

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B22

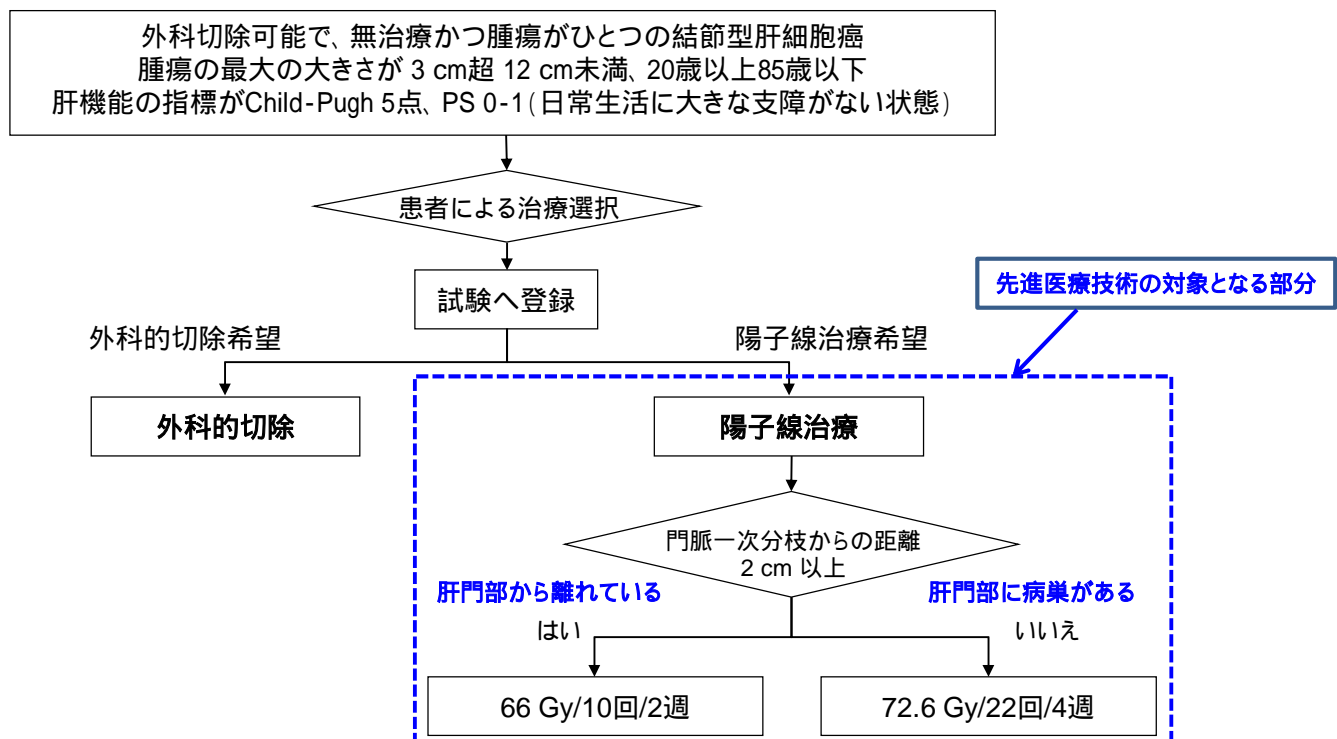
陽子線治療

【適応症】

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、かつ、十二センチメートル未満のものに限る。）

【試験の概要】

根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌患者を対象として、標準治療である外科的切除に対して、試験治療である陽子線治療が全生存期間で劣っていないことを非ランダム化同時対照試験により検証する。



【医薬品・医療機器情報】

- ・陽子線治療システム PROBEAT-III 製造販売元：株式会社日立製作所
- ・陽子線治療システム PROBEAT 製造販売元：株式会社日立製作所
- ・粒子線治療装置（陽子タイプ） 製造販売元：株式会社日立製作所
- ・粒子線治療装置 製造販売元：住友重機械工業株式会社、株式会社日立製作所

【実施期間】

2017年6月19日～2029年12月19日

登録期間：6.5年。

追跡期間：登録終了後5年。解析期間：1年。

総研究期間：12.5年

【予定症例数】

予定登録数：外科的切除群 207 例、陽子線治療群 83 例、両群計 290 例

【2023年10月19日時点での登録状況】

陽子線治療群：63 例（外科的切除群 213 例）

【主な変更内容】

登録期間・追跡期間の延長とサンプルサイズ変更について

<変更前>

予定登録数：外科的切除群 207 例、陽子線治療群 83 例、両群計 290 例
= 5%（片側） 検出力=75%

登録期間：6.5年。追跡期間：登録終了後5年。解析期間1年。

総研究期間：12.5年。

臨床研究の開始日 2017年6月19日

臨床研究の終了予定日 2029年12月19日

<変更後>

予定登録数：外科的切除群 248 例、陽子線治療群 72 例、両群計 320 例
= 5%（片側） 検出力 75%

登録期間：7.5年。追跡期間：登録終了後6年。解析期間1年。

総研究期間：14.5年。

臨床研究の開始日 2017年6月19日

臨床研究の終了予定日 2031年12月19日

記載整備（関連通知改正に伴う記載整備、研究者情報の更新等）

【変更申請する理由】

外科的切除群は予定通りに登録されているのに対して、陽子線治療患者の集積が滞っており、予定していた6年6か月の登録期間のうちの約6年4か月が経過した2023年10月19日時点で、陽子線治療群の登録例は63例で予定登録患者数の75.9%（63例）の登録しか得られておりません。

これまで登録促進のため、適格規準の変更や陽子線治療施設の追加をはじめ、継続的な試験概要及び目的の周知徹底、登録施設の医師（外科医、放射線治療医）から登録数が伸びない原因の聞き取り、関連施設への患者紹介の依頼などを行っていますが、このままのペースでは登録期間内の登録は難しい状況であり、サンプルサイズを変更することとしました。

当初、本試験の予定登録数を、登録期間6.5年、追跡期間5年、 $\alpha = 5\%$ （片側）、検出力=75%、ハザード比の非劣性マージン1.50、外科的切除群と陽子線治療群の患者登録の比を2.5:1として算出しておりました。これらの設定のうち、 $\alpha = 5\%$ （片側）とハザード比の非劣性マージン1.50の設定に関しては、臨床的な観点から変更は難しいと判断しております。また、検出力を下げることも検討しましたが、本試験ではprimary endpointである全生存期間の検定、およびkey secondary endpointである「治療開始後1か月のQOL非悪化割合」の検定の結果をもって意思決定をすることから、primary endpointの検出力については当初の設定を維持することが望ましいと考えております。

上記を踏まえて、登録期間と追跡期間をそれぞれ1年間延長することとしました。追跡期間を延長する理由は、本試験の主要評価項目は「全生存期間」であり、登録期間に加えて追跡期間を延長することで、追跡期間延長に伴いイベント数が増えることで予定登録数を減らすことにつながるためです。また、外科的切除群と陽子線治療群の患者登録の比は当初2.5:1として想定しておりましたが、最近では3.5:1程度であるため患者登録の比の見直しを行いました。これにより、外科的切除群の予定登録数は207例から248例と増えることとなりますが、陽子線治療群の予定登録数は83例から72例となり、外科的切除群ならびに陽子線治療群のいずれも現在の登録ペースでも達成することが可能となります。本試験は競合する試験がないため、試験結果の公表が2年遅れても、本試験を完遂することの意義は保たれると考えます。

【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会
（CRB3180009） 2023年10月12日 指示・決定通知済み