

研究計画書

(研究計画書番号 : 17-025)

研究課題名

腎細胞癌に対する炭素イオン線 1 週 4 回照射法の Phase I/II 試験

A Phase I/II clinical trial of focal Carbon-ion radiotherapy in 4 fractions
over 1 week for patients with renal cell carcinoma

研究組織名

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所病院

研究責任者

氏名 辻 比呂志

住所 千葉市稲毛区穴川 4 - 9 - 1

電話番号 043-206-3306

FAX 番号 043-256-6506

E-mail Address tsuji.hiroshi@qst.go.jp

作成日 2017 年 8 月 30 日 第 1.0 版

承認日 2017 年 10 月 4 日 第 1.0 版

研究概要一覧

項目	内容
研究課題名	腎細胞癌に対する炭素イオン線 1 週 4 回照射法の Phase I/II 試験
研究概要・目的	腎細胞癌に対する短期小分割(1 週 4 回照射)炭素イオン線治療の安全性・有効性を評価する。
主要評価指標	急性期有害事象
副次的評価指標	晩期有害事象、局所制御率、疾患特異生存率、全生存率、QOL 評価
対象研究対象者	腎細胞癌への重粒子治療適応症例
選択基準 (すべてを満たすこと)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 組織診断により確定、または画像診断によって明らかな腎細胞癌と診断された症例。 2) 組織型は、淡明細胞癌、嫌色素細胞癌、または乳頭状腎癌のいずれか。 3) TNM 分類 (第 8 版 2016) による T1/T2 の未治療例、もしくは T3 以上の局所進行例 (ただし腫瘍塞栓陽性例は除外)。リンパ節転移、遠隔転移があっても長期予後が期待される場合には適格となる。 4) 登録時年齢が 20 歳以上。 5) Performance Status (ECOG) は 0-1 である。 6) 本研究の参加に対し、研究対象者本人からの文書による同意が得られている。
除外基準 (いずれも該当しない)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 当該照射部位に放射線治療の既往。 2) 分子標的薬が先行して施行されている。 3) 消化管に処方線量の 60%以上が照射される。 4) 腫瘍サイズの最大径が 15cm を超える。 5) 透析腎癌。 6) 予後 6 ヶ月以内。 7) 他臓器に活動性の重複癌を有する (同時性重複癌および無病期間が 2 年以内の異時性重複癌)。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。 8) 照射領域に難治性の感染または炎症性疾患を有する。 9) 医学的、心理学的に他の要因で不適格と判断される。
研究治療方法	プロトコール治療は、1 日 1 回の照射を、原則 1 週間以内に 4 回行なう。まず 1 回 13.8 Gy (RBE) で 4 回、総線量 55.2Gy (RBE) で開始し、5 症例で急性期正常組織反応を評価ののち、1 回 15Gy (RBE) で 4 回、総線量 60Gy (RBE) への線量増加を行う。
併用禁止薬剤・療法	研究治療中は、腎細胞癌に対する薬物療法の併用は認めない。(ただし本治療後 3 か月以内の分子標的薬治療以外の追加治療は可能とする)
研究対象者の研究参加予定期間	文書同意取得時からプロトコール治療開始後 3 年までの期間

中止基準	1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合 2) 本研究全体が中止された場合 3) その他の理由により、研究責任者により研究の中止が適当と判断した場合
研究方法	介入研究
目標症例数	10例
研究実施期間	承認日から2023年9月30日まで(登録は承認日から2020年9月30日まで)

略語一覧

略号	英名	和名
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニントランスアミナーゼ
AST	Aspartate Amino Transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Alb	Albumen	アルブミン
BUN	Urea Nitrogen	尿素窒素
Cre	Creatinine	クレアチニン
Ch-E	Choline esterase	コリンエステラーゼ
CT	Computed Tomography	コンピューター断層造影撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTV	Clinical Target Volume	臨床標的体積
DVH	Dose-Volume Histogram	線量体積ヒストグラム
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	(米国) 東部腫瘍学共同研究グループ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	EuroQol-5D-5L	QOL 効用値指標
GTV	Gross Tumor Volume	肉眼的腫瘍体積
γ -GTP	γ -Glutamyl Transpeptidase	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビンエーワンシー
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LET	Linear Energy Transfer	線エネルギー付与
MDCT	Multi Detector-row Computed Tomography	コンピューター断層撮影装置
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
PS	Performance Status	全身状態
PTV	Planning Target Volume	計画標的体積
QOL	Quality of life	生活の質

RFA	Radiofrequency ablation	ラジオ波焼灼
RBE	Relative Biological Effectiveness	生物学的効果比
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SBRT	Stereotactic body radiotherapy:	定位放射線治療
SOBP	Spread-out Bragg Peak	拡大ブラッグピーク
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
3DCRT	Three-dimensional Conformal Radiotherapy	3次元原体照射法
TP	Total Protein	総蛋白

目次

1. 研究の概要	10
1-1 シェーマ	10
1-2 目的	11
1-3 研究の種類	11
1-4 対象	11
1-4-1 選択基準 (以下のすべてを満たすこと)	11
1-4-2 除外基準 (以下のいずれも該当しないこと) エラー! ブックマークが定義されていません。	
1-5 研究治療の内容	11
1-6 評価指標 (エンドポイント)	12
1-6-1 主要評価指標 (プライマリーエンドポイント)	12
1-6-2 副次的評価指標 (セカンダリーエンドポイント)	12
1-7 研究実施期間と予定症例数	12
2. 研究の背景	12
2-1 腎臓とその治療法について	12
2-2 これまで行われてきた腎細胞癌に対する重粒子線治療について	13
3. 目的と評価指標 (エンドポイント)	15
3-1 研究の目的	15
3-2 評価指標 (エンドポイント)	15
3-2-1 主要評価指標 (プライマリーエンドポイント)	15
3-2-2 副次的評価指標 (セカンダリーエンドポイント)	15
4. 対象の選択	15
4-1 選択基準 (以下のすべてを満たすこと)	15
4-2 除外基準 (以下のいずれも該当しないこと)	16
5. 登録	16
6. 予定症例数と研究実施期間	16
6-1 予定症例数	16
6-2 研究実施期間	17
7. 研究治療 (プロトコール治療)	17
7-1 プロトコール治療の内容	17

