

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」)	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			
							主担当	副担当	副担当	技術委員		担当構成員(敬称略)	総評		
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) ・シスプラチニ(ランダ) (日本化薬株式会社) ・シスプラチニ (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ラーゼ投与	脳梗塞 (発症から4.5時間以内)	・テネクテラーゼ (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晚期有害事象による 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 に影響する晚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 の晚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 以上の晚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"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" 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"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" 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"/>	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" 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"/>	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<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 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"/>	・ 不適

14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<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>		
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>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	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)	
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。

- 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の晚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ないかについて、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るかつ、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ム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による晚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ム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 以上の晚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 以上の晚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 以上の晚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、主要評価項目の晚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す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く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囊胞がん、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回しか行われないよ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は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になります。

3週に1回の場合は、1回につき体表面積1m²あたり、100mg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1m²あたり、40mg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できます。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が、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があるかと思い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で記載しましたように、鼻腔や副鼻腔などに発生する腺様囊胞がん、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、副作用が強く出る可能性、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。

- 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たし、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來しました。IMPTによる頭頸部領域の粘膜炎や嚥下障害を示唆する症状ではなく、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、主たる死亡の原因是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。

- 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ニ(3-weekly CDDP)あるいは毎週投与のシスプラチニ(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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 週毎投与(3-weekly CDDP)もしくは $40\text{mg}/\text{m}^2$ 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 に割り付けさ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る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場合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いますが、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)、晚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
Machta (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 1g 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 IV: 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すこと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 以上の晚期有害事象発生割合を 25%、化学療法併用 IMRT の治療後 2 年時晚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 Grade 2 以上の晚期有害事象発生割合を 25%、化学療法併用 IMRT の治療後 2 年時晚期有害事象割合を 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)を来た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法、投与量が同一の方が望ましいのではないかでしょうか。

【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頂きます。

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が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決め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）。」と記載いたしましたが、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的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

先進医療B評価用紙(第2号)

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)	<p>(A) 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。</p>
現時点での普及性	<p>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。</p>
効率性	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、</p> <p>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。</p>
将来の保険収載の必要性	<p>(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。</p> <p>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。</p> <p>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
総評	<p>総合判定： 適・条件付き適・否</p> <p>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。</p>

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）に影響する晚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の晚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以上の晚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jRCT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

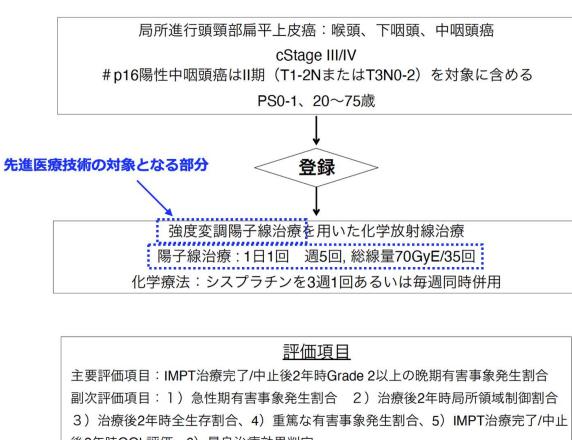
全臨床研究予定期間：先進医療告示後かつjRCT公表後よりjRCT結果公表まで（6年8か月）

予定症例数：75例

本試験のシェーマを以下に示す。

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

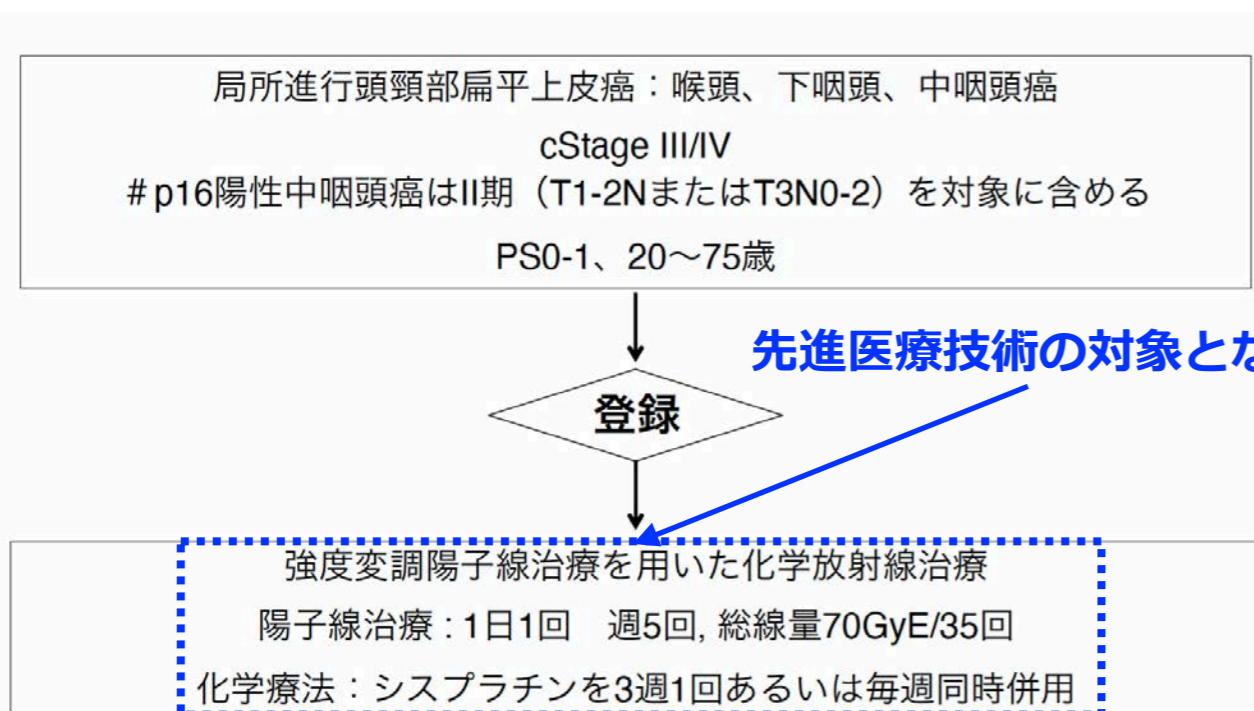


（先進医療にかかる費用）

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）

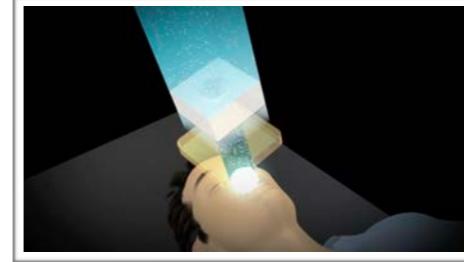
保険者負担額は822,519円であり、被保険者負担は2,078,000 + 383,901 = 2,461,901円である。企業および研究費の負担はない。被保険者負担の内訳は先進医療にかかる費用が2,078,000円、保険外併用療養費の一部負担金が383,901円である。

医療技術の概略図

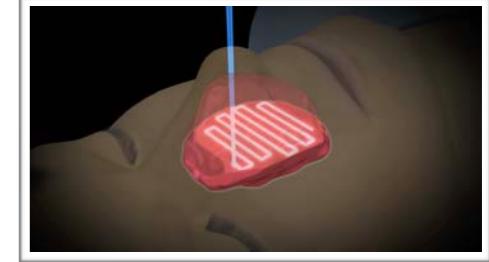


强度変調陽子線治療 (IMPT)

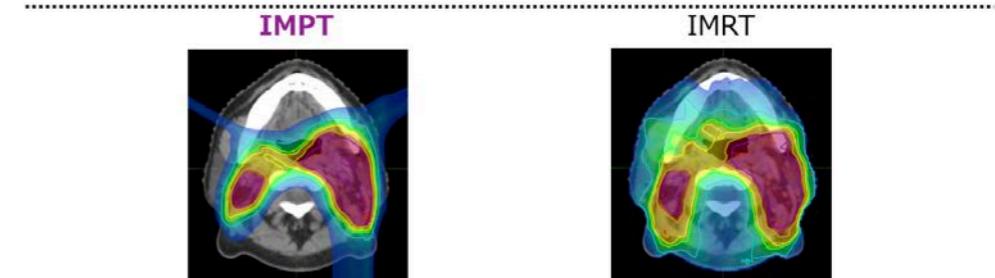
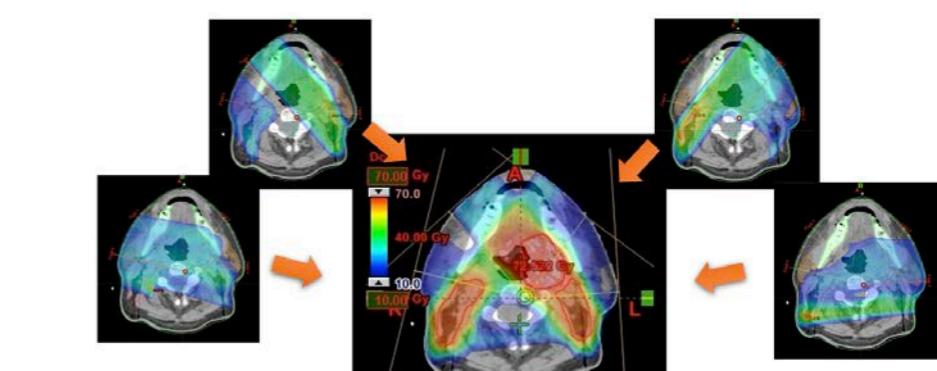
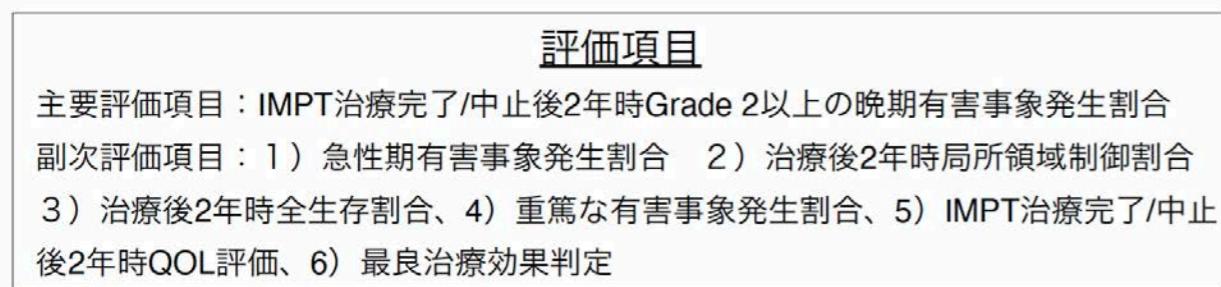
ブロードビーム（散乱体法）



