

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B33

シスプラチン静脈内投与及び強度変調陽子線治療の併用療法

### 【適応症】

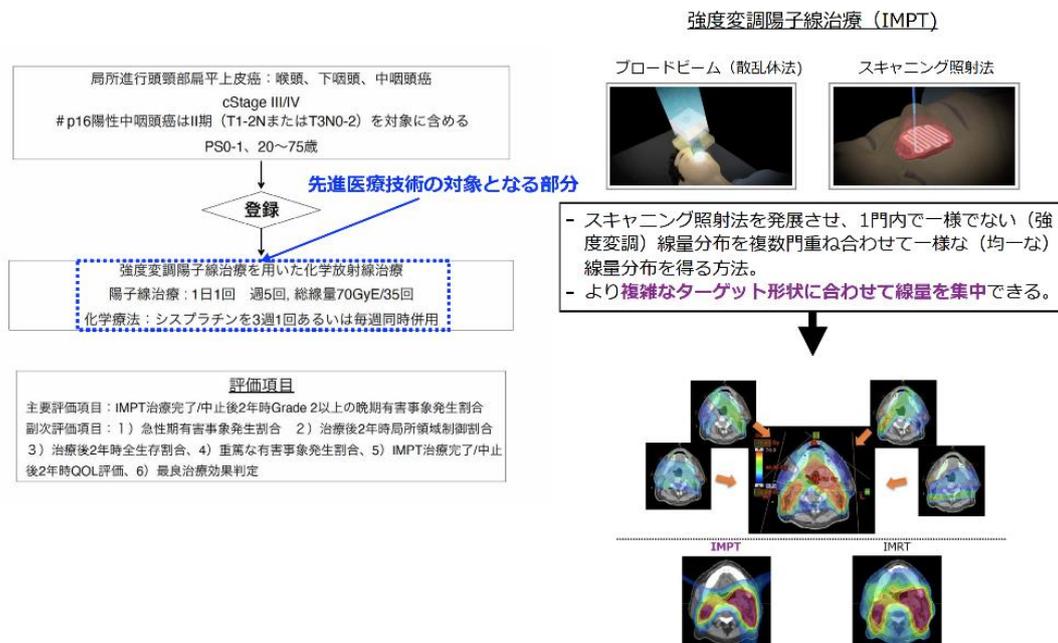
頭頸部扁平上皮がん（喉頭がん、中咽頭がん又は下咽頭がんであって、ステージがⅡ期（p16 陽性中咽頭がんに限る。）、Ⅲ期又はⅣ期のものに限る。）

### 【試験の概要】

局所進行頭頸部扁平上皮がん（喉頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん）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。

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

## 医療技術の概略図



【医薬品・医療機器情報】

医療機器名	製造販売業者名	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号	適応外使用の該当
粒子線治療装置	住友重機械工業株式会社	該当なし	21300BZZ00130000	適応内
陽子線治療システム PROBEAT-RT	株式会社日立製作所	70603010	22600BZX00068000	適応内
陽子線治療システム PROBEAT-III	株式会社日立製作所	70603010	22200BZX00124000	適応内
粒子線治療計画ソフトウェア VQA Plan	株式会社日立製作所	40887003	22900BZX00213000	適応内
粒子線治療計画ソフトウェア Eclipse	Varian Medical Systems	JMDN 40887003	22900BZX00265000	適応内
陽子線治療システム PROBEAT-CR	株式会社日立製作所	70603010	23100BZX00051000	適応内
陽子線治療システム PROBEAT-M1	株式会社日立製作所	70603010	30300BZX00340000	適応内
シスプラチン(ランダ)	日本化薬株式会社	10mg/20mL 25mg/50mL 50mg/100mL	22000AMX01851 22000AMX01852 22000AMX01853	適応外
シスプラチン	ファイザー株式会社	10mg/20mL 25mg/50mL 50mg/100mL	22700AMX00144 22700AMX00145 22700AMX00146	適応外
シスプラチン	日医工ファーマ	10mg/20mL 25mg/50mL 50mg/100mL	22100AMX01616 22100AMX01617 22100AMX01618	適応外
シスプラチン	日医工株式会社	10mg/20mL 25mg/50mL 50mg/100mL	21800AMZ10126000 21800AMZ10127000 21800AMZ10128000	適応外

