

く必要がある。一方で、先進医療についてはその結果を分析し、研究へとフィードバックする必要がある。

4. 倫理面への配慮

臨床試験においては、学内の倫理委員会の評価を受けたプロトコルを用いて、筑波大学陽子線医学利用研究センターの運営費用により治療を行っている。また、先進医療においては、効果安全性評価のため外部委員による評価を受けている。

5. 発表論文

- 1) Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, Nakano T: Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. Japanese Cancer Association. in press
- 2) Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, Hayashi Y, Hashii H, Kanemoto A, Nakayama H, Sugahara S, Sakurai H, Matsumura A, Tokuyue K: Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 77(1): 98-105, 2010
- 3) Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, Okumura T, Tsuboi K, Tokuyue K, Sakurai H: Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. Strahlenther Onkol. 186(9): 482-88, 2010
- 4) Mizumoto M, Nakayama H, Tokita M, Sugahara S, Hashii H, Sakae T, Tsuboi K, Sakurai H, Tokuyue K: Technical considerations for noncoplanar proton-beam therapy of patients with tumors proximal to the optic nerve. Strahlenther Onkol. 186(1):36-9, 2010
- 5) Ishikawa H, Nonaka T, Sakurai H, Tamaki Y, Kitamoto Y, Ebara T, Shioya M, S. Noda E, Takahashi T, Nakano T: Usefulness of intraluminal brachytherapy combined with external beam radiation therapy for submucosal esophageal cancer: Long-term follow-up results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 76(2): 452-459, 2009

- 6) Ebara T, Kaira K, Saito J, Shioya M, Asao T, Takahashi T, Sakurai H, Kanai Y, Kuwano H, Nakano T: L-type amino-acid transporter 1 expression predicts the response to preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Anticancer Res.* 30(10):4223-7, 2010
- 7) Shirai K, Suzuki Y, Oka K, S. Noda E, Katoh H, Suzuki Y, Itoh J, Itoh H, Ishiuchi S, Sakurai H, Hasegawa M, Nakano T: Nuclear survivin expression predicts poorer prognosis in glioblastoma. *J Neurooncol.* 91(3):353-8, 2009
- 8) Saitoh J, Sakurai H, Suzuki Y, Katoh H, Takahashi T, Nakano T: Metastatic angiosarcoma of the lung with alveolar hemorrhage. *Jpn J Radiol.* 27(9):381-4, 2009
- 9) Nishimura Y, Mitsumori M, Hiraoka M, Koike R, Nakamatsu K, Kawamura M, Negoro Y, Fujiwara K, Sakurai H, Mitsuhashi N: A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). *Radiother Oncol.* 92(2): 260-5, 2009
- 10) Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Sakurai H, Tsuboi K, Tokuyue K: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer.* 115(23): 5499-506, 2009
- 11) Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N, Kawata T, Utsugi M, Shimizu K, Ebara T, Kawamura H, Nonaka T, Ishikawa H, Sakurai H, Suga T, Hara K, Hisada T, Ishizuka T, Nakano T, Mori M: Phase I study of oral S-1 plus Cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75(1): 109-14, 2009
- 12) Harada K, Nonaka T, Hamada N, Sakurai H, Hasegawa M, Funayama T, Kakizaki T, Kobayashi Y, Nakano T: Heavy-ion-induced bystander killing of human lung cancer cells: role of gap junctional intercellular communication. *Cancer Sci.* 100(4):684-8, 2009

- 13) Ebara T, Sakurai H, Wakatsuki M, Nonaka T, Ishikawa H, Kawamura H, Yoshida D, Shioya M, Nakayama Y, Nakano T: Inoperable Pancoast tumors treated with hyperthermia-inclusive multimodality therapies. Lung Cancer. 63(2):247-50, 2009
- 14) 櫻井英幸, 室伏景子, 橋本孝之, 奥村敏之: 7-45 直腸癌, 篠原出版新書 がん・放射線療法 2010 910-18, 2010
- 15) 櫻井英幸, 特集 がんの放射線療法 進化する陽子線治療, がん治療最前線 70(8): 21-25, 2010
- 16) 金子道夫, 楯川幸弘, 平井みさ子, 福島敦, 小室広昭, 瓜田泰久, 工藤寿美, 星野論子, 坂元直哉, 大城佳子, 櫻井英幸, 大原潔: 骨盤内腫瘍に対するより良い放射線治療を目指して - ティッシュエキスパンダーによる腹腔内臓器排除法 - 日本小児がん学会雑誌 47(2): 287-92, 2010
- 17) 櫻井英幸, 橋井晴子, 水本斉志, 奥村敏之, 大原潔: 婦人科がんの放射線治療 産科と婦人科 76(8): 958-64, 2009
- 18) 櫻井英幸, 奥村敏之, 橋本孝之, 水本斉志, 大城佳子, 大川綾子, 金本彩恵, 橋井晴子, 盛武敬, 坪井康次, 磯辺智範, 照沼利之, 安岡聖, 熊田博明, 榮武二: 特集 1. IMRT・IGRT vs 粒子線治療 あなたはどちらを選びますか? がんの放射線治療のなかでの陽子線治療の位置付け 癌の臨床 55(12): 829-846, 2009
- 19) 室伏景子, 小口正彦, 大矢政敏, 橋井晴子, 水本斉志, 中山秀次, 菅原信二, 奥村敏之, 坪井康次, 櫻井英幸: 進行下部直腸癌を対象とした化学放射線療法照射法, 医学書院 臨床外科 64(3): 303-9, 2009
- 20) 奥村敏之, 櫻井英幸, 水本斉志, 橋井晴子, 坪井康次: 肝がん-肝細胞がんの適応を中心に 放射線治療最前線 INNERVISION 24(3): 40-42, 2009

