

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

令和2年 11 月 30 日
 日本放射線腫瘍学会・理事長
 慶応義塾大学・医学部・放射線科学教室・茂松直之
 日本放射線腫瘍学会・理事，粒子線治療委員会・委員長
 筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学・櫻井英幸

第 92 回先進医療会議(2020 年 11 月 5 日)で構成員より指摘のあった以下の点について回答をいたします。

1. 11 月5日の先進医療会議に提出いただきました回答書での指摘事項1について、既存治療との比較についてどのような制約があるのか明確に回答いただいております。改めて既存治療の成績と比較するに当たり、制約となるのがどのような点なのか説明してください。

【回答】

まず、今回の評価にあたって、比較すべき既存治療についての日本放射線腫瘍学会(以下学会)の考え方を申し上げます。

新技術の評価の場合、最も類似した標準治療技術を比較対象とするのが適当であると考えます。すなわち、新たな手術手技を評価する場合には、既存の標準術式が比較対象となると考えます。新薬の評価には、標準的に用いられている薬剤が比較対象となります。粒子線治療は放射線治療の新技術ですので、X線を用いた既存の放射線治療を比較対象とするのが妥当であると考えます。この場合、下記に示した通り一定の制約はあるものの、既存治療との比較は可能であると考えています。

逆に、粒子線治療と手術との比較を考えた場合には、粒子治療実施例の多くが手術非適応例であるなど、同じ疾患・病態であっても、その背景が大きく異なっているために、比較することは困難であり、また今回の評価に関しては適当ではないと考えています。

次に制約のある点について申し上げます。新しい医療技術の有用性評価のためにはランダム化比較試験を行うべきところであり、しかし、放射線治療では、物理学的に線量がどこにどのように照射されるか(線量分布)が、その効果・副作用と最も強く関連します。線量分布上で明らかに優れた新技術を旧技術と比較する研究そのものが、必ずしも必要と考えられていなかったため、強度変調放射線治療、定位放射線治療、画像誘導放射線治療、呼吸同期照射法などの近年の新たな技術も、既存技術とのランダム化比較は、これまでほとんど実施されてきませんでした。

しかし、近年では粒子線治療などの新技術により、さらなる高度化が進んできており、物理学的な差が臨床的な差に結び付くかどうかについて、検証すべきであるという意見も出されるようになってきました。粒子線治療とX線治療のランダム化比較試験を行うべきかどうかについては、近年の国際学会でもシンポジウムとして取り上げられているテーマであります。現

在は、欧米で少数ではありますがランダム化試験が実施されております。しかし、現在進行中のものが多く、結論に至った試験はまだ少ないのが現状です。

現状の日本においては、粒子線治療と既存の放射線治療とのランダム化比較試験は、先進医療と保険医療との比較となるため、患者の費用負担の面から平等性を保つことは困難と考えられます。この点は、平成 28 年の第 41 回先進医療会議、第 39 回技術審査部会においても議論され、単群での試験デザインも許容できるとご判断いただいたと認識しています。ご判断を受けて、学会は先進医療 B として複数の試験を立ち上げるとともに、先進医療 A においては統一治療方針を定め、キャンサーボードを整備した上で、全例前向き登録を実施し、評価できる体制を構築してきた経緯があります。

ランダム化が困難な場合は、次善の策として傾向スコアによる比較が考えられます。先進医療として実施中の粒子線治療は、統一治療方針に基づいて全例前向き登録を実施していますので、粒子線治療のデータベースは構築されております。一方で、国内の放射線治療の実施状況を掌握する目的で、X 線治療のデータベースが構築されております。しかしここには、疾患ごとの詳細な情報が入力されておきませんので、現実には傾向スコアによる比較は困難であります。この問題を解決するために、保険収載された前立腺癌においては、粒子線治療の前向き試験とともに、強度変調放射線治療において 1000 例のレジストリ登録による研究を実施しビッグデータを有することで、5 年後に傾向スコアによる比較を実施する予定としています。