スキヤニング照射法

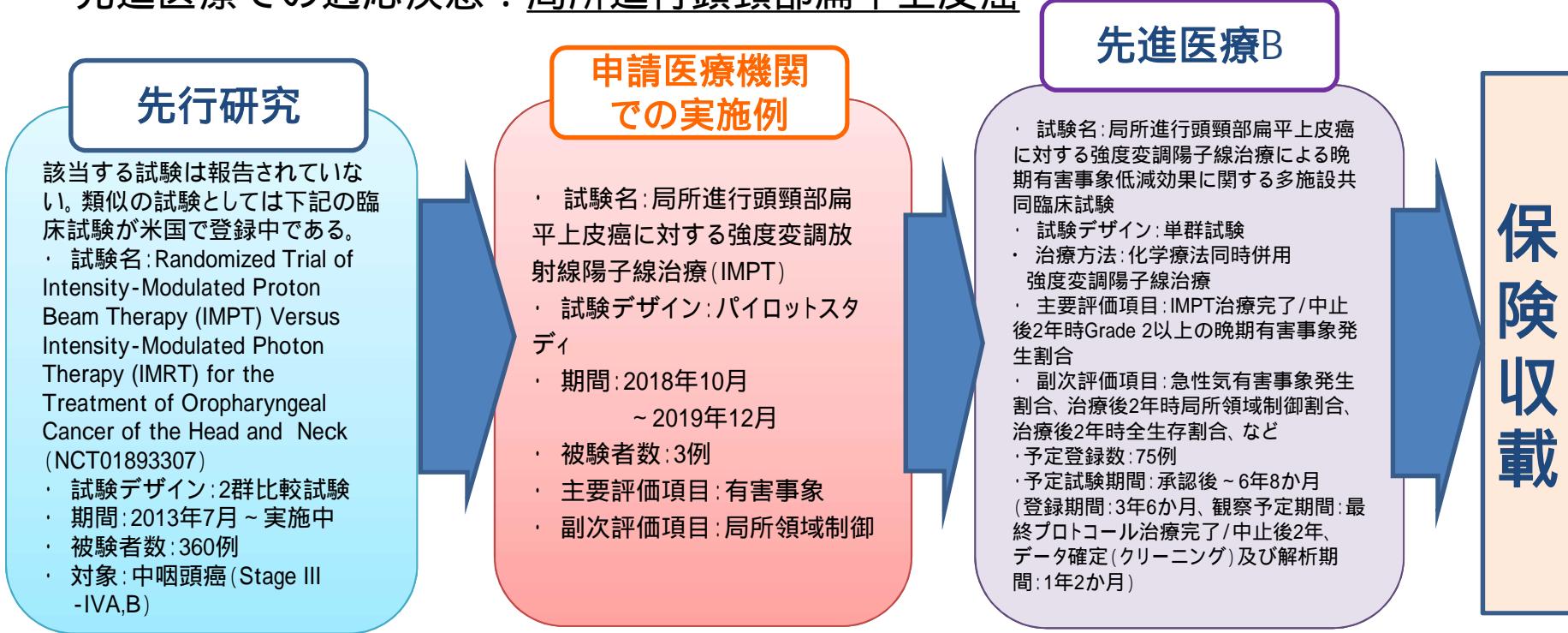


- スキヤニング照射法を発展させ、1門内で一様でない（強度変調）線量分布を複数門重ね合わせて一様な（均一な）線量分布を得る方法。
- より**複雑なターゲット形状に合わせて線量を集中**できる。



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 以上の晚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 以上の晚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 $70\% \pm 10\%$ 、2 年全生存割合が $75\% \pm 10\%$ ）となる」である。

1) 従来の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发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）などの晚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できた。晚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晚期有害事象は、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、コンピューターと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年時点での晚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つ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ム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大部分は悪性黒色腫、腺様囊胞癌、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、現行のプ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ャ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 による晚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晚期有害事象による 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を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。全例でシスプラチニ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
 - クレアチニンクリアランス推定値 (CC r) 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適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 以上の晚期有害事象発生割合

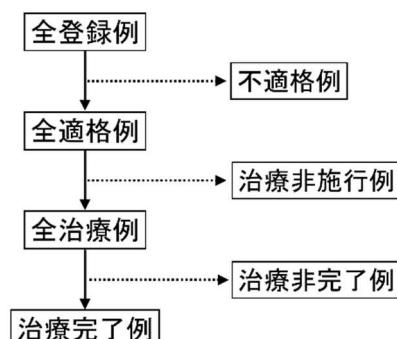
副次評価項目 (Secondary endpoints) : ① IMPT 開始後 2 年時局所領域制御割合、② IMPT 開始後 2 年時全生存割合、③ 有害事象発生割合、④ 重篤な有害事象（有害反応）発生割合、⑥ IMPT 治療完了後/中止後 2 年時 QOL 評価、⑥ 最良治療効果判定

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 以上の晚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 による晚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、プロトコー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 : プロトコー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 以上の晚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晚期有害事象と定義する。評価結果は「生存-Grade 2 以上の晚期有害事象あり」、「生存-Grade 2 以上の晚期有害事象なし」、「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 以上の晚期有害事象発生割合は、各解析時点までの「生存-Grade 2 以上の晚期有害事象なし」と「生存-Grade 2 以上の晚期有害事象あり」と「NE（評価不能）」を分母として、「生存-Grade 2 以上の晚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 以上の晚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とする。

2 年時における晚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 以上の晚期有害事象発生割合は下記のように評価する。

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

参考として

「生存-Grade 2 以上の晚期有害事象あり」 / 「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 以上の晚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、喉頭粘膜炎および嘔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、晚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、急性期有害事象と晚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。

* 晚期有害事象（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. 嘔下障害
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、画像診断によらず観察、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晚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. 嘔下障害
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. 嘎声
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）か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、「原発巣病巣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) 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徵候（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jRCT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

既に実績のある症例数：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以上の晚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以上の晚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晚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%
Machta	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) 咽頭粘膜炎および6) 味覚不全の複数を晚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晚期有害事象で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以上の晚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以上の晚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つた。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年時点での晚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；0%、口腔粘膜炎；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年時点での晚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	口腔粘膜炎
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、晚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EORTC24981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以上の晚期有害事象発生割合を25%、IMRTの治療後2年時晚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つつ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) ±3mm以上かつ陽子線の飛程における不確実性(レンジエラー) ±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±3mm以上、レンジエラー±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、ペンシルビーム法、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、左右頸下腺、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3-5mm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ぬ。

【併用化学療法】

プロトコー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ニン (3-weekly CDDP)
- ◆ 毎週投与のシスプラチニン (Weekly CDDP)

<3-weekly CDDP >

1) 使用薬剤

CDDP: シスプラチニン

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 コースを行う (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-年齢)×体重(kg)}/{72×血清クレアチニン値(mg/dL)}

女性:CCr=0.85×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 mL/min の場合には、投与を休止する。休止後に CCr ≥40 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 ≥60	前コースと同レベル
CCr<60, CCr ≥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 ≥40	レベル-1
CCr<40	休止後 CCr ≥40mL/min に回復すればレベル-1

<Weekly CDDP >

1) 使用薬剤

CDDP: シスプラチニン

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

2) 投与方法

CDDP 40 mg/m² 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/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は、以降の投与は中止とする。

3) 投与量

投与量: 40 mg/m²/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 ±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	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、以下に従つて投与量を決定する。

※Cockcroft-Gault の式

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

女性:CCr=0.85×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 mL/min の場合には投与を休止する。休止後に CCr ≥ 30 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 30	レベル-1
CCr < 30	投与休止 休止後 CCr ≥ 30mL/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、低リシン酸血症、高血糖、高アミラーゼ血症は除く。

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した場合
- 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	要 (放射線治療科またはそれに相当する科)・不要
資格	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	要 (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	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・不要〕
その他（上記以外の要件）	
II．医療機関の要件	
診療科	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)	要・不要 具体的な内容：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・不要 具体的な内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	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)・不要
看護配置	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 ()・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・不要

他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・不要 連携の具体的な内容：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キャンサーボード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。患者容体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	要・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、隨時審査の体制有
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (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キャンサーボードを設置すること。 (注) キャンサーボードの目的、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)・不要
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、キャンサーボード開催歴等) 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」の欄を記載すること。

