

陽子線がん治療臨床研究プロトコール 頭頸部腫瘍 0 1 （副鼻腔がん）

目次

- 1 概要
- 2 背景および目的
- 3 使用装置
- 4 対象被験者
- 5 被験者の選定および登録
- 6 説明と同意
- 7 陽子線照射方法
- 8 予定症例数
- 9 被験者の臨床評価の方法
- 1 0 記録等の保存
- 1 1 急性障害および安全性を損なう事象の報告および処置
- 1 2 陽子線照射の中断
- 1 3 放射線事故等の非常時の連絡
- 1 4 臨床研究中の報告および監査
- 1 5 臨床研究結果の報告

（様式 1）説明および同意文書

（様式 2）適格性確認および被験者登録書

（様式 3）病歴 / 初診時患者状況および診断情報

1 概要

上顎洞がん等の副鼻腔原発の悪性腫瘍に対し、陽子線照射を行い、その治療効果と安全性を評価する。

2 背景および目的

陽子線は、そのエネルギーに応じて、一定の深さで停止し、その直前に極めてシャープな強い線量分布、すなわち、ブラッグピーク(Bragg peak)を示すという物理学的特徴がある。適当なリッジフィルターを用いると、ブラッグピークの幅を目的とする照射範囲に一致させることができる。このように、陽子線治療は、従来のX線を用いる放射線治療よりも線量分布が優れており、目的とする部位に対する集中性が高く、周囲の正常組織への線量を低減することができる。

本プロトコルが対象とする部位は、脳、眼、耳などの重要な臓器に近接している。そのため、合併症を考慮すると従来のX線による放射線治療単独による根治は難しいとされ、動注化学療法、放射線療法、外科切除の三者併用療法が実施されることが多い。しかし放射線量、使用薬剤などに統一性はなく、また評価もさまざまで、抗がん剤と放射線照射を併用すると副作用が増強することも知られている。

上顎洞がんなどの副鼻腔がんでは、咽頭がんなどの他の頭頸部腫瘍に比べてリンパ節転移・遠隔転移の頻度は少なく、局所制御が生命予後を左右することが多い。

陽子線を利用することにより、周囲の重要な正常組織への照射線量を軽減し、かつ、腫瘍局所に対し十分な線量を照射することができれば、陽子線治療による局所制御率の向上が期待される。

国立がんセンター東病院では、1998年11月より陽子線がん治療を始め、現在は、1回2.5 Gy E、週5回の分割法で、総線量65～75 Gy Eの陽子線照射を行っている。兵庫県立粒子線医療センターや静岡県がんセンターでは、頭頸部腫瘍に対し、65 Gy E / 26回 / 5.5週(2.5 Gy E / 回)の陽子線治療を実施している。国立がんセンター東病院では、1998年11月～2003年2月に陽子線照射を実施した進行した副鼻腔悪性腫瘍35例において、2年生存率72%、急性期障害はみられず、晩期障害として、2例で手術を必要とした白内障を発症したと報告している。しかし、まだ、治療された患者数は少なく、経過観察の期間も限られてる。

若狭湾エネルギー研究センターでは、多目的加速器を利用して陽子線がん治療臨床研究を行っており、この臨床研究プロトコルは、上顎洞がんなどの鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍に対する陽子線がん治療の有効性、安全性を評価することを目的とするものである。

3 使用装置

陽子線照射装置

イオン源、タンデム加速器、シンクロトロン（日立製作所）

- ・陽子線エネルギー : 80 ~ 200 MeV
- ・最大照射野サイズ : 10 cm
- ・最大照射深さ : 23 cm（水換算）
- ・最大SOBP幅 : 10 cm（水換算）
- ・線量分布平坦度 : ±5%以内
- ・照射方向 : 90度（垂直系） 9.5度（水平系）