平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

「粒子線と治療の有効性、適応、費用対効果に関する研究」

研究課題：粒子線治療の費用対効果分析

分担研究者：東京医科歯科大学大学院医療経済学分野教授 川淵孝一

研究協力者：内閣府経済研究所景気統計部長 杉原茂

大阪大学大学院医学系研究科医療経済産業政策学 田倉智之

A)研究目的

肺がんは日本および世界で最も死亡数の多いがんである。飯沼・宮本¹⁾によれば、2025年には日本の肺癌罹患数は105,000人（早期肺癌42,000人、進行肺癌63,000人）と予想されるという。かりに、放射線治療と外科手術で65,000人を受け持ち、残り40,000人を炭素線装置及び定位放射線治療で対処したとして、装置数は前者が4台、後者が60台必要と算出している。ちなみにこれにより救命される患者数は21,000人と推計している。

実際、外科に入院する医師がピーク時の1980年代後半に比べて3割も減少している（日本外科学会の調査）ことを考えると、従来、外科手術が行われていた症例についても、粒子線治療が適用される局面が増えるだろう。山本、中嶋、馬場²⁾によれば、外科療法と比べて重粒子線治療の成績は遜色ないという。肺がんの局所療法として最も確実なものは、外科療法である。しかし、局所療法によって根治が期待できるI期非小細胞肺がんであっても、低肺機能などの理由により手術ができない症例や、手術を希望しない症例がしばしばある。

（独）国立病院機構肺がん研究会の肺癌データベースでは、1991～2001年に登録された2万1476例の肺がんのうち、臨床病期I期でありながら手術が施行されなかった症例は全肺がんの3.45%（非切除率）であったとされている。特に75歳以上の患者は、侵襲を伴わない治療法が望ましいとされるが本当だろうか。

果たして、肺がんの入院治療において手術療法にかかる医療費は放射線療法や化学療法、または化学療法との組み合わせ、分子標的薬などの他の治療法より高いのだろうか。2年目にあたる今回は、こうした問題意識のもと、粒子線がん治療の経済評価に向けた予備的研究として、肺がんの入院治療に関する医療費比較分析を行った。

B)研究方法

東京医科歯科大学大学院医療経済分野が展開している「病院可視化ネットワーク」に参加している当該71病院のDPCデータを用いて上記の仮説を検証した。ここでDPCとはDiagnosis Procedure Combinationの略で、厚生労働省が一部包括払いとして使用している患者の分類表をいう。使用したデータは表1に示した2009年07月～2009年12月までの5158症例で、これを適用された治療法別に次の5パターンに分類した。

- | |
|--|
| i) 放射線療法のみ群：040040xx9902xx (112/83) |
| ii) 手術療法群：040040xx01x0xx (862/324) |
| iii) 放射線療法と化学療法併用群：040040xx9903xx (204/71) |
| iv) 化学療法のみ群：040040xx9904xx (2130/691) |
| v) カルボプラチン+パクリタキセル群：040040xx9905xx (542/133) |

表 1

使用したデータ

2009年7月から2009年12月までの退院症例 71病院 5158症例

治療法	DPCコード	DPC名称	症例数(症例)	全症例数に占める割合(%)
手術療法	040040xx01x0xx	肺の悪性腫瘍 肺悪性腫瘍手術等 手術・処置等2なし	1189	23.05157038
放射線療法	040040xx9902xx	肺の悪性腫瘍 手術なし 手術・処置等1なし 手術・処置等22あり	195	3.780535091
放射線療法と化学療法	040040xx9903xx	肺の悪性腫瘍 手術なし 手術・処置等1なし 手術・処置等23あり	275	5.331523846
化学療法	040040xx9904xx	肺の悪性腫瘍 手術なし 手術・処置等1なし 手術・処置等24あり	2824	54.74990306
カルボプラチン+パクリタキセル	040040xx9905xx	肺の悪性腫瘍 手術なし 手術・処置等1なし 手術・処置等25あり	675	13.08646782
			5158	100