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： 一

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 ○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△NIHSS≥8の改善あるいはNIHSS0-1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mRS0-1あるいは病前mRSと変化なしである割合、4)投与90日後mRS0-2あるいは病前mRSと変化なしである割合 ○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) ○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"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" 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。

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ー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、テネクテプラー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。

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ーゼとアルテプラー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、テネクテプラーゼのアルテプラー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ーゼによる血栓溶解療法とアルテプラーゼによるそれを比較し、テネクテプラー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、そうでなくとも、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。

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。）

安全性に関するモニタリング等について

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。

その他（マイナー）

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。

【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"/>	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" 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考える。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"/>	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<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 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"/>	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" 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"/>	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" 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、最終的に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は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と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つた場合、又は割付に関す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、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など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（当該疾病的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行う方針しております。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ー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こととし、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・不適格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。）」「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」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ー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（テネクテプラーゼ又はアルテプラーゼ）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とすることから、割付責任者への連絡は不要になるものと考える。

【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。個別の不適格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、テネクテプラー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る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る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)テネクテプラー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関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しての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すが、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が、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でしょうか？

【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ことが困難ですので、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が、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ーゼ群で10%、テネクテプラーゼ群で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ーゼからテネクテプラーゼに切り替える動きがあります。アルテプラーゼとテネクテプ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、多数の国で实际上アルテプラーゼが使用されなくなれば、アルテプ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、反する動物由来物質は不使用ということでよろしいでしょうか？

(仮に、使用している場合には BSE/TSE Free ということでよいでしょうか？)

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ー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、テネクテプラーゼはこれをさらに遺伝子改良したものであるため、反する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ーゼの医薬品インタビューフォームと、テネクテプラーゼの 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B評価用紙(第2号)

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ーゼ投与
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。 〔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。〕 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、テネクテプラー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ー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、テネクテプラーゼの安全性・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、テネクテプラー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ーゼ投与

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、テネクテプラー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ー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ーゼの販売権を持つ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ー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。国内でアルテプラー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、テネクテプラー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ー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、テネクテプラー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ーゼが臨床応用されている状況は、将来のアルテプラー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、「テネクテプラーゼは、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、テネクテプラー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ブラーー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こと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になりますが、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）

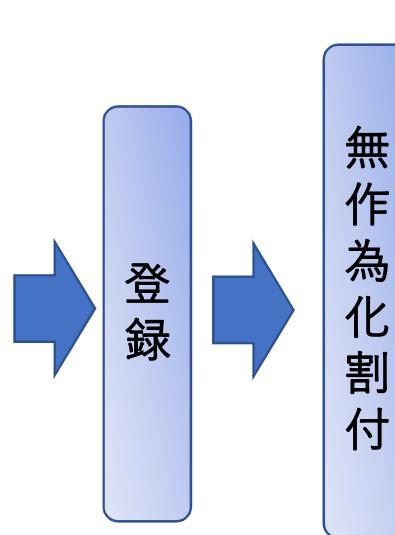
先進医療の名称：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与
適応症：発症から4.5時間以内の脳梗塞
内容： <p>(先進性) 急性期脳梗塞の血栓溶解薬として、長年にわたって国内外でアルテプラーゼのみが用いられてきた。近年心筋梗塞治療薬としての血栓溶解薬テネクテプラーゼ(TNK)の脳梗塞治療への科学的エビデンスが集積し、海外ガイドラインで脳梗塞患者へのTNK使用が推奨され、臨床応用され始めた。今後TNKの需要拡大とともに、アルテプラーゼの製造縮小・中止が懸念される。一方で国内において、TNKの販売権を有する法人がなく、このため開発試験が行われずに来たため、今後国内で血栓溶解療法をできなくなる事態も起こり得る。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。</p> <p>(概要) 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ゼの安全性（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mRS0-1あるいは病前mRSと変化なしである割合、投与90日後mRS0-2あるいは病前mRSと変化なしである割合である。</p> <ul style="list-style-type: none">・介入内容：TNK(0.25mg/kg)またはアルテプラーゼ(0.6mg/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、アルテプラーゼ群、各110例。 <p>(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ー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。</p> <p>(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、リハビリーションや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。よって、患者負担額は、717,762円である(3割負担の場合)</p>

試験の概略



脳主幹動脈閉塞のある 急性期脳梗塞

発症前mRS 3以下
年齢は20歳以上で上限なし、
発症4.5時間以内に試験薬投与可能かつ
発症6時間以内に血栓回収療法が開始可能



A群：テネクテプラーゼ
0.25 mg / kg (110例)

テネクテプラーゼはアルテプラーゼよりフィブリン親和性が高く、半減期が長く、ボーラス投与が可能であり、血管の再灌流率を高められる可能性がある

B群：アルテプラーゼ
0.6 mg / kg (110例)

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

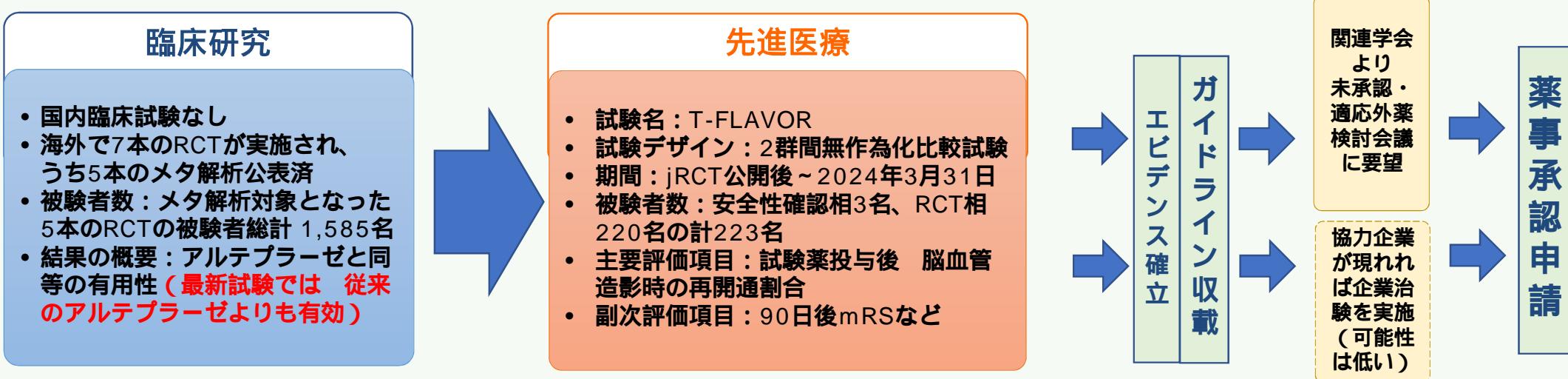
事前に安全性検討相として3例に対してテネクテプラーゼ 0.25 mg / kg を投与し、安全性主要評価として投与開始後 24 ~ 36 時間以内の症候性頭蓋内出血がないことを独立効果安全性評価委員会に報告し承認を受けた後に、先進医療技術審査部会において承認を受け上記の比較検証相へと進める。

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



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ーゼ投与」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 カ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 カ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) アルテプラーゼの過敏症
 - (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ーゼ投与」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

【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ーゼ投与」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)

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。これを参考に、真のイベント発生割合をアルテプラーゼ群で 10%、テネクテプラーゼ群で 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 秒間のボーラス投与、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ーゼ投与」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ーゼ投与 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	要（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	要（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	要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（　）年以上・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・不要 〔それに加え、助手又は術者として（　）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	要（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・不要 具体的な内容：
他診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的な内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要（　）・不要
病床数	要（100床以上）・不要
看護配置	要（10対1看護以上）・不要
当直体制	要（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	要・不要
院内検査（24時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・不要 連携の具体的な内容：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	要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： （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）
医療安全管理委員会の設置	要・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）・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 checked="" 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」の欄を記載すること。

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Bの取下げについて

告示番号	先進医療名	適応症等	承認状況	受付日 (取下げ)	取下げ理由	医薬品・医療機器・ 再生医療等製品情報	申請医療機関	協力医療機関
○先進医療Bの取下げ								
5	NKT細胞を用いた免疫療法	頭頸部扁平上皮がん(診断時のステージがIV期であって、初回治療として計画された一連の治療後の完全奏功の判定から八週間以内の症例(当該期間内に他の治療を実施していないものに限る。)に限る。)	未承認医薬品または医療機器	2021年7月2日	本試験は、予定症例数66例に対して23例を登録した時点から4年半にわたり症例が登録されておらず、コロナ禍の影響で新規症例組み入れが困難であった。また、医療環境が変化しており、頭頸部癌がんの診断と標準治療が過去の症例と大きく変化してしまった。そのため、「症例登録の著しい遅延」に当たると考え、細胞治療効果安全性評価委員会で審議を受けた。その結果、試験の早期中止の勧告を受けたために、研究実施計画書の記載に則り、本先進医療を取り下げる。なお、総括報告書については提出準備中である。	α ガラクトシルセラミド パルス樹状細胞	千葉大学医学部附属病院	-
○協力医療機関の取下げ								
15	術前のS-1内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツズマブ静脈内投与の併用療法	切除が可能な高度リンパ節転移を伴う胃がん(HER2が陽性のものに限る。)	適応外医薬品	2021年7月7日	本試験の新規症例登録が終了したが、当該機関においては症例登録がなく追跡調査を必要としないため。	・ハーセプチン®注射用60 mg ・ハーセプチン®注射用150 mg 中外製薬株式会社	静岡県立静岡がんセンター	<ul style="list-style-type: none"> ・社会医療法人 恵佑会札幌病院 ・宮城県立がんセンター ・山形県立中央病院 ・地方独立行政法人 栃木県立がんセンター ・埼玉県立がんセンター ・東京医科歯科大学医学部附属病院 ・長岡中央総合病院 ・富山県立中央病院 ・岐阜市民病院 ・岐阜大学医学部附属病院 ・名古屋大学医学部附属病院 ・大阪医科大学病院 ・大阪大学医学部附属病院 ・関西医科大学附属病院 ・地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター ・地方独立行政法人堺市立病院機構 堺市立総合医療センター ・市立伊丹病院 ・和歌山県立医科大学附属病院 ・広島大学病院 ・福山市民病院 ・徳島赤十字病院 ・独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター ・大分大学医学部附属病院

