

試験実施計画書

陽子線による乳がん治療：第 I/II 相試験

A phase I/II clinical trial of radical
radiotherapy using proton for early
breast cancer

研究責任者：

玉村 裕保

第 1 版改訂履歴

作成年月日 2014 年 2 月 10 日

更新：2014 年 8 月 26 日

更新：2014 年 9 月 7 日

最終更新：2014 年 10 月 6 日

倫理委員会承認：2014 年 10 月 21 日

更新：2016 年 2 月 29 日

倫理委員会変更承認：2016 年 3 月 29 日

版数： 第 2 版

最終更新：2019 年 10 月 17 日

0 試験の概要

0-1 目的

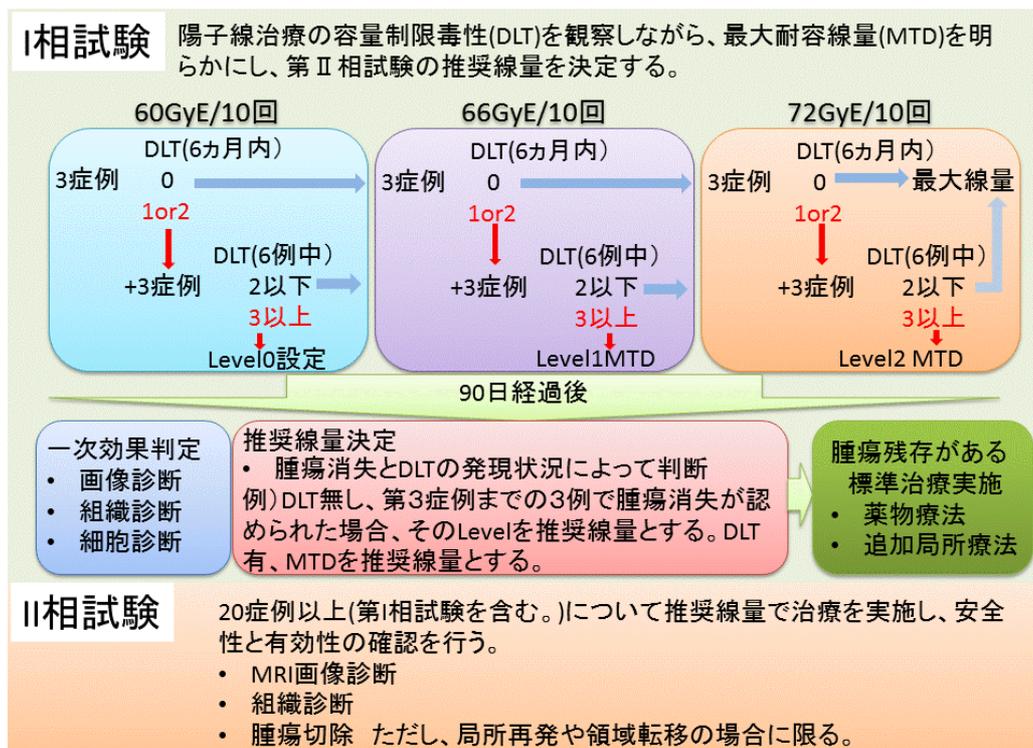
I期乳癌（低リスク）の原発腫瘍に対して10分割/2週間照射法による陽子線の局所照射を行い、安全性かつ有効な推奨線量を明らかにする。

0-2 対象

2-1の適格条件に準ずる。

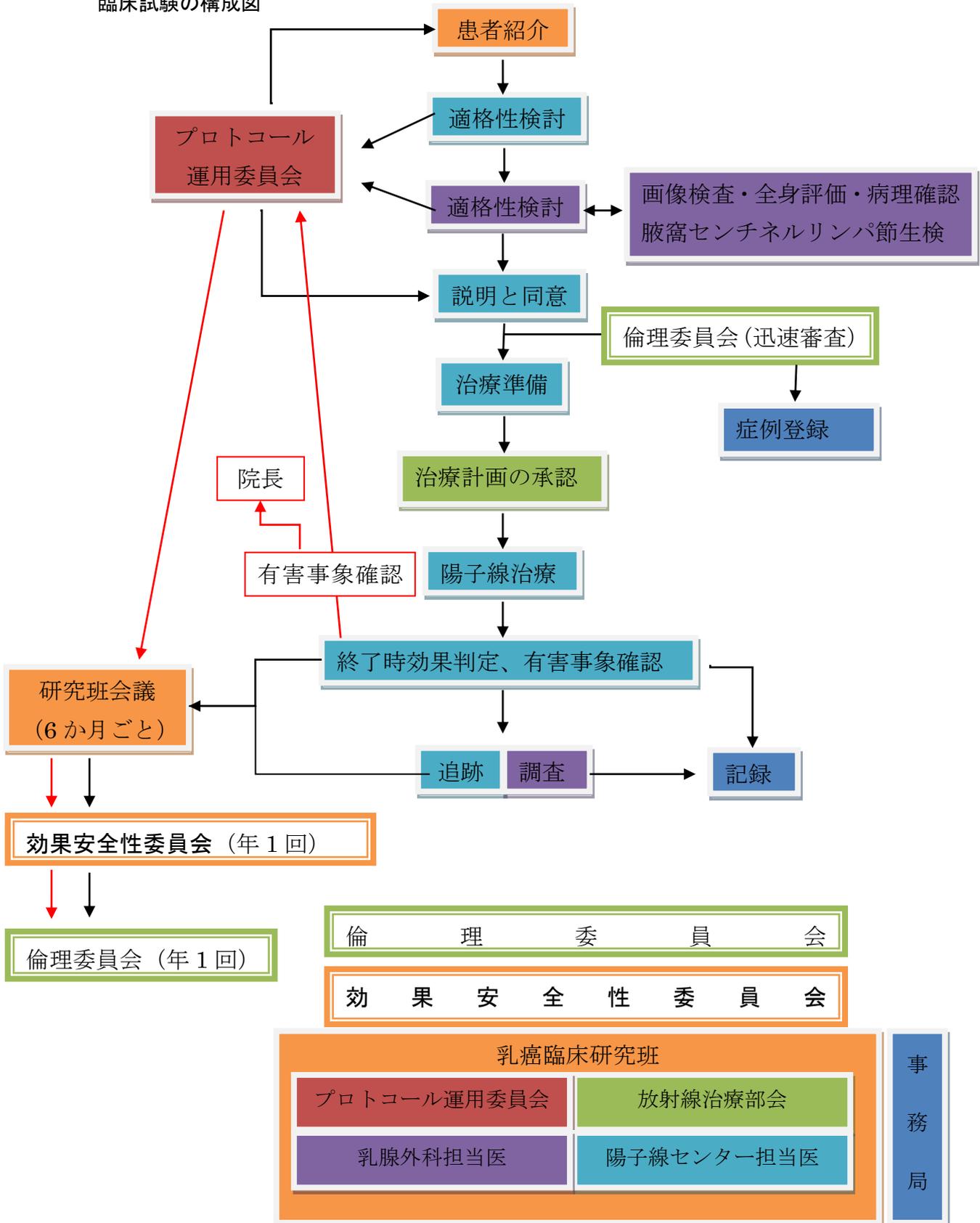
- ① 病理学的に証明された浸潤性乳管癌（通常型）である。
- ② MRIで腫瘍の進展範囲が2cm以内の単発で、UICCの臨床病期がI期（T1N0M0）である。
- ③ 広範なリンパ管浸潤（LVSI）、広範な乳管内進展（EIC）がなく、エストロゲン受容体（ER）陽性である。
- ④ PSは0~2である。
- ⑤ 50歳以上の女性である。
- ⑥ 6ヶ月以上の生存が見込まれる。
- ⑦ 手術が困難ないし、手術を本人が拒否している。
- ⑧ 本人が試験参加を希望しており、文書による同意が得られている。