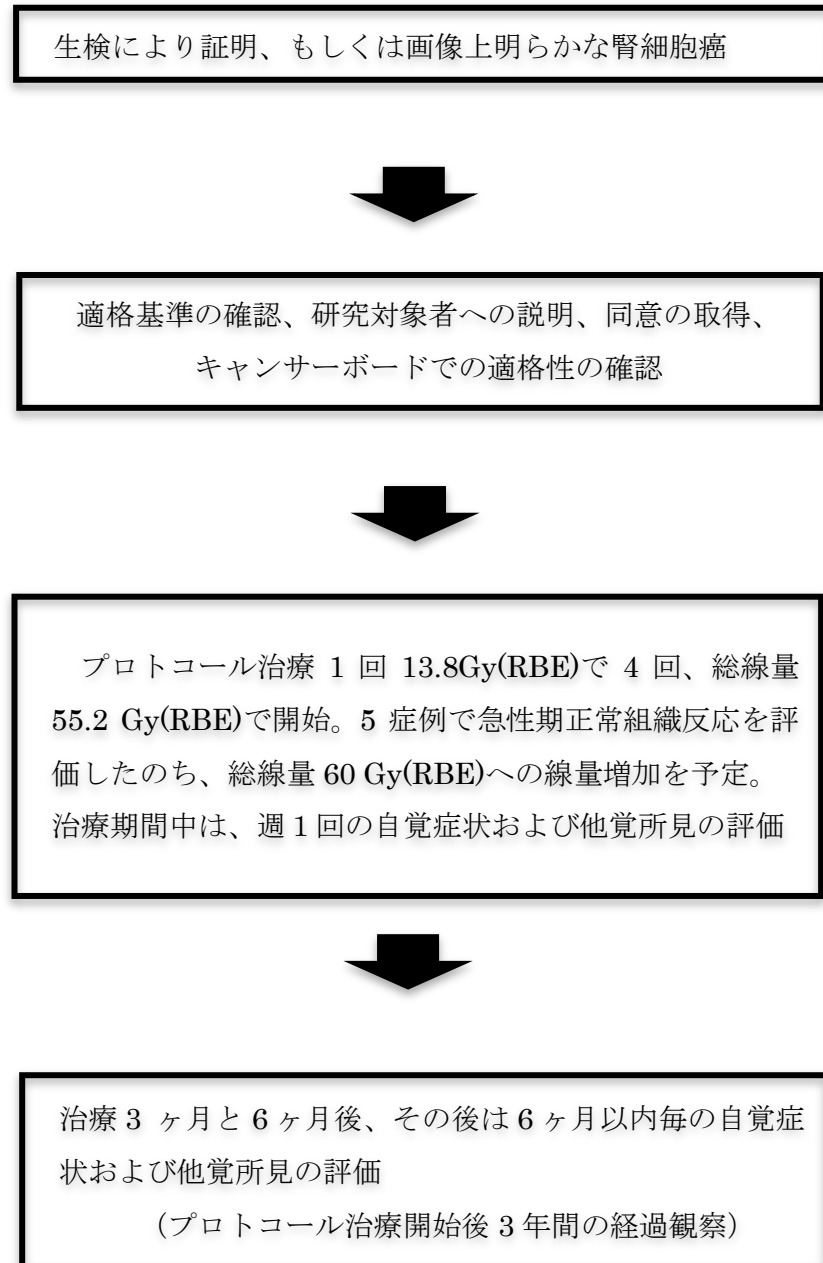
7-1-1 使用機器.....	17
7-1-2 標的体積.....	17
7-1-3 治療計画.....	17
7-1-4 重粒子線の照射方法.....	18
7-1-5 位置決め法.....	18
7-1-6 線量指示および線量分割.....	18
7-2 治療の開始と終了.....	19
7-3 治療中の併用療法、支持療法について.....	19
7-4 QOL 調査.....	19
7-5 必要な評価項目及び検査.....	19
7-5-1 研究期間、観察期間の定義.....	19
7-5-2 研究治療開始前検査.....	20
7-6-3 治療期間、観察期間中の評価.....	20
7-5-3-1 有害事象.....	20
7-5-3-2 重粒子線治療後に行う検査.....	21
7-5-4 観察及び検査スケジュール.....	21
8. 個々の研究対象者の中止基準.....	22
8-1 プロトコール治療中止基準.....	22
8-2 研究中止基準.....	23
9. プロトコール治療終了後の治療.....	23
9-1 症例登録の終了.....	23
9-2 登録の中止・中断・終了.....	23
10. 定期的な研究の評価と報告.....	24
10-1 目的、時期、結果の報告.....	24
10-2 研究の評価項目.....	24
10-3 プロトコール検討委員会.....	24
11. 研究実施に関する変更.....	24
11-1 研究実施計画書の変更.....	24
11-2 研究実施計画からの逸脱.....	25
12. 研究の終了、中止、中断.....	25
12-1 研究の終了.....	25

12-2	研究の中止、中断	25
13.	研究実施状況への報告	25
14	有害事象及び安全確保	25
14-1	有害事象と不具合の定義と記載	26
14-2	本研究により予測される主な有害事象	26
14-3	有害事象の記載	27
14-4	有害事象の対応について	28
14-5	報告義務のある有害反応／有害事象	28
15.	予想される利益及び不利益	30
15-1	予想される利益	30
15-2	予想される不利益(有害反応)	30
16.	評価項目の定義	30
16-1	有害事象	30
16-2	抗腫瘍効果判定	31
16-3	3年無再発生存率	31
16-4	3年全生存率	31
16-5	3年疾患特異的生存率	31
16-6	死亡	31
16-7	腎細胞癌死	31
16-8	臨床的再発	32
17.	モニタリング	32
17-1	実施担当者	32
17-2	モニタリング担当者の責務及び評価項目	32
17-3	モニタリングの手法	33
17-4	モニタリング報告書	33
18.	倫理的事項	33
18-1	個人情報の保護	33
18-2	研究機関における実施許可の取得	34
18-3	研究実施計画書の遵守	34
19.	インフォームド・コンセント	34

19-1	同意説明文書による患者への説明事項.....	34
19-2	同意の取得.....	35
20.	研究対象者の費用負担・補償.....	35
20-1	費用負担.....	35
20-2	健康被害に対する補償.....	36
20-3	臨床研究終了後の対応.....	36
21.	記録の保存と研究成果の帰属と結果発表.....	36
21-1	試料の保存.....	36
21-2	記録の保存.....	37
21-3	知的財産権.....	37
21-4	研究結果の公表.....	37
22.	研究実施計画の登録.....	37
23.	研究資金及び利益相反.....	37
24.	研究組織.....	38
24-1	研究責任者.....	38
24-2	研究実施機関.....	38
24-3	プロトコール検討委員会.....	38
25.	改訂履歴.....	38
26.	添付資料.....	38

1. 研究の概要

1-1 シェーマ



1-2 目的

腎細胞癌に対する重粒子線治療 4 回照射の安全性・有効性を評価する。

1-3 研究の種類

無対照非盲検症例集積研究（侵襲あり・介入研究）

1-4 対象

1-4-1 選択基準（以下のすべてを満たすこと）

- 1) 組織診断により確定、または画像診断によって明らかな腎細胞癌と診断された症例。
- 2) 組織型は、淡明細胞癌、嫌色素細胞癌、または乳頭状腎癌のいずれか。
- 3) TNM 分類（第 8 版 2016）による T1/T2 の未治療例、もしくは T3 以上の局所進行例（ただし腫瘍塞栓陽性例は除外）。リンパ節転移、遠隔転移があっても長期予後が期待される場合には適格となる。
- 4) 登録時年齢が 20 歳以上。
- 5) Performance Status (ECOG) は 0-1 である。
- 6) 本研究の参加に関して、研究対象者本人からの文書による同意が得られている。

1-4-2 除外基準（以下のいずれも該当しないこと）

- 1) 当該照射部位に放射線治療の既往。
- 2) 分子標的薬が先行して施行されている。
- 3) 消化管に処方線量の 60% 以上が照射される。
- 4) 腫瘍サイズの最大径が 15cm を超える。
- 5) 透析腎癌。
- 6) 予後 6 ヶ月以内。
- 7) 他臓器に活動性の重複癌を有する（同時性重複癌および無病期間が 2 年以内の異時性重複癌）。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- 8) 照射領域に難治性の感染または炎症性疾患を有する。
- 9) 医学的、心理学的に他の要因で不適格と判断される。

1-5 研究治療の内容

- 1) プロトコール治療について
規定された重粒子線治療を行う。

重粒子線治療は新治療研究棟の E 室、F 室、または G 室を用い、1 日 1 回 13.8 Gy (RBE)、合計 4 日間、総線量は 55.2 Gy (RBE) から開始する。5 症例で急性期正常組織反応を評価し安全性を確認した後、1 回 15Gy (RBE) で 4 日間、総線量 60Gy (RBE) への線量増加を検討し、問題が無ければ 60Gy (RBE) / 4 回に線量増加する。