先	-	2
3	.	5

不妊治療の保険適用について

不妊治療の流れ(概略図)

中医協 総 - 2
3. 1. 13 (改)

保険適用

検査

①男性不妊、②女性不妊、③原因が分からぬ機能性不妊に大別される。
診察所見、精子の所見、画像検査や血液検査等を用いて診断する。

原因の治療

男性不妊の治療

精管閉塞、先天性の形態異常、逆行性射精、造精機能障害など。
手術療法や薬物療法が行われる。

女性不妊の治療

子宮奇形や、感染症による卵管の癒着、子宮内膜症による癒着、ホルモンの異常による排卵障害や無月経など。
手術療法や薬物療法が行われる。

機能性不妊や治療が奏功しないもの

夫婦間で行われる
人工授精など

人工授精(AIH)

精液を注入器で直接子宮に注入し、妊娠を図る。主に、夫側の精液の異常、性交障害等の場合に用いられる。比較的、安価。

特定不妊治療

体外受精

体外で受精させ、妊娠を図る。採卵を伴うため、女性側の身体的負担が重い。主に、人工授精後や女性不妊の場合に用いられる。

顕微授精

体外受精のうち、人工的に(卵子に注射針等で精子を注入するなど)受精させるもの。

男性に対する治療

顕微鏡下精巣内精子回収法(MD-TESE)。手術用顕微鏡を用いて精巣内より精子を回収する。

精子提供による
人工授精(AID)

卵子・胚提供

代理懐胎

国費で助成(不妊に悩む方への特定治療支援事業の対象)

配偶子又は胚の提供及びあっせんに関する規制等の在り方、配偶子の提供を伴う生殖補助医療を受けた者、配偶子の提供者及び当該医療により出生した子に関する情報の保存、管理及び開示等の課題が存在
※「生殖補助医療の提供等及びこれにより出生した子の親子関係に関する民法の特例に関する法律」(令和2年法律第76号、令和3年3月11日施行)に生殖補助医療の適切な提供等を確保するための事項等に係る検討規定が盛り込まれている。

不妊に悩む方への特定治療支援事業について

中医協 総-1-4

3 . 7 . 2 1

1. 事業の概要

- 要旨 不妊治療の経済的負担の軽減を図るため、高額な医療費がかかる配偶者間の不妊治療に要する費用の一部を助成
- 対象治療法 体外受精及び顎微授精（以下「特定不妊治療」という。）
- 対象者 特定不妊治療以外の治療法によっては妊娠の見込みがないか、又は極めて少ないと医師に診断された夫婦（治療期間の初日における妻の年齢が43歳未満である夫婦）
- 給付の内容 ① 1回30万円
※凍結胚移植（採卵を伴わないもの）及び採卵したが卵が得られない等のため中止したものについては、1回10万円
通算回数は、初めて助成を受けた際の治療期間初日における妻の年齢が、40歳未満であるときは通算6回まで、
40歳以上43歳未満であるときは通算3回まで助成（1子ごと）
② 男性不妊治療を行った場合は30万円 ※精子を精巣又は精巣上体から採取するための手術
- 所得制限 なし
- 指定医療機関 事業実施主体において医療機関を指定
- 実施主体 都道府県、指定都市、中核市
- 補助率等 1／2（負担割合：国1／2、都道府県・指定都市・中核市1／2）、安心こども基金を活用
- 予算額 令和2年度第三次補正予算 370億円

2. 沿革

平成16年度創設	1年度あたり給付額10万円、通算助成期間2年間として制度開始
平成18年度	通算助成期間を2年間→5年間に延長
平成19年度	給付額を1年度あたり1回10万円・2回に拡充、所得制限を650万円→730万円に引き上げ
平成21年度補正	給付額1回10万円→15万円に拡充
平成23年度	1年度目を年2回→3回に拡充、通算10回まで助成
平成25年度	凍結胚移植（採卵を伴わないもの）等の給付額を見直し（15万円→7.5万円）
平成25年度補正	安心こども基金により実施
平成26年度	妻の年齢が40歳未満の新規助成対象者の場合は、通算6回まで助成 (年間助成回数・通算助成期間の制限廃止) ※平成25年度の有識者検討会の報告書 における医学的知見等を踏まえた見直し（完全施行は平成28年度）
平成27年度	安心こども基金による実施を廃止し、当初予算に計上
平成27年度補正	初回治療の助成額を15万→30万円に拡充
平成28年度	男性不妊治療を行った場合、15万円を助成 妻の年齢が43歳以上の場合は、助成対象外。妻の年齢が40歳未満の場合は通算6回まで、40歳以上43歳未満の場合は通算3回まで助成（年間助成回数・通算助成期間の制限廃止）
令和元年度	男性不妊治療にかかる初回の助成額を15万→30万円に拡充
令和2年度補正	所得制限の撤廃、妻の年齢が40歳未満の場合は1子あたり6回まで、40歳以上43歳未満の場合は1子あたり3回まで助成（通算助成上限回数の制限廃止）、男女とも2回目以降の治療の助成額を15万→30万円に拡充、一部の事実婚も助成対象へ。

3. 支給実績

平成16年度	17,657件
平成17年度	25,987件
平成18年度	31,048件
平成19年度	60,536件
平成20年度	72,029件
平成21年度	84,395件
平成22年度	96,458件
平成23年度	112,642件
平成24年度	134,943件
平成25年度	148,659件
平成26年度	152,320件
平成27年度	160,733件
平成28年度	141,890件
平成29年度	139,752件
平成30年度	137,928件
令和元年度	135,529件

不妊症・不育症への相談支援等

不育症相談体制の強化

①不妊専門相談センター事業

- 不妊症や不育症について悩む夫婦等を対象に、夫婦等の健康状況に的確に応じた相談指導や、治療と仕事の両立に関する相談対応、治療に関する情報提供等を行う。

・補助率：国1/2、
都道府県等1/2



②不妊症・不育症支援ネットワーク事業

- 不妊専門相談センターと自治体(担当部局、児童相談所等)及び医療関係団体、当事者団体等で構成される協議会を設置し、流産・死産に対するグリーフケアを含む相談支援、不妊症・不育症に悩む方へ寄り添った支援を行うピアサポート活動や、不妊専門相談センターを拠点としたカウンセラーの配置等を推進し、不妊症・不育症患者への支援の充実を図る。

・補助率：国1/2、
都道府県等1/2



③不妊症・不育症ピアサポーター育成研修等事業

- 不妊治療や流産の経験者を対象としたピアサポーターの育成研修や、医療従事者に対する研修を、国において実施する。



<研修内容>

- ①不妊症・不育症に関する治療
- ②不妊症・不育症に悩む方との接し方
- ③仕事と治療の両立
- ④特別養子縁組や里親制度 など

正しい情報の周知・広報

④不妊症・不育症に関する広報・啓発促進事業

- 不妊症・不育症に対する社会の理解を深めることや、治療を受けやすい環境整備に係る社会機運の醸成のため、国において普及啓発事業を実施する。



<実施内容の例>

- ①全国フォーラムの開催等
- ②不妊症・不育症等に関する広報の実施
- ③不妊治療を続け、子どもを持ちたいと願う家庭の選択肢としての里親制度等の普及啓発など

少子化社会対策大綱（令和2年5月29日閣議決定）（抄）

（不妊治療等への支援）

○ 不妊治療に係る経済的負担の軽減等

- 不妊治療の経済的負担の軽減を図るため、高額の医療費がかかる不妊治療（体外受精、顕微授精）に要する費用に対する助成を行うとともに、適応症と効果が明らかな治療には広く医療保険の適用を検討し、支援を拡充する。そのため、まずは2020年度に調査研究等を通じて不妊治療に関する実態把握を行うとともに、効果的な治療に対する医療保険の適用の在り方を含め、不妊治療の経済的負担の軽減を図る方策等についての検討のための調査研究を行う。あわせて、不妊治療における安全管理のための体制の確保が図られるようとする。

※ 全世代型社会保障検討会議 第2次中間報告（令和2年6月25日 全世代型社会保障検討会議決定）においても同様の記載あり

菅内閣の基本方針（令和2年9月16日閣議決定）（抄）

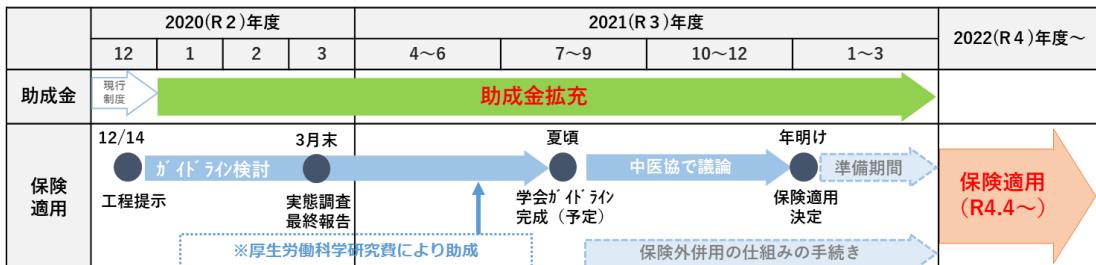
4. 少子化に対処し安心の社会保障を構築

喫緊の課題である少子化に対処し、誰もが安心できる社会保障制度を構築するため改革に取り組む。そのため、不妊治療への保険適用を実現し、保育サービスの拡充により、待機児童問題を終わらせて、安心して子どもを生み育てられる環境をつくる。さらに、制度の不公平・非効率を是正し、次世代に制度を引き継いでいく。