なお、医療費に関してはDPC医療費に加えてこれを出来高払いに置き換えた「出来高払換算医療費」も計算した。

C)研究成果・考察

まず、論点の75歳以上と75歳未満の2群に分けて差の検定を行うと表2のようになる。

総じてDPC医療費、出来高換算医療費双方において、75歳以上の方が75歳未満より高くなっているが、治療法別に見ると、放射線療法と化学療法で有意に高い。

ちなみに在院日数は手術療法と化学療法で75歳以上が75歳未満より有意に長くなっている。

表 2

75歳以上と75歳未満との比較分析

	75歳以上(N=1140)			75歳未満(N=4018)			p-value
	Median	Mean ± SD		Median	Mean ± SD		
在院日数(日)	16	20.4035 ± 15.861793		15	18.79243 ± 15.47105		0.7340
DPC医療費(円)	951205	1004320 ± 593004.96		836185	939668.8 ± 591018.7		0.0001 **
出来高換算医療費(円)	755900	867243 ± 544079.51		653475	807171.4 ± 547481.5		0.0003 **

【治療法別】

手術療法	75歳以上(N=284)			75歳未満(N=905)			P-Value
	Median	Mean ± SD		Median	Mean ± SD		
在院日数(日)	14	15.581 ± 7.2772304		13	14.6674 ± 7.266794		0.0135 *
DPC医療費(円)	1382648	1430867 ± 311208.74		1376230	1397277 ± 295155.8		0.2053
出来高換算医療費(円)	1336303	1390659 ± 334334.85		1323442	1356929 ± 305444.1		0.2139

放射線療法	75歳以上(N=78)			75歳未満(N=117)			P-Value
	Median	Mean ± SD		Median	Mean ± SD		
在院日数(日)	31	31.8718 ± 17.710045		25	30.94017 ± 20.20895		0.4309
DPC医療費(円)	1215210	1203189 ± 430873.03		959120	1065141 ± 499909.8		0.0160 *
出来高換算医療費(円)	1112985	1118716 ± 415297.75		916836	980297.8 ± 518127.3		0.0131 *

化学療法	75歳以上(N=607)			75歳未満(N=2217)			P-Value
	Median	Mean ± SD		Median	Mean ± SD		
在院日数(日)	16	19.0264 ± 16.007505		15	16.98421 ± 14.54559		0.0092 **
DPC医療費(円)	652260	737758 ± 559395.23		604290	680695.5 ± 513187.5		0.0081 **
出来高換算医療費(円)	500790	581552 ± 412605.31		461586	534827 ± 404982.8		0.0081 **

Mann-Whitney

**はp<0.01,*はp<0.05であることを示す。

出所)本分野の大学院生井上裕智氏作成

次に、全年齢と75歳以上に分けて手術療法と他の治療法を比べると放射線療法+化学療法を除いていずれも手術療法の方が医療費が高かった(表3参照)。これに対して、在院日数はむしろ手術療法の方が短かった。これは肺がんの入院医療については年齢に関係なく、手術療法の方が密度の濃い診療が行われている証左と言える。

表 3

各種治療法別にみた入院日数とDPC・出来高換算医療費の比較									
年齢	従属変数	比較治療法(1)	N1	Mean1	基準治療法(2)	N2	Mean2	Mean1-Mean2	P-Value
全年齢	入院日数(日)	手術療法	1189	14885618	放射線療法	195	3131282	-1642720235	4.84E-13
					放射線療法と化学療法	275	4122545	-263998638	3.8E-13
					化学療法	2824	1742316	-253750474	6.34E-12
					カルボプラチン+ソリタキセル	675	2136741	-648178241	6.43E-13
	DPC医療費(円)	手術療法	1189	1405300.6	放射線療法	195	120360	284940.8179	8.85E-13
					放射線療法と化学療法	275	157757	-182456.2471	0.000255
					化学療法	2824	692960.7	712339.9156	1.22E-12
					カルボプラチン+ソリタキセル	675	952722.6	452577.9864	4.23E-13
	出来高換算医療費(円)	手術療法	1189	1364985.7	放射線療法	195	109565	329320.6402	4.31E-13
					放射線療法と化学療法	275	139801.4	-33027.8513	0.897143
					化学療法	2824	544870.1	820115.6342	3.4E-13
					カルボプラチン+ソリタキセル	675	716713.5	648272.2383	5.93E-13
75歳以上	入院日数(日)	手術療法	284	15580986	放射線療法	78	3187179	-162804886	7.83E-11
					放射線療法と化学療法	58	4231034	-2472935881	1.86E-12
					化学療法	607	1802636	-3446373228	0.00011
					カルボプラチン+ソリタキセル	113	2076106	-5180078081	0.001898
	DPC医療費(円)	手術療法	284	1430867.2	放射線療法	78	1203189	227676.5773	0.000295
					放射線療法と化学療法	58	1612118	-181251.23	0.195674
					化学療法	607	737757.9	693109.3633	4.48E-13
					カルボプラチン+ソリタキセル	113	914941.7	515925.5546	5.18E-13
	出来高換算医療費(円)	手術療法	284	1390659.4	放射線療法	78	1118716	271940.3587	5.53E-06
					放射線療法と化学療法	58	1405060	-14400.21855	0.989748
					化学療法	607	58151.6	809107.8584	3.98E-13
					カルボプラチン+ソリタキセル	113	636762.6	753896.7985	5.13E-13

