未満または 400 mg/dl 超）
 - (ソ) 血小板数 10 万/mm³ 以下
 - (タ) 抗凝固療法中ないし凝固異常症において、PT-INR が 1.7 をこえる、APTT が前値の 1.5 倍を超える、直接作用型経口抗凝固薬の最終服用後 4 時間以内
 - (チ) CT または MRI で広汎な早期虚血性変化がある
- 5) CTA ないし MRA にて内頸動脈、中大脳動脈（M1, M2）、脳底動脈のいずれかが閉塞している患者
- 6) 血管内手技による機械的血栓回収療法が発症 6 時間以内に開始可能な患者
- 7) 本研究への参加について、本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている患者

【除外基準】

- 1) 脳梗塞発症前からの障害（mRS 4 以上）の患者
- 2) 発症時刻または最終未発症確認時刻から 4.5 時間以上経過している患者
- 3) 造影剤アレルギーのある患者
- 4) 余命 1 年未満と予想される末期の疾患を有する患者
- 5) 妊娠、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者
- 6) 他の臨床試験に既に参加もしくは本試験期間中に参加する予定がある患者
- 7) その他、研究責任医師または研究分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

**【別添 4】「急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与」の有効性及び安全性の評価
価（申請書類より抜粋）**

7-1. 有効性及び安全性の評価

【主要評価項目】

投与開始後 6 時間以内の初回血管造影時の良好な再開通（mTICI グレード 2b または 2c または 3）あるいは回収対象血栓がない患者の割合

【副次評価項目】

- 1) 投与開始 72 時間後に Δ NIHSS ≥ 8 の改善あるいは NIHSS 0-1 に到達する割合
- 2) 投与 90 日後 mRS（シフト解析）
- 3) 投与 90 日後 mRS 0-1 あるいは病前 mRS と変化なしである割合
- 4) 投与 90 日後 mRS 0-2 あるいは病前 mRS と変化なしである割合

【安全性評価項目】

- 1) 投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率
- 2) 投与後 90 日以内の大出血発現率
- 3) 投与後 90 日以内の全死亡率
- 4) 投与後 90 日以内の他の重篤な有害事象

【その他の評価項目】

- 1) 血栓回収療法後の mTICI 2c/3 の割合
- 2) 投与開始後 mTICI 2c または 3 の確認までの時間
- 3) 再開通を得るまでのパス回数（デバイス操作を行う回数）（再開通しなかった場合は最終のパス回数）
- 4) 投与開始後 24～36 時間の時点での症候性頭蓋内出血を伴わない再開通割合
- 5) 投与開始後 24～36 時間の時点での再開通割合
- 6) 投与開始後 24～36 時間の時点での頭部 MRI(または CT)による脳梗塞体積
- 7) 投与開始後 24 時間および 72 時間後の NIHSS の改善
- 8) 投与後 90 日間の自宅退院率
- 9) 入院中にかかった医療費（試験薬は除く）。医療費については電子データ収集システムには入力せず別途収集する。

【別添5】「急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与」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：jRCT 公表日～2024年3月31日

症例登録期間：jRCT 公表日～2023年9月30日

症例観察期間：jRCT 公表日～2024年3月31日

予定症例数：223例（[安全性検討フェーズ] テネクテプラゼ群のみ3例 [比較検証フェーズ] テネクテプラゼ群、アルテプラゼ群、各110例）

既に実績のある症例数：0

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験は探索的試験であるが、有効性の主要評価項目に関する群間比較にどのくらいの検出力が期待されるかについて、下記のような検討を行った。

実現可能性の観点から、片群110例程度ずつの症例登録が試験薬の調達の可能性および予定試験期間内の限界と考え、これを最大限の必要登録研究対象者数と設定した。

海外の同種試験 EXTEND-IA TNK（テネクテプラゼ 0.25 mg/kg vs. アルテプラゼ 0.9mg/kg）における主要評価項目イベントはテネクテプラゼ 22%、アルテプラゼ 10%であり、イベント発生割合の差は12%（95%CI 2-21）であった。これを参考に、真のイベント発生割合をアルテプラゼ群で10%、テネクテプラゼ群で22-24%程度と見込んだ。本試験における品質方針に基づき、10%の不適合等の発現を許容することから、片群99例、計198例での有効性評価を行うことを想定する。この場合に両側有意水準0.1で得られる割合の差の検定における検出力は、およそ75-84%程度となる。

上記の考察により、実現可能性の観点から定めた必要登録研究対象者数が有効性評価において一定以上の検出力を保持していると考えた。

以上より必要登録研究対象者数を一群110例程度、計220例程度が妥当と判断した。

【別添6】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

患者は1:1の比率で、テネクテプラーゼ静注（0.25 mg/kg）またはアルテプラーゼ静注（0.6 mg/kg）に割り付けられる。いずれも単回投与で、前者は10秒間のボラス投与、後者は総量の10%は急速投与（1～2分間）しその後残りを1時間で投与を行う。両薬剤の投与後、可及的速やかに経カテーテル的に確認血管造影を行い、この段階で良好な再開通を得られていなければ機械的血栓回収療法を行う。すべての患者は、これらの治療後に集中治療室またはそれに準じる病室にて管理を受ける（詳細は添付の研究計画書に記載する）。

【別添7】「急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与」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）

