

25-A-10 陽子線治療の有効性検証を目的とした多施設臨床試験の実施とその体制整備

秋元哲夫 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 粒子線医学開発分野

研究の分類・属性

TR/早期開発/10

研究の概要

陽子線治療の有効性を検証するための多施設臨床試験実施とその体制の基盤整備を行うことを目的とする。陽子線治療施設は現在建設中の施設も含めて我が国では今後も増加傾向にあるが、これまで陽子線治療に関する多施設臨床試験などによる質の高い臨床データ蓄積は、1) 陽子線治療の臨床試験実施体制の未整備、2) 陽子線治療の医学物理学的な標準化の遅れと施設間格差、などの理由により十分には実施されてこなかった。そのため、陽子線治療の治療計画システムを含む線量分布作成方法とその評価、治療方法および線量投与方法の規定とその測定法・検証法などの医学物理学的な相違を標準化することは、臨床試験実施に必須である。これにより、陽子線治療の医学物理学的な施設間格差を解消した共通プロトコルの作成が実現して、真の意味での多施設臨床試験の実施が可能となる。本研究では平成24年度に実施した陽子線治療の治療計画法とその最適化プロセス、線量検証法の施設間格差の実態調査の結果に基づき、粒子線治療の医学物理学的な拠点形成整備と標準化を行い、臨床試験の立案とその実施を推進する。平行して臨床面では、1) 陽子線治療の有効性が高い肝細胞癌を対象として、「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療の多施設共同第II相臨床試験(研究代表者：秋元哲夫)」を、国立がん研究センター東病院、筑波大学、静岡がんセンターを中心に日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)肝胆膵グループ参加施設の協力を得て、JCOGでの臨床試験として実施を目指す、2) 標準治療の選択肢として陽子線治療の有効性検証が必要な早期ならびに切除不能非小細胞肺癌、局所進行食道癌、切除不能膵癌、小児癌などを始めとする疾患を対象に、陽子線治療の役割と可能性を明確にするための臨床試験の立案と共通プロトコルによる多施設臨床試験および前向きコホート研究実施の基盤整備、3) ペンシルビームを用いたスキャニング照射技術の開発とその臨床の有効性検証、を骨子として、陽子線治療の質の高い臨床データ創出とエビデンス確立へと発展させる。スキャニング照射技術は国立がん研究センター東病院が国内最初の陽子線治療施設として、今年度中の臨床実施を予定している。スキャニング照射技術などの先進的な技術開発は、現段階では技術的に未成熟な部分や臨床応用に際して解決すべき課題が多く残されているが、陽子線治療の有効性向上と適応拡大に繋がる可能性が大きく、本研究課題の重要なタスクの一つである。

本研究の目的のひとつである陽子線治療に関する治療計画法を含む医学物理学的な標準化は、陽子線治療の多施設臨床試験実施とその質の担保に必須であり、標準化を実現するためには国立がん研究センターのこれまでの陽子線治療に関する研究ならびに臨床実績などをコアにした本研究課題の果たす役割は大きい。加えて本研究課題で構築する医学物理学的な標準化を基盤にした質の高い臨床試験実施、今後も増加する新規陽子線治療施設も加えたオールジャパン体制の臨床試験実施環境が整備できると考えている。

研究経費

(単位：千円)