全世代型社会保障改革の方針（令和2年12月15日閣議決定）（抄）

子供を持ちたいという方々の気持ちに寄り添い、不妊治療への保険適用を早急に実現する。具体的には、令和3年度（2021年度）中に詳細を決定し、令和4年度（2022年度）当初から保険適用を実施することとし、工程表に基づき、保険適用までの作業を進める。保険適用までの間、現行の不妊治療の助成制度について、所得制限の撤廃や助成額の増額（1回30万円）等、対象拡大を前提に大幅な拡充を行い、経済的負担の軽減を図る。また、不育症の検査やがん治療に伴う不妊についても、新たな支援を行う。

<工程表>



不妊治療の保険適用

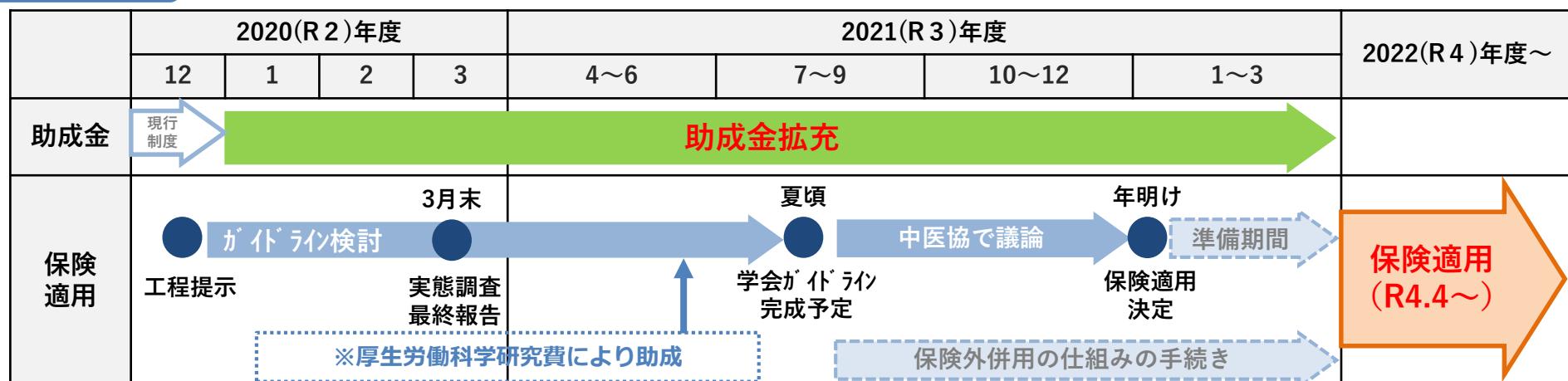
① 保険適用について

- 子供を持ちたいという方々の気持ちに寄り添い、不妊治療への保険適用を早急に実現する。具体的には、令和3年度中に詳細を決定し、令和4年度当初から保険適用を実施することとし、以下の工程表に基づき、保険適用までの作業を進める。

② 保険外併用の仕組みの活用

- オプション的な処置などで直ちに保険適用に至らないものについては、例えば、エビデンスを集積しながら保険適用を目指す「先進医療」などの保険外併用を活用することにより、できるだけ広く実施を可能とする。

工程表



不妊治療の実態に関する調査研究（概要）

- 令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」において、希望する誰しもが安全・安心な不妊治療を受けられる環境整備に向けた政策推進に資する基礎資料の作成を目的として、実態調査を実施した。（委託事業者：株式会社野村総合研究所）
- 本調査研究においては、
 - ・医療機関（産科・婦人科、泌尿器科）を対象とした郵送によるアンケート調査
 - ・不妊治療当事者及び一般の方を対象としたWEBによるアンケート調査
 等を行い、データの収集、集計および分析を行った。

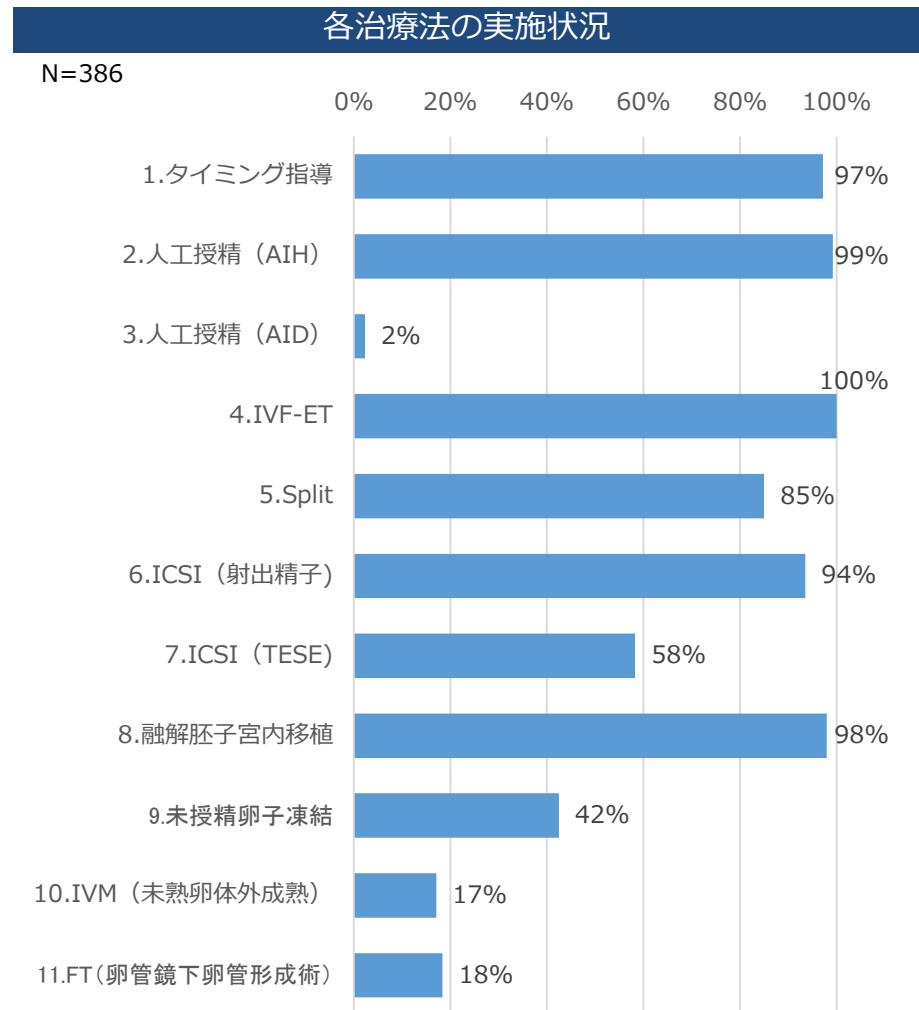
【不妊治療の実態把握のためのアンケートの概要】

調査対象		概要	調査手法	調査期間	回収状況
医療機関	産科・婦人科	公益社団法人日本産科婦人科学会にて登録されている医療機関のうち、「体外受精・胚移植に関する登録施設」に該当する622施設	郵送調査	2020.10.26 ～ 2020.12.31	394/622施設 (回収率：63%) 有効回答は386
	泌尿器科	一般社団法人日本生殖医学会から受領した、男性不妊治療を実施している施設リストに掲載の172施設	郵送調査	2020.11.06 ～ 2020.12.31	88/172施設 (回収率：51%) 有効回答は88
不妊治療当事者		「あなた（あなたのパートナー）は過去・現在において不妊治療を行っていたことがありますか？」に対して「はい」と回答した方	WEB調査	2020.11.07 ～ 2020.11.11	1,636件
一般		不妊治療当事者を除く一般人	WEB調査	2020.11.07 ～ 2020.11.11	1,166件

医療機関アンケート結果 概要(女性不妊治療の実施状況)