Games-Howell
 t値のD1.*p<0.05であることを示す。
 出所)本分野の大学院生井上裕樹氏作成

本研究では肺がんの入院医労に関する医療費比較を行った所、75歳以上の方が75歳未満より高いこと、さらに手術療法の医療費が高いことがわかった。

D)結論

しかし、その一方で残念ながら当該71病院には、粒子線治療を行っている病院が含まれていない。

そこで内閣府経済社会総合研究所(ESRI)の助成を受けて田倉智之氏・杉原茂氏らが前立腺がんの陽子線治療の費用対効果分析を行ったところ、放射線治療と比べて陽子線治療のコストパフォーマンスの方が高いことが示唆された³⁾。今後は粒子線治療を行っているDPC対象・準備病院の「病院可視化ネットワーク」への参加を喚起して、その費用対効果分析に結びつけたいと考える。

F)健康危機情報

本研究は平成20年7月28日に本学の倫理委員会の承認を受けている。

G)研究発表

- 1) 第22回粒子線がん治療等に関する施設研究会、第32回普及用小型医療加速器を用いた粒子線がん治療施設普及方策検討会合同勉強会「重粒子線がん治療等の先進医療も医療経済学的評価」一前立腺がんを中心に(医用原子力技術研究振興財団)平成22年8月23日
- 2) 「医療は成長産業となりうるか?~システム改革に向けての論点整理」京都大学経営管理大学院2010年後期シンポジウム(基調講演)2010年7月9日(東京)、9月11日(大阪)

- 3) NIRS International Symposium on Heavy-Ion Radiotherapy and Advanced Technology 「重粒子線治療～医療ツーリズムの新たな展開」
January12-14,2011,Hitotsubashi Memorial Hall, National Center of Science Building Tokyo, JAPAN

G)研究発表

- 1) 川淵孝一、杉原茂、田倉智之：「粒子線治療の社会経済評価に関する考察—前立腺癌を中心に」,臨床放射線,2010年,Vol.55 No.7,P.871-879

引用文献

- 1) 飯沼武（医学物理士）、宮本忠昭：「2025年における日本の高齢者肺癌の診療戦略—放射線と外科の役割変化」、未定稿
- 2) 山本直敬、中嶋美緒、馬場雅行：「末梢Ⅰ期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療」、Innervision,2010年1月号別刷,P.7
- 3) Tomoyuki Takura, Shigeru Sugihara: Designing Long-term and Health Care Systems: Menu of services, Prices and Competition～The health economic analytic study of proton therapy, ESRI International Collaboration Projects 2006, March 07,2007.

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

試験デザインに関する研究

分担研究者 花岡英紀（千葉大学医学部附属病院臨床試験部長・診療教授）

研究要旨：重粒子線治療における EBM の確立には、臨床試験を実施することが重要であるが、一方でプラセボ対照試験を行うことについては、実際には困難とされることが多く、これに変わる評価のあり方を明らかにする。臨床試験を元に適切な試験デザインの検討を行ってきたが、これを適切に実施するための計画書作成ガイドラインを作成する。

A. 研究目的

重粒子線治療の臨床試験の検討を元に、実際に臨床試験が実施可能とするために、重粒子線治療における臨床試験ガイドラインの検討を行う

B. 研究方法

本研究においては、以下の検討を行った。

1. 標準治療確立のための臨床試験ガイドラインの作成
2. 標準治療に対して比較すべき治療方法のエビデンス確立のための臨床試験ガイドラインの作成
(倫理面への配慮)