2) 併用療法について

本研究において、腎細胞癌に対する同時併用療法は一切行わない。追加治療について、T1/T2N0M0 症例は規定の治療終了後、対象腫瘍の再燃・再発が証明されるまでは追加治療を行わない。ただし、進行症例 (T3/T4N0M0 または N1M1) については、本治療後 3 ヶ月以内の分子標的薬の使用を制限するが、それ以外の追加治療は可能とする。

病勢の進行を認めた場合、担当医師の判断において制限なく追加治療を行うことができる。ただし、これらの場合の治療内容等は、詳細に記録する。

1-6 評価指標 (エンドポイント)

1-6-1 主要評価指標 (プライマリーエンドポイント)

急性期有害事象

1-6-2 副次的評価指標 (セカンダリーエンドポイント)

- 1) 晩期有害事象
- 2) 局所制御率
- 3) 疾患特異生存率
- 4) 全生存率
- 5) Quality of Life (QOL) 評価

1-7 研究実施期間と予定症例数

登録期間は承認日から 2020 年 9 月 30 日まで、研究実施期間は承認日から 2023 年 9 月 30 日までとする。観察期間は最終症例の重粒子線治療開始後 3 年間とする。

登録症例数は 10 例を目標とする。

2. 研究の背景

2-1 腎癌とその治療法について

腎癌の原発巣に対する治療法は、手術が第一選択で、腎摘除術または腎機能温存術（腎部分切除術）が施行される。近年では小径腎腫瘍に対する低侵襲治療として、高齢者や重篤な合併症により全身麻酔下の手術が困難な患者、手術を希望しない患者などに、アブレーション治療〔経皮的凍結療法（Cryoablation）やラジオ波焼灼術（Radiofrequency ablation: RFA）など〕が行われるようになっている。ただしこれらのアブレーション治療は、腫瘍サイズが 3cm までであれば手術と同等の局所制御率が期待できるものの、腫瘍サイズが 5cm 以上になると局所制御率は大きく低下する。

手術困難症例でアブレーション治療適応外であれば、全身療法が考慮される。インターフェロン α や分子標的薬などが適応となるが、その治療成績は限定的である。

放射線治療は、様々な悪性腫瘍に対する局所療法として施行されているが、かつて原発性腎細胞癌は切除不能例においても根治的放射線治療が施行されることはほとんどなかった。その理由は、腎臓の正常組織が放射線に弱く、治療後の腎機能低下が避けられないこと、さらに腎細胞癌の放射線に対する感受性が低く、十分な治療効果が期待できないと考えられていたことによる。近年、高精度放射線治療技術の発達により、2010 年頃から原発性腎細胞癌に対する定位放射線治療（Stereotactic body radiotherapy: SBRT）の報告が散見されるようになり、高い局所制御率と低い合併症発生率が示されてきている。ただしこれらの経過観察期間中央値の多くは 2 年程度で、さらに転移病変に対する治療を含めた結果であることが多い⁽¹⁾。特に限局性腎細胞癌などの長期予後が期待できる場合には、SBRT による低～中線量域が長期的に腎臓へ与える影響を、腫瘍制御とともに評価することが重要と思われるが、我々の知る限り腎細胞癌に対する SBRT 後に長期経過観察した報告はほとんどない。

2-2 これまで行われてきた腎細胞癌に対する重粒子線治療について

放射線治療の一つである重粒子線治療は、1997 年から放射線医学総合研究所（放医研）において施行されてきた。炭素イオンを用いた重粒子線には 2 つの特性がある。第一は物理学的特性で、重粒子線の線量勾配（高線量域から低線量域の幅）が急峻なため、X 線と比較して低～中線量域は小さく、腫瘍とその周囲に限局した照射が可能で、正常臓器への影響が X 線治療よりも少ない。第二の特性は生物学的特性で、重粒子線のビーム飛程単位長さあたりのエネルギー付与（linear energy transfer: LET）は X 線よりも高く、殺細胞効果が高い。組織により異なるが、生物学的効果は X 線の 2～3 倍とされている。このように重粒子線は、放射線に対する正常腎の脆弱性と腎細胞癌の低感受性という 2 つの問題をともに解決できる特性を有しており、腎細胞癌に適した放射線治療といえる。

放医研では腎細胞癌患者に対して、主に合併症による切除不能/拒否例、さらに手術後早期の透析導入が不可避と想定される症例などに重粒子線治療を施行してきた。1997年～2012年までは総線量 72 Gy (RBE)を中心に 16 回照射を行い、そのうち初期の 10 症例についての詳細を Nomiya らが報告している⁽²⁾。その経験を踏まえ 2012 年 4 月～2017 年 3 月にはさらなる短期化を目標に、12 回照射による Phase I/II 試験が行われ、現在経過観察中である。2017 年 8 月現在、重粒子線治療が施行された限局性腎細胞癌全 27 例において、局所再発は 1 例のみである。腎機能以外の重度の合併症は、初期の 1 例に皮膚炎 Grade(G) 4 が認められたが、その後は腸管、皮膚、および肋骨骨折などの胸部痛を含め、G 2 以上の合併症を認めていない。また、腎機能について、治療後の低下が持続したのは 2 例だけで、いずれも糖尿病性腎症の既往かつ治療前推算糸球体濾過量 (Estimated glomerular filtration rate: eGFR)⁽³⁾ < 40 ml/min/1.73m²であった。この 2 例はともに、治療前の画像では正常だった健側腎が、Follow up end の時点では病側腎とともに萎縮していたため、治療後 eGFR の持続的減少の原因は、糖尿病性腎症の進行による可能性が高いと考えられた。この 2 例うちの 1 例が治療後 6 年で透析導入となった。また全 27 例の内、2 例に片腎症例が認められたが、治療後の透析導入には至っていない。その他の症例においては、治療後の軽度の腎機能低下は認められるものの、その後横ばいで推移している。以上の結果から、腎細胞癌に対する重粒子線治療は、侵襲性が低く、腫瘍サイズによらない高い局所制御率と低い合併症発生率が期待され、特に術後透析導入不可避と想定される、もしくは切除不能かつアブレーション治療適応外の腎細胞癌患者に対し、多大な貢献ができる治療法と考えられる。

重粒子線治療の問題点は、現在の照射法では治療期間が 3 週間かかることである。患者負担軽減のため治療短期化が目標となるが、照射回数の低減は治療効果維持のため一回線量を上昇させる必要があり、一般に合併症は高率になりやすい。とくに腎臓は、腸管などの重要臓器に囲まれているため慎重に対応する必要がある。近年、放医研ではスキャンニング照射や回転ガントリー照射が開始され、正常臓器への線量はさらに低減できるようになった。このような新たな治療技術の開発によって、安全に治療短期化を進める準備は整ってきている。

本研究の目的は、患者負担がより少ない 4 回照射法について、55.2Gy(RBE)/4 回照射から開始し、安全性が確認されれば線量増加を試みる。また、腎細胞癌には行われてこなかった治療後の生活の質 (Quality of Life; QOL) の評価も同時に行う。

3. 目的と評価指標（エンドポイント）

3-1 研究の目的

腎細胞癌に対する重粒子線治療 4 回照射の安全性と有効性を評価する。

3-2 評価指標（エンドポイント）

3-2-1 主要評価指標（プライマリーエンドポイント）

急性期有害事象

放射線皮膚炎（発赤、掻痒感、皮膚潰瘍）

放射線性下部尿路障害（血尿、腎出血など）

放射線性腸炎（小腸、大腸、直腸の粘膜炎など）

骨髄抑制白血球（好中球減少，血小板減少，貧血）

3-2-2 副次的評価指標（セカンダリーエンドポイント）

- 1) 晩期有害事象
- 2) 局所制御率
- 3) 疾患特異的生存率
- 4) 全生存率
- 5) QOL 評価

4. 対象の選択

研究責任者または研究分担者は、選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない場合を研究対象者として適格とする。