- 女性不妊治療については、治療法によって、実施している医療機関数が異なっていた。

名称	概要
1. タイミング指導	基礎体温、超音波による卵胞径の計測、頸管粘液検査、尿中LH値などにより、排卵を予測して、性交のタイミングを指導する方法。
2. 人工授精（AIH）	排卵日に合わせて夫の精子を注入器で子宮内腔に送り込ませる方法。
3. 人工授精（AID）	夫が無精子症などのときに「夫以外」の精子を使って人工授精させる方法。
4. IVF-ET	卵子と精子を体外に取り出して受精させ、受精卵（胚）を子宮内に移植する方法。
5. Split	採卵で採取された卵子を2つのグループに分け、IVFと顕微授精(ICSI)の両方で受精を試みる方法。精子や卵子の所見でIVFにするか顕微授精(ICSI)にするか決めかねる場合にリスクを軽減して受精卵を獲得できる可能性を高めることができる。
6. ICSI（射出精子）	顕微鏡下で細いガラス管を使って、1個の卵子の中に1個の精子を直接注入する方法。体外受精で受精しない場合や、男性不妊で体外受精では受精が難しい場合に行う。
7. ICSI（TESE）	無精子症の患者の精巣より、外科的に回収した精子を用いて、顕微授精すること。
8. FET(凍結融解胚子宮内移植)	採卵で得られた受精卵（胚）を凍結保存した後、胚移植日当日に融解し移植する方法。凍結胚を戻すときは、ホルモン剤を用いない自然周期と、卵胞ホルモン（エストロゲン）と黄体ホルモンを投与することで子宮内膜を整えながら行うホルモン補充周期（HRT）がある。
9. 未受精卵子凍結	体外受精をするときと同様に、卵巣刺激を行い、卵巣に複数の卵子を発育させ、採卵し、将来のために未受精の状態で凍結保存すること。
10. IVM（未熟卵体外成熟）	未成熟の卵子を体外で成熟させる方法。卵胞を成長させることなく採取するため、排卵誘発に際しリスクが高い患者や卵巣内の環境では卵子に悪影響を及ぼすリスクが高い患者に用いられる。
11. FT(卵管鏡下卵管形成術)	腔から子宮内を通して、カテーテルを挿入し閉塞もしくは狭窄した卵管を拡張し疎通性を改善させる手術。卵管が閉塞又は狭窄していることで卵子や精子が卵管を通過することが困難な卵管性不妊の患者に対して行われる。



医療機関アンケート結果 概要(女性不妊治療のオプション検査・治療)

- 女性不妊治療におけるオプション検査・治療については、「アシスティッドハッチング」「ERA/ERPeak」「SEET法」「慢性子宮内膜炎検査」「Th1/Th2」「卵子活性化療法」が30%以上の施設で実施されていた。

※「オプション検査・オプション治療に係る費用についてお答えください。」で記載があった回答の割合。

※前頁では「大変の患者に対して実施しているか？」という設問であったため、前頁との直接的な比較はできない点には留意。

名称	概要	実施医療機関数・割合(N=386)
アシスティッドハッチング	胚移植の前に胚の周りを覆っている透明帯を酸性の薬品、機械的方法あるいはレーザーなどを用いて、菲薄化させたり穴を開け、透明帯から胚の脱出を助けて着床率を上げる方法。	258 66.8%
タイムラプス	胚培養の際に培養器（インキュベーター）に内蔵されたカメラによって胚の発育過程を一定間隔で自動撮影する方法。培養器から取り出さずに胚を観察でき、発育過程を連続画像として観察することで、胚の異常をより詳細にチェックできる。	52 13.5%
IMSI	高性能の顕微鏡で精子の頭部を強拡大し、空胞のない精子を選びだし、それを使って顕微授精を行う手技。	6 1.6%
PICSI	成熟した精子はヒアルロン酸に結合する特性があり、その特性を利用して精子を選別してICSIを行う方法。ヒアルロン酸を含んだプレートに精子を入れ、ヒアルロン酸と結合した精子を選択して顕微授精を行う。	13 3.4%
卵子活性化療法	高濃度のカルシウムイオン濃度が含まれている培養液に顕微授精後の卵子を浸漬することで、人工的に卵子内部のカルシウムイオン濃度を上昇させ受精の手助けをする方法。	119 30.8%
慢性子宮内膜炎検査	子宮内膜を採取し顕微鏡で細胞の確認を行う検査。	129 33.4%
子宮収縮検査（超音波・MRI）	受精卵着床を妨げる原因となる子宮収縮の所見有無を分析する。	14 3.6%
SEET法	胚培養液を胚移植数日前に子宮に注入し、受精卵の着床に適した環境を作り出す。	150 38.9%
Th1/Th2	採血によって、1型ヘルパーT細胞（Th1）と2型ヘルパーT細胞（Th2）の比率を測定する検査。Th1とTh2の比率の異常は、反復着床不全の原因になるとされている。	127 32.9%
ERA/ERPeak	内膜の生検で、子宮内膜が着床可能な状態にあるかどうかを遺伝子レベルで調べる検査。	183 47.4%
EMMA	子宮内膜マイクロバイオーム検査と呼ばれるもので、子宮内の細菌叢をみることで、子宮の最近環境が胚移植に適した状態であるかを判定する検査。子宮腔の菌共生バランスが崩れると、ARTの治療成績不良に関連することが示されている。	90 23.3%
ALICE	感染性慢性子宮内膜炎検査と呼ばれるもので、子宮内の細菌の中で特に慢性子宮内膜炎(CE)の原因となる細菌を検出する検査。	85 22.0%
PGT	体外で受精させた胚の染色体や遺伝子の検査を行い、病気を持たない可能性の高い胚だけを選択し、子宮に戻して育てる方法。	69 17.9%
フィブリングルー	胚移植をする際に、粘度の高い成分を配合した培養液を用いる方法。	24 6.2%
内膜スクラッチ	着床しやすい子宮環境を、子宮内膜に傷をつけることで故意的に作りだす方法。	81 21.0%
タクロリムス	1型ヘルパーT細胞を優位に低下させ、1型ヘルパーT細胞（Th1）と2型ヘルパーT細胞（Th2）のバランスを制御することで、受精卵に対する拒絶反応を避ける方法。	76 19.7%

※ アンケート調査票の検討において、有識者のご意見等を踏まえてオプションとして実施されていると想定されるものを選定したものであり、現時点において、それぞれの検査・治療のエビデンスや有効性については議論をしていない点に留意。

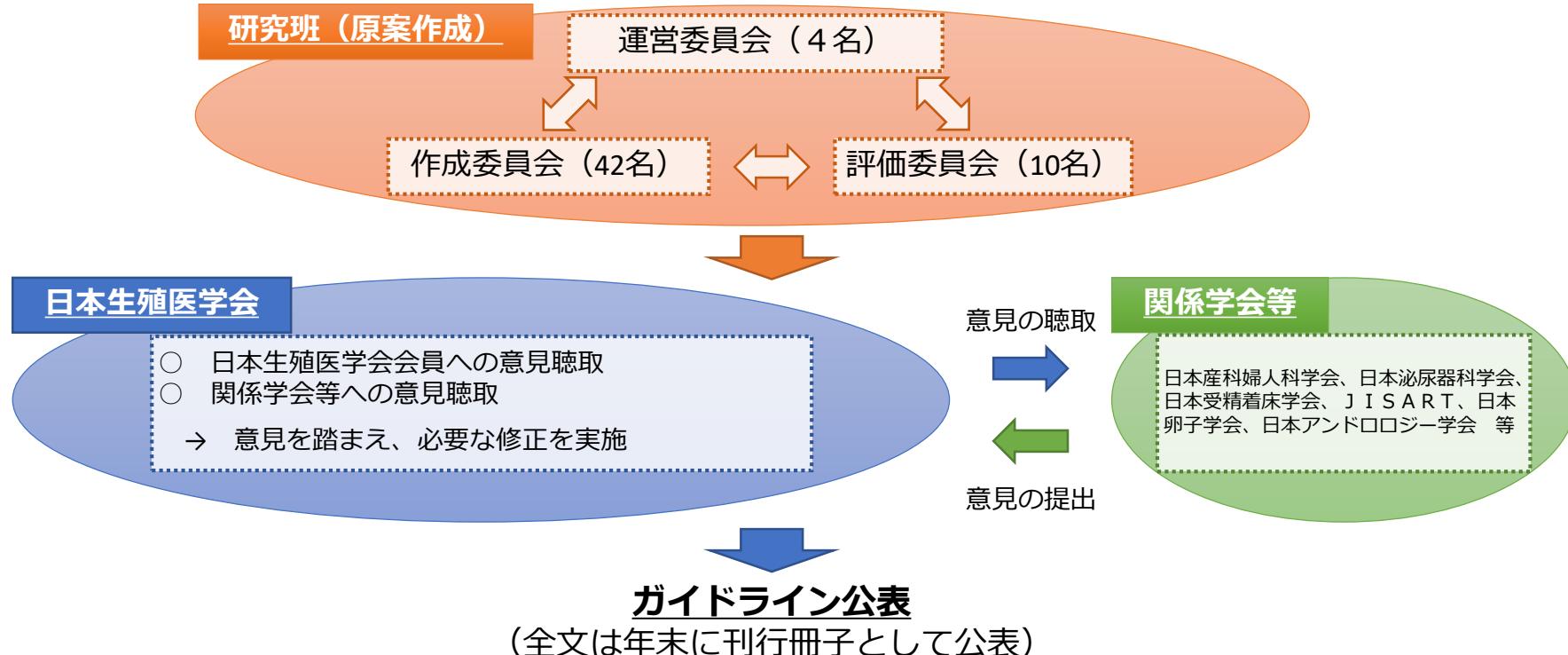
【ガイドラインの策定までの経緯】

- 厚生労働科学研究費補助金に係る研究班(※1)においてガイドラインの原案を作成(令和3年3月)。
- 日本生殖医学会においては、研究班作成のガイドライン原案を元に、学会会員や関係学会等からの意見も踏まえ、ガイドラインを作成・公表(※2)。
- 具体的な工程は以下のとおり。
 - ・ 2021年4月～ 原案作成後、日本生殖医学会へ提供
関係学会等への意見聴取及び必要な修正を実施
 - ・ 2021年6月 日本生殖医学会総会において承認（6/11）、公表（6/23）