年 度	研究経費
平成25年度	10,201
平成26年度	9,694
平成27年度	6,044
総 計	25,939

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名・項目
秋元哲夫	国立がん研究センター・分野長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備・研究統括
櫻井英幸	筑波大学・教授	陽子線治療の多施設臨床試験に向けた体制整備・多施設臨床試験の臨床試験計画と準備
榮 武二	筑波大学・教授	施設間統一性のための物理系検証項目の選定及び検証手法の考案と実施
西尾禎二	広島大学大学院医歯薬保健学院応用生命科学部門・教授	陽子線治療の医学物理学的基盤整備とスキャニング照射技術の開発
河野良介	国立がん研究センター・研究員	陽子線治療の線量検証法の施設間格差の調査と標準化およびスキャニング照射技術の開発
山下晴男	静岡県立静岡がんセンター	施設間統一性のための物理系検証項目の選定及び検証手法の考案と実施
藤 浩	静岡県立静岡がんセンター	肝細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
村山 重行	静岡県立静岡がんセンター・部長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備
沖本智昭	兵庫県立粒子線医療センター・院長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
赤城 卓	兵庫県立粒子線医療センター放射線物理科	陽子線・炭素線システムの特徴及び物理検証実施項目と方法の情報提供。施設間統一性のための物理系検証項目の選定及び検証手法の考案と実施
清水伸一	北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野・特任准教授	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備とスキャニング照射法の臨床応用
古瀬純司	杏林大学医学部内科学腫瘍内科・教授	肝細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
大江裕一郎	国立がん研究センター東病院・呼吸器内科長	局所非小細胞肺癌に対する陽子線治療の有効性検証の臨床試験立案
石倉 聡	順天堂大学医学部・前任准教授	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
小島隆嗣	国立がん研究センター東病院・消化管内科	食道癌に対する陽子線治療の有効性検証の臨床試験立案

山中竹春	横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学・教授	臨床試験立案における統計学的な検討
高橋進一郎 平成26年4月開始	国立がん研究センター東病院/医長	肝細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
小野澤正勝	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	食道癌に対する陽子線治療の有効性検証の臨床試験立案
荒平聡子	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	肝細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
茂木 厚	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	局所非小細胞肺癌に対する陽子線治療の有効性検証の臨床試験立案
全田貞幹	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
戸嶋雅道	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
佐野圭二	帝京大学肝胆膵外科・教授	施設間統一性のための物理系検証項目の選定及び検証手法の考案と実施
中村直樹	国立がん研究センター東病院・放射線治療科・医長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
小西 大 平成26年3月終了	国立がん研究センター東病院・副院長/科長	幹細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
不破信和 平成27年3月終了	兵庫県立粒子線医療センター・院長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

(目的)

陽子線治療は放射線治療の中でも比較的新しい治療技術であるが、近年その機器開発は急速に進んでおり、腫瘍の位置精度を向上する画像誘導技術、ペンシルビームを用いたスキャニング照射技術の開発など、従来のワブラー照射法に比較して更なる線量集中性やその精度向上がなされつつある。しかし、陽子線治療機器の構造やその性能、治療装置メーカーの相違に起因する医学物理学的な施設間格差があることは陽子線治療の開始当初から認識されつつも、その実態や線量などの臨床的な影響についての検証はこれまでに十分には実施されてこなかった。一方、陽子線治療施設は我が国のみならず世界的にも増加傾向にあり、国際的にもその臨床的有効性や将来的な有用性に注目が高くなってきている。陽子線治療はブラッグピークという物理学的な特性から、X線による放射線治療より高い線量集中性を有しており、正常組織やリスク臓器に対する線量を低減・抑制することが可能である。そのため、有害事象を許容範囲に抑えて腫瘍に高い線量を照射することが可能であり、局所制御率向上による遠隔治療成績向上ならびに放射線治療の長期的な有害事象（晩期有害事象）を抑制することが可能な技術として期待されている。特に放射線治療を含む集学的治療で治療成績が向上した小児腫

瘍では、放射線治療がその標準的治療として組み込まれている疾患も少なくない。しかし、小児ではその母体となる周囲の正常組織の放射線感受性が高く、2次発がんを含めて正常組織の有害事象が治療後の大きな問題となっている。そのため、正常組織への線量を低減する意義は極めて高く、陽子線治療の有効性が徐々に明らかにされ始めている。