CT（日立メディコ社）、CT・照射共通ベッド

4 対象被験者

4 1 適格条件

本臨床研究の被験者は次の条件を満たしていなければならない。

（1）CT、MRIなどの画像診断で、評価可能な病巣が明らかに認められ、病理学的に証明された鼻腔・副鼻腔原発の悪性腫瘍。

（a）鼻腔・鼻前庭、上顎洞、蝶形骨洞、篩骨洞、前頭洞原発の悪性腫瘍。

（b）ただし悪性リンパ腫、髄外性形質細胞腫などの造血器腫瘍は除く。

（2）遠隔転移が無いこと。

（3）年齢 20歳以上 80歳未満

（4）Performance Status (ECOG) 0、1、2

（5）他に重篤な疾患を合併していないこと。

（6）照射時の体位が保持できること。

（7）化学療法が行われた症例においては、陽子線照射開始1ヶ月以上前までに、抗がん剤の投与が終了し、その影響が認められないこと。

（8）病名・病状を告知されており、陽子線がん治療臨床研究に参加することに同意していること。

4 2 不適格条件

以下の条件に該当する患者は本臨床研究の被験者から除外される。

（1）予後が6ヶ月に満たないと考えられる患者。

（2）治療部位に以前の放射線照射の既往がある患者。

（3）他部位に活動性の悪性腫瘍を有する患者。

（4）照射部位に活動性で難治性の感染を有する患者。

（5）上記以外に、研究担当医師が対象として不適当と判断した患者。

5 被験者の選定および登録

本陽子線がん治療臨床研究において対象となる被験者は、主として、陽子線治療ネットワークに参加している医療機関を通じて募集するが、それ以外の医療機関からの紹介も受け付ける。

本陽子線がん治療臨床研究の対象として適応があると考えられる患者や、参加を希望する患者に対しては、各医療機関における主治医が、このプロトコル及び添付されている患者説明用資料等に基づいて説明を行い、患者の同意が得られた場合は、患者の紹介状を若狭湾エネルギー研究センターに送付する。この紹介状の若狭湾エネルギー研究センターへの到着をもって、陽子線がん治療臨床研究への参加申し込みとする。ただし、紹介状の内容より、プロトコルから明らかに逸脱していると判断される患者は、その時点で、速やかに陽子線がん治療研究の対象とできないことを主治医に連絡する。それ以外の患者については、頭頸部MRI、頭頸部CT、F-18 FDG PET検査といった適応の判定に必要な画像検査結果等の患者データを参照して、適応判定委員会で討議し、最終的に、本陽子線がん治療臨床研究の対象となる患者を選定する。

適応判定委員会で選定された患者に対し、若狭湾エネルギー研究センターで担当医師が、あらためて、患者説明用資料を用いて臨床研究の内容について十分な説明を行う。その後、患者が、自己の意志により本臨床研究の参加に文書で同意すると、その患者は、被験者として登録される。

- (1) 説明および同意書(様式1)
- (2) 臨床研究被験者登録書(適格性確認を含む)(様式2)
- (3) 病歴/初診時患者状況および診断情報等(様式3)

6 説明と同意

担当医師は、適応委員会において選定された患者に対して、「説明及び同意書」(様式1)を用いて以下の項目について説明しなければならない。

- (1) 臨床研究の目的および方法
- (2) 予期される効果及び危険性
- (3) 鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍に対する他の治療法の内容
- (4) 被験者が臨床研究に参加しない場合でも不利益を受けないこと
- (5) 被験者が臨床研究に参加した場合でも随時これを撤回できること
- (6) その他の人権保護に必要な事項。

前項の説明の後に患者から同意書(様式1)に署名を得る。患者の家族またはそれに該当する立場の方、および説明に立ち会った看護師その他の医療従事者等からも署名を得ることが望ましい。

7 陽子線照射法

患者毎に固定具を作成し、患者を固定する。

病巣を含む頭頸部のC T画像を3mm以下の間隔で得る。

原則としてC T、M R Iなどの画像上で認められる原発腫瘍病巣の範囲、および、それに隣接し微視的な腫瘍浸潤の可能性が考えられる領域に、3～5mm程度のマージンを追加した範囲を標準的な照射目的領域とする。ただし、周囲の重要臓器との位置関係を考慮して、適切な照射領域を設定する。原則として、少なくとも2方向以上より照射を行う。

上顎洞がん等に対して、減量手術が先行して実施された症例では、残存している病巣ばかりではなく、手術前の画像所見や手術所見を参考にして、照射範囲を設定する。ただし、遺残病巣がC T、M R Iなどの画像検査で明瞭に認められない症例は、陽子線照射の効果が評価できないので、対象としない。