日本の粒子線治療においては、これまで先進医療の枠組みの中で、臨床的仮説に基づくシングルアームの臨床試験が数多く行われ、英文論文となり発表されております。現状での最善の方法としては、平成 27 年に会議に提出させていただいたように先進医療として実施された粒子線治療の論文を含めてシステマチックレビューを科学的に行うこと、さらに統一治療方針による全例登録データの解析を、比較対象となる疾患・病態について患者背景をそろえて実施することで、既存の標準的放射線治療との比較を可能な限り明確に提示したいと考えています。

2. 指摘事項3について、解析データを提出いただく予定の疾患をどのように選んだのか、また他科の専門家が解析にどのように関わるのか説明してください。

【回答】

解析データを提出予定の疾患は、先進医療において統一治療方針による全例登録を実施している全疾患となります。現在先進医療として実施中の疾患・病態の研究をすべて評価していただきたいと考えています。

提出資料作成にあたっては、まず学会内に臓器別ワーキンググループ(WG)を設けました。WG 内には、各臓器で診療ガイドライン作成にかかわり、エビデンス評価に深くかかわっている研究者を多く含むようにいたしました。

WG のタスクは、大きく分けて 2 つあります。

①粒子線治療と既存放射線治療との比較のためのシステマチックレビューを行い優位性または同等性を明らかにすること

②全例登録データの解析を実施し、比較できる資料として提示すること

このなかで、WG 設置の趣旨を関連学会理事長あてに説明し、学会を代表して各臓器 WG に専門委員を 2 名ずつ派遣していただきました。専門委員の役割は、出来上がった成果物を第三者として評価するのではなく、WG 内で学会のメンバーとともに資料作成の初期段階から WG メンバーと一体となって作成に関与していただくことをお願いしております。すなわち放射線腫瘍学会と関連学会が一体として資料作成を実施するという形をとらせていただきました。WG で具体的に議論する内容としては、比較対象とする疾患・病態は適切であるか、システマチックレビューをどの範囲でどのように実施するか、レジストリデータ解析の進め方や妥当性について、などの点が重要な議論のポイントとなると考えられます。

別紙に各学会からの専門委員のリストを添付いたします(資料1)。

3. 指摘事項3について、解析データを提出いただく予定の疾患の中に「少数転移性腫瘍」が挙げられていますが、大腸癌の肝転移と膵癌の肝転移に対する手術適応が違うように、転移性といっても原発巣の癌腫によって腫瘍の挙動や病態が異なり標準的な治療法も異なることから、原発巣の癌腫毎に解析したデータを出すべきではないでしょうか。

【回答】

ご意見を受け、少数転移性腫瘍については、原発巣別にその成績を提示するようにいたします。ただし、あまり細分化すると、解析症例が少なくなる点、また比較対象とする治療法の成績が存在しなくなる可能性もありますので、システマチックレビューの結果をもとに、適切な提示の仕方を検討させていただいたうえで報告させていただきます。

4. IMRT を既存治療とすると記載いただいておりますが、比較的多く実施されている限局性肺がんは通常は手術による切除が標準治療である患者群です。手術を比較対象とすべきではないでしょうか。また、本来であればランダム化試験を実施すべきかとは思いますが、それが困難であれば十分な症例数を確保した上で患者背景をそろえて解析しデータを提出いただければと思っておりますがいかがでしょうか。

【回答】

回答1の中に重複する内容がありますが、改めてご説明いたします。

今回の課題は、先進医療として実施中の粒子線治療の評価をどのように適正に実施するかということと考えています。学会としては、粒子線治療は放射線治療の新技术でありますので、X線を用いた既存の放射線治療と比較し、優位性や同等性を評価するのが妥当であるというのが基本的な考え方です。

粒子線治療と手術との比較は重要な課題ですが、粒子線治療実施例の多くが手術非適応例(年齢, 合併症, 心肺機能, 重複癌, 等)であるなど, 同じ疾患・病態であっても, その背景が大きく異なっているために, 現時点では比較することは困難であると考えています。