陽子線治療のこのような特性の有効性を検証するには、他の治療方法同様に多施設による質の高い臨床データ蓄積ならびに臨床試験実施は必須である。X線を用いた放射線治療では、多くの疾患を対象に第III相無作為試験を含む質の高い臨床試験が数多く実施され、肺癌、頭頸部癌、食道癌などでは放射線治療が集学的治療の中で標準治療として確立している。しかし、これまで国内または国際的にも陽子線治療の多施設共同臨床試験はほとんど行われていない。その理由に上記のような医学物理学的な施設間格差や相違があることは事実であるが、この問題を解決する拠点や体制が整備されてこなかったことも一因である。医学物理学的拠点整備と臨床試験実施の両者の中心的な役割を果たす基礎的な環境をすでに国立がん研究センターは有しており、本研究課題の推進のコアとなる使命は大きいと考えている。

上記のような背景から、本研究では陽子線治療の有効性を検証するための多施設臨床試験実施とその体制の基盤整備を行うことを目的とする。これまで陽子線治療に関する多施設臨床試験などによる質の高い臨床データ蓄積は、1) 陽子線治療の臨床試験実施体制の未整備、2) 陽子線治療の医学物理学的な標準化の遅れと施設間格差、などの理由により十分には実施されてこなかった。そのため、陽子線治療の治療計画システムを含む線量分布作成方法とその評価、治療方法および線量投与方法の規定とその測定法・検証法などの医学物理学的な相違を標準化することは、臨床試験実施に必須である。これにより、陽子線治療の医学物理学的な施設間格差を解消した共通プロトコルの作成が実現して、真の意味での多施設臨床試験の実施が可能となる。本研究では平成24年度に実施した陽子線治療の治療計画法とその最適化プロセス、線量検証法の施設間格差の実態調査の結果に基づき、粒子線治療の医学物理学的な拠点形成整備と標準化を行い、臨床試験の立案とその実施を推進する。平行して臨床面では、1) 陽子線治療の有効性が高い肝細胞癌を対象として、「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療の多施設共同第II相臨床試験(研究代表者: 秋元哲夫)」を、国立がん研究センター東病院、筑波大学、静岡がんセンターを中心に日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)肝胆膵グループ参加施設の協力を得て、JCOGでの臨床試験として実施を目指す、2) 標準治療の選択肢として陽子線治療の有効性検証が必要な早期ならびに切除不能非小細胞肺癌、局所進行食道癌、切除不能膵癌、小児癌などを始めとする疾患を対象に、陽子線治療の役割と可能性を明確にするための臨床試験の立案と共通プロトコルによる多施設臨床試験および前向きコホート研究実施の基盤整備、3) ペンシルビームを用いたスキヤニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証、を骨子として、陽子線治療の質の高い臨床データ創出とエビデンス確立へと発展させる。スキヤニング照射技術は国立がん研究センター東病院が国内最初の陽子線治療施設として、今年度中の臨床実施を予定している。スキヤニング照射技術などの先進的な技術開発は、現段階では技術的に未成熟な部分や臨床応用に際して解決すべき課題が多く残されているが、陽子線治療の有効性向上と適応拡大に繋がる可能性が大きく、本研究課題の重要なタスクの一つである。

陽子線治療の有効性やその意義を検証する臨床試験を実施することは、社会的な要請度も高く急務な課題と考えられる。そのため、本研究の目的のひとつである陽子線治療に関する治療計画法を含む医学物理学的な標準化は、陽子線治療の多施設臨床試験実施とその質の担保に必須であり、標準化を実現するためには国立がん研究センターのこれまでの陽子線治療に関する研究ならびに臨床実績などをコアにした本研究課題の果たす役割は大きい。加えて本研究課題で構築する医学物理学的な標準化を基盤にした質の高い臨床試験実施、今後も増加する新規陽子線治療施設も加えたオールジャパン体制の臨床試験実施環境が整備できると考えている。以下に本研究を実施するための、具体的な方法について記載する。

(到達目標)

本研究課題の目的を達成するまでの行程から3年間を本研究期間と設定し、以下のような到達目標を設定した。

本研究課題の目的を達成するまでの行程から3年間を本研究期間と設定し、以下のような到達目標を設定した。

1. 陽子線治療の治療計画法とその最適化プロセス、線量検証法の施設間格差の実態調査の結果に基づき、陽子線治療の医学物理学的な拠点形成整備と標準化を実現する。
2. 肝細胞癌、局所進行非小細胞性肺癌ならびに食道癌などに関する多施設共同臨床試験および前向きコホート研究実施と検討およびその基盤整備。
3. ペンシルビームを用いたスキヤニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証。