0-3 治療



0-4 臨床試験の構成 (スタディーデザイン)

臨床試験の構成図



0-5 安全性/有効性の評価指標

0-5-1 主要評価指標

- ① 正常組織の早期反応
- ② 照射後90日の局所制御（推奨線量における腫瘍制御率）

0-5-2 副次的評価指標

- ① 局所一次効果（腫瘍消失(CR)率）
- ② 正常組織の遅発性反応
- ③ 整容性
- ④ 無再発生存期間
- ⑤ 全生存期間

0-6 予定登録数

- ① 登録期間はプロトコール承認後（2019年10月21日より2024年10月20日まで）の5年間、追跡調査期間は登録終了後5年間とする。
- ② 登録症例数は、第Ⅰ相部分：各レベルで3例以上、第Ⅱ相部分：20例を目標とする。

0-7 問い合わせ先

研究事務局

福井県立病院 陽子線がん治療センター

〒910-8526 福井県福井市四ツ井 2-8-1

Tel 0776-57-2980 Fax 0776-57-2988

目次

0 試験の概要	2
0-1 目的	2
0-2 対象	2
0-3 治療	2
0-4 臨床試験の構成（スタディーデザイン）	3
0-5 安全性/有効性の評価指標	4
0-5-1 主要評価指標	4
0-5-2 副次的評価指標	4
0-6 予定登録数	4
0-7 問い合わせ先	4
1 目的	9
1 背景と試験計画の根拠	10
1-1 背景	10
1-1-1 早期乳癌について	10
1-1-2 加速部分照射について	10
1-2 治療計画設定の根拠	11
1-2-1 陽子線による乳房根治照射の合理的意義について	11
1-2-2 早期乳癌に対する非切除治療について	12
1-2-3 本試験の意義	12
1-3 試験デザイン	13
1-3-1 試験の目的	13
1-3-2 試験の評価指標（エンドポイント）	13
1-3-3 臨床的仮説と登録数設定	13
2 患者選択基準	14
2-1 適格条件	14
2-2 不適格条件	14
3 登録と追跡	15
3-1 登録の手順	15
3-2 記録文書	15
3-3 追跡調査および調査期間	16
4 治療計画と治療変更基準	17

4-1	陽子線治療	17
4-1-1	使用機器	17
4-1-2	標的体積	17
4-1-3	治療計画	18
4-1-4	陽子線と照射野の整形	18
4-1-5	照射位置決め法	18
4-1-6	線量指示、線量分割、照射法	19
4-1-7	治療内容	19
4-1-8	線量制約	21
4-2	プロトコール治療中止・完了規準	21
4-2-1	プロトコール治療完了の定義	21
4-2-2	プロトコール治療中止の規準	21
4-3	治療中・治療後の他の治療の併用について	22
4-3-1	局所への追加治療	22
4-3-2	全身療法	22
5	予期される有害事象と対策	23
5-1	予期される有害事象	23
5-2	予期される有害事象に対する対処法	23
5-3	予期できない有害事象に対する対処方法	23
6	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	24
6-1	登録前評価項目	24
6-2	治療期間中および観察期間、追跡中の評価項目	24
6-2-1	臨床所見の評価期間・評価項目	24
6-2-2	整容性評価項目	25
6-2-3	腫瘍縮小判定のための評価項目	25
6-3	病理	25
6-3-1	初回の病理標本	25
6-3-2	治療後の病理標本	25
6-3-3	剖検	26
7	定期的な臨床試験の評価と報告	27
7-1	定期報告の目的、時期	27
7-2	臨床試験の評価項目	27

8	登録の終了・中止・プロトコール改定	28
8-1	症例登録の終了	28
8-2	試験の中止	28
8-2-1	第Ⅰ相	28
8-2-2	第Ⅱ相	28
8-3	プロトコールおよび同意文書等関連文書の改訂	28
9	有害事象の報告	29
9-1	報告義務のある有害事象	29
9-2	急送報告義務のある有害事象	29
9-3	通常報告義務のある有害事象	29
9-4	担当医の報告義務と手順	29
9-4-1	急送報告	29
9-4-2	通常報告	30
9-5	研究事務局の報告義務	30
9-5-1	乳癌臨床研究班班員への連絡	30
9-5-2	効果安全性委員会への報告	30
10	統計的事項	31
10-1	評価指標の定義と解析方法	31
10-1-1	主要評価項目	31
10-1-2	副次的評価項目	32
10-2	解析時の症例の取り扱い	32
11	倫理的事項	34
11-1	患者の保護	34
11-2	インフォームド・コンセント	34
11-2-1	患者への説明	34
11-2-2	同意の取得	34
11-3	倫理審査および承認	35
11-4	被験者の個人情報等の保護に関する措置	35
11-4-1	記録の保存	35
11-4-2	試料等の保存	35
11-4-3	研究結果の公表に際して	35
11-5	被験者に生じた健康被害の補償・賠償および保険への加入	35

1 1-5-1 健康被害に対する補償	35
1 1-5-2 保険への加入	35
1 1-6 研究に関わる試験源およびおこりうる利益の衝突	35
1 2 モニタリングと監査	36
1 3 試験の登録・研究結果の発表	36
1 3-1 研究計画の登録	36
1 3-2 研究結果の発表	36
1 4 研究組織	36
1 4-1 研究代表者	36
1 4-2 研究事務局	36
1 4-3 乳癌臨床研究班プロトコール運用委員会	37
1 4-4 乳癌臨床研究班	37
1 4-5 放射線治療部会	37
1 4-6 効果安全性委員会	38
1 4-7 統計解析	38
1 4-8 登録センターおよびデータセンター	38
1 5 参考文献	39

1 目的

phase I/II 無対照試験

I 期乳癌（低リスク）の原発腫瘍に対して 10 分割/2 週間照射法による陽子線の局所照射を行い、安全性かつ有効な推奨線量を明らかにする。

1 背景と試験計画の根拠

1-1 背景

1-1-1 早期乳癌について

日本人女性の乳がん罹患率は1975年以降増加傾向が続き、乳がんは現在、日本人女性が最も多く罹患するがんである。¹⁾臨床病期0-Ⅱ期の乳癌に対する標準治療は原発腫瘍の摘出とセンチネルリンパ節を生検し、その結果に応じて腋窩郭清を加える乳房温存手術の後に患側乳房全体を照射する全乳房照射を組み合わせた局所治療に全身薬物療法を必要に応じて組み合わせる方法で、2011年乳癌統計では約60%の患者が同治療法で加療されていた。²⁾乳房温存術後の全乳房照射の有用性はこれまで複数のランダム化比較試験³⁻⁹⁾で温存乳房内再発率の有意な減少がみられ、それらを解析したEBCTCGによるメタアナリシスでは放射線治療を加えることで局所再発は約70%減少するとしている。¹⁰⁾