4-1 選択基準（以下のすべてを満たすこと）

- 1) 組織診断により確定、または画像診断によって明らかな腎細胞癌と診断された症例。
- 2) 組織型は、淡明細胞癌、嫌色素細胞癌、または乳頭状腎癌のいずれか。
- 3) TNM 分類（第 8 版 2016）による T1/T2 の未治療例、もしくは T3 以上の局所進行例（ただし腫瘍塞栓陽性例は除外）。リンパ節転移、遠隔転移があっても長期予後が期待される場合には適格となる。
- 4) 登録時年齢が 20 歳以上。
- 5) Performance Status (ECOG) は 0-1 である。
- 6) 本研究の参加に関して、研究対象者本人からの文書による同意が得られている。

4-2 除外基準（以下のいずれも該当しないこと）

- 1) 当該照射部位に放射線治療の既往。
- 2) 分子標的薬が先行して施行されている。
- 3) 消化管に処方線量の 60%以上が照射される。
- 4) 腫瘍サイズの最大径が 15cm を超える。
- 5) 透析腎癌。
- 6) 予後 6 ヶ月以内。
- 7) 他臓器に活動性の重複癌を有する（同時性重複癌および無病期間が 2 年以内の異時性重複癌）。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- 8) 照射領域に難治性の感染または炎症性疾患を有する。
- 9) 医学的、心理学的に他の要因で不適格と判断される。

5. 登録

研究対象者の適格基準を医師が確認した後に同意取得、その後にカンサーボードの判定により可とされた場合、本研究の研究対象者として登録される。この際、以下の記録文書が、研究責任者の管理のもと、カンサーボード事務局で保管される。登録時は識別コードを付与し、責任者の管理のもと、支援室で対応表を作成・管理する。

- 1) 研究対象者の同意書
- 2) 研究対象者の適格性を示す文書（適格性確認表）
- 3) 研究対象者の診断、病歴等を示す文書（治療前サマリー）
- 4) 研究登録書
- 5) 放射線医学総合研究所病院カンサーボード判定書
- 6) 放射線医学総合研究所病院カンサーボード審査判定通知書

6. 予定症例数と研究実施期間

6-1 予定症例数

10 例

6-2 研究実施期間

承認日から 2023 年 9 月 30 日まで（登録は承認日から 2020 年 9 月 30 日まで）

7. 研究治療（プロトコール治療）

7-1 プロトコール治療の内容

7-1-1 使用機器

放射線医学総合研究所に設置された医用重粒子加速器（HIMAC）および照射装置を用いる。原則としてスキャンニング照射を行い、必要に応じて回転ガントリーを用いる。（他の回転ガントリーの臨床研究とは重複しない）

7-1-2 標的体積

7-1-2-1 肉眼的標的体積（gross tumor volume : GTV）

GTV は単純または造影の CT または MRI で認められる肉眼的な異常所見領域。

7-1-2-2 臨床標的体積（clinical target volume : CTV）

CTV は腫瘍細胞が存在しうる領域。GTV と同一とする。

7-1-2-3 計画標的体積（planning target volume : PTV）

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）は重要組織に近接する場合をのぞき、原則として 3 方位各 5mm とする。

7-1-3 治療計画

7-1-3-1 治療計画データ収集

治療計画は CT シミュレーションにより連続撮影された 2mm 以下のスライス厚 CT 画像で、呼吸同期法を併用した 3 次元放射線治療計画を行う。

7-1-3-2 治療体位および研究対象者固定

治療体位は、原則として仰臥位とするが、仰臥位での治療が不都合な場合は研究対象者ごとに選択される。照射位置の正確な再現のため熱可塑性樹脂等により作成された研究対象者固定具を用いて照射領域の固定を行う。

7-1-3-3 線量計算

連続撮影された CT 画像を使用して 3 次元治療計画を行う。原則として治療計画の客観的評価のため標的体積および重要臓器等の DVH (dose volume histogram) を算出する。

7-1-4 重粒子線の照射方法

重粒子線の照射方法は、原則としてスキャニング照射法で行う。回転ガントリーを用いた照射法も許容される。

7-1-5 位置決め法

照射位置の確認のため、治療寝台上での X 線透視画像と、治療計画に使用された CT 画像をもとにした再構成画像 (DRR: digitally reconstructed radiography) を用いて、腹部から骨盤部の骨構造を基準に 2 方向から照合する。

7-1-6 線量指示および線量分割

7-1-6-1 線量指示

重粒子線の拡大ブラッグピーク (SOBP: spread-out Bragg's peak) はヒト由来培養細胞系 (HSG: human salivary gland 腫瘍細胞) の生残率が 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、SOBP 内の線量平均 LET が $80\text{keV}/\mu\text{m}$ になる点 (SOBP の遠位点から 8mm の点) で 3.0 となるように基準化されている。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) の単位を用いる。SOBP 内の光子等価線量は一定であるが、物理線量は一定ではないため、治療線量の物理線量は SOBP の中央での線量をあらかず。スキャニング照射においても標的内の線量分布がブロードビームでの線量分布と同様に一樣になるようにスポットの位置、スポットごとの線量を決定する。

7-1-6-2 線量分割

重粒子線治療は新治療研究棟の E 室、F 室、または G 室を用い、1 日 1 回 13.8Gy (RBE)、合計 4 回、総線量 55.2Gy (RBE) から開始する。5 症例で急性期正常組織反応を評価し安全性を確認した後、1 回 15Gy (RBE) で 4 回、総線量 60Gy (RBE) へ線量増加を検討し、問題が無ければ 60Gy (RBE) / 4 回に線量増加する。

正常組織急性期反応スコア Grade 4 以上の反応が確認された場合には、プロトコル検討委員会にはかり、線量増加の可否ならびに研究の継続について検討する。

7-1-6-3 リスク臓器・線量制約

腸管；

V30% (処方線量の 50% が照射される体積) $< 2\text{cc}$

Dmax (最大被曝線量) $< 60\%$ 処方線量

CTV;

D95% (95%の体積に処方される線量) > 95%処方線量

これらの線量制約をすべて満たさなければ本治療は施行できない。必要に応じて、生検前など同意取得前にダミープランを計画し、上記線量制約が満たされるかどうかを検討する。

7-2 治療の開始と終了

治療開始日は重粒子線治療開始日とする。

7-3 治療中の併用療法・追加治療について

本研究において、腎細胞癌に対する同時併用療法は一切行わない。追加治療について、T1/T2N0M0 症例は規定の治療終了後、対象腫瘍の再燃・再発が証明されるまでは追加治療を行わない。ただし、進行症例 (T3/T4N0M0 または N1M1) については、本治療後 3 ヶ月以内の分子標的薬の使用を制限するが、それ以外の追加治療は可能とする。

病勢の進行を認めた場合、担当医師の判断において制限なく追加治療を行うことができる。ただし、これらの場合の治療内容等は、詳細に記録する。

7-4 QOL 調査

QOL 調査担当者は各調査時期に「QOL 調査用紙・EQ-5D-5L 日本語版」を研究対象者に渡し、調査を行う。治療後のフォローは通常は外来で行うが、QOL 調査は郵送で行う。送付する封筒には QOL 調査用紙と返信用封筒を同封する。QOL 調査用紙の回答用紙には、被験者識別コードを記載する。返信用封筒に、回答した QOL 調査用紙を入れ、差出人の氏名住所を記載し、投函してもらう。QOL 調査用紙は施錠可能な臨床研究支援室で保管・管理し、研究責任者、研究分担者またはその代理者が、順次電子カルテにスキャンする。スキャン後の QOL 調査用紙と封筒はシュレッダーで廃棄される。