公表されている論文・臨床試験ガイドラインを用いて検討を行うためプライバシーの侵害はない。

C. 研究結果

1. 千葉大学医学部附属病院臨床試験計画書立案ガイドライン（公開版）をもとに、2つのガイドラインを作成した。作成にあたって、試験の目

的毎に試験デザインおよびこれに関する解析計画を作成した。

2. 以下、主要な部分を抜粋する。

標準治療確立のための臨床試験ガイドラインの作成（1. 標準的な外部コントロールとなる成績を確立することを目的とする場合）

1. 試験の背景

(対象疾患についての説明)

(対象疾患の従来の治療法とその問題点)

(治療法についての説明)

@@（疾患名）に対する重粒子線による治療効果を評価するに際しては、対象疾患の重篤性よりプラセボを対照とする比較試験の実施が困難である。同様の問題を有する疾患には、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）がある。このような疾患において治療方法の改善を目的とした試験を実施する場合、現在までの成績を外部コントロールとしておき、比較の対照とすることが

好ましい。この場合、予後・転帰に影響するベースラインの患者背景因子を明らかにし、Cox 回帰などの背景因子で調整した解析を行うことにより、外部コントロールとの比較可能性を担保する必要がある。本試験では、標準的な外部コントロールとなる成績を確立する目的で、確立された組み入れ基準による患者を対象とした臨床試験を行い、予後・転帰に影響を与える因子を明らかにする。

14. データの集計および統計解析方法

(1) 解析対象集団

(有効性評価項目における主たる解析対象集団を定義する (Per Protocol Set など)。安全性評価項目における解析対象集団 (Full Analysis Set など) を定義する。)

(2) 解析方法

患者背景の集計

人口統計学的項目、腫瘍に関するベースライン因子 (ステージ分類、転移の有無、@@…)、@@…について、カテゴリー変数については頻度を集計し、連続変数については例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。

全生存割合、局所制御割合の推定 Kaplan-Meier 法により@年生存割合、@年局所制御割合を推定する。区間推定にはGreenwoodの公式を用

いる。

予後・転帰に影響する患者背景因子の探索

予後・転帰に影響することが予想される患者背景因子 (カテゴリー変数) の全生存期間及び局所制御への影響を単変量解析により探索する。単変量解析においては、予後・転帰に影響のある因子をログランク検定 (有意水準@@) により判定する。単変量で有意な因子から、多変量のCox 回帰分析において予後・転帰に有意に影響する因子を特定する。有意水準は@@とする。

標準治療に対して比較すべき治療方法のエビデンス確立のための臨床試験ガイドラインの作成 (2. 外部コントロールとの比較)

1. 試験の背景

(対象疾患についての説明)

(対象疾患の従来の治療法とその問題点)

(治療法についての説明)

@@ (疾患名) に対する重粒子線による治療効果を評価するに際しては、対象疾患の重篤性よりプラセボを対照とする比較試験の実施が困難である。本試験と同じ組み入れ基準による患者を対象とした@@療法の非対照試験成績を外部コントロールとして比較の対照とする。この際、予後・転

帰に影響するベースラインの患者背景因子で調整した解析により比較可能性を担保する。

14. データの集計および統計解析方法

全生存割合、局所制御割合の推定

Kaplan-Meier 法により @ 年生存割合、@ 年局所制御割合を推定する。区間推定には Greenwood の公式を用いる。

外部コントロールとの比較

外部コントロールである @@ 療法による治療例 @@ 名を対照群とし、本試験における治療群が全生存期間において有意に上回るかどうかを検証する。両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、予後・転帰に影響する患者背景因子である @@、@@、@@ を用いた層別ログランク検定を行う。有意水準は両側 5% とする。治療効果の推定値として、予後・転帰に影響する患者背景因子である @@、@@、@@ を調整因子とした Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。

E. 結論

試験デザインの検討をもとに計画書作成ガイドラインについての検討を行った。対象疾患の重篤性より比較試験を実施することは困難であるため、複数の試験による評価や確立された対象疾患およびステー

ジにおける外部コントロールを用いることで、生存期間をエンドポイントとした評価が可能であると考えられるためこれを外部コントロールとした試験を基本とすべきであるとともに、この外部コントロールとなるべき成績を確立するための試験についてもガイドラインとして検討を実施した。副次的評価項目については今後も検討が必要である。

F. 研究発表

なし

【1. 標準的な外部コントロールとなる成績を確立することを目的とする場合】

標題：

重粒子線治療：「○○○の△△△に対する□□□試験」

試験実施計画書

1. 試験の背景

(対象疾患についての説明)

(対象疾患の従来の治療法とその問題点)

(治療法についての説明)