1-1-2 加速部分照射について

温存術後の全乳房照射が標準治療として用いられる一方で、乳房温存療法後の温存乳房内再発の約7割が腫瘍床の周囲から生じ、それ以外の部位からの再発は対側乳癌の発生と時期および頻度が類似することが明らかになり、全乳房ではなく腫瘍床のみを照射する放射線療法である加速乳房部分照射（APBI: Accelerated Partial Breast Irradiation）が欧米では行われるようになった。初期の報告では、対象に大きな腫瘍や切除断端陽性例、非浸潤性乳管癌などが含まれていたため、一般的な全乳房照射の成績と比較し明らかに不良^{11,12)}であったが、適格条件を厳しくした研究^{13,14)}では全乳房照射と比較しても概ね良好な温存乳房内制御と整容性が得られている。これらの結果を踏まえて2009年には米国放射線腫瘍学会（ASTRO）が症例選択の合意声明を示した（表1）¹⁵⁾。日本でのAPBIの適応拡大についてはNSABP/RTOGによる大規模臨床試験の長期結果が待たれるところではあるが、臨床試験として良好な結果の報告もある¹⁶⁾。APBIの施行法には、X線外部照射・組織内照射・切除腔の腔内照射・電子線術中照射、陽子線照射などがある。陽子線照射に関する報告としては、マサチューセッツ総合病院では32Gy（RBE: relative biological effect）を1日2回、4日間で照射し、皮膚反応は軽度であったと報告している¹⁷⁾。Loma Linda大学では40Gy/10回/2週間の陽子線治療を用い無病生存率は92%であったと報告している¹⁸⁾。

表 1. APBI の適応に関する ASTRO consensus statement 2009。早期乳癌に対する炭素イオン線による根治照射の第 I / II 相臨床試験計画書より抜粋。24)

適応に関する因子	推奨群	推奨境界群	非推奨群
年齢	60歳以上	50-59歳	50歳未満
BRCA 1, 2変異	なし	—	あり
腫瘍径	2 cmかそれ以下	2 cm以上3 cm以下	3 cm以上
T病期	T1	T0、T2	T3、T4
断端	2 mm以上陰性	2 mm以内の近接	陽性
LVSI	なし	限局性	あり
エストロゲン受容体	陽性	陰性	—
多中心性	単中心性のみ	—	あり
多発性	2cm以内	2. 1-3 cm以内	3 cm以上
病理組織型	IDCなど良好型	浸潤性小葉癌	
Pure DCIS	容認せず	3 cmかそれ以下	3 cm以上
EIC	容認せず	3 cmかそれ以下	3 cm以上
N病期	pN0	—	pN1, 2, 3
リンパ節手術	SLN Bx, ALND	—	行っていない
前治療	容認せず	—	あり

1-2 治療計画設定の根拠

1-2-1 陽子線による乳房根治照射の合理的意義について

陽子線は、通常の放射線治療に使われている高エネルギーX線やγ線とは異なる物理学的特徴を有している。すなわち、X線やγ線は人体を透過し、皮膚面を透過した直後より線量が減衰してしまうのに対して、陽子線は停止直前に線量が最大となるブラッグピーク (Bragg' s peak) を形成すると同時に、標的より深部への線量寄与はない。そのため、高エネルギーX線による定位照射 (SBRT) や強度変調放射線治療 (IMRT) と比較しても、正常組織の照射体積を減らしながら、同等の線量均一性を保つことが可能である。陽子線の抗腫瘍効果としては、乳癌と同じ胸部腫瘍である肺がんについては3cm以下の腫瘍は局所制御率87%¹⁹⁾との報告もある。また、同報告ではCTCAEの3度の肺炎は80症例中1例であった。当院においても肺がんに対する陽子線治療は2011年3月より開始し、75病

変治療を行った内、局所再発を認めたものは2例のみである。また、3度の肺炎を2例で認めたが、いずれも肺炎のリスク因子とされる中枢型肺癌治療患者であった。他癌種に対する抗腫瘍効果と安全性や乳癌に対する陽子線を用いたAPBIの効果、安全性を勘案すると、手術拒否あるいは手術困難な乳癌原発巣に対し、根治的陽子線照射の検討を行うことは意義があると考えられる。

1-2-2 早期乳癌に対する非切除治療について

乳房は外から見える臓器であり、美容的側面を気にして手術を拒否する患者がいる。また、合併症などで全身麻酔下での外科的手術が容易ではない患者もいる。手術困難、あるいは手術を拒否する患者が少なからずいる現状において、非切除治療の開発が熱望されている。非切除治療の方法として凍結療法、集束超音波治療、ラジオ波熱凝固療法などの臨床応用が広がってきているがこれらの治療法の臨床データはいまだ少数かつ短期的観察に基づく方法しか存在せず、適応や至適な手技、効果判定方法などの検証も十分でなく、臨床試験として実施すべきレベルである。放射線を用いた非切除治療の報告としては、日本からの報告で、放射線増感剤を併用したX線外部照射 44Gy/16回+電子線 9Gy/3回で治療を行った39例について、平均観察期間30ヶ月時点での局所再発は1例と発表している²⁰⁾。こちらにも観察期間が十分とはいえず、一般診療として用いるにはまだ時間がかかる。

1-2-3 本試験の意義

陽子線が1954年に初めて臨床利用されてから60年近く経過する中で、乳癌に対し陽子線が用いられなかった最大の理由は乳房温存手術が肺癌や肝臓癌などの手術と比較して侵襲が少ない上、術後に全乳房照射を行うことが必須条件とされていたためである。しかし、前述のとおり、全乳房照射を省略できる可能性が高い症例も多く、また、手術困難あるいは拒否患者の存在により、非手術治療の開発が望まれている。それらを勘案し、2013年5月より陽子線と同じ粒子線である炭素線を用いた「早期乳癌に対する炭素イオン線による根治照射の第I/II相臨床試験」を開始している²³⁾。炭素も陽子と同様にブラッグピークを形成すると同時に標的より深部への線量寄与が極めて低いため、線量集中度が優れる。同臨床試験と対象は同じであり、放射線のもつ物理的特性も似ているが、炭素線と陽子線とは物理線量に対する生物学的効果比が異なるため、陽子

線による試験を実施し独自に安全かつ有効な推奨線量を明らかにする必要がある。

1-3 試験デザイン

1-3-1 試験の目的

I期乳癌（低リスク）の原発腫瘍に対して10分割/2週間照射法による陽子線の局所照射を行い、安全性かつ有効な推奨線量を明らかにする。

【第I相臨床試験】

陽子線治療の最大耐容線量を明らかにし、第II相試験の推奨線量を決定する。

【第II相臨床試験】

第I相試験で確認された推奨線量を用いた治療の有効性と安全性を確認する。

1-3-2 試験の評価指標（エンドポイント）

1-3-2-1 主要評価指標（プライマリーエンドポイント）

- ① 正常組織の早期反応
- ② 照射後90日の局所制御率

1-3-2-2 副次的評価指標（セカンダリーエンドポイント）

- ① 局所一次効果（腫瘍消失（cCR）率）
- ② 正常組織の遅発性反応
- ③ 整容性
- ④ 無再発生存期間
- ⑤ 全生存期間

1-3-3 臨床的仮説と登録数設定

本試験の主たる研究仮説は「標準治療である手術が不能ないし本人が拒否している早期乳癌患者に対し、陽子線を用いた局所治療を行うことは安全かつ有効である。」であり、手術に対しての優位性を検証する試験ではない。従って、本phase I/II試験では、安全かつ有効な推奨線量を明らかにする目的で第I相臨床試験では各レベルで3-6例、第II相臨床試験では第I相試験の推奨レベルの登録症例を合わせて20例を目標とし、登録期間2年、追跡期間は登録終了後5年間とする。ただし、解析に足る十分な症例の登録が達成されなかった場合に

は臨床研究班において期間延長につき検討する。

2 患者選択基準

本研究の対象患者は以下の条件を満たさなければならない。

2-1 適格条件

- ① 病理学的に証明された浸潤性乳管癌（通常型）である。
- ② MRIで腫瘍の進展範囲が2cm以内の単発で、UICCの臨床病期がI期(T1N0M0)である。
- ③ 広範なリンパ管浸潤（LVSI）、広範な乳管内進展（EIC）がなく、エストロゲン受容体（ER）陽性である。
- ④ PSは0～2である。
- ⑤ 50歳以上の女性である。
- ⑥ 6ヶ月以上の生存が見込まれる。
- ⑦ 手術が困難ないし、手術を本人が拒否している。
- ⑧ 本人が試験参加を希望しており、文書による同意が得られている。