(第3年次評価時点の実績要点)

1. 医学物理学的な拠点形成整備と標準化については、後述するように本研究期間にアンケート調査、訪問調査による実地検証および線量検証などを通じて、多施設臨床試験実施に際して、線量を中心とした物理量が共同研究施設間で統一性化されていることが最重要課題であったが、臨床試験実施に問題がないレベルまで標準化を達成することが可能となった。そのため、下記に記載する臨床試験のプロトコールへの反映が可能となった。今後の臨床試験実施の治療の質を担保するレベルに達していると判断しており、基盤整備の初期の目標は達しつつあると考えている。
2. 多施設共同臨床試験実施の検討と基盤整備については、「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の非ランダム化比較同時対照試験」がJCOGにて先進医療B制度での実施予定の段階までに至っている。後述する粒子線治療の先進医療Aの見直しなどの問題もあり、当初の予定より遅れたものの、標準治療である外科切除との非ランダム化による比較試験として、国内はもとより国際的にも陽子線治療では初となる試験実施が実現できる段階に至っている。食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の線量増加、局所進行非小細胞癌および切除不能膵癌に対する化学療法併用陽子線治療についても、プロトコール作成から完成の段階に至り、今後の陽子線治療の有効性検証のスタート地点に本研究成果で至りつつある。
3. ペンシルビームを用いたラインスキャニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証は、その線量検証（詳細は後述）を含めたアクセプタンス試験を実施し、すべての点で臨床での実施に問題がないことを今年度までに確認した。その上で、臨床倫理委員会での承認を経て当初の予定通り2015年10月より局所限局性前立腺癌に対するラインスキャニング治療の臨床応用を開始した。今後はその有効性を検証する臨床試験として実施を予定している。

(研究終了時点の実績要点)

以下の記載をする。

1. 医学物理学的な拠点形成整備と標準化については、臨床試験実施に問題がないレベルまで標準化を達成することが可能となった。今後の臨床試験実施の治療の質を担保するレベルに達していると判断しており、基盤整備の初期の目標は達しつつあると考えている。
2. 多施設共同臨床試験実施の検討と基盤整備については、「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の非ランダム化比較同時対照試験」がJCOGにて先進医療B制度での実施予定の段階までに至っている。食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の線量増加、局所進行非小細胞癌および切除不能膵癌に対する化学療法併用陽子線治療についても、プロトコール作成から完成の段階に至り、今後の陽子線治療の有効性検証のスタート地点に本研究成果で至りつつある。
3. ペンシルビームを用いたラインスキャニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証は、臨床倫理委員会での承認を経て当初の予定通り2015年10月より局所限局性前立腺癌に対するラインスキャニング治療の臨床応用を開始した。今後はその有効性を検証する臨床試験として実施を予定している。

