

先進医療会議発表資料

2015.08.03

粒子線治療

日本放射線腫瘍学会
粒子線治療委員会



前回診療報酬改訂時の議論

◆先進医療番号	8：陽子線治療 15：重粒子線治療
◆指摘内容	<ul style="list-style-type: none"> ○これまで先進医療として実施してきたデータについて、評価に耐えるデータの蓄積・解析等が行われてきたとは言い難く、解析等を実施することが必要。 ○一方で効果が示唆される結果もあることから、疾患や病態を絞って、先進医療Bとして評価を実施するなど、適切に評価できる体制を構築するべきではないか。 ○海外への輸出等を検討するのであれば、安全性や有効性等について、統計学的に主張が行えるような評価を行うべき。
◆対応(案)	<ul style="list-style-type: none"> ○先進医療として実施してきたデータを施設横断的にとりまとめ解析等を実施する。 → 日本放射線腫瘍学会 ○安全性・有効性等が一定程度明らかになりつつあり先進医療Aとしての実施が望ましい臓器や組織型等と、先進医療Bが望ましい臓器や組織型等に振り分けを行う。その際、主要な実施医療機関が事務局とともに、その振り分け案を作成する。 → 日本放射線腫瘍学会 ○解析が行えた場合は、臓器や組織毎に、平成28年度診療報酬改定時に保険収載の判断をする。

陽子線治療の後ろ向き観察研究

データ解析対象	解析方法 (研究責任者)	データ 解 析	登録期間	症例数 (施設数)
小児腫瘍	多施設共同後ろ向き観察研究 (代表：櫻井英幸) Web入力式EDC	筑波大学 (CREILセ ンター+陽子線医学 利用研究センター)	1983 - 2014	343(4)
骨・軟部腫瘍	多施設共同後ろ向き観察研究 (代表：村山重行) Web入力式EDC	北海道大学病院臨床 研究開発センター	2004 - 2012	113(6)
頭頸部 (扁平上 皮癌を除く)	多施設共同後ろ向き観察研究 (代表：秋元哲夫) Web入力式EDC	北海道大学病院臨床 研究開発センター	2003 - 2013	384(7)
肝細胞癌	施設単位後ろ向き観察研究	各施設 (参考)	2001 - 2014	270(3)
	定位X線治療との比較 (広島大/大船/多施設共同)	各施設(参考)	2008 - 2014	229(2)
非小細胞肺癌	後ろ向き観察研究: 緩和治療と の比較 (がん東)	国立がん研究セン ター東病院	2010 - 2014	13+52 (1)
	後ろ向き観察研究: 他治療不能 例 (筑波大)	筑波大学陽子線医学 利用研究センター	1999 - 2014	18 (1)
前立腺癌	施設単位後ろ向き観察研究 (各施設)	各施設 (参考)	2001 - 2014	1746 (4)

重粒子線治療の後ろ向き観察研究

データ解析対象	解析方法 (研究代表者)	データ 解析	登録期間	症例数 (施設数)
骨・軟部腫瘍	多施設共同後ろ向き観察研究 (研究代表者 鎌田 正) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	764(4)
頭頸部(扁平上皮癌を除く)	多施設共同後ろ向き観察研究 (鎌田 正) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	845(4)
肝細胞癌	多施設共同後ろ向き観察研究 (中野隆史/鎌田正) 電子的調査シート収集	群馬大学医学部附属病院臨床試験部	2005-2014	174(4)
I 期非小細胞肺癌	多施設共同後ろ向き観察研究 (鎌田 正/塩山善之) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	331(4)
局所進行(IIA-III A) 非小細胞肺癌	多施設共同後ろ向き観察研究 (鎌田 正/塩山善之) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	64(3)
前立腺癌	多施設共同後ろ向き観察研究 (鎌田 正) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	2332(3)

陽子線治療・先進B申請予定案件

1

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象試験；
2アーム、非ランダム化、陽子線治療 vs 手術 **申請間近。**

2

肝癌に対する陽子線治療に関する臨床研究；1アーム、非ランダム化、陽子線治療
1回目6月5日 2回目相談 予定中

3

手術不能肝内胆管癌に対する化学陽子線治療の探索的研究；1アーム、非ランダム
化、陽子線治療 1回目 5月25日

4

X線による放射線治療で根治照射不能な局所進行非小細胞肺癌に対する化学療法併
用陽子線治療の有効性検証試験；1アーム、非ランダム化 2回目相談予定中

5

頭頸部癌照射野内再発に対する陽子線治療再照射の安全性確認試験；1アーム、非
ランダム化、陽子線治療 1回目 5月29日 2回目相談 予定中

6

局所進行食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の有効性検証試験；1アーム、非
ランダム化、陽子線治療 FAX済