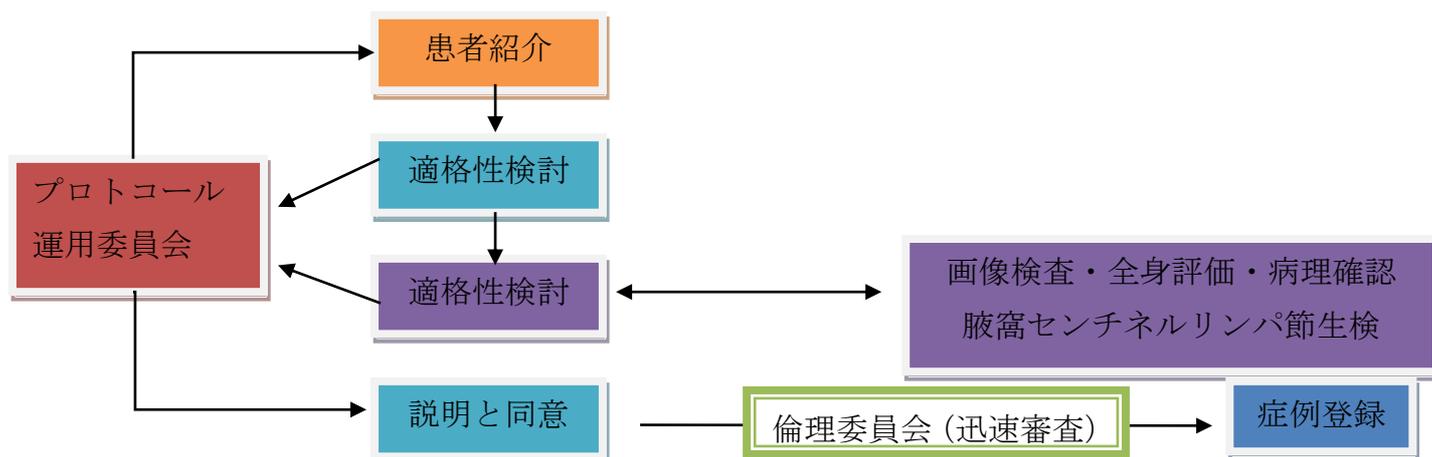
2-2 不適格条件

- ① 治療に耐えられない重篤な合併症（例えば制御困難な心肺疾患、難治性の感染症、制御困難な精神疾患など）を有する。
- ② 同側乳癌に対して手術・化学療法・内分泌療法・分子標的薬剤などの治療歴がある。
- ③ 活動性の重複癌（対側乳癌を含む）に対して全身薬物療法中である。
- ④ 腫瘍の胸壁あるいは皮膚浸潤がある。
- ⑤ MRI画像上同定できる乳管内進展等を含めた腫瘍辺縁と皮膚との距離が1cm以内である。
- ⑥ 当該照射部位に放射線治療の既往がある。
- ⑦ 非浸潤性乳管癌(pure DCIS)である。
- ⑧ 医学的、心理学的または他の要因により担当医師が不適當と考える。
- ⑨ 膠原病の既往がある。

3 登録と追跡

適格条件を満たし、かつ不適格条項に該当しない患者は、倫理委員会で承認され、本プロトコル研究の対象患者として登録される。

3-1 登録の手順



3-2 記録文書

症例登録に際して以下の文書が福井県立病院に保管される。

- ① 患者の同意・承諾書
- ② 患者の適格性を示す文書（適格性確認表）
- ③ 患者の主訴、既往歴、現病歴などを示す文書（患者病歴）
- ④ 研究登録書
- ⑤ 倫理委員会（迅速審査）審査判定書

3-3 追跡調査および調査期間

登録された症例は全例が追跡対象となる。そのため、試験期間中は、患者が追跡調査を拒否した場合をのぞき、全例に対して追跡調査を可能な限り行う。追跡調査には生死の確認、再発の有無、正常組織の遅発性反応を含み、追跡調査期間は最終症例登録より5年間とする。予定追跡期間終了時点で、乳癌臨床研究班においてさらに追跡の延長が必要と判断された場合には、延長理由と期限を明記し、倫理委員会に承認を求める。担当医師および臨床研究班班員は、協力して患者の診察および追跡調査を行なう。診察は、原則としては最初の3か月は月に1回、その後は3か月に1回、3年目以降は、半年に1回以上とする。

4 治療計画と治療変更基準

4-1 陽子線治療

4-1-1 使用機器

福井県立病院陽子線がん治療センターに設置された陽子線治療装置（三菱電機粒子線治療装置）を用いる。

4-1-2 標的体積

4-1-2-1 肉眼的腫瘍体積（GTV; gross tumor volume）

GTVは、画像診断等により明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積であり、造影MRI所見で腫瘍として描出される部位である。

*MRIの撮影条件：

装置： GEヘルスケア Signa HD x t 1.5T Optima Edition HDBreastコイル

体位： 腹臥位

撮像シーケンス：

撮影時間約30分

脂肪抑制T2強調画像（FSE）矢状断

拡散強調画像（EPI）水平断

ダイナミック撮影 2D（SPGR）矢状断+3D（VIBRANT）水平断

撮影方法：撮影は、体動の影響の少ない乳腺コイルを用いた撮影を行う。

治療計画用画像は、ダイナミック撮影の水平断を用いる。

撮影の基本は矢状断および、両側乳房が撮影できる水平断を中心とする。

ダイナミック撮影は、Time-intensity curveの解析および、冠状断のMPRや、MIP画像を作成する。

ダイナミック撮影の撮影タイミングは、造影剤注入直後から連続3相を撮影する。

乳腺腫瘍の診断は、BI-RADS-MRIによる用語および、カテゴリーを用いる。

4-1-2-2 臨床的標的体積（CTV: clinical target volume）

CTVは、上記のGTVを含む範囲に加えて潜在的な腫瘍の存在が考えられる領域であり、腫瘍周囲の乳管・リンパ管進展が含まれ、造影MRIで腫瘍として描出される部位および周囲の乳管内進展を疑う範囲である。基本的にはGTVに対し、5-10mm追加した範囲で皮膚や明らかに腫瘍の進展が否定される領域を除く。

4-1-2-3 計画標的体積 (PTV: planning target volume)

PTVは、CTVに起こりうるすべての幾何学的な変動に不正確性を考慮した領域で、これらの誤差に対する安全域（セーフティマージン）は皮膚に接する場合を除き原則として3mm以上とする。

4-1-3 治療計画

4-1-3-1 治療計画データ収集

治療計画はCTシミュレータにより連続撮影された2mmスライス厚CT画像を用いて3次元放射線治療計画を行う。CT撮影は呼吸同期装置を用いて呼気位相で行う。ただし呼吸性移動が無視できる場合はこの限りではない。

4-1-3-2 治療体位および患者固定

治療体位は、原則として腹臥位とし、照射位置の正確な再現のために固定用ブラジャーを皮膚マーカに合わせて装着する。ただし、腹臥位が困難な場合など患者ごとに最良な体位が選択される。

4-1-3-3 線量計算

連続撮影されたCT画像を使用して3次元治療計画を行なう。原則として治療計画の結果の客観的評価のために標的体積および重要臓器等のDVH(dose volume histogram)を算出し、皮膚、肺、心臓、肋骨の線量評価を行う。治療計画装置は福井県立病院既存の計画装置(Xio-N)を使用する。