陽子線照射は、原則として、

1日1回、週4回(火、水、木、金曜日)

1回 2.5 GyE、照射回数 26～30回、総線量 65.0～75.0 GyE

ただし、単位のGyEは物理的照射線量(Gy)と陽子線の生物学的効果比(RBE)1.1の積である。

8 予定症例数

30例を目標とする。ただし、鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍の発生症例数は、限られており、1施設で実施するのは困難である。そのため、多施設の共通プロトコールに参加することが可能な状態になれば、共通プロトコールに移行するものとする。

9 被験者の臨床評価の方法

9 - 1 治療効果の評価

(1) 頭頸部M R I (造影検査を含む)

(2) 頭頸部C T (造影検査を含む)

(3) F - 18 F D G P E T

9 - 2 有害反応の評価

(1) 照射野およびその周囲の部位の理学的所見

(2) 自他覚症状

(3) 唾液分泌能

(4) 視力

(5) 涙分泌能

照射前、照射中、照射後の必要な検査は、原則として患者を紹介した医療機関で実施

する。若狭湾エネルギー研究センターの担当医は必要な検査項目等を連絡し、確実に実施されていることを確認し、検査結果等を収集、管理する。また、照射期間中の理学的所見等を評価する。

陽子線照射により生じた、照射開始より90日以内の急性障害反応は、National Cancer InstituteのCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0に、それ以降の晩期障害についてはRTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schemeを用いて評価、記載を行う。少なくとも陽子線照射後5年間は経過観察を行うが、それ以降も可能な限り追跡を続けることとする。

10 記録等の保存

本臨床研究で作成した文書、診療録、検査データ、適応判定委員会の記録、被験者の同意に関する記録、陽子線照射記録などは、若狭湾エネルギー研究センターにおいて少なくとも10年間保存する。上記の文書は、患者のプライバシーの保護のため厳重に管理する。

11 急性障害および安全性を損なう事象の報告義務

担当医師はNational Cancer InstituteのCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0でGrade 3以上の急性障害または安全性を損なう事象を生じた被験者を認めた場合は理事長、および倫理委員会委員長に直ちに報告する。担当医師は、臨床研究の中断などの必要な処置を講ずる。重大な急性障害または重大な安全性を損なう事象が生じた場合は、倫理委員会は審議を行い、プロトコルの改訂または中止を担当医師に指示する。

12 陽子線照射の中断および中止

担当医師は、被験者の申し出があった場合、または医学上、その他の理由から陽子線照射の継続は望ましくないと判断した場合は、直ちに陽子線照射を中断し、理事長、および倫理委員会委員長に報告する。

13 放射線事故時等の非常時の連絡

放射線事故等の非常時の連絡は、放射線研究棟（管理区域設定）に伴う通報連絡手順に従い、遅滞なく報告を行う。

放射線事故を発見したものは、その場における緊急の対応を終えた後、若狭湾エネルギー研究センター放射線取り扱い主任者または放射線施設責任者に報告する。放射線取り扱い主任者または放射線施設責任者は若狭湾エネルギー研究センター放射線管理規定に定められた方法に従い連絡および報告する。

14 臨床研究中の報告および監査

担当医師は、少なくとも1年に1回以上、臨床研究の状況について倫理委員会に報告する。倫理委員会は、臨床研究の実施状況について、随時、監査することができる。

15 臨床研究結果の報告

担当医師は臨床研究終了後に研究結果を倫理委員会に報告する。研究成果を外部に発表する場合には、患者の氏名、住所等のプライバシーにかかわる事項は記載してはならず、かつ、患者のプライバシーが十分に保護されている内容であることを確認する。

陽子線がん治療臨床研究 頭頸部腫瘍01（副鼻腔がん） 説明および同意文書

1. 臨床研究とは

医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づいています。新しい、優れた治療法が開発されることにより、多くの患者さんがその恩恵を受けることができます。放射線の一種である陽子線は、その物理的な特徴により、従来の放射線治療に用いられているX線よりも、目的とする悪性腫瘍の病巣に集中して照射することが可能で、周囲の正常組織への照射線量を軽減することができるため、従来の放射線療法よりも、治療効果を高め、副作用を減らすことができると期待されます。しかし、陽子線を上顎洞がんなどの副鼻腔悪性腫瘍に照射する新しい治療法の有効性や安全性などを確かめるためには、患者さんを対象として、この新しい治療法が副鼻腔原発の悪性腫瘍の治療に役立つかどうかを調べる臨床試験が必要となります。

