

令和2年12月10日

「陽子線治療（告示旧26）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

北海道大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称： 陽子線治療
適応症等： 肝細胞がん（初発のものであって、肝切除術、肝移植術、エタノールの局所注入、マイクロ波凝固法又はラジオ波焼灼療法による治療が困難であり、かつChild-Pugh分類による点数が七点未満のものに限る。）
医療技術の概要： 根治切除不可能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌患者に対する陽子線治療の有効性と安全性を多施設共同臨床試験にて評価する。 ※登録より3年以上が経過した時点で予定登録症例数を大幅に下回り、予定した研究期間内での症例集積が困難と判断したため、研究実施計画書の中止基準に則り早期に試験が中止された（令和2年5月第99回先進医療技術審査部会にて報告）。なお、登録症例の長期予後等については、現在実施中の「先進医療陽子線治療患者の統一治療方針による観察研究-全国症例登録-」においてフォローアップすることとしている。 臨床研究登録ID：jRCT1012180007
医療技術の試験結果： [有効性の評価結果] 29例の有効性解析対象集団で有効性を評価した。2018年以降、登録症例数が減少したため、今後の継続が困難と判断し、試験を中止した。治療後3年間のフォローアップを完了した症例は3例のみであり、26/29例（89.7%）がフォローアップ中止となった。 主要評価項目である全生存期間（3年全生存率）は、79.4%（95%信頼区間[CI]：51.6-92.3）であった。研究計画書における症例数の設定根拠で仮定した3年全生存率82.6%と概ね同様の数値であったが、ヒストリカルコントロールとして設定したTACE（肝動脈化学塞栓療法）の3年全生存率である73%と比較して、統計学的な差は認められなかった。これは試験中止のため、目標症例180例に対し、症例集積が30例であったことが影響していると考えられた。 副次的評価項目である無増悪生存期間（3年無増悪生存率）は、28.3%（95%CI：9.0-51.7）であった。局所制御期間（3年局所制御率）は、79.8%（95%CI：57.6-91.2）であった。局所無増悪生存期間（3年局所無増悪生存率）は、61.1%（95%CI：30.9-81.3）であった。いずれの項目も、これまでの陽子線治療の報告と概ね同様の数値であった。

[安全性の評価結果]

治療開始前に脱落した1例を除く29例を安全性解析対象集団で安全性を評価した。

有害事象は26例（89.7%）・96件で認められ、うち26例（89.7%）・54件が因果関係ありの有害事象であった。このうち10%以上の頻度で認められた因果関係ありの有害事象は、放射線皮膚炎が23件（79.3%）、胸水が5件（17.2%）、GGT増加、肺臓炎が各4件（13.8%）、悪心が3件（10.3%）認められた。放射線皮膚炎は、すべてGrade 2以下であり、全例で回復または軽快となっている。

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

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

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

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

[総括]

目標症例数180例のところ29例の結果であるが、陽子線治療装置によるプロトコル治療における安全性は問題ないと考えられた。主要評価項目である全生存期間（3年全生存率）は、TACEの成績と比較して統計学的に差は認められず、本試験機器を用いたプロトコル治療における有効性は示せなかった。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和2年12月10日（木）16:00～

（第109回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

北海道大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

第109回先進医療技術審査部会 資料2－1参照

（評価技術の概要）

第109回先進医療技術審査部会 資料2－2参照