4-1-4 陽子線と照射野の整形

陽子線の整形は、ボラス・照射系に付属の多葉コリメーターあるいは患者コリメーターにより行なう。

4-1-5 照射位置決め法

照射位置の確認は、治療室位置決めCTを用いて行う。位置決めCT画像と治療計画CT画像を対象乳房の皮膚面で照合し、毎回位置決めを行う。CTにて腫瘍が同定可能な場合は治療計画上のPTV内に腫瘍が存在することを確認する。

4-1-6 線量指示、線量分割、照射法

陽子線治療の拡大ブラッグピーク (SOBP: spread-out Bragg peak) は物理線量が SOBP 内で一定になるように作られている。光子線に対する生物効果の相対比である RBE (relative biological effectiveness) は、当施設の実験データより 1.1 とされている。物理線量に RBE をかけた線量を光子等価線量 (photon equivalent dose) と定義し、Gy (RBE) [通称 GyE] の単位を用いる。

照射は原則として、皮膚表面に対して直行になる角度を用い、2 門以上で行う。あるいは積層原体照射法を用いて行う。皮膚線量は総線量が 40 GyE 以下とする。乳腺腫瘍への治療は、MRI で確認された腫瘍の進展範囲を十分に含み、皮膚を含まない範囲として、線量は I 期肺癌に対する 10 回照射の報告 (60-66 Gy) 並びに増感剤併用 X 線治療の報告 (総線量 54 Gy) を踏まえ設定した。腫瘍辺縁まで処方線量が投与される照射野を設定する。

Level 1 6.0 GyE 10回 2週間 60 GyE

Level 2 6.6 GyE 10回 2週間 66 GyE

Level 3 7.2 GyE 10回 2週間 72 GyE

4-1-7 治療内容

治療研究は、早期有害事象の発現の有無で安全性の確認 (第 I 相) を行い、その後有効性の確認 (第 II 相) へ移行するが、晩期有害事象の確認については II 相中にも継続し、確認する。

陽子線治療による用量制限毒性 (dose limiting toxicity; DLT) は、Grade 3 以上の放射線皮膚炎、呼吸器症状 (肺炎など)、Grade 4 の悪心、嘔吐、疲労、PS 4 とする。上記以外の予期されない重篤な有害反応が発生した場合には、プロトコール運用委員会にて DLT と判断することがある。

4-1-7-1 第 I 相臨床試験

- ① レベル 1 では 1 日 1 回 6.0 Gy E、1 週間で 5 回を原則として、10 回の治療で合計 60.0 GyE の照射を行う。
- ② 3 例以上に治療を行い、DLT の発現が第 3 症例治療終了後 6 か月までに 1 例も認められなかった場合、レベル 2 に移行することができる。3 例中 DLT の発現が 1 例か 2 例の場合、あと 3 例を追加し、6 例中 DLT の発現が 2 例以下の場合、レ

ベル2に移行することができる。6例中DLTの発現が3例以上の場合、プロトコル運用委員会に諮り、レベル0を設定するなどの対応を検討する。

- ③ レベル2では1回線量をレベル1より1割増量し、1日1回6.6 GyE、1週間で5回を原則として、10回の治療で合計66 GyEの照射を行う。レベル1と同様に第3症例治療終了後6か月まで観察し、DLTが1例も認められなかった場合、レベル3に移行することができる。3例中DLTの発現が1例か2例の場合、あと3例を追加し、6例中DLTの発現が2例以下の場合、レベル3に移行することができる。6例中DLTの発現が3例以上の場合、レベル1を最大耐容線量 (maximum tolerated dose; MTD) とする。
- ④ レベル3では1日1回7.2 GyE、1週間で5回を原則として、10回の治療で合計72 GyEの照射を行う。レベル1, 2と同様に第3症例治療終了後6か月まで観察し、3例中DLTの発現が1例か2例の場合、あと3例を追加し、6例中DLTの発現が3例以上の場合、レベル2を最大耐容線量 (maximum tolerated dose; MTD) とする。
- ⑤ レベルの移行は原則としてプロトコル運用委員会（メール会議可）の承認に基づいて行う。
- ⑥ 第I相では治療終了後90日までは追加治療を行わず経過を観察し、治療終了後90日で画像、組織診などで一次効果判定を行う。腫瘍残存が強く疑われる場合は外科的切除が望ましいが手術を拒否する場合は標準治療に則った全身薬物療法などその時点で最適と思われる治療を行う。
- ⑦ DLTが出現せず、第3症例までの3例で臨床的あるいは病的に腫瘍が消失していたレベルを、推奨線量 (RD) レベルとする。
- ⑧ DLTが出現した場合、MTDをRDレベルとする。ただし、MTDレベルでの腫瘍消失が2例以下であった場合、第II相へ進むかプロトコル運用委員会に諮り検討する。
- ⑨ DLTが出現せず、レベル3の第3症例までの腫瘍消失が2例以下であった場合、第II相へ進むかプロトコル運用委員会に諮り検討する。

4-1-7-2 第II相臨床試験

- ① 第II相部分では、第I相部分でのRDレベルで、第I相部分で登録された症例を含めて計20症例以上を登録して、第I相と同様の方法で照射を行う。照射後の全身薬物療法は標準治療に則って行う。試験治療の安全性と有効性

は、定期的にMRIなどの画像と必要に応じて組織診などを行って判定するが、腫瘍切除等の局所の追加治療は、局所再発や領域転移が確認されるまで行わない。ただし、患者が希望する場合や手術を行わないことが患者の不利益につながると担当医が予見した場合はこの限りではない。

4-1-8 線量制約

先行施設における術後のAPBIの報告¹⁸⁾から、皮膚については、原則として以下に示す線量を超えない照射法をとる。

皮膚 40 GyE/2週

4-2 プロトコール治療中止・完了規準

4-2-1 プロトコール治療完了の定義

プロトコール完了日は最終陽子線照射日とする。

4-2-2 プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール運用委員会にはかりプロトコール治療の変更・中止を検討する。

- 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。「NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0」^{21, 22)}を用い、評価する。
 - Grade 3 以上の非血液毒性
 - Grade 4 の血液毒性
- ② 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ③ 有害事象との関連が否定できるが、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 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中止と判断する以前の死亡
- ⑤ 陽子線照射装置の故障
- ⑥ 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かった）
- ⑦ 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

注) プロトコール治療中止日は4-2-2④の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

注) 患者の申し出による中止変更を除いて担当医は患者にその理由を説明する。また、プロトコール運用委員会に変更内容あるいは中止の経緯について詳細に報告する。

4-3 治療中・治療後の他の治療の併用について

4-3-1 局所への追加治療

治療終了後90日で画像、組織診などで一次効果判定を行い、腫瘍残存が強く疑われる場合は外科的切除を含めた、その時点で最良と思われる追加治療を行い、その治療法に制限はない。外科的切除は温存術が困難と判断される場合は乳房切除術を施行することとなる。

4-3-2 全身療法

陽子線治療中には内分泌療法・化学療法・分子標的薬などの抗腫瘍剤、その他の抗腫瘍療法の併用は行わない。ただし、治療に伴う有害反応に対する治療は、いずれの時期も制限しない。

陽子線治療終了後の薬物療法は、一次効果判定後は標準治療に則って通常通り行い制限しない。但し、治療内容等を患者追跡調査記録用紙に詳細に記載する。また、一次効果判定前に明らかな転移病巣が見つかった場合や急激な局所病変の増悪を認めた場合は治療内容を詳細に記載した上で投薬は可能である。