2. 人権保護に関する事項

（1）臨床研究への参加は自由で、随時、臨床研究への参加を拒否または撤回できます。拒否・撤回により患者さんが不利益な扱いを受けたり、臨床研究に参加しない場合に受けられる利益を失うことはありません

この臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由です。たとえ辞退されても、なんら不利益を受けるようなことはありません。また、この臨床研究に参加することに同意していただいた後でも、あなたがやめたいと思ったときはいつでも中止することができます。その際は、私（担当医師）に申し出てください。その場合には、あなたに最適と思われる方法で治療が受けられるように措置をいたします。

（2）臨床研究への参加を中止する場合の条件または理由

あなたに対して行った検査等で、臨床研究を実施することが、あなたの病気の治療や安全性の面で危惧すべきことが判明した場合は、どの時点でも、私（担当医師）の判断で臨床研究を中止させていただくことがあります。その場合は、その理由を説明した上で、別の治療を行うこととなります。

（3）臨床研究への参加の継続について患者さんの意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに患者さんに伝えられます

臨床研究途中における「研究内容」の大幅な変更や、新たに入手した安全性に関する情報については、そのつどお知らせします。その場合には、改めて参加継続の意思をおたずねします。

(4) 研究結果が公表される場合でも、患者さんのプライバシーは保護されます

この臨床研究への参加に同意していただいた場合、この同意より以前に検査された結果などを使わせていただく場合があります。また今までにかかった大きな病気の内容なども確認させていただきます。さらに、治療後に実施される診察や検査の結果も使わせていただきます。そして、それらを含めたあなたの病気を治療した経過は、研究成果として医学雑誌に発表されたり、厚生労働省などの要請によりデータが開示されたりすることがあります。しかし、いずれの場合にも、あなたの住所、氏名、電話番号等の治療に関する医学的情報以外の個人情報外部に開示されることは決してありません。

3. 臨床研究の概要

(1) 臨床研究の目的

あなたは、_____にかかっています。この病気を治療せずにいると眼、耳、咽喉、脳、神経などの機能を障害し、頭頸部の外にもひろがったりして、いろいろな症状が起き、やがては生命を脅かすこととなります。

陽子線治療は新しい放射線療法の一つで、水素原子核である陽子を最高で光速の約6割というスピードに加速して体内の病変に照射します。この方法は既に1950年代から世界各地で研究的に行われ、これまでに3万5千人を超える方々が世界各地で陽子線照射を受けています。

副鼻腔悪性腫瘍を含む頭頸部腫瘍に対する陽子線治療は、既に、筑波大学、国立がんセンター東病院、兵庫県立粒子線医療センター、静岡県がんセンターで実施されています。陽子線治療は、従来のX線による放射線治療よりも、副作用が少なく、治療成績は向上すると期待されています。国立がんセンター東病院では、1998年11月～2003年2月に陽子線照射を実施した進行した副鼻腔悪性腫瘍35例において、2年生存率72%、急性期障害はみられず、晩期障害として、2例で手術を必要とした白内障を発症したと報告しています。しかし、まだ、治療された患者数は少なく、経過観察の期間も限られています。

この臨床研究では、若狭湾エネルギー研究センターに設置された陽子線治療装置を用いて、副鼻腔悪性腫瘍に対する陽子線照射の有効性と安全性を臨床的に評価することを目的としています。

(2) 臨床研究の方法

あなたの鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍病巣に対して陽子線を照射します。照射は次のような方法で行われます。

1. 照射期間中に頭頸部を一定の位置に固定するために、患者さんごとに固定具を作

成します。

2. 固定された状態で、コンピューター断層撮影（CT）をおこない、照射するべき病変とその周辺のCT画像を撮影します。

3. その後、医師が病変部を特定し、医学物理の専門家や診療放射線技師と共に一番良い照射方法をコンピュータープログラムを用いて決めます。決められた方法に従って医師と技師が陽子線照射をします。