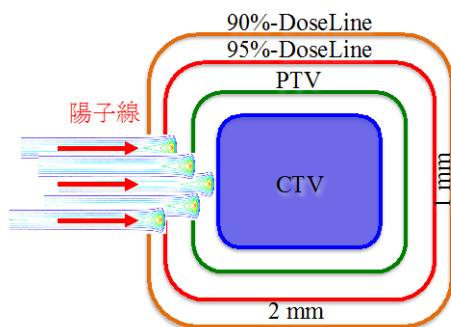
研究方法

1. (陽子線治療の医学物理学的な拠点形成整備と標準化)の研究
平成24年度に追加で承認された研究課題で実施した筑波大学陽子線医学利用研究センター、県立静岡がんセンターおよび国立がん研究センター東病院を対象とした加速器・照射系、治療計画系、線量校正系、患者Quality Assurance(QA)系など計34項目に関する調査で、以下のような結果を得ている。
 - 筑波大学；日立製作所製、静岡がんセンター；三菱電機製、国立がん研究センター東病院；住友重機製、と異なる陽子線治療システムを使用。(他の国内陽子線治療施設の陽子線治療システムについても現時点では調査済み)
 - 加速器：筑波大学および静岡がんセンター；シンクロトロン加速器、国立がん研究センター東病院；サイクロトロン加速器。
 - 照射法：筑波大学；2重散乱体法、静岡がんセンター；ワブラー法、国立がん研究センター東病院；両者の方法を併用。
 - 患者線量校正法：アイソセンターにおいて、筑波大学および国立がん研究センター東病院；実測ベース、静岡がんセンター；計算+実測ベース、で実施。また、Clinical target volume (CTV)およびPlanning target volume (PTV)に対するdose coverageの制約条件の検証は多施設臨床試験における腫瘍への線量投与の施設間統一性の担保のために重要性が高いが、調査結果から得られた頭頸部癌、肝細胞癌、肺および前立腺癌における治療計画によるCTVおよびPTVに対す

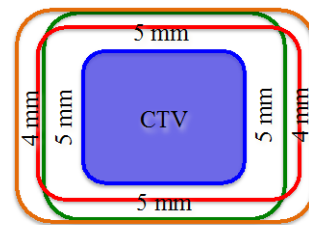
る dose coverage の制約条件の値を表に、また肝細胞癌の場合の結果を下記の図に示す。

	頭頸部			肺			肝臓			前立腺		
	がんセ	筑波大	静岡	がんセ	筑波大	静岡	がんセ	筑波大	静岡	がんセ	筑波大	静岡
CTV→PTV [mm]	3	6.5	3	5	9	5	5	9	5	5	7	5
深さマージン [mm]	4	5	5	4	3	7	4	5	7	5	3	8
DDL(95)→DDL(90) [mm]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LDL(95)→LDL(90) [mm]	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
CTV→DDL(95) [mm]	6	11.5	8	8	12	12	8	14	12	9	10	13
CTV→LDL(95) [mm]	1	6.5	3	3	9	5	3	9	5	3	7	5
PTV→DDL(95) [mm]	3	5	5	3	3	7	3	5	7	4	3	8
PTV→LDL(95) [mm]	-2	0	0	-2	0	0	-2	0	0	-2	0	0
CTV→DDL(90) [mm]	7	12.5	9	9	13	13	9	15	13	10	11	14
CTV→LDL(90) [mm]	3	8.5	5	5	11	7	5	11	7	5	9	7
PTV→DDL(90) [mm]	4	6	6	4	4	8	4	6	8	5	4	9
PTV→LDL(90) [mm]	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2