7-5 必要な評価項目及び検査

7-5-1 研究期間、観察期間の定義

本研究の研究期間および個々の研究対象者の観察期間について、以下のよう
に定義する。

1. 研究期間：所長による許可から 2023 年 9 月 30 日まで

2. プロトコール治療開始前期間：同意取得時～プロトコール治療開始直前
3. プロトコール治療期間：重粒子線照射開始日～照射終了日または中止日
4. 観察期間：プロトコール治療開始日から3年間、もしくはその研究対象者の死亡日まで。

7-5-2 プロトコール治療開始前検査

治療前評価は放医研または紹介元において行なわれる。研究責任者は、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、不足する検査は放医研においてこれを追加する。同意取得前のデータについては取得前2か月以内のものを最新画像として評価する。照射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。いずれの検査も、通常臨床上必要な検査を逸脱するものではないが、通常診療の中で行われた結果を参照する場合と、研究目的で検査を実施する場合とがある。

また、他院で施行された検査について、他院医師が当院への情報提供を臨床上必要と判断し、提供されたデータについては、本研究で用いることができる。

- 1) 自覚所見；頻尿、排尿障害、血尿、その他の症状
- 2) 全身状態 PS (ECOG)
- 3) 血算 (RBC、Hb、Ht、WBC、分画、Plt)
- 4) 血清・生化学的検査 (TP, Alb, Ch-E, AST, ALT, T-Bil, BUN, Cr, Na, K, Cl, など)
- 5) 検尿：潜血反応
- 6) 画像検査 (胸腹部 CT、造影 MRI 検査、腎動態シンチグラム)
- 7) 生検 (※画像診断で診断可能な症例では必須ではない)
- 8) QOL 検査

7-5-3 治療期間、観察期間中の評価

7-5-3-1 有害事象

観察期間中の有害事象については、照射開始日から3ヶ月以内に発症したものを急性期有害事象として「NCI/CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

version 4.0 in 2009」(ないし「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(CTCAE v4.0-JCOG)」)を用いて評価する。照射開始日から3ヶ月以降の観察期間については「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring System」に従いスコアリングを行い、最も強い反応 grade を遅発性反応とする。なお、治療開始後3ヶ月以降の観察期間においては、本プロトコール治療と因果関係のある有害反応の報告のみでよい。

7-5-3-2 プロトコール治療後に行う検査

- ① 治療終了時ならびに、治療開始日から6か月以内は3ヶ月に1回、その後は原則として6ヶ月に1回行うもの
 - 1) 自覚所見；頻尿、排尿障害、血尿、その他の症状
 - 2) 全身状態 PS (ECOG)
- ② 治療開始日から6か月以内は3ヶ月に1回、その後は原則として6ヶ月に1回行うもの
 - 1) 血算 (RBC、Hb、Ht、WBC、分画、Plt)
 - 2) 血清・生化学的検査 (AST, ALT, T-Bil, BUN, Cr, Na, K, Cl、など)
 - 3) 検尿；潜血反応
 - 4) 胸腹部 CT
- ③ 治療開始日から6か月以内は3ヶ月に1回、その後は6ヶ月に1回行うもの
造影 CT
- ④ 治療終了時ならびに、治療開始日から6か月以内は3ヶ月に1回、その後、治療開始日から18ヶ月後、30ヶ月後に行うもの
造影 MRI
- ⑤ 治療開始日から12ヶ月後に1回、その後は12ヶ月に1回行うもの
腎動態シンチグラム
- ⑥ 治療開始日から6か月以内は3ヶ月に1回、その後、治療開始日から12ヶ月後、24ヶ月後、36ヶ月後に行うもの
EQ-5D-5L を用いた QOL の評価

7-5-4 観察及び検査スケジュール

観察・検査スケジュールを下表に示す。なお、スケジュール通りに規定の観察・検査が実施できない場合には、治療開始日から1ヶ月は基準日の前後14日、その

後、観察期間 2 年までは前後 30 日、観察期間 2 年以降は前後 60 日の誤差を許容する。また、以下の記載では本研究の重粒子線治療を開始した日を“1 日目”とし、これを基点として計算するものとする。また 1 ヶ月は 30 日と定義する。

表 観察及び検査スケジュール表

	本治療前*2	終了時	3m	6m	12m	18m	24m	30m	36m
自覚所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査									
末梢血算	○*3		○*3	○*3	○*3	○*3	○*3	○*3	○*3
血液生化学	○*3		○*3	○*3	○*3	○*3	○*3	○*3	○*3
検尿（潜血反応）	○*3		○*3	○*3	○*3	○*3	○*3	○*3	○*3
画像検査									
造影 MRI 検査	○*3		○*3	○*3		○*3		○*3	
胸腹部 CT 検査	○*3		○*3	○*3	○*3	○*3	○*3	○*3	○*3
腎動態シンチグラム	○*3				○*3		○*3		○*3
生検	○*3*4								
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○
QOL 調査	○	○	○	○	○		○		○

*1：表において、空欄部分は必要に応じて検査を行うものとする

*2：治療前の検査については、病理診断を除き、いずれも登録前 2 ヶ月以内(60 日間)とする

*3：臨床検査、画像検査および生検については、他院から診療上で提供が必要と判断された場合の資料のみ使用可。

*4：画像診断で診断可能な症例では必須ではない

8. 個々の研究対象者の中止基準

8-1 プロトコール治療中止基準

- 1) 研究対象者により同意が撤回された場合
- 2) 対象から除外すべき条件が治療開始後に判明した場合（治療完了まで継続するが、脱落例として解析から除外する。）
- 3) 原疾患に対する研究治療が無効と判断された場合（症状、身体所見の明らかな悪化と研究責任者又は研究分担者が診断した場合を含む）

- 4) 有害事象により重粒子線治療の継続が困難な場合
 - 5) 研究治療中の死亡
 - 6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪により研究治療が開始できなかった）、研究実施計画書違反が判明、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
- ※ 3), 4), 5) により研究を中止した場合でも解析対象からは除外しない。

8-2 研究中止基準

- 1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 本研究全体が中止された場合
- 3) その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適切と判断した場合

9. プロトコール治療終了後の治療

9-1 症例登録の終了

登録症例が予定症例数に達した時点で登録を終了する。

9-2 登録の中止・中断・終了

Grade 4 以上の正常組織反応が急性期・慢性期に関わらず 3 例以上で観察された場合、あるいはそれ以外の何らかの理由により、本研究計画治療の続行に疑念が生じた場合には、プロトコール検討委員会で本研究計画治療の中止・中断について討議し、中止・中断の判断となった場合にはその根拠、理由を研究責任者に報告する。研究責任者はプロトコール検討委員会の報告に従って、または他の理由による研究責任者の判断によって、研究の中断または中止を決定した場合には、「人を対象とする研究に関する標準業務手順書」に従い、所長に報告する。放射線医学総合研究所研究倫理審査委員会においてその可否についての審査を受け、所長の許可後、必要に応じて担当医師は研究対象者に対し、プロトコール治療の続行に疑念の生じた旨の説明を行う。プロトコール治療終了後は、進行症例を除き、対象腫瘍の再燃、再発が証明されるまでは重粒子線照射部位に対する一切の追加治療は行なわない。対象腫瘍の再燃、再発時には、追加治療を行なうことができる。その際の治療法に制限はない。腫瘍再燃、再発の診断は、画像診断および臨床所見により確定診断を行ってよい。他臓器の腫瘍、遠隔転移に対する治療は、プロトコールの対象腫瘍に対する影響の如何を問わず行なうことができる。