@@ (疾患名) に対する重粒子線による治療効果を評価するに際しては、対象疾患の重篤性よりプラセボを対照とする比較試験の実施が困難である。同様の問題を有する疾患には、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) がある。このような疾患において治療方法の改善を目的とした試験を実施する場合、現在までの成績を外部コントロールとしておき、比較の対照とすることが好ましい。この場合、予後・転帰に影響するベースラインの患者背景因子を明らかにし、Cox 回帰などの背景因子で調整した解析を行うことにより、外部コントロールとの比較可能性を担保する必要がある。本試験では、標準的な外部コントロールとなる成績を確立する目的で、確立された組み入れ基準による患者を対象とした臨床試験を行い、予後・転帰に影響を与える因子を明らかにする。

2. 試験の目的

(1) 主目的

@@ (疾患名) に対する重粒子線治療の有効性および安全性を検討する。

(2) 副次的目的

予後・転帰に影響するベースラインの患者背景因子を特定する。

3. 治療方法の概要

(医薬品の試験であれば試験薬概要書で代えることも可能)

4. 対象患者

(1) 選択基準：

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

1) @@ の患者

2) 同意取得時において年齢が @@ ~ @@ 歳の患者

3) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

(2) 除外基準：

以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする。

1) 観察期に測定した @@ 値が @@ を超える患者

- 2) @@ (前治療) を受けた患者
 - 3) @@ 陽性の患者
 - 4) @@ (併用禁止療法) を施行された患者
 - 5) @@ 病患者
 - 6) @@ の既往を有する患者
 - 7) @@ を合併する患者
 - 8) 重篤な @@ 疾患を有する患者 (@@ が @@ 以上)
 - 9) @@ (併用禁忌の薬剤) を服用中の患者
 - 10) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性
 - 11) 授乳中の女性
 - 12) @@ (前治療) を受けた患者
 - 13) その他、試験責任 (分担) 医師が被験者として不適当と判断した患者
- [設定根拠] 1) 有効性評価への影響および安全性への配慮のため、2) ~ 4) 有効性評価への影響、5) ~ 12) 安全性への配慮のため

5. 被験者に説明し同意を得る方法

倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。

患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得る。

6. 試験の方法

(1) 試験の種類・デザイン

非対照、非盲検、前向き観察研究。探索的臨床試験。

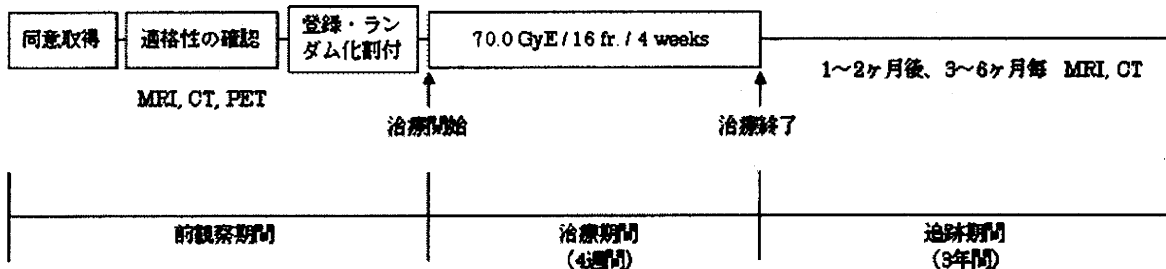
(2) 試験のアウトライン (試験のフローチャート参照)

前観察期間に @@ を施行する。

重粒子線照射は、火曜から金曜までの4日間に1日1回、4週間、合計16回行う。

重粒子線治療終了後、1~2ヶ月後に1回目、その後3~6ヶ月ごとに @@ を施行する。

初回の照射から3年間追跡する。



(3) 被験者の試験参加予定期間

(全期間における最短および最長期間を記載した後、観察期間、治療期間等に分け、それぞれの最短および最長期間を記載する。)

(4) 重粒子線治療の方法
(線量・照射方法および治療期間等を記載する。設定根拠を記載する。)

(5) 併用薬（療法）に関する規定

(6) 症例登録方法

対象患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要な事項を全て記入し、データセンターに FAX 送信する。

7. 評価項目

(1) 主要評価項目 (Primary endpoint)

@年生存割合：

全生存期間は、登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。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。

(2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

@年局所制御割合：

(局所制御の定義を記載する。)

(3) 安全性評価項目

有害事象発生割合：

全治療例を分母とし下記の有害事象についてそれぞれ CTCAEv4.0 日本語訳 JCOG 版によるグレード@@の頻度を求める。

@@

@@

8. 観察および検査項目

(1) 患者背景：カルテ番号、ID 番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、原病歴、前治療など