7

切除不能局所進行膵癌に対するS-1併用陽子線治療に関する多施設共同第I/II相試
験；1アーム、非ランダム化、陽子線治療 5月29日 **7月22日 2回目相談済**

8

前立腺癌に対する陽子線治療に関する臨床研究；1アーム、非ランダム化、陽子線
治療 5月26日 1回目相談済

1 **膵臓癌**：5月22日 研究開発振興課に事前相談 8月4日（14時～）2回目事前相談予約済

局所進行膵癌に対するGEM併用重粒子線治療に関する臨床試験

治療内容：炭素線55.2GyE/3週12回照射+ゲムシタビン1000mg/m²、登録症例数：55例

相談結果：評価項目に医療経済学的な評価を追加し、研究計画を進める

2 **肝臓癌**：6月2日 研究開発振興課に事前相談 9月1日2回目事前相談予約済

切除不能肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験

肝動脈化学塞栓療法（TACE）のヒストリカルコントロールデータに対する重粒子線治療の優位性を検討する

相談結果：費用対効果の検討も踏まえて研究計画を進める。

3 **非小細胞肺癌**：6月2日 研究開発振興課に事前相談 8月26日（16時～）2回目事前相談予約済

肺野型I期肺癌に対する重粒子線治療の臨床試験

術不能または手術拒否臨床病期 I 期肺癌（肺野型）、

プロトコール治療：炭素イオン線60GyE/4回分割照射（or 50GyE/1回照射）

相談結果：全体的には問題なし。

4 **直腸癌**：5月28日 研究開発振興課に事前相談

直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療に関する臨床試験

治療内容：炭素線73.6GyE/4週16回照射 登録症例数：100例

相談結果：評価項目に医療経済学的な評価を追加、健康被害の対応を検討し研究計画を進める

5 **前立腺癌**：6月3日 研究開発振興課に事前相談

①局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験

主要評価項目；5年生化学的再発率、対象；D'Amico分類で高リスク、炭素線3週12回照射

②局所限局性前立腺癌低リスク中リスク症例に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験

主要評価項目；5年生直腸有害事象発生率、対象；D'Amico分類で低～中リスク、炭素線3週12回照射

相談結果；①については、費用対効果の検討などを加えて、さらに研究計画を進める。

②については有効性を主要評価項目にした試験への見直しが必要

- 1.** 今回、過去の高度先進医療・先進医療の一定期間の症例を、疾患・病態を絞って、有効性と安全性を後ろ向きに施設横断的に解析した。
- 2.** 既存治療(手術、定位X線、IMRT含む)では、機能温存、晩期障害、2次発癌リスク等の面から安全な治療が困難な疾患・病態を中心に、既存治療の成績と比較を行った。
- 3.** 小児腫瘍は、従来のX線治療(IMRTを含む)では安全な照射が困難な疾患・病態において、陽子線治療の優れた有効性と安全性が示された。陽子線治療を行った症例からの無作為抽出例において、IMRTに比べて放射線誘発の生涯2次発癌リスクが陽子線治療で低下することが強く示唆された。
- 4.** 頭蓋底・脊椎・仙椎の脊索腫・軟骨肉腫では、陽子線治療及び重粒子線治療による根治治療が優れた有効性と安全性を示した。さらに、頭頸部肉腫、後腹膜・骨盤などの体幹部肉腫では、重粒子線治療が優れた成績を示した。
- 5.** 頭頸部癌(扁平上皮癌を除く)は、機能温存手術困難で、従来のX線治療では重要臓器の線量制限のために根治照射が困難であった病態において、陽子線治療及び重粒子線治療による根治治療が優れた有効性と安全性を示した。

6. 肝細胞癌定位X線治療可能例（5cm以下単発か3cm以下3個以下）において、陽子線/重粒子線治療の成績は定位X線治療と差を認めなかった。

7. 一方、手術・焼灼療法困難かつ肝動脈塞栓療法困難・不十分かつ定位X線治療では根治照射の適応がないため緩和治療が適応となっていた肝細胞癌（5cm超単発か3cm超3個以下）において、陽子線治療/重粒子線治療による根治治療が優れた有効性と安全性を示した（既存治療なし）。

8. 非小細胞肺癌で、手術困難かつX線ではリスク臓器が耐容線量を超えるために根治治療が困難な症例において、陽子線/重粒子線治療による根治治療が優れた有効性と安全性を示した（既存治療なし）。