10. 定期的な研究の評価と報告

10-1 目的、時期、結果の報告

研究が安全に行われているか、データが正確に収集されているか、研究が研究実施計画書通りに実施されているか、効果に問題がないかどうかを確認する目的で、定期的開催される泌尿器腫瘍分科会の中で本研究に関する内容を議題として取り上げる。

10-2 研究の評価項目

- 症例集積達成状況；登録症例数、累積／期間別
- 適格／不適格例
- 病理診断
- 炭素イオン線治療終了状況
- 登録時患者背景因子
- 急性反応・遅発性反応（有害反応）発生状況
- 再燃・再発／転移の発生状況

10-3 プロトコール検討委員会

本プロトコールの適用と治療の安全性の評価および患者の経過観察資料の保管状況の点検、確認などを主な目的として泌尿器腫瘍分科会長を委員長とし、分科会長の指名する若干名よりなるプロトコール検討委員会を泌尿器腫瘍分科会内に設ける。

11. 研究実施に関する変更

11-1 研究実施計画書の変更

研究責任者が研究実施計画書や説明文書・同意書の変更または改訂の必要性を認めた場合、変更申請を行う。これを研究倫理審査委員会の審査に基づく所長の許可を得る。

11-2 研究実施計画からの逸脱

研究責任者および研究分担者は、研究倫理審査委員会の審査に基づく所長の許可を得ることなく、研究実施計画書からの逸脱を行ってはならない。ただし、研究対象者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ない場合、この限りではない。

12. 研究の終了、中止、中断

12-1 研究の終了

研究終了時には、「研究終了（中止・中断）報告書」（（研）書式 17）を所長に提出する。

12-2 研究の中止、中断

9-2 に記す事項のほか、以下の事項に該当する場合、研究責任者は、研究の継続の可否を検討する。

- ① 研究対象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な場合
- ② 予定症例数または予定期間に達する前に研究の目的が達成された場合
- ③ 研究により期待される利益よりも起こりうる危険が高いと判断される場合
- ④ 研究倫理審査委員会からの計画等の変更指示を受け入れることができない場合
- ⑤ その他、研究の継続が困難と判断された場合

また、研究倫理審査委員会から中止の指示があった場合は、研究を中止しなければならない。

研究を中止、中断した場合は、速やかに「研究終了（中止・中断）報告書」（（研）書式 17）を所長に提出する。

13. 研究実施状況の報告

研究責任者は、研究期間が 1 年を超える場合、1 年ごとに「研究実施状況報告書」（（研）書式 11）で所長に実施状況の報告をして、研究倫理審査委員会で研究継続の可否についての審査を受けなければならない。

14 有害事象及び安全確保

14-1 有害事象と不具合の定義と記載

本研究における「有害事象」とは、重粒子線治療（以下、プロトコール治療）を受けた研究対象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ならびにその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、プロトコール治療との因果関係の有無を問わない。プロトコール治療前より発現している症状や疾病（スクリーニング時に認められた事象を含む）は合併症とし、有害事象としない。ただし、プロトコール治療によって合併症が悪化した場合、有害事象として取り扱い、悪化が確認された日を有害事象の発現日とする。腫瘍の進行（測定可能病変／測定不能病変の増大、新病変の出現）は有害事象としない。また、腫瘍の進行により徴候および症状の悪化が認められた場合も有害事象としない。

また、使用機器が想定される通常の働きができないことを「不具合」という。

14-2 本研究により予測される主な有害事象

発現した有害事象のうち重粒子線治療との因果関係が否定できないものを副作用とする。

【重粒子線治療により予期される主な副作用・有害事象】

1) 早期合併症（早期有害反応）

放射線皮膚炎（発赤、掻痒感、皮膚潰瘍）
 放射線性下部尿路障害（血尿、腎出血など）
 放射線性腸炎（小腸、大腸、直腸の粘膜炎など）
 骨髄抑制白血球（好中球減少，血小板減少，貧血）

2) 晩期合併症（遅発性有害反応）

放射線皮膚炎（皮膚の色素沈着、皮膚潰瘍）
 放射線骨障害（骨炎、骨折、腐骨）
 放射線性腸炎（小腸、大腸、直腸の粘膜炎、粘膜潰瘍、穿孔、消化管イレウスなど）
 放射線性尿路障害（血尿、腎萎縮、尿管狭窄、腎出血、血清 Cr 値異常など）
 その他（高血圧、下肢リンパ浮腫、放射線誘発がん）

3) 原疾患及びその増悪・転移に付随する有害事象

体重減少、倦怠感、悪心嘔吐、食欲不振、全身性浮腫、癌性疼痛（骨痛、神経障

害性疼痛)、病的骨折、関節痛、骨折、脊髄圧迫、四肢麻痺、尿閉、血尿、排尿痛、血性精液、嘔声、咳嗽、喉頭浮腫、顔面浮腫、上半身の浮腫、皮静脈拡張、喘鳴、喀痰、血痰、呼吸困難、呼吸不全、発熱、感染性肺炎、閉塞性肺炎、肺線維症、癌性リンパ管症、胸水・血性胸水、心嚢水、気胸、肺塞栓症、嚥下障害、咽頭痛、嚥下時痛) 消化管潰瘍・出血、吐血、消化管穿孔、肝機能障害、黄疸、出血傾向、腹水、膝機能低下、膝炎、耐糖能異常、下痢、下血、腹痛、腸閉塞、多飲、多尿、腎機能低下、眩暈、頭痛、神経麻痺、けいれん、意識障害、脊髄神経麻痺、運動失調(歩行困難、ふらつき等)、眼球振盪、筋緊張低下、運動協調性低下、不明瞭発語、健忘、視覚異常、睡眠障害、認知症、四肢感覚脱失、下垂体機能低下、骨粗しょう症、関節炎、口腔粘膜疼痛、びらん、潰瘍、出血、食事摂取困難、口腔内乾燥、味覚異常、甲状腺機能低下、中耳炎、外耳道炎、難聴、耳鳴、聴覚消失、リンパ節腫脹、皮膚炎、色素沈着、紅斑、脱毛、浮腫、電解質異常(低 Na 血症、高 Ca 血症、高 K 血症等)、多発性筋炎、皮膚筋炎

- 4) その他：全身倦怠感、体重減少、疼痛、皮下硬結、骨折、骨壊死、歩行障害など、上記以外にも、「NCI/CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03」(ないし「有害事象共通用語基準 v4.03 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.03-JCOG)」)、に示される急性期あるいは晩期の反応が発生する可能性がある。

14-3 有害事象の記載

有害事象名は、原則として Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03-JCOG に記載のある診断名・疾患名(病名)で診療録に記載する。診断名・疾患名が特定できない場合や研究責任者あるいは研究分担者より診断名・疾患名としないことが妥当と判断された場合には、臨床症状または徴候を有害事象名とする。

- 1) 複数の臨床症状や徴候(臨床検査値異常を含む)が、ある有害事象(疾患)に随伴して現れた場合、原則としてそれらを一つの有害事象としてまとめて記載する。
- 2) 臨床検査値については、臨床的に意義のある異常の有無を判断し、臨床的に意義のある異常と判断した場合には有害事象とし取り上げる。
- 3) 研究期間終了日の時点で未回復の事象については、研究対象者の研究期間

終了日までの経過を診療録に記載する。

14-4 有害事象の対応について

研究責任者及び研究分担者は、プロトコール治療開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に重粒子線照射との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、回復または軽快するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任者及び研究分担者が重粒子線照射の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の経過観察は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