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

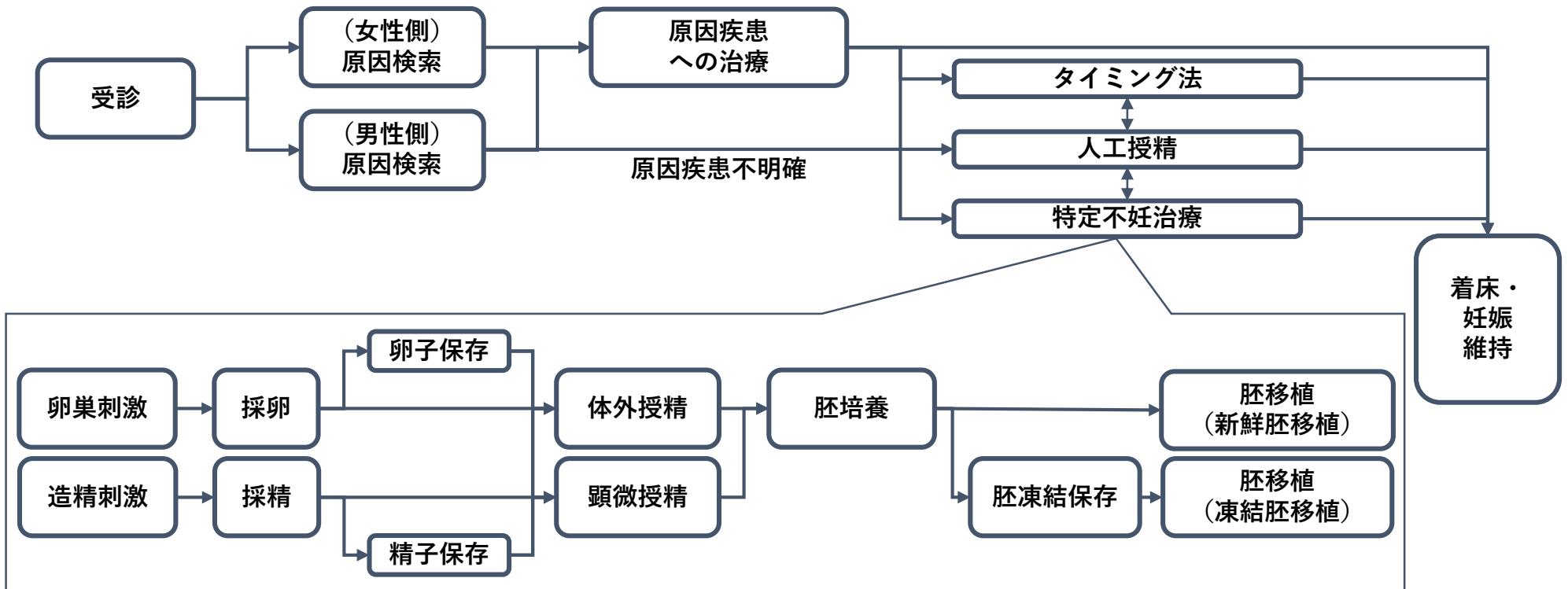
※1 「配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究」（研究代表者 萩原 稔、平成30年度-令和2年度）

※2 「生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究」（研究代表者 大須賀 穂、令和3年度-令和4年度）



不妊治療における診療の流れ（イメージ）

【診療の流れ（イメージ）】



厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)
「配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究」
(研究代表者 苛原 稔、平成30年度-令和2年度)において作成。

ガイドラインの構成及び作成の基本方針等について

中医協 総-1-4

3 . 7 . 2 1

- ガイドラインの構成及び作成の基本方針等に係る記載を、以下に示す。

※ 『生殖医療ガイドライン』の「本書の構成及び本書を利用するにあたっての注意点」より引用。

【本書の構成】

- このガイドライン案には40項目のClinical Questions (CQ) が設定され、それに対するAnswerが示されている。
- 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編集・監修 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020と重複しないよう一般不妊領域に関する記載は本書の対象外とした。
- また、診療の実態を踏まえたエビデンスを構築する観点から、ガイドライン作成にあたっては、令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」において調査がなされた検査・治療等について網羅的に検討した。
- なお、調査がなされた検査・治療等のうち一部の項目については、現時点でエビデンスが不足していること等の理由により、今回のガイドラインにおいて取り扱わないこととした。

【作成の基本方針】

- 根拠に基づく医療（EBM）で用いるための情報の収集を可能とするため、コクラン共同計画におけるシステムティックレビューおよび海外関連学会のガイドラインをまず参考にし、そのうえで先行文献をくまなく調査し、ランダム化比較試験（RCT）のような質の高い研究のデータを、出版バイアスのようなデータの偏りを限りなく除くことのできるように分析を行うこととした。
- さらに本邦における実態に合わせて、いまだエビデンスが不十分なadd-ons治療についても取り上げることとした。

【参考文献】（一部抜粋）

- 生殖医療の必修知識2020（一般社団法人日本生殖医学会編）
- 産科婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020（編集・監修 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会） 等

ガイドラインにおけるエビデンスレベル及び推奨レベルの解釈等について

中医協 総-1-4
3 . 7 . 2 1

- ガイドラインにおけるエビデンスレベル及び推奨レベルの解釈等に係る記載を、以下に示す。
※ 『生殖医療ガイドライン』の「本書の構成及び本書を利用するにあたっての注意点」より引用。

【エビデンスレベル】

- 文献末尾の数字はエビデンスレベルを示している。数字の意味するところは概ね以下のとおりである。
 - I : よく検討されたランダム化比較試験成績
 - II : 症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象
 - III : I II 以外、多くの観察記録や臨床的印象、または権威者の意見

【推奨レベルの解釈】

- Answer末尾の（A、B、C）は推奨レベル（強度）を示している。これら推奨レベルは推奨されている検査法・治療法の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点等を総合的に勘案し作成した。推奨レベルは以下のように解釈する。
 - A : (実施すること等を) 強く勧められる
 - B : (実施すること等が) 勧められる
 - C : (実施すること等が) 考慮される

【推奨の強さを決定する要因】

- エビデンスの質
全体的なエビデンスが強いほど推奨度が高くなる可能性が高くなる。
- 益と害のバランス
望ましい効果が望ましくない効果を上回り、その差が大きいほど推奨度が高くなる可能性が高い。
- 価値観や好み、浸透度
価値観や好みが一貫しており、かつ浸透度が高いほど推奨度が高くなる可能性が高い。
- コストや資源の利用
正味の益がコストや資源に見合ったものであるかを評価し、コストに見合った益があることが明らかなほど推奨度が高くなる可能性が高い。

- 不妊治療の保険適用に向けて、現時点で考えられる、今後整理及び検討が必要な事項、スケジュールは、以下のとおり。

1. 保険適用に係る検討について

- 不妊治療の保険適用に係る検討に向けては、有効性・安全性等の整理及び確認が必要となるが、
 - ① 医療技術、医薬品、医療機器等
 - ② 具体的な算定要件や施設基準等について、ガイドラインの記載事項等を参考とした個別の検討が必要となる。

2. 薬機法上の承認の観点からの整理及び検討について

- 医薬品等については、有効性・安全性等の確認、薬機法上の承認の可否等について、薬事・食品衛生審議会、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における検討が行われる。

3. 今後エビデンスの収集が必要な医療技術等の取扱いについて

- 有効性、安全性等の確認の結果、保険適用とならない医療技術等については、今後の保険適用を目指したデータ収集を進めるなどの取組みを進める観点から、先進医療の実施等が考えられる。
※ なお、先進医療について、保険医療機関から申請があった場合には、申請を受け付けた上で、先進医療会議において技術的な審議を進めておくことにより、効率的な実施準備が可能となる。

4. 今後、考えられるスケジュール（イメージ）

- 7月21日（本日）
 - ・個別事項（その1）内で議論
- 8月以降隨時
 - ・薬食審、未承認薬検討会議における議論
 - ・先進医療会議における議論
 - ・中医協総会において引き続き議論

不妊治療の保険適用についての課題と論点

- 不妊治療のうち、特定不妊治療については、1回の治療費が高額であり、その経済的負担が重いことから十分な治療を受けることができず、子どもを持つことを諦めざるを得ない方も少なくないことから、その経済的負担の軽減を図るため、特定不妊治療に要する費用の一部を助成する等の対応を行ってきたところ。
- 今般、全世代型社会保障改革の方針(令和2年12月15日閣議決定)において「子供を持ちたいという方々の気持ちに寄り添い、不妊治療への保険適用を早急に実現する。具体的には、令和3年度(2021年度)中に詳細を決定し、令和4年度(2022年度)当初から保険適用を実施することとし、工程表に基づき、保険適用までの作業を進める。」こととされた。
- また、医療保険部会においても、不妊治療の保険適用に係る議論がなされ、「健康保険法においては、疾病又は負傷に対する治療について給付を行うものとされており、不妊治療を疾病における治療として位置づけることは十分理解できる」等の意見があり、「当部会の議論も踏まえて、保険適用に向けた検討を進めるべきである」と整理された。
- 工程表を踏まえた取組みとしては、現時点において、「不妊治療の実態に関する調査研究」の結果が報告され、また、日本生殖医学会より「生殖医療ガイドライン」が作成・公表されたところ。
- 我が国の医療保険制度の基本的考え方は、必要な医療は保険診療で行われるべきであるとした上で、保険適用となるのは、治療の有効性・安全性が確認された医療である、というものである。これまでの中医協総会においても、
 - ・ 不妊治療の保険適用の議論をしていくに当たっては、特に安全性、有効性に関するエビデンスに基づいた議論が必要であること
 - ・ 今後の検討に当たっては、ガイドラインに沿った形でどういう制度設計をしていくのかについて、治療の標準化や安全性といった観点から十分に検討していく必要があること
 等のご意見があったところ。
- なお、保険外併用療養費制度においては、保険導入のための評価を行うものとして、先進医療等について、保険診療との併用を認めている。