4. あなたの場合は、1日1回、火曜日から金曜日までの週4回の割合で、
_____回照射します。毎回、CTやX線画像を用いて病変部を確認しながら、陽子線照射の位置決めを行います。

1回の照射時間は数分程度ですが、照射位置を正確に決めるための時間を含めると、30分程度かかります。

照射中の患者さんに苦痛はありません。

5. 陽子線照射の前、または後に、定期的に医師が診察いたします。

6. 陽子線治療の終了後は、これまで受診されていた病院で、継続して、必要な検査を含む経過観察を受けていただきます。

（3）加速器等の装置のトラブル等により治療が継続できない場合

加速器等の装置のトラブルにより治療が2週間以上中断する場合には、それまでの陽子線照射量を考慮して、X線照射への移行など適切な処置を行います。

（4）予期される臨床上の利益および危険性または不便

これまでに報告されている結果では、陽子線治療は、従来のX線による放射線治療よりも副作用が少なくなると期待されています。

十分に注意して治療を行いますが、新しい治療法であり、身体の一部に放射線が照射されますので、まったく危険が無いとは言い切れません。

あなたの病気には、以下の臓器が照射体積に含まれます。

皮膚、粘膜、眼、唾液腺、舌、脳、骨、歯、脊髄

従って、これらの臓器の障害が起こってくる可能性があります。具体的には以下の急性の副作用が予想されます。

急性障害

皮膚	変色、紅斑、脱毛など
粘膜	びらん、疼痛、出血、食事摂取困難など
眼	結膜炎、流涙、角膜炎など

唾液腺 口腔内乾燥、味覚異常、嚥下困難など

また、陽子線治療後数ヶ月以降に出現する副作用として以下のものが予想されます。

晩期障害

皮膚	色素沈着、皮膚萎縮、脱毛、毛細血管拡張など
粘膜	粘膜萎縮、毛細血管拡張、潰瘍など
眼	白内障、角膜炎、緑内障、視力障害など
唾液腺	口腔内乾燥、線維化など
脳	頭痛、脱力、痙攣、脳壊死など
骨	骨が折れやすくなる、骨痛など

これらの副作用は従来の放射線療法により報告されているものであり、すべての患者さんに必ず現れるわけではありません。陽子線の照射方法の決定には、可能な限り周囲の正常組織への照射線量を軽減するように配慮し、放射線による障害が発生しないように努力します。可能なものには予防策を行うとともに、出現した際にはできるだけ十分な処置が実施されるようにします。

(5) 他の治療法の有無およびその治療方法に関して予期される重要な利益および危険性

副鼻腔悪性腫瘍は、通常、放射線治療、外科的切除、動注化学療法の三者併用療法が行われます。5年局所制御率は、65～80%程度と報告されていますが、治療方法は医療機関によっても異なり、その評価は、まだ定まっていません。急性有害反応は放射線皮膚炎と粘膜炎で、化学療法を併用すると、より重篤となる危険性があります。晩期有害反応としては白内障、緑内障、放射線網膜症、角膜炎、視神経障害、脳壊死、dry eye などがあり、視神経に60 Gy以上照射された場合の障害発生率は47%となると報告されています。

4. 費用に関して

陽子線照射に関する費用は、患者さんの負担になりません。若狭湾エネルギー研究センター以外の医療機関における初診料、入院費、再診料や、検査（血液検査、生化学的検査、MRI、CT撮影等）の個人負担すべき費用は、患者さんの負担となります。また、若狭湾エネルギー研究センターへの交通費も患者さんの負担となります。

5. 連絡先

(1) 担当医師の氏名、連絡先等

この説明を受けた後でも、何かわからないことやもっと知りたいこと、心配なことなどがありましたら、私（担当医師）にいつでもおたずねください。また、臨床研究が終了した後でも、この臨床研究に関すると思われる健康被害が生じた場合は、ただちに連絡、相談して下さい。

【連絡先】財団法人若狭湾エネルギー研究センター粒子線医療研究室室長 山本 和高
電 話：0770-24-2300（代表）0770-24-5620（直通）
FAX：0770-24-2303 0770-24-5605
E - m a i l：iry@werc.or.jp