14-5 報告義務のある有害反応／有害事象

1) 有害反応／有害事象の報告義務

研究責任者は、「重篤な有害事象又は不具合」（以下、「有害事象等」という。）の発生を知った場合には、「人を対象とする研究に関する標準業務手順書」に従って、直ちに文書により所長に報告するとともに、本研究計画手続きに従い、病院長およびプロトコール検討委員会にも報告する。

また、「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.03)-JCOG」のスコアにおいて Grade4 以上の正常組織反応が 3 例で観察された場合、あるいはそれ以外のなんらかの理由により、本研究計画治療の続行に疑念が生じた場合には、プロトコール検討委員会で本研究計画治療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、理由を研究責任者に報告する。研究責任者は、プロトコール検討委員会の報告に従って、又は他の理由による研究責任者の判断により、研究の中断又は中止を決定した場合には、「人を対象とする研究に関する標準業務手順書」に従い、所長に報告する。

2) 研究責任者の報告義務

i) 急送報告

- 一次報告：研究責任者は急送報告の対象となる有害事象がおきた場合、有害事象を知りえてより 72 時間以内に「書式 12-1」（医薬品）及び／又は「14（医療機器）」を、病院長、所長及びプロトコール検討委員会に、所定事項を記入の上、報告する。
- 二次報告：さらに「書式 12-1 に 12-2 を添付」（医薬品）又は「書式 14（医療機器）」を、7 日以内に一次報告と同じ提出先に報告する。その際、提出期限が優先するのでまだ記入できない段階の情報は空白でよい。
- 追加報告：死亡の場合の剖検報告書など、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の追加などの追加報告がある場合、それぞれ適切と思われる書式（原則として「書式 12-1 に 12-2 を添付」（医薬品）又は「14」（医療機器））を用いて、一次報告と同じ提出先に報告する。

ii) 通常報告

予期されない Grade 3 の有害事象：「14-2 本研究により予測される主な有害事象」に記載されないすべての Grade 3 の有害事象が、急送報告に準じた「通常報告」の対象となる。

- 急送報告と通常報告

	急送報告	通常報告
対象となる有害事象	死亡 重粒子線治療開始から 30 日以内のすべての死亡 （重粒子線治療中止例では最終治療日から 30 日以内のすべての死亡*） 重粒子線治療最終日から 31 日以降であり治療と関連が否定できない死亡 生命を脅かす有害反応	急送報告の対象以外の有害反応のうち予期されない**grade3 の毒性

	予期されない重篤な有害反応 =grade4 の非血液毒性	
初回報告	発生を知りえてから 72 時間以内	発生を知りえてから 15 日以内
報告の分類 と期限	一次報告 (72 時間以内) 二次報告 (7 日以内) 追加報告 (必要に応じて)	一次報告 (15 日以内) 追加報告 (必要に応じて)

*治療との因果関係は問わないので、従来の「治療関連死」とは異なり、担当医師が「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

**「14-2 本研究により予測される主な有害事象」に規定されていないものを指す。

15. 予想される利益及び不利益

15-1 予想される利益

本研究へ参加することによる研究対象者への直接的利益としては、手術不能／拒否の症例またはその他の治療法で十分な効果が期待できない症例においても、局所の制御にともない生存期間延長につながる可能性がある。また、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

15-2 予想される不利益(有害反応)

本治療により 14-2 に記載した有害反応が発現する可能性がある。

16. 評価項目の定義

本研究では、主要評価項目を急性期有害事象、副次的評価指標を晩期有害事象、局所制御率、疾患特異生存率、全生存率、QOL 評価とする。

16-1 有害事象

観察期間中は、治療開始後 6 ヶ月以内は 3 ヶ月に 1 回以上、治療開始後 6 ヶ月～3 年は半年に 1 回以上、有害反応発生の状況および生死、再発の有無等に関する観察を行う。正常組織の照射に伴う反応（有害反応）を、急性期（照射開始後 3 ヶ月以内）と、晩期（照射開始後 3 ヶ月以降）に分けて評価する。急性期の評

価には、「National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE version 4.0)」（ないし「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG)」) を、晩期の評価には「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring System」を用いることを原則とし、治療開始前よりグレードが 1 以上悪化したものを有害事象とする。

16-2 抗腫瘍効果判定

原則として治療開始後 6 ヶ月以内は 3 ヶ月ごと、その後は 6 ヶ月ごとに実施する。再発の診断は、RESIST ver 1.1 に従う。

本研究治療後の再発が確定した場合には、原則として以下の検査を行なう。

- 1) MRI 検査
- 2) CT 検査

16-3 3年無再発生存率

重粒子線治療開始日より起算して、局所再発が出現するまでの期間あるいは死亡するまでの期間を求め、Kaplan-Meier 法により算出した 3 年の時点での累積非再発生存率を用いる。生存中で再発していない場合は、最も新しい無再発確認日で打ち切りとする。

16-4 3年全生存率

重粒子線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求め、Kaplan-Meier 法により算出した 3 年の時点での累積生存率を用いる。死亡者の死因は問わない。3 年の経過観察中に追跡不能となった症例では追跡不能となる前の最も新しい生存確認日で打ち切りとする。

16-5 3年疾患特異的生存率

重粒子線治療開始日より起算して、腎細胞癌による死亡日までの期間を求め、Kaplan-Meier 法により算出した 3 年の時点での累積生存率を用いる。3 年の経過観察中に追跡不能となった症例では追跡不能となる前の最も新しい生存確認日で打ち切りとする。

16-6 死亡

腎細胞癌死、他因死を含めたあらゆる原因による死亡とする。

16-7 腎細胞癌死

腎細胞癌の病勢進行が明らかな状況下での死亡は、腎細胞癌死と判

定。死因特定が困難で、明らかな再発症例も腎細胞癌死と定義する。

16-8 臨床的再発

局所再発または遠隔転移の発生をもって再発とする。再発を判断できる検査の施行日をもって、臨床的再発日とする。局所再発の診断は、CT または MRI で原発巣が明らかな増大をした場合とする。また遠隔転移の診断は、CT または MRI による軟部組織病変の出現とする。

17. モニタリング

本研究におけるモニタリングは、下記の実施体制及び実施手順により行う。各担当者は、必要に応じて、研究責任者の指名に基づき補助者を置くことができる。

17-1 実施担当者

《モニタリング担当部署》

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所
信頼性保証監査室

17-2 モニタリング担当者の責務及び評価項目

モニタリング担当者は、本研究が適用される規制に従って適切に実施され、研究対象者の人権と安全を保護し、研究結果の信頼性を確保することを確実にすることを責務として、モニタリング業務に従事するものとして、研究責任者の指名を受ける。

研究責任者は、モニタリング担当者が、適用される規制についての知識を十分に有し、その責務を認識していること、および問題となるような利益相反がないことを確認する。

モニタリングの対象・範囲・評価項目は以下を含んで研究開始前に詳細を設定する。

- 研究実施体制（研究者の技能、実施体制）
- 倫理審査・利益相反審査・（ある場合）製造物審査・臨床研究登録
- 研究対象者保護（適格性確認、同意、有害事象対応、（必要な場合）補償対応、個人情報保護）
- 研究の信頼性（原資料と研究データの整合性、問題対応、進捗状況）

17-3 モニタリングの手法

- 研究責任者とモニタリング担当者は、研究開始前に、本計画書に従って研究が実施されることを確実にするため十分な協議を行った上、原資料及び解析対象データの記録及び保管の方法を確認する。
- モニタリングは基本的に実地において現物確認を行う。調査対象項目をあらかじめ設定した上、全症例について行うか、サンプリングによるかは、最初の数例に対するモニタリング結果に基づき、研究責任者とモニタリング担当者との協議により調整する。