5 予期される有害事象と対策

5-1 予期される有害事象

「RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring System」、 「NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0」^{21, 22)}、 「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring System」²³⁾に示される 皮膚、軟部組織、肋骨、肺、心臓などの急性あるいは遅発性反応が発生する可能性がある。DLT は、Grade 3 以上の放射線皮膚炎、Grade 3 以上の呼吸器症状（肺炎など）、Grade 4 の悪心、嘔吐、疲労、PS 4 とする。

5-2 予期される有害事象に対する対処法

5-1 に示す予期される急性期あるいは遅発性有害事象が発生した可能性がある場合には、慎重に症状の推移を観察、記録するとともに適切な検査・処置を行う

5-3 予期できない有害事象に対する対処方法

以下の場合はずみやかに院長に報告およびプロトコール運用委員会で検討する。また、必要に応じて乳癌臨床研究会を召集して詳細な内容報告を行うとともに、効果安全性委員会および倫理委員会にはかり、プロトコールならびに同意説明文書の改定や患者への説明を行う。

- ① これまでの陽子線治療において報告されていない重篤な有害反応／有害事象が発生し、治療との因果関係が否定できない場合
- ② 予期される有害反応の発生頻度が予測よりも高い場合

6 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

6-1 登録前評価項目

治療前評価は紹介医の所属する施設または福井県立病院において行なわれる。担当医は、紹介医により紹介された患者について、報告所見を確認し必要な検査を要請するか、または福井県立病院においてこれを追加する。治療前の評価項目は以下のとおりである。ただし、造影剤等の薬剤にアレルギーを有する患者など臨床上問題となる場合には、必ずしもすべての検査を行なう必要はない。

- ① 患者背景：患者のイニシャル、性別、身長、体重、合併症の有無と内容、PS（登録日を含まないで28日以内）
- ② 画像診断：胸部CT、造影MRI、FDG-PET、MMG、US、乳房写真など
- ③ 臨床検査：血液一般・血液像、血清生化学的検査、腫瘍マーカー
- ④ 組織診断：乳癌の組織診断名、センチネルリンパ節生検の結果
- ⑤ その他、病変の進展範囲決定に必要な諸検査

6-2 治療期間中および観察期間、追跡中の評価項目

陽子線治療開始日から6か月までの間を観察期間とする。最終症例の観察期間が終了した時点で、主要観察項目の集計を行う。観察期間終了から登録した症例が全例追跡終了となる日までを追跡期間とし、5年間とする。この間、主要観察項目、副次観察項目について随時集計、解析を行い臨床研究班会議において報告する。

6-2-1 臨床所見の評価期間・評価項目

6-2-1-1 評価期間

治療期間中は原則として1週に2回以上、観察期間中は3か月に1回以上、追跡期間中は6か月に1回以上、視触診、臨床所見のチェックを行う。

6-2-1-2 評価項目

観察期間中はNCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0₂₂₎、追跡期間中については「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring System」₂₃₎に従いスコアリングを行い、最も強い反応 grade をそれぞれ急性および遅発性反応とする。

6-2-2 整容性の評価項目

6-2-2-1 評価期間

観察期間中は3か月に1回、追跡期間中は6か月に1回、整容性の評価を行う。

6-2-2-2 評価項目

健側の乳房とで、乳房の大きさ、形、瘢痕、硬さ、乳頭の位置、乳房最下垂点の位置を比較してexcellent、good、fair、poorの4段階で評価する。

6-2-3 腫瘍縮小判定のための評価項目

6-2-3-1 評価期間

観察期間中は3か月に1回以上、追跡期間中は6か月に1回以上、MRIなどの画像診断、組織診などの必要な検査を行う。

6-2-3-2 評価項目

① 第Ⅰ相

照射後90日までの間に観察された照射野内（治療体積内）測定可能病変における最大の効果を一次効果とする。

② 第Ⅱ相

照射開始後、6か月までの間に観察された照射野内（治療体積内）測定可能病変における最大の効果を局所一次効果とする。

6-3 病理

6-3-1 初回の病理標本

生検標本(HE)染色、免疫染色（可能であればブロック）は、紹介医の所属する施設の病理医または乳癌臨床研究班の病理診断医により検査される。紹介医施設により診断した場合も、代表的なスライド標本および病理レポートのコピーは福井県立病院に提供され、乳癌臨床研究班の病理診断医によって検討されることが望ましい。

6-3-2 治療後の病理標本

陽子線治療後にプロトコールの対象腫瘍に対して生検または外科的切除が行われた場合は、その病理標本は当該施設の病理医または乳癌臨床研究班の病理診断医により検査される。照射野局所の腫瘍の完全消失(grade 3)あるいは生残し得ると判断される癌細胞が1/3未満(grade 2)を得た症例の全適格症例に占める割合を記録する。施設により診断した場合も、代表的なスライド標本または病

理レポートのコピーは福井県立病院に提供され、乳癌臨床研究班の病理診断医によって検討されることが望ましい。

6-3-3 剖検

死亡症例においては、可能な限り剖検による検索が行なわれることが望ましい。剖検報告書には、照射された組織、および残存、再発、転移した腫瘍の性状、広がりについての記述が含まれるべきである。代表的なスライド標本および剖検報告書のコピーは福井県立病院に提供され、検討されることが望ましい。

7 定期的な臨床試験の評価と報告

7-1 定期報告の目的、時期

以下の項目の確認のために減速として年 2 回臨床研究班会議を行い、効果安全性委員会にも年 1 回報告会を行う

- ① 試験が安全に行われているか
- ② データが正確に収集されているか
- ③ 試験がプロトコルの規定通りに実施されているか
- ④ 効果が期待通りかどうか

7-2 臨床試験の評価項目

- ① 症例集積達成状況；登録症例数、累積／期間別
- ② 適格／不適格例
- ③ 病理診断
- ④ 陽子線治療終了状況
- ⑤ 登録時患者背景因子
- ⑥ 急性反応・遅発性反応（有害反応）発生状況
- ⑦ 再燃・再発／転移の発生状況

8 登録の終了・中止・プロトコール改定

8-1 症例登録の終了

登録症例数が予定症例数に達した時点で登録を終了する。

8-2 試験の中止

8-2-1 第 I 相

4-1-7-1 に記載される第 I 相臨床試験に準ずる

8-2-2 第 II 相

第 I 相試験の DLT に相当する有害事象が 2 例以上 (2/20、10%) で観察された場合、あるいはそれ以外のなんらかの理由により、本プロトコール治療の続行に疑念が生じた場合には、プロトコール運用委員会で討議の上、必要に応じて乳癌臨床研究班会議を開催し、本プロトコール治療の適用の中断について討議し、中断の判断となった場合はその根拠、理由を効果安全性評価委員会に報告し、本プロトコールの中止の是非を決定する。同決定は決定後速やかに病院長、倫理委員会にも報告する。担当医師は、患者に対し、治療の続行に疑念の生じた旨説明を行う。

8-3 プロトコールおよび同意文書等関連文書の改訂

試験開始後、本プロトコールの改定が必要となった場合には、内容につきプロトコール運用委員会で検討し、乳癌臨床研究班、効果安全性評価委員会、倫理委員会の承認を得たのち、プロトコールの改定を行う。

9 有害事象の報告

9-1 報告義務のある有害事象

4-2-2 プロトコール治療中止の規準となる有害事象と予期されない有害事象が生じた場合、担当医は報告用紙（別紙）に記載の上研究事務局／プロトコール運用委員会に報告する。報告義務のある有害反応／有害事象の報告手続きは以下に示す通りである。