9. 上記疾患・病態に対するIMRT治療の実施施設・適応疾患数の全国アンケートを実施したが、上記疾患・病態への実施施設は少なく、実施期間での症例の観察期間が短く、比較すべき臨床データが存在しなかった。

10. 非小細胞肺癌、肝細胞癌、前立腺癌に対して、総じて優れた成績を挙げていた。しかし、X線治療等他の既存治療が安全にできる病態においては、後ろ向き研究の限界で、過去の報告との背景因子の差を揃えることが難しく、既存治療との比較結果の解釈に困難をきたした。

1 1. 粒子線治療が有効性と安全性に優れると判断した上記疾患・病態を保険収載した場合、予想される患者数は、現在の放射線治療適応患者全体の1.5～2.5%、全癌患者の約0.5%に相当すると推定された。

1 2. 日本放射線腫瘍学会理事会では、以下が承認された。1. わが国には、保険収載を申請した疾患・病態の粒子線治療を受けるために、国民がアクセスできるだけの施設数があり、保険適応患者に対応できる。2. ただし、あくまでも現時点での予想値で、将来的に、適応疾患と同様に、今後その判断は変わり得る。

1 3. 参考までに他国の保険収載状況を調べた。陽子線治療は上記の疾患・病態に関して、英・米・カナダ・オランダ・スイス・ベルギー・韓国等にて保険収載されていた。重粒子線治療はドイツ・イタリア・中国で行われていた。

1 4. オランダと米国では、個々の症例において、治療前にIMRT等の既存X線治療からの有害反応発生率低下を学会が認めたモデルで算出し、同低下率が一定以上の場合のみ、患者毎に保険適応を検討する方法で医療費増大を防ぐ努力をしていた。

1. 陽子線治療、重粒子線治療は、「限局性固形がん」への先進医療Aの枠組みの中で、各施設毎の各プロトコールで治療されてきた。今回、日本放射線腫瘍学会が中心となり、先進医療として実施してきたデータを施設横断的にとりまとめ、臓器・組織型別に解析等を実施した。
2. 既存治療との比較により、有効性・安全性に優れる疾患・病態と、優位性が明確でない疾患・病態が判明した。さらに、後ろ向き研究の限界で、既存治療との比較ができない疾患・病態があることが判明した。
3. 今回、既存治療との比較ができなかった疾患・病態に関しては、今後も「限局性固形がん」への先進医療Aとして各施設毎に症例を集積しても、評価に耐えるデータの蓄積・解析が困難で、保険収載には至らない可能性が高いと思われた。一方で、それらの中には、前向きに検討するべき見込みのある結果もあることから、疾患を絞って、同一プロトコールに基づいた前向きが多施設共同臨床試験をすべきと思われた。
4. 従来のX線治療等の既存治療との比較において、ゆっくりとした増殖をする腫瘍への有効性、血管系晩期障害、2次発がん率に関しては、10年以上の観察が必要であり、前向き臨床試験のデータ集積や評価方法に関して、検討が必要であると思われた。

粒子線治療施設等のあり方に関する声明

平成 26 年 2 月 1 日

公益社団法人日本放射線腫瘍学会

粒子線治療装置は、達成可能な線量分布に明らかな進歩があり、薬事法承認を得た装置の基本的な安全性は確保されております。しかし、従前の治療をどの程度上回る効果が得られるのかは、一部を除き、未だ不明な疾患が多いのが現状です。最適な投与線量・治療効果・長期的な安全性に関して、臨床研究あるいは先進医療の枠の中でまだ検証途上であり、現段階で適正な立地数は不明です。

「新たながん診療提供体制について（報告書）」（平成 25 年 9 月 5 日 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課）では、「がん診療提供体制の在り方に関するワーキンググループ報告書(以下、WG 報告書)」(平成 25 年 8 月 1 日)において提言された様々な事項を具体的に実施することが適当であるとしています。このような状況で、粒子線治療装置が国内に乱立することは、日本のがん診療体制を歪める可能性が高いことから、日本放射線腫瘍学会では、以下のごとく、粒子線治療装置の節度ある導入に向けて提言致します。

- 1) 粒子線治療装置は、設置に当たって大掛かりな設備投資と相当数の経験ある放射線治療スタッフが必要であり、大学病院あるいは都道府県がん診療連携拠点病院など各都道府県を代表する放射線治療の経験と実績を有しているがん治療病院や、都道府県をまたがる複数のがん治療病院との広域連携体制を準備段階から構築した組織が、これを導入することが望ましい。
- 2) 粒子線治療施設には、治療患者数に見合った十分な数の放射線治療専門医、医学物理士、放射線治療専門放射線技師、がん放射線療法看護認定看護師など、医療の質を確保するために十分な人員配置が行われるべきであるが、設置により、地域への放射線治療専門医等の配置に大きな偏りが生じないような配慮が必要である。
- 3) 粒子線治療を行った国内患者は、すべて症例登録が行われ、当該病院、連携医療施設にて適切に経過観察されるべきである。今後、多施設共同臨床試験やそのための医学物理的な外部監査が必要であり、その体制と実績を有していることが望ましい。
- 4) 粒子線治療を先進医療の枠内で行う場合は、同医療が「保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」であることを銘記すべきである。