(2) 治療内容

(3) 併用薬の服薬状況の確認

(4) 自他覚症状の確認：問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。

(5) 有害事象と副作用の確認：有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書 (case report form, CRF) に記載する。必要があれば追跡調査する。米国 National Cancer Institute の共通毒性基準 (Common Toxicity Criteria, CTC) 日本語版 (JCOG 版、http://jcogweb.res.ncc.go.jp/SIRYOU/CTCJ_v20revised2001_09.pdf よりダウンロード可能) を用いることも考慮する。

(6) 血圧・脈拍数

(7) 血液検査：検査項目を記載する。適宜設定根拠を記載する。(スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する)

(8) 血液生化学検査：検査項目を記載する。(同上)

(9) 尿検査：検査項目を記載する。(同上)

(10) 画像検査：検査項目を記載する。(同上)

重篤な有害事象について次の通り定義する。(薬事法施行規則第 283 条に準じて定義する)

- (例)
- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
 - 2) 入院または入院期間の延長
 - 3) 障害または障害につながるおそれ
 - 4) 後世代における先天性の疾病または異常

(3) 重要な有害事象の報告

(試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了(中止)後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること。重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。)

(4) その他の有害事象

その他の有害事象については、「8. 観察および検査項目(5) 有害事象と副作用の確認」に記載した手順により、症例報告書に記載する。

1 1. 実施計画書からの逸脱の報告

(GCP に準じ、以下の事項について記載する。)

試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

試験責任医師または試験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理審査委員会に提出し、研究代表者、倫理審査委員会および病院長の承認を得るものとする。

試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

1 2. 試験の終了、中止、中断

(1) 試験の終了

各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。多施設において実施する場合は、研究代表者にも終了報告書を提出する。

(2) 試験の中止、中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 治療法の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。

4) 倫理審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

倫理審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。

多施設で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。

試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

1 3. 試験実施期間

登録期間：@年。追跡期間：登録終了後@年。総試験期間：@年。

1 4. データの集計および統計解析方法

(1) 解析対象集団

(有効性評価項目における主たる解析対象集団を定義する (Per Protocol Set など)。安全性評価項目における解析対象集団 (Full Analysis Set など) を定義する。)

(2) 解析方法

患者背景の集計

人口統計学的項目、腫瘍に関するベースライン因子 (ステージ分類、転移の有無、@ @…)、@ @…について、カテゴリ変数については頻度を集計し、連続変数については例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。

全生存割合、局所制御割合の推定

Kaplan-Meier 法により@年生存割合、@年局所制御割合を推定する。区間推定には Greenwood の公式を用いる。

予後・転帰に影響する患者背景因子の探索

予後・転帰に影響することが予想される患者背景因子 (カテゴリ変数) の全生存期間及び局所制御への影響を単変量解析により探索する。単変量解析においては、予後・転帰に影響のある因子をログランク検定 (有意水準@@) により判定する。単変量で有意な因子から、多変量の Cox 回帰分析において予後・転帰に有意に影響する因子を特定する。有意水準は@@とする。

1 5. 目標症例数および設定根拠

登録予定患者数：@@名。登録期間@年で到達可能な例数を見積もった。

1 6. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

- (1) 人権への配慮 (プライバシーの保護)
- (2) 安全性・不利益への配慮
- (3) 個人情報保護

1 7. 患者の費用負担

1 8. 健康被害の補償および保険への加入

- (1) 健康被害の補償

(2) 賠償保険への加入

19. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

20. 記録の保存

(試験等の実施に係わる必須文書の保管責任者、保管場所、保管期間、匿名化の方法、保管期間終了後の廃棄方法等について記載する。)

21. 研究結果の公表

(作成(発表)者、作成(発表)時期、発表方法等について記載する。)

22. 研究組織

(研究組織構成者の氏名、所属機関、診療科(部)、職名、連絡先(内線番号を含む電話番号)を記載。試験責任医師または研究代表者には○印をつける。)

研究事務局、患者登録・割付センター(症例登録センター)、試験薬管理者、データマネジメントセンター、統計解析者、医学専門家(アドバイザー)、独立データモニタリング委員会または効果・安全性評価委員会等を設置する場合は、それらの名称、所在地、代表者、担当者、連絡先等も記載する。)

23. 研究資金および利益の衝突

24. 実施計画書等の変更

25. 参考資料・文献リスト

以上

【2. 外部コントロールとの比較】

標題：

重粒子線治療：「○○○の△△△に対する□□□試験」

試験実施計画書

1. 試験の背景

(対象疾患についての説明)

(対象疾患の従来の治療法とその問題点)

(治療法についての説明)

@@ (疾患名) に対する重粒子線による治療効果を評価するに際しては、対象疾患の重篤性よりプラセボを対照とする比較試験の実施が困難である。本試験と同じ組み入れ基準による患者を対象とした@@療法の非対照試験成績を外部コントロールとして比較の対照とする。この際、予後・転帰に影響するベースラインの患者背景因子で調整した解析により比較可能性を担保する。