以上、この臨床研究の内容について充分なご理解いただいたうえで、ご協力いただけるかどうか、ゆっくりお考えのうえお決め下さい。ご協力いただける場合は、次の頁の同意書に氏名、同意年月日を記入し、私（担当医師）に提出下さいますようお願いいたします。

患者さん控

同意書

私は、陽子線がん治療臨床研究に参加するにあたり、担当医師より前頁までの内容について十分説明を受け、理解しました。私の自由な意思により本臨床研究に参加することを同意し、個人の秘密が守られることを前提に記録類の内容が確認され、発表される場合があることを承諾いたします。

また、本同意書に署名後、説明同意文書を受領しました。

〔患者さん本人の署名欄〕

氏名(署名) _____

同意日 平成 年 月 日

〔家族の方等の署名欄〕

氏名(署名) _____ 患者さんからみた続柄: _____

署名日 平成 年 月 日

私は、臨床研究に患者さんが参加するにあたり、説明同意文書の記載内容について充分説明をいたしました。

担当医師氏名(署名) _____ (説明日 平成 年 月 日)

補足説明者氏名(署名) _____ 職名: _____
(説明日 平成 年 月 日)

医師控

同意書

私は、陽子線がん治療臨床研究に参加するにあたり、担当医師より前頁までの内容について十分説明を受け、理解しました。私の自由な意思により本臨床研究に参加することを同意し、個人の秘密が守られることを前提に記録類の内容が確認され、発表される場合があることを承諾いたします。

また、本同意書に署名後、説明同意文書を受領しました。

〔患者さん本人の署名欄〕

氏名(署名) _____

同意日 平成 年 月 日

〔家族の方等の署名欄〕

氏名(署名) _____ 患者さんからみた続柄: _____

署名日 平成 年 月 日

私は、臨床研究に患者さんが参加するにあたり、説明同意文書の記載内容について充分説明をいたしました。

担当医師氏名(署名) _____ (説明日 平成 年 月 日)

補足説明者氏名(署名) _____ 職名: _____
(説明日 平成 年 月 日)

様式 2 陽子線がん治療臨床研究 頭頸部腫瘍 0 1 (副鼻腔がん)
適格性確認および被験者登録書

患者氏名 _____ 男 女
生年月日 _____ 年 月 日 (_____ 歳)
診断名 _____

患者条件

病理学的に証明された鼻腔・副鼻腔原発の悪性腫瘍。ただし、悪性リンパ腫、髄外性形質細胞腫などの造血器腫瘍は除く。

C T、M R I などの画像診断で、測定・評価可能な病巣が認められる。

遠隔転移が無い。

年齢が 2 0 歳以上 8 0 歳以下である。

Performance Status 0 2 である。

他の重症な疾患を合併していない。

化学療法の既往が無い。または、化学療法が行われた症例においては、陽子線照射開始 1 ヶ月以上前までに、抗がん剤の投与が終了し、その影響が認められない。

病名・病状を告知され、陽子線がん治療臨床研究に参加することに同意している。

約 3 0 分間、照射時の体位を維持できる。

治療部位に以前の放射線照射の既往がない。

他部位に活動性の悪性腫瘍がない。

照射部位に活動性で難治性の感染がない。

特記事項

登録日 _____ 年 月 日

臨床研究登録番号 _____

記載年月日 _____ 年 月 日

担当医師署名 _____

様式 3 病歴 / 初診時患者状況および診断情報

登録番号:	患者氏名:	性別: 男 女
生年月日: 年 月 日	初診時年齢: 歳	初診日: 年 月 日
主治医名:	紹介病院:	
診療科名:	住所:	
診断名:	電話番号:() -	
病理組織学的診断:	臨床病期 ()T()N()M()	
主訴:		
現病歴:		
既往歴:		
家族歴:		
放射線治療歴 (有、無) 時期: 年 月 日 ~ 年 月 日 部位・方法:	化学療法治療歴 (有、無) 時期: 年 月 日 ~ 年 月 日 内容:	
現症:	身長 cm,	体重 Kg
局所所見および画像所見:		
検査所見:		

(記載者)