がん対策推進基本計画（平成 24 年 6 月）では、「国や地方公共団体は、拠点病院をはじめとする入院医療機関などと、放射線療法の質を確保し、地域格差を是正し均てん化を図るとともに、人員不足を解消する取組に加えて、一部の疾患や強度変調放射線治療などの治療技術の地域での集約化を図る。」「放射線治療機器については、先進的な放射線治療装置、重粒子線や陽子線治療機器などの研究開発を推進するとともに、その進捗状況を加味し、医療従事者等が協力して、国内での計画的かつ適正な配置を検討すること」となっております。日本放射線腫瘍学会は、本声明がこの基本計画の理念に沿ったものであり、我が国のがん患者を含めた国民が、安心かつ納得できるがん医療を受けられ、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんと向き合い、がんに負けることのない社会」の実現を目指すための一助となることを祈っております。

陽子線治療・重粒子線治療が先進医療の適応となり得る病態に関する見解

平成 27 年 4 月 17 日
公益社団法人日本放射線腫瘍学会

陽子線治療・重粒子線治療は、一部の病態において先進諸国で保険収載が進みつつありますが、わが国ではまだ臨床試験あるいは先進医療の枠の中で検証中であり、本学会では、すでに平成 26 年 2 月 1 日に「粒子線治療施設等の在り方に関する声明」にて、粒子線治療装置の節度ある導入に向けて提言致したところではありますが、このたび、陽子線治療・重粒子線治療が先進医療の適応である限局性固形がんの病態に関しても一定の見解を示すこととしました。

本学会では、現時点で科学的に期待し得る範囲に基づき、陽子線治療および重粒子線治療に関して、先進医療として行うことが相応しいと考えられる病態を本学会の見解(注 1)として以下に示します。

(注 1) 本見解は、ガイドライン(指針)ではありませんが、現時点で本学会が妥当と考える内容です。なお、これは定期的に審査され、予告なく修正される場合があります。本見解は非営利目的のために、修正されることなく、複製され、配布されてもよいものとします。

・ 粒子線治療の先進医療の実施条件は以下 1) - 4) のすべてを満たす場合と考える。

- 1) 根治的照射を目的とした治療であること。
- 2) 腫瘍が存在あるいは近接する臓器機能の保護や併存疾患(遺伝子病を含む)の観点から、低線量域を含め放射線が照射される範囲(被曝領域)を最低限に留めることが、中長期的有害事象のリスク低減の観点から有益と考えられる場合。
- 3) 臓器移動対策が可能なこと。
- 4) 脊髄圧迫、上大静脈症候群、悪性気道閉塞などで、緊急照射(注 2)が必要な症例では無いこと。

(注 2) 24 ~ 48 時間以内の照射開始することが症状の改善にとって不可欠な病態の場合に、緊急的に開始する放射線治療である。迅速に行うことが重要であり、現時点では治療開始までに時間を要しない従来の光子線治療が妥当である。

・ その他の適応となり得る病態

に係らず、それぞれの疾患のある病態に関して、前向き臨床試験としてプロトコールが吟味され、先進医療に相応しいとして承認された場合。

第 33 回先進医療会議 出席者

(日本放射線腫瘍学会)

(出席者)

1. 西村 恭昌 日本放射線腫瘍学会理事長
2. 白土 博樹 日本放射線腫瘍学会粒子線治療委員会委員長
3. 大西 洋 日本放射線腫瘍学会健保委員会委員長
4. 中川 恵一 日本放射線腫瘍学会健保委員会副委員長
5. 鎌田 正 放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター センター長
6. 秋元 哲夫 国立がん研究センター東病院 副院長・放射線治療科長
7. 櫻井 英幸 筑波大学陽子線 医学利用研究センター センター長
8. 大野 達也 群馬大学重粒子線医学センター 教授
9. 塩山 善之 九州国際重粒子線がん治療センター 副センター長
10. 辻 比呂志 放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター 治療課長
11. 森脇 健介 神戸薬科大学 医療統計学教室 講師
12. 大野 浩太 北海道大学病院臨床研究開発センター 生物統計室室長