【実施期間】

登録予定期間：2021年9月1日～2025年2月28日（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：2021年9月1日～2028年4月30日（6年8か月）

【予定症例数】

75例

【現在の登録状況】

35名(2025年1月28日現在)

### 【主な変更内容】

- ① 参加施設の追加
- ② 実施期間の延長

変更前	登録期間	2021年9月1日～2025年2月28日（3年6か月）
	研究期間	2021年9月1日～2028年4月30日（6年8か月）
変更後	登録期間	2021年9月1日～2027年2月28日（5年6か月）
	研究期間	2021年9月1日～2030年4月30日（8年8か月）

- ③ 登録患者数の変更

変更前	75例
変更後	49例

- ④ その他軽微な変更

### 【変更申請する理由】

- ① 登録推進のため、湘南鎌倉総合病院を追加する。
- ② 2025年1月時点で登録症例数が35例に留まっており、予定登録期間である2025年2月末までに予定登録症例数に到達することは困難であると判断したため。
- ③ 登録期間を2年間延長しても予定登録症例数に到達することは困難であると判断したため登録期間延長と併せて予定登録症例数を変更する。症例登録が遅延している理由として以下の1)～5)を考えている。
  - 1) 本臨床試験に合格となる症例は、病期が合格でも合併症や重複癌などの状況から局所進行頭頸部扁平上皮癌の一部に限られること。
  - 2) 本臨床試験では導入化学療法は許容していないが、一部の施設では本臨床試験に合格な症例に対しても導入化学療法を実施しており、適格外となる症例が生じたこと。紹介される前に導入化学療法が開始されていた症例も少なからずあった。
  - 3) 診断時の検査で本臨床試験に合格と判断された症例でも、費用の点で保険診療のIMRT（強度変調放射線治療）を選択する症例が当初の想定以上に多かったこと。これは、治療成績が向上する訳ではなく、副作用低減効果が主であることの意義が充分伝わなかったことが要因と判断している。
  - 4) 当初の研究計画の段階では頭頸部癌に対するIMPT（強度変調陽子線治療）が可能であり本臨床試験にも参加可能と思われた施設に参加を打診したが、技術的・医療資源の観点から参加見合わせとなった施設があった。
  - 5) 2021年5月より本臨床試験と同疾患を対象としたJCOG1912（頭頸部癌化学放射線療法における予防領域照射の線量低減に関するランダム化比較試験）が開始され、本臨床試験参加施設の国立がん研究センター東病

院、北海道大学も JCOG1912 の参加施設であるため、本臨床試験への登録症例が想定より減少したこと。

登録促進のため、参加施設の関連診療科はもちろん、紹介を頂ける可能性がある施設をリストアップして、本臨床試験のパンフレットやプロトコル概要の送付をしてきた。しかし、定期的な班会議で各施設の状況把握をする中で、上記の要因については計画段階で一定の認識はあったものの、実際の症例登録の進捗を踏まえると、当初の見込み以上に影響が大きかったと考えている。

一方、ASCO2024 において頭頸部癌に対する IMRT vs. IMPT の Phase III の結果が報告された。この試験では、Stage III/IV 期中咽頭癌を対象に、IMRT あるいは IMPT で化学放射線療法を施行し 3 年無増悪生存割合を比較した。その結果、IMPT が IMRT に対して治療成績は非劣性で、有害事象として治療後の胃瘻依存性や栄養状況では良好な結果であった。この試験の結果より、IMPT が IMRT による治療成績を維持したまま有意に有害事象を低減可能であることが明らかとなった。ASCO2024 の結果により本臨床試験の位置づけが検証的試験から確認的試験になってきたと判断される。ICH-E9 にあるように検証的試験のときは  $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.8$  以上が必須であるが、検証的でない試験については、その限りではないと考えた。そのため統計学的な観点から、片側有意水準を 0.05 から 0.1 とし、検出力を 0.7 とすることも妥当な範囲と考え、この設定を採用した。

- ④ 研究事務局担当医師の所属先変更、有害事象報告の対応等について記載整備をした。

#### 【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会 (GRB3180009) で 2025 年 2 月 13 日に承認済み

以上