ご指摘の課題を解決するには, おっしゃる通り手術と粒子線のランダム化比較試験を行う必要があると考えられます。もし実施できれば, 粒子線治療を手術と同等の標準治療とすることかどうかを定める試験となり, 肺癌の治療アルゴリズムを書き換えることになる重要な研究になると思われます。しかし, 現状では前述したように先進医療と保険医療との比較となるため, また侵襲性の全く異なる治療法の比較であり, 被験者の立場からは, 実施することはかなり難しいと考えています。

全例登録されたデータは, 各施設のキャンサーボードによって審議された症例であり, 手術適応例と不適応例を分けて解析することは可能と思われます。ご指摘を受けて, 患者背景をそろえた形で提示するようにいたします。概算ですが, 今回解析予定の限局性肺癌の症例数は, 粒子線治療全体で約 400 例(手術不適応 280 例, 手術適応例 120 例)となる予定です。

5. 現在予定しているデータ解析のプロトコールやスケジュールを提示してください。

【回答】

現在, 研究事務局および各臓器別 WG において, 登録データの質を評価しているところで, 各 WG で解析項目やエンドポイントの議論を実施しているところです。データ解析計画書については, 臓器ごとに作成する予定としておりますので, 出来上がり次第, 提示させていただきます。

全例登録データの解析については,

- ①対象となる疾患と病態を議論し決定(2020 年 11 月末まで)
- ②各施設の不足データの入力とデータセンターでのデータ管理(2021 年 2 月まで)
- ③解析計画書作成・固定(2021 年 3 月末まで)
- ④データ固定・解析(2021 年 4 月末まで)
- ⑤システムチェックレビューの結果と合わせ比較表を作成(2021 年 5 月末まで)
- ⑥報告書(案)作成(2021 年 6 月末まで)
- ⑦報告書作成(2021 年 7 月末まで)
- ⑧学会委員会および理事会承認(2021 年 8 月まで)
- ⑨厚生労働省へ提出(2021 年 9 月まで)
- ⑩先進医療会議(2021 年 10 月)

との予定を組んでいます。

学会全体の作業スケジュールを別紙に添付いたします(資料2)。

6. 提出いただいた報告書の2ページに、記載いただいている重粒子線の分科会の構成メンバーと御所属先を御教示下さい。特に、放射線治療以外の専門家が参加されているかを明記して下さい。さらに、構成メンバーの主な役割についても御説明ください。

【回答】

構成メンバーと所属先を別紙に示します(資料3)

現時点での先進医療適応疾患を扱う分科会は、

- ① 肺・縦隔腫瘍分科会
- ② 上部消化管腫瘍分科会
- ③ 肝腫瘍分科会
- ④ 膵腫瘍分科会
- ⑤ 下部消化管分科会
- ⑥ 泌尿器腫瘍分科会
- ⑦ 婦人科腫瘍分科会
- ⑧ 転移性腫瘍分科会

の8つとなります。

各分科会の構成メンバーの専門領域を表に示します。外科医、内科医のほか、半数の分科会では病理医にも加わっていただき、組織標本の再評価なども行っています。

	放射線科	外科系	内科系	臨床試験	病理
肺・縦隔	9	8	4	1	
肝腫瘍	12	10	4		
膵臓腫瘍	10	10	9		1
上部消化管	15	13			1
下部消化管	11	17			
婦人科	16	8			3
泌尿器腫瘍	11	11			1
転移性腫瘍	16				
頭頸部腫瘍	11	11	1		1
眼腫瘍	7	6			
骨軟部腫瘍	10	15			1

分科会では、以下の3つの業務を行っています。

- ①各疾患に対する治療適応や治療法の改良点等の議論を行う。
- ②粒子線治療施設から各疾患に対する粒子線治療の実施状況や治療成績等について報告を受け、評価を行う。
- ③今後の臨床試験立案の検討を行う。

放射線腫瘍医以外の構成メンバーは、それぞれの疾患の専門的立場からご意見・評価を
いただいております。