先進医療名及び適応症：急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与 発症から4.5時間以内の脳梗塞	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (脳神経内科、脳神経外科、ないしそれらに準ずる科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本脳卒中学会脳卒中専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (脳神経内科、脳神経外科、ないしそれらに準ずる科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 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 () ・ <input type="checkbox"/> 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (10対1看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (脳神経内科、脳神経外科、ないしそれらに準ずる科の1名以上が在院または自宅待機。実施診療科医師が自宅待機の場合、病院内の他診療科の1名以上が在院)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：24時間体制で緊急受入可能な連携。ただし自院で緊急時医療を完結できる場合は、連携不要。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>(再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)</i>
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	

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）・ <input type="checkbox"/> 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。

先進医療合同会議からの指摘事項

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与

2021年8月11日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

1. モニタリング体制及び実施方法に関して、事前照会事項5-2により、試験実施計画書に「IDMCへそれまでに作成されたすべての中央モニタリング報告書等の提供を行う。」と追記いただいたが、そのタイミングで登録継続・試験継続の可否及び試験計画変更の要否についてIDMCに判断していただくように明示していただきたい。また、各中央モニタリング報告書等作成時には研究代表医師が問題を見いだした場合にはIDMCに諮る旨の追記、並びに中央モニタリング報告書等を研究代表医師の判断と共に研究責任医師に提供する旨を明示していただきたい。

【回答】

ご指摘と適確なご助言ありがとうございます。

試験実施計画書 13.5 中間解析及び早期中止に関する基準に下線部、
「また定期的な安全性確認のため、100例（試験登録全体の約半数）登録時点で、
IDMCへそれまでに作成されたすべての中央モニタリング報告書等の提供を行い、
そのタイミングで登録継続・試験継続の可否及び試験計画変更の要否についてIDMC
に判断していただく。」と変更追記いたしました。

試験実施計画書 16.3 モニタリングの項に以下の下線部を変更追記いたしました。

「本研究は、施設モニタリング担当者による施設モニタリングと中央モニタリング担当者（データマネジメント担当者；データマネジャー）による中央モニタリングを実施する。

（1）施設モニタリング

施設モニタリング担当者は、施設モニタリングを実施後にモニタリング報告書を作成し、研究責任医師ならびに研究代表医師に提出する。モニタリング責任者は、各施設のモニタリング報告書を点検し、点検結果を研究代表医師に報告する。

(2) 中央モニタリング

データマネジメント担当者は、比較検証フェーズにおいて中央モニタリングを実施し、中央モニタリング報告書を作成し、モニタリング責任者に提出する。モニタリング責任者は中央モニタリング報告書の内容を点検し、点検結果を研究代表医師に報告する。研究代表医師は、中央モニタリング報告書の内容を確認し、問題を見いだした場合には IDMC に諮り、全研究責任医師に情報提供する。自動的な安全性確認のため、100 例(試験登録全体の約半数)登録時点で、IDMC へそれまでに作成されたすべての中央モニタリング報告書等の提供を行う。

2. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法に関して、現在の規定は CRB の審査を経ているものであることから変更は求めないが、「因果関係が否定できない事象を「疾病等」として取り扱い、当局報告等を実施する」ことの理由は混乱を避けるために明らかにしておく必要があると考えられることから、事前照会事項5-3の回答内容を試験実施計画書 10.1 に追加していただきたい。

【回答】

ご助言ありがとうございました。
試験実施計画書 10.1 の最後に

「なお試験薬であるテネクテプラゼがアルテプラゼの遺伝子置換によって作成された同種薬である点から、ある程度はアルテプラゼにおける場合を想定して有害事象の因果関係を判定することが可能である。諸外国におけるテネクテプラゼの有害事象報告を参考にし、アルテプラゼを念頭に置いた因果関係の判断を行うものとする。さらに有害事象及び疾病などの慎重な判定を期するため、対照薬であるアルテプラゼの使用経験が豊富である他施設共同研究責任医師による判定と、研究代表医師(研究事務局)への報告、都度の中央モニタリング報告書に合わせて、IDMC による判定を設定することとする。」と追記いたしました。

3. 本試験の比較検証フェーズの主要評価項目の解析方法として、まず非劣性を示してその後優越性の検証に進めるという海外試験(EXTEND-IA TNK 試験)と同様の設定にしないことの理由を説明していただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

EXTEND-IA TNK 試験では適応的デザインを用いて、100 例登録時の試験データを用いてサンプルサイズの再推定を行い、非劣性の検証に必要とみなされた 202 例の目標登録症例数を試験途中で同定しています。この際に、テネクテプラゼ群の中途成績がアルテプラゼ群より良好であったことが影響して、登録達成が比較的に実現可能な範囲のサンプルサイズに収まったと認識しております。

本試験では、薬剤搬入に係る費用同定や一定期間内での試験完遂目標の観点から、EXTEND-IA TNK 試験と同様のサンプルサイズ再推定に基づく試験実施が困難であると判断しました。また、通常の非劣性試験と同様に保守的な仮説(両群の治療成績が同等である)の下で必要症例数を見積もると、実現可能でないサンプルサイズになることがわかりました。さらに、海外での良好な成績だけに基づいて楽観的な仮説(テネクテプラゼ群の治療成績が良い)の下で非劣性の検討を行うことは許容できないと考えます。また、日本人に本剤を投与した場合のテネクテプラゼ群のイベント発生割合は厳密には想定しにくい一方で、テネクテプラゼ群のイベント発生割合が先行研究で得られた点推定値から少しでもずれてしまうことにより、事前に特定可能な必要症例数は大きく増減してしまいます。特に保守的に検討した場合には、検証に耐えうる必要症例数を確保できないことが明らかになりました。

これらを受けて、本試験を探索的試験と位置づけ、実現可能性の観点から症例数を見積もり、群間比較の際には緩めの有意水準に対応する信頼区間でのイベント発生割合を評価することに致しました。

以上