【論点】

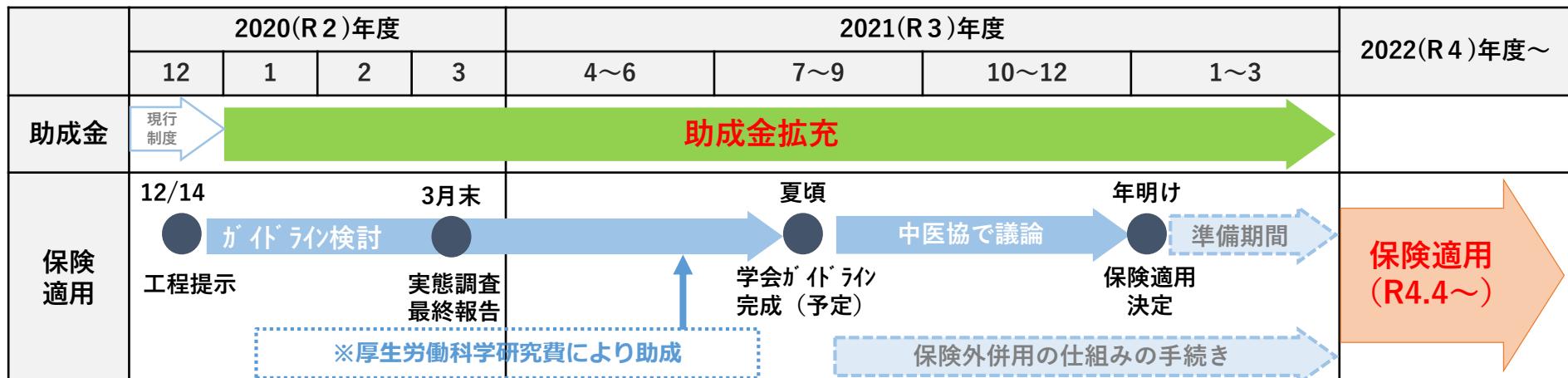
- 診療報酬改定においては、有効性・安全性等が確認できた医療技術等については、保険適用としてきたことを踏まえ、不妊治療についても同様に、関係学会の作成したガイドライン等に基づいて有効性・安全性等の確認を進めることとしてはどうか。なお、医薬品等については、有効性・安全性等の確認、薬機法上の承認の可否等について、薬事・食品衛生審議会、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において検討が行われる。
- さらに、現時点において有効性・安全性等が確認できないものの、今後、保険適用を目指すものについては、先進医療等の保険外併用療養費制度の活用が考えられる。その際、令和4年度診療報酬改定において適切に対応を実施する観点から、保険医療機関から先進医療に係る申請があった場合には、申請を受理した上で先進医療会議において、まずは、技術的な審議を進めておくことができるとしてはどうか。なお、先進医療として実施することの決定は、保険適用の範囲に係る議論を踏まえる必要があることから、令和4年度診療報酬改定と併せて行うこととしてはどうか。
- 有効性・安全性等の確認をより的確に実施する観点から、中医協総会において関係学会等からヒアリングを行うことについて、どのように考えるか。

(参考資料)

- 不妊治療については、現在、治療と疾病の関係が明らかで、治療の有効性・安全性等が確立しているものについては、保険適用の対象としている一方で、原因が不明な不妊症に対して行われる体外受精や顕微授精等については、保険適用の対象としていない。
- 不妊治療等への支援については、少子化社会対策大綱(令和2年5月29日閣議決定)において、「不妊治療の経済的負担の軽減を図るために、高額の医療費がかかる不妊治療(体外受精、顕微授精)に要する費用に対する助成を行うとともに、適応症と効果が明らかな治療には広く医療保険の適用を検討し、支援を拡充する。そのため、まずは、2020年度に調査研究等を通じて不妊治療に関する実態把握を行うとともに、効果的な治療に対する医療保険の適用の在り方を含め、不妊治療の経済的負担の軽減を図る方策等についての検討のための調査研究を行う」とされている。また、菅内閣の基本方針(令和2年9月16日閣議決定)においては、「不妊治療への保険適用を実現」することとされている。
- 当部会においては、体外受精や顕微授精等を含めた不妊治療を保険適用することについて、不妊症に関する国際的な定義、不妊治療及び公費助成事業の実態、健康保険制度における疾病の考え方等の資料を基に議論を行った。
- これについては、
 - ・ 健康保険法においては、疾病又は負傷に対する治療について給付を行うものとされており、不妊治療を疾病における治療として位置づけることは十分理解できる
 - ・ 保険収載によって不妊治療に係るデータを蓄積することができることで、不妊治療の質の標準化が期待できるので、前向きに検討すべき
 - ・ 不妊治療の経済的負担の軽減を図ることは大変重要であるなどの意見があった。

- 今後、具体的な適用の範囲等については、実態を調査し、医学的データ等のエビデンスも踏まえた上で、有効性、安全性を明らかにしたうえで、中医協において議論する必要があるという意見があつたが、その際、
 - ・ 患者の安全性の確保と医療の標準化、医療アクセスへの公平性の確保を重視すべき
 - ・ 保険適用の対象とならない不妊治療が混合診療に当たってしまうおそれがあることについて、整理する必要がある
 - ・ 不妊治療への助成制度と保険適用が結び付けられるように検討すべきである
 などの意見もあつた。
- 改革の方針において、「子供を持ちたいという方々の気持ちに寄り添い、不妊治療への保険適用を早急に実現する。具体的には、令和3年度(2021年度)中に詳細を決定し、令和4年度(2022年度)当初から保険適用を実施することとし、工程表に基づき、保険適用までの作業を進める」とされており、当部会の議論も踏まえて、保険適用に向けた検討を進めるべきである。

工程表



中央社会保険医療協議会総会(令和3年1月13日)における主なご意見

中医協 総-1-4
3 . 7 . 2 1

【不妊治療の保険適用に係る議論について】

- 不妊治療の保険適用については、学会のガイドラインなどを参考に、中医協でしっかりと議論した上で決定すべき。
- 不妊治療の保険適用の議論をしていくに当たっては、エビデンスに基づいた議論が必要であり、特に安全性、有効性に関するエビデンスをしっかりと蓄積していただき、その上で議論を進めるということを要望する。

【保険外併用療養費について】

- 保険適用外となった治療法については、保険外併用療養費としての取扱いも含めて、その仕組みをしっかりと議論していくことが必要。

【実態調査について】

- 本年3月には実態調査の最終報告が取りまとめられるスケジュールになっているが、今後しっかりと議論を行うためにも、まずできるだけ十分なデータ、あるいはエビデンスの取りまとめを進めるように要望する。
- 実態調査について、どういう項目について調査されたかを示していただきたい。

【その他】

- 有効性・安全性については十分に調べていただきたい。特に安全性について、もちろん治療を受ける患者本人の安全性は非常に大事ですけれども、赤ちゃんに対する先天異常等についてもしっかりと調査していただきたい。
- 保険適用になると、その分、子供を持ちたい方々の経済的な負担は下がるが、一方で、助成金が減るとすると、子供を持ちたい方々のトータルな経済的な負担が増える可能性も否定できない。助成金に関する議論を中医協にも情報共有していただきたいうえで、保険適用に係る議論ができればよいのではないか。

中央社会保険医療協議会総会(令和3年4月14日)における主なご意見

中医協 総-1-4
3 . 7 . 2 1

【実態調査及びガイドラインについて】

- 結果が取りまとめられたことについて、調査表の設計などに関与された専門家の先生方のご尽力に敬意を表する。
- ガイドラインの作成について、関係学会がしっかり関係されて作成が進んでいることがうかがえることを踏まえ、実態調査の結果だけでなく、今後策定されるガイドラインの内容をベースにして不妊治療の保険適用についての議論を進めていくべき。
- 不妊治療の保険適用に当たっては、まず安全性とか治療の標準化が優先されるべき。今後の検討に当たっては、ガイドラインに沿った形でどういう制度設計をしていくのかについて、治療の標準化や安全性といった観点からのエビデンスを出していただきながら十分に検討していく必要がある。
- 通常、それぞれの治療法の有効性、安全性を確認しながら保険収載していくかどうかという話になると思うが、不妊治療の場合は男性と女性と両方にまたがった治療となり、一体的に提供される場合にどちらに請求するのか等、保険適用に関しての難しさがあると思われるため、その点についても検討が必要。
- 例えば、凍結胚の取扱いに当たって、現在の要件では、夫婦関係が成立していることなど、当事者間の意思決定や、倫理的な要素が含まれており、こういうことは、これまで診療報酬の算定要件としてはほぼなかったと思われる。こういった面を保険適用の中にどういう形で整理していくのか、入れ込んでいくのかに関しても、しっかりとした整理が必要。
- 不妊症当事者が抱える悩みや心理的ストレス、相談支援ニーズについての調査結果が示されており、心のケアについても対応が必要。
- 現在の助成制度、支援制度では対象年齢を限定している一方で、現在の医療保険制度の中では年齢を限定して給付を行うものは少ないため、もし年齢を限定するのであれば、それをどういった形で理由づけていくのかもしっかりとした議論が必要ではないか。