17-4 モニタリング報告書

- モニタリング報告書には、実施の日付、実施場所、担当者の氏名、調査対象、結果の概要を記載する。
- モニタリング担当者は、報告書を研究責任者及び所長に提出

モニタリングに従事する者は、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。

18. 倫理的事項

研究の実施に関しては、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者の人権、福祉及び安全を最大限に確保する。

18-1 個人情報の保護

本研究を実施するにあたり、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」又は「個人情報の保護に関する法律」ならびに関連通知及び法令に基づく研究機関における規則を遵守して実施する。

1) 研究責任者及び研究分担者は、研究対象者の選定にあたって、人権保護の観点ならびに選択基準および除外基準に基づき、研究対象者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任者及び研究分担者との依存関係、他の研究への参加の有無を考慮の上、研究の参加を求めることの適否を慎重に検討する。

2) 研究責任者及び研究分担者が有害事象およびその他の研究関連デー

タを報告する場合は、AMIDAS で割り付けされている研究対象者識別コード等を用い、研究対象者の機密保護に配慮する。研究責任者、研究倫理審査委員会、委託を受けて調査等を行う者、および規制当局は、原資料の直接閲覧にあたり、研究対象者の秘密を保全する。また、研究の結果が公表される場合にも同様に研究対象者の身元の秘密を保全する。

18-2 研究機関における実施許可の取得

本研究実施計画書及び同意説明文書が研究倫理審査委員会で承認され、所長の許可が得られなければならない。

18-3 研究実施計画書の遵守

研究責任者及び研究分担者は、研究対象者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

19. インフォームド・コンセント

19-1 同意説明文書による患者への説明事項

- 本研究が研究を目的とすること
- 研究の意義、目的、方法および期間
- 研究対象者として選定された理由
- 研究対象者の研究への参加予定期間
- 研究に参加する予定の研究対象者数
- 予期される臨床上の利益および危険性ならびに必然性に伴う心身に対する不快な状態（研究対象者にとって予期される利益がない場合には、研究対象者にその旨を知らせなければならない。）
- 研究に関連する健康被害が発生した場合に研究対象者が受けることのできる補償及び治療
- 研究への参加は研究対象者の自由意思によるものであり、研究対象者は、研究対象者の研究への参加を随時拒否又は撤回することができること。又、拒否・撤回によって研究対象者が不利な扱いを受けたり、研究に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。

- 研究への参加の継続について研究対象者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研究対象者に伝えられること。
- 研究への参加を中止させる場合の条件又は理由。
- 倫理審査委員会が資料記録を閲覧できること。その際、研究対象者の秘密は保全されること。又、同意文書に研究対象者が署名または記名捺印することによって閲覧を認めたことになること。
- 研究対象者の希望により、他の研究対象者の個人情報保護や研究の独創性に支障のない範囲内で、研究実施計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できること。
- 研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び、特許権等が生み出された場合のその権利の帰属先。
- 研究の結果が公表される場合であっても、研究対象者のプライバシー等は保全されること。
- 研究に係る資金源、起こりうる利益の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- 研究対象者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 研究代表者・責任者の氏名、職名
- 研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先

19-2 同意の取得

研究対象者が、研究の目的及び意義並びに方法、研究対象者に生じる負担、予測される結果（リスク及び利益を含む）等について文書による十分な説明を受け、それらを理解したことを確認の上で、本研究への参加について本人の意思を確認する。研究対象者本人が自由な意思により研究への参加に同意した場合は、同意書に署名を得る。同意書原本は研究機関に保管し、同意書の写しを研究対象者に手渡すとともに研究対象者病歴にも保存しておく。

20. 研究対象者の費用負担・補償および研究終了後の対応

20-1 費用負担

本研究の重粒子線治療にかかわる部分は臨床研究として全額放医研負担とする。

20-2 健康被害に対する補償

本研究に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については研究対象者の負担とする。民間の医師主導型臨床研究補償保険への加入は行わない。

20-3 臨床研究終了後の対応

臨床研究終了後は、必要に応じて通常の保険診療での治療を行う。追加治療の必要のない状態では、原則治療は行わずに画像検査を行いながら、研究対象者の状態に応じて適切な方法を検討する。

21. 記録の保存と研究成果の帰属と結果発表

21-1 試料の保存

本研究で得た試料（画像情報等）は、研究計画に従って測定した後も、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構個人情報保護規程、医療情報セキュリティ実施手順書に従い、資料の保管管理及び利用等に関する措置を行う。

血液と尿に関しては、研究計画に従って測定した後、放射線医学総合研究所病院の手順に従い医療廃棄物として破棄する。

研究対象者が研究参加への同意撤回と同時に試料の廃棄を希望される場合には、以下の方法で廃棄する。ただし、グラフ等の統計処理されたデータは、すでに個人情報除去されており、「個人情報」に該当しない。このため、グラフ等の統計処理後のデータは廃棄の対象ではない。

画像などのデータに関しては、記録メディア上から消去する。

研究対象者識別コード番号などについてもすべて削除し破棄する。

本研究で得られた試料については、本研究に関連して今後計画される他の研究に利用する可能性があるが、その場合には研究倫理審査委員会の承認に基づく所長の許可を得ることとする。これら試料の二次利用を伴う研究については、「人を対

象とする医学系研究に関する倫理指針」等に従う。

21-2 記録の保存

研究責任者は、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構個人情報保護規程及び情報セキュリティ管理規程に従い、研究に関する重要な文書（各種申請書類や報告書の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）の保管管理及び利用等に関する措置を行う。また、各記録を保存する期間は本研究期間終了(または中止)後 5 年間又は結果発表後 5 年間のいずれか遅いほうとする。ただし、研究対象者による試料等の保存に対する拒否がない場合には、必要な限り保存する。

21-3 知的財産権

本研究で知的所有権が発生した場合、原則として、その権利は研究組織に帰属し、研究対象者には帰属しない。

21-4 研究結果の公表

主たる公表論文は最終解析後に英文誌に投稿する。学会・論文発表の著者・発表者は研究実施計画書作成、本研究への貢献度等を勘案し、研究責任者および研究者で協議し決定する。

22. 研究実施計画の登録

研究責任者は、研究倫理審査委員会の承認後、研究対象者登録を開始する前に、大学病院医療情報ネットワークの臨床研究登録システム（University hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)）に登録し、必要に応じて登録情報を更新する。

23. 研究資金及び利益相反

本研究に要する費用は、文部科学省から国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所への運営費交付金により実施する。本研究の研究責任者及び研究分担者は、研究倫理審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認

を得るものとする。また、研究開始後新たな利益相反が発生した場合には研究倫理審査委員会に申告する。

24. 研究組織

24-1 研究責任者

辻 比呂志 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所
病院 治療課長

24-2 研究実施機関

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

24-3 プロトコール検討委員会

泌尿器腫瘍分科会

五十嵐 辰男 聖隷佐倉市民病院 泌尿器科 部長
今村 有佑 千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学 助教

文献：

1. Siva S et al. BJU international 2012; 110: E737-743
2. Nomiya T et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 828-833
3. Matsuo S et al. Am J Kidney Dis., 2009; 53: 982-992

25. 改訂履歴

版数	作成日	承認日	改訂理由
第 1.0 版	2017 年 8 月 27 日	2017 年 10 月 4 日	新規作成

26. 添付資料

資料 1. EQ-5D-5L 日本語版の質問紙（池田俊也：保健医療科学 2015 より）