9-2 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

- ① 陽子線治療期間中および照射開始後3ヶ月までの観察期間中の全ての死亡
（陽子線治療中止例では最終治療日から30日以内の全ての死亡*）
- ② 陽子線照射開始後3ヶ月以降であるが治療と関連が否定できない死亡
- ③ 予期されないGrade4の有害事象

*治療との因果関係は問わないもので担当医が治療とは関係がないと判断した場合も急送報告の対象となる

9-3 通常報告義務のある有害事象

以下に該当する有害事象は通常報告の対象とする。

- ① 予期されないGrade3の有害事象

9-4 担当医の報告義務と手順

9-4-1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。

- ① 一次報告： 担当医は有害事象発生を知り得てから72時間以内に「陽子線/有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局に提出する。
- ② 二次報告： 担当医は「陽子線/有害事象報告書」に所定事項を全て記入し、より詳しい情報を記入した「症例報告の詳細（A4自由形式）」を別紙として作成し、両者を7日以内に研究事務局に提出する。
- ③ 追加報告： 死亡の場合の剖検報告など、二次報告以降に得られた情報や二次報告でまだ未記入があった場合などにそれぞれ適切と思われる書式を用

いて研究事務局に報告する。

9-4-2 通常報告

担当医は「陽子線/有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記入した「症例報告の詳細（A4 自由形式）」を別紙として作成し、有害事象を知ってから 15 日以内に研究事務局に提出する。

9-5 研究事務局の報告義務

9-5-1 乳癌臨床研究班班員への連絡

研究事務局は受け取った「陽子線/有害事象報告書」をプロトコール運用委員会へ連絡し、プロトコール運用委員会は内容を検討し、判断と方針を示し、担当医および乳癌臨床研究班全員へ連絡し対処方法等につき周知徹底する。

9-5-2 効果安全性委員会への報告

乳癌臨床研究班はプロトコール運用委員会からの報告に対し、その新しい知見の重要性および影響の評価、ならびに行った対応策など（例えば症例登録の一時中断）を含めてすみやかに効果安全性委員会に報告し、審査を受ける。効果安全性委員会の審査結果は研究代表者が臨床研究班へ連絡し、必要に応じて施設の倫理委員会へ報告する。また、その後の方針についても周知徹底する。

10 統計的事項

10-1 評価指標の定義と解析方法

10-1-1 主要評価項目

10-1-1-1 正常組織の早期反応

反応「RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring System」、 「NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0」^{21, 22)}を用いて行う。

10-1-1-2 照射後90日の局所制御率

10-1-1-2-1 局所制御の定義

照射野内（計画標的体積内）に明らかな腫瘍の再発、再燃、あるいは新たな病変の出現を認めないことを局所制御と定義し、直接法、又は、Kaplan-Meier法によって算出した局所制御率（対象病変が局所制御されている割合）をもって表示する。局所再発は、治療により消失した腫瘍がふたたび出現した場合をいう。局所再燃は、残存していた腫瘍に関して、MRIなどの画像診断上明らかな腫瘍サイズの増大を認めたものとする。原則として生検により組織学的に確認されることが望ましい。

10-1-1-2-2 局所一次効果の定義

照射開始後、90日までの間に観察された照射野内（治療体積内）測定可能病変における最大の効果を局所一次効果とする。原則としMRIによって判定し、標的病変の完全消失：（CR）、あるいは標的病変の最大径の総和（総最大径）に30%以上の縮小（PR）が認められた症例の全適格例に占める割合（奏効率）を求める。原則としてResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に準拠して以下のように分類する。すなわち、標的病変の最大径の総和（総最大径）において、

CR（Complete response）：全ての標的病変の消失

PR（Partial response）：総最大径に少なくとも30%縮小を認める

PD（Progressive disease）：治療開始時計測された最小の総最大径からみて、少なくとも20%増大を認める。

SD（Stable disease）：PRに相当する縮小ないしPDに相当する増大を認めない。

cPR, SD症例については原則として組織診を行い、病的な悪性組織の有無を確認する。検査で悪性組織が確認できない場合はcPRと判断し慎重に経過観察する。悪性組織が確認された場合はSDと評価する。

10-1-2 副次的評価項目

10-1-2-1 局所一次効果

照射開始後、半年毎、5年間に観察された照射野内（治療体積内）測定可能病変における最大の効果を局所一次効果とする。原則としMRIによって判定し、標的病変の完全消失：（CR）、あるいは標的病変の最大径の総和（総最大径）に30%以上の縮小（PR）が認められた症例の全適格例に占める割合（奏効率）を求める。局所の効果は10-1-1-2主要評価同様、原則としてResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に準拠して分類する。

10-1-2-2 正常組織の遅発性反応

プロトコール治療開始後91日以降の正常組織の有害反応を遅発性反応とする。遅発性反応の評価には、原則として「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring System」²³⁾を用いる。

10-1-2-3 整容性

健側の乳房とで、乳房の大きさ、形、瘢痕、硬さ、乳頭の位置、乳房最下垂点の位置を比較して excellent、good、fair、poor の4段階で評価する。

10-1-2-4 無再発生存期間

治療開始日より起算して再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を無再発生存期間とし、Kaplan-Meier 法により無再発生存率として表示する。

10-1-2-5 全生存期間

治療開始日より起算してあらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。

10-2 解析時の症例の取り扱い

以下の場合には統計より除外する

- ① 不適格例：登録後に不適格であることが判明した症例
- ② 中止例：安全性に関して医師の判断によって治療を中止した症例
- ③ 脱落例：安全性とは無関係に計画された治療が行われなかった症例
- ④ 観測不備例：何らかの理由により効果を確認するために必要な観測が行われなかった症例
- ⑤ 効果不十分例：以下の場合には陽子線の効果が十分に得られない可能性が高いとし、抗腫瘍効果の解析対象からは除外する。

- i. 照射の休止が連増して2週間（14日）を超えた場合
- ii. 総治療線量が当初計画の90%に満たない場合
- iii. 他の放射線による治療に振り替えた場合
- iv. 放射線以外の治療法に切り替えた場合

1 1 倫理的事項

1 1-1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針に準拠する。

1 1-2 インフォームド・コンセント

1 1-2-1 患者への説明

患者登録に先だって、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書を被験者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- ① 陽子線治療の副作用、効果をみるための臨床試験であり効果が標準治療に劣る可能性があること
- ② 本臨床試験の根拠、意義、必要性、目的
- ③ 本臨床試験の方法と試験計画構成
- ④ 期待される利益（効果）と不利益（有害事象、危険性）
- ⑤ 標準治療方法の治療内容と予想される利益、不利益
- ⑥ 試験に関わる費用
- ⑦ 試験への参加は患者の自由であり、同意後もいつでもこれを撤回できること。試験への参加を断った場合または同意を撤回した場合でも、患者に治療上の不利益は生じないこと。
- ⑧ 研究の成果が発表される場合、臨床試験の評価を実施する場合にも患者の人権、プライバシーは保護されること
- ⑨ 質問の自由
- ⑩ 試験への参加を中止させる場合の条件または理由
- ⑪ 陽子線治療において患者の試験継続の意思に影響を及ぼすような新たに得られた情報の開示
- ⑫ 患者がまもるべき事項（治療後の診察など）

担当医師は、患者に説明した説明文書を渡し、患者が質問する機会と陽子線治療に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を与えなければならない。また、質問に対して患者が満足するように答えなければならない。

1 1-2-2 同意の取得

被験者が臨床試行の内容をよく理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の意志を確認する。被験者本人が試験への参加に同意した場合は、説明・同意文書末尾の同意書に署名を得る。同意書原本は福井県立病院内研究事務局に保管し、そのコピーを被験者本人に手渡すとともに患者病歴にも保存しておく。