2. 試験の目的

@@ (疾患名) に対する重粒子線治療の有効性及び安全性を検討する。

3. 治療方法の概要

(医薬品の試験であれば試験薬概要書で代えることも可能)

4. 対象患者

(1) 選択基準：

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) @@の患者
- 2) 同意取得時において年齢が@@~@@歳の患者
- 3) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

(2) 除外基準：

以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする。

- 1) 観察期に測定した@@値が@@を超える患者
- 2) @@ (前治療) を受けた患者
- 3) @@陽性の患者
- 4) @@ (併用禁止療法) を施行された患者
- 5) @@病患者
- 6) @@の既往を有する患者
- 7) @@を合併する患者
- 8) 重篤な@@疾患を有する患者 (@@が@@以上)
- 9) @@ (併用禁忌の薬剤) を服用中の患者

10) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性

11) 授乳中の女性

12) @@ (前治療) を受けた患者

13) その他、試験責任(分担)医師が被験者として不適当と判断した患者

[設定根拠] 1) 有効性評価への影響および安全性への配慮のため、2) ~ 4) 有効性評価への影響、5) ~ 12) 安全性への配慮のため

5. 被験者に説明し同意を得る方法

倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。

患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得る。

6. 試験の方法

(1) 試験の種類・デザイン

非対照、非盲検、前向き観察研究。探索的臨床試験。

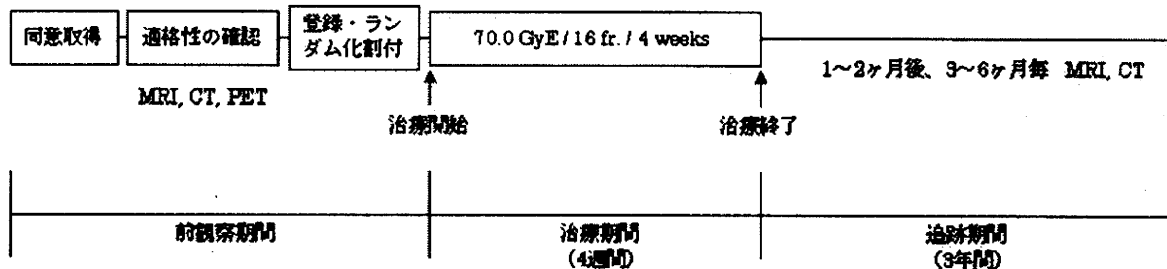
(2) 試験のアウトライン (試験のフローチャート参照)

前観察期間に@@を施行する。

重粒子線照射は、火曜から金曜までの4日間に1日1回、4週間、合計16回行う。

重粒子線治療終了後、1~2ヶ月後に1回目、その後3~6ヶ月ごとに@@を施行する。

初回の照射から3年間追跡する。



(3) 被験者の試験参加予定期間

(全期間における最短および最長期間を記載した後、観察期間、治療期間等に分け、それぞれの最短および最長期間を記載する。)

(4) 重粒子線治療の方法

(線量・照射方法および治療期間等を記載する。設定根拠を記載する。)

(5) 併用薬(療法)に関する規定

(6) 症例登録方法

対象患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適

格性確認票に必要事項を全て記入し、データセンターに FAX 送信する。

7. 評価項目

(1) 主要評価項目 (Primary endpoint)

全生存期間：

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。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。

(2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

局所制御：

(局所制御の定義を記載する。)

(3) 安全性評価項目

有害事象発生割合：

全治療例を分母とし下記の有害事象についてそれぞれ CTCAEv4.0 日本語訳 JCOG 版によるグレード@@の頻度を求める。

@@

@@

8. 観察および検査項目

(1) 患者背景：カルテ番号、ID 番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、原病歴、前治療など

(2) 治療内容

(3) 併用薬の服薬状況の確認

(4) 自他覚症状の確認：問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。

(5) 有害事象と副作用の確認：有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書 (case report form, CRF) に記載する。必要があれば追跡調査する。米国 National Cancer Institute の共通毒性基準 (Common Toxicity Criteria, CTC) 日本語版 (JCOG 版、http://jcogweb.res.ncc.go.jp/SIRYOU/CTCJ_v20revised2001_09.pdf よりダウンロード可能) を用いることも考慮する。

(6) 血圧・脈拍数

(7) 血液検査：検査項目を記載する。適宜設定根拠を記載する。(スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する)

(8) 血液生化学検査：検査項目を記載する。(同上)

(9) 尿検査：検査項目を記載する。(同上)

(10) 画像検査：検査項目を記載する。(同上)