1 1-3 倫理審査および承認

陽子線治療開始前に適格性確認表、被験者病歴、説明同意文書を倫理委員会（迅速審査）に提出し、審査承認を受ける。臨床試験開始後も年1回以上倫理委員会に試験の経過について報告する。

1 1-4 被験者の個人情報等の保護に関する措置

1 1-4-1 記録の保存

福井県立病院倫理委員会要領（第4版：平成22年12月10日）、厚生労働科学研究に関する指針、「個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第57号）に従い資料の保管管理及び利用等に関する措置を行う。研究に関するすべての記録・資料は、研究結果を再現できるよう、確実に保管する。又、各記録を保存する期間は本研究期間終了後5年間とする。

1 1-4-2 試料等の保存

研究で採取した血液等の試料は、研究計画に従って測定した後廃棄し、試料の保存は行わない。

1 1-4-3 研究結果の公表に際して

本研究結果の公表においては、連結不可能匿名化された解析結果のみを公表する。

1 1-5 被験者に生じた健康被害の補償・賠償および保険への加入

1 1-5-1 健康被害に対する補償

金銭給付を伴わない医療サービスの提供を行い、その際の診療の費用に関しては、通常の診療と同様、保険診療として被験者は医療費の自己負担分を負担する。

1 1-5-2 保険への加入

本研究は臨床試験賠償責任保険に加入している。同保険にて適用が認められる事例については保険で対応する。

1 1-6 研究に関わる試験源およびおこりうる利益の衝突

本研究に要する費用の一部は、経済産業省から原子力発電施設立地地域共生交付金事業である陽子線がん治療高度化研究の研究費をもって充てる。

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響をお

よぼすような「起こりえる利益相反」は存在しないこと、および研究の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

1 2 モニタリングと監査

試験は、本臨床試験計画書を遵守して行われるが、その実施中は、効果安全性委員会の定期的なモニタリングを受けその指示、勧告に従うものとする。

1 3 試験の登録・研究結果の発表

1 3-1 研究計画の登録

研究責任者は、倫理委員会の承認後、被験者登録を開始する前に当院ホームページで公開するとともに大学病院医療情報ネットワーク（University hospital Medical Information Network: UMIN）にも登録する

1 3-2 研究結果の発表

最終解析は追跡調査期間の終了後に臨床研究班で行い、その結果は効果安全性評価部会に報告され、倫理委員会の承認を得たのちすみやかにその成果をまとめてしかるべき方法により発表される。

1 4 研究組織

1 4-1 研究代表者

玉村 裕保

福井県立病院 陽子線がん治療センター センター長

〒910-8526 福井県福井市四ツ井 2-8-1

Tel 0776-57-2980 Fax 0776-57-2988

1 4-2 研究事務局

福井県立病院 陽子線がん治療センター

〒910-8526 福井県福井市四ツ井 2-8-1

Tel 0776-57-2980 Fax 0776-57-2988

1 4-3 乳癌臨床研究班プロトコール運用委員会

委員長：

玉村裕保 福井県立病院 陽子線がん治療センター

委員：

山本和高 福井県立病院 陽子線がん治療センター

田中文恵 福井赤十字病院 乳腺外科

川村麻里子 名古屋大学附属病院 放射線科

1 4-4 乳癌臨床研究班

班長：

玉村裕保 福井県立病院 陽子線がん治療センター

班員：

佐藤義高 福井県立病院 陽子線がん治療センター

山本和高 福井県立病院 陽子線がん治療センター

大田浩司 福井県立病院 乳腺外科

伊藤朋子 福井県立病院 乳腺外科

海崎泰治 福井県立病院 病理診断科

吉川淳 福井県立病院 放射線科

川村麻里子 名古屋大学附属病院 放射線科

高松繁行 金沢大学附属病院 放射線科

笠原善郎 福井県済生会病院 乳腺外科

田中文恵 福井赤十字病院 乳腺外科

塩浦宏樹 福井大学附属病院 放射線科

松本抄衣 福井県立病院 陽子線がん治療センター

1 4-5 放射線治療部会

福井県立病院陽子線科所属医師、技師、物理士

1 4-6 効果安全性委員会

本臨床試験では、患者に発現した有害事象などから本臨床試験全体の中止を判断するため、効果安全性委員会を設置する。

効果安全性委員：

委員長：

橋爪泰夫 福井県立病院 院長

委員：

吉川淳 福井県立病院 副院長

外部委員：

唐澤久美子 東京女子医科大学 放射線腫瘍学講座 主任教授

菱川良夫 メディポリス国際陽子線治療センター 名誉センター長

1 4-7 統計解析

統計解析責任者は、試験実施計画書の作成支援（試験の計画、症例数の設計、統計解析等）、統計解析計画書の作成並びに統計解析を行う。

福井県立病院 陽子線治療研究所

〒910-8526 福井県福井市四ツ井 2-8-1

Tel 0776-57-2980

1 4-8 登録センターおよびデータセンター

登録センター及びデータセンターは、症例の登録業務、適格性の確認および電子症例報告書の作成、データセット作成等を行う。

福井県立病院 陽子線治療研究所

〒910-8526 福井県福井市四ツ井 2-8-1

Tel 0776-57-2980

1 5 参考文献

- 1) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2011年版
- 2) 日本乳癌学会2011年乳癌統計
http://www.crsu.org/breast_registration/analyses/2011/Report_2011.pdf
- 3) Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, et al; Swedish Breast Cancer Group. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer*. 2003; 39(12): 1690-7
- 4) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2326-33
- 5) Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1996; 22(1): 17-22
- 6) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol*. 2001; 12(7): 997-1003
- 7) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial, Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet*. 1996; 348(9029): 708-13
- 8) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1233-41
- 9) Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group.

J Natl Cancer Inst. 1996; 88(22):1659-64

- 10) Clarke M, Collins R, Darby S, et al: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 366(9503): 2087-106
- 11) Magee B, Swindell R, Harris M, et al. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomized trial. *Radiother oncol*. 1996; 39(3): 223-7
- 12) Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, et al. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(8): 996-1002
- 13) Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1993;5(5):278-83.
- 14) Polgar C, Fodor J, Majo, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma-5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:694-702
- 15) Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:987-1001
- 16) Sawaki M, Sato S, Kikumori T, et al. A phase I study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan. *World J Surg* 2009, 33:2587-92
- 17) Kozak KR, Smith BL, Adams J, et al. Accelerated partial-breast irradiation using proton beams: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1;66(3):691-8.

- 18) Bush DA, Slater JD, Garberoglio C, et al. Partial breast irradiation delivered with proton beam: results of a phase II trial. Clin Breast Cancer. 2011 Aug;11(4):241-5.
- 19) H. Iwata, M. Murakami, Y. Demizu, et al. High-Dose Proton Therapy and Carbon-Ion Therapy for Stage I Non-small Cell Lung Cancer. Cancer. 2010 May 15: 2476-
- 20) Y. Ogawa, K. Kubota, N. Aoyama, et al. Non-surgical Breast-conservation Treatment (KORTUC-BCT) Using a New Image-guided, Enzyme-targeted, and Breast Cancer Stem Cell-targeted Radiosensitization Treatment (KORTUC II) for Patients With Stage I or II Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Nov 1;84(3S):S113.
- 21) National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events, v4.0 (CTCAE). Bethesda: National Cancer Institute; 2009.
- 22) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版(CTCAE v4.0 - JCOG). 2010
- 23) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiotherapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 31: 1341-1346.
- 24) 「早期乳癌に対する炭素イオン線による根治照射の第(特)/(監)相臨床試験計画書」 (研究代表: 唐澤久美子)
http://www.nirs.go.jp/hospital/conform/pdf/15_plan.pdf