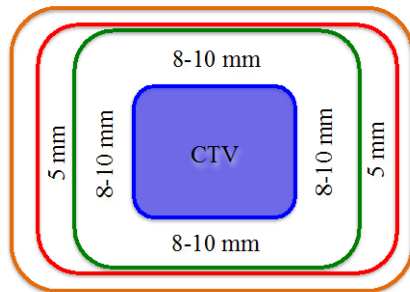
CTV→PTV、陽子線線量分布ライン:肝臓



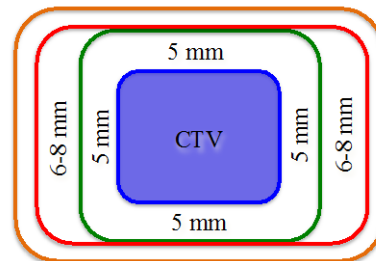
「国立がん研究センター東病院」



「筑波大学陽子線医学利用研究センター」



「県立静岡がんセンター」



得られた結果から、施設間のCTVおよびPTVに対するdose coverageの制約条件の相違については以下のような結果となった。

- 国立がん研究センター東病院はPTV辺縁に90%線量処方、筑波大学、静岡がんセンターは95%処方線量で治療を実施している。
- DDL(90)-DDL(95)=1mm、LDL(90)-LDL(95)=2mmの値は、国立がん研究センター東病院の線量分布データを基準に一律で扱っている。
- CTVに対するDDL(95)とDDL(90)は、筑波大学、静岡がんセンターはおおよそ一致で国立がん研究センター東病院2mmレンジが短い。
- PTVに対するDDL(95)とDDL(90)は、静岡がんセンター、筑波大、国立がん研究センター東病院の順でレンジが短くなり、2-4mmの相違がある。
- CTVに対するLDL(95)とLDL(90)は、筑波大学、静岡がんセンター、国立がん研究センター東病院の順で約2mmずつ照射野が狭くなる。
- PTVに対するLDL(95)とLDL(90)は、国立がん研究センター東病院の照射野が一律2mm狭い。
- 部位毎のばらつき傾向は施設傾向に一致している。

本調査より得られた結果から、多施設臨床試験開始に向けて施設間の線量投与統一性を担保する必要性は高

いと判断した。そのため、どのような制約条件で実施することが臨床試験を行う上で最適かに関して、平成25年度ならびにそれ以降の研究で明らかにする。

平成25年度実施計画

平成24年度の調査結果を基に、共通プロトコールを実施するための施設間統一性を担保するための具体策（制約条件や検証項目）を検討する会議を本年度前半に開催する。また、調査結果だけからは得られない実際の基準照射野の絶対線量値の一致性および線量分布の均一性、均質ファントム内での計画処方線量と実測線量の絶対値および線量分布の一致性等の評価検証の実施方法を検討する。

年度後半には、会議で検討した結果を踏まえ、各施設への訪問調査を実施し、投与線量精度に関する検証を行うことで施設間の統一性を把握する。これにより、医学物理学的な施設間格差の実態とその詳細の把握ならびに標準化するための基礎データが得られる。

平成26年度以降実施計画

平成25年度に引き続き施設訪問調査を適宜実施して、投与線量などの施設間統一性の検証に関するデータの補完と臨床試験のプロトコール作成の基盤となる医学物理学的な標準化を完成させる。特に肝細胞癌の臨床試験に関しては呼吸性移動に伴う腫瘍位置精度検証、肋骨や横隔膜近傍位置での線量分布精度検証について、多施設間で十分な検討を行った上で評価検証実施方法を検討、施設訪問調査を中心とした施設間統一性の検証を実施し、臨床試験参加施設の credentialing としての役割を担う。下記の記載する臨床試験プロトコール作成に際しても、臨床側研究者と医学物理専門の研究分担者間の有機的な連携を図りながら作業を進める。

臨床試験が開始された場合を想定して、陽子線治療の治療内容のQA作業を最適に行うための、チェックリスト作成とその内容の検証方法も併せて検討を進める。

2. (肝細胞癌、局所進行非小細胞性肺癌、食道癌および小児癌などに関する多施設共同臨床試験および前向きコホート研究実施の検討と基盤整備) の研究

上記の多施設臨床試験実施の基盤となる医学物理学的な標準化作業に並行して、陽子線治療の有効性検証を目的に多施設臨床試験および前向きコホート研究実施の検討とその基盤整備を行う。肝細胞癌に対する陽子線治療の臨床試験に関しては、「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療の多施設共同第II相臨床試験（研究代表者：秋元哲夫）」として、国立がん研究センター東病院、筑波大学、静岡がんセンターを中心に日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）での実施を目指して、コンセプトおよび実施計画書作成の段階まで検討を進めている。臨床試験の目的は、陽子線治療が現在の標準治療である外科的切除と同等の治療効果であることを証明し、低侵襲かつ外来通院で可能な陽子線治療が治療選択肢として提示可能であるか否かを明らかにすることである。参加施設は当初は上記3施設を予定しているが、医学物理学的な検証作業とJCOGでの臨床試験参加が可能となれば、順次参加施設数を拡大して、オールジャパンでの実施を目指したいと考えている。

- 1) コンセプト作成：JCOGデータセンターとの事前協議を経て、試験概要、試験の位置づけ、患者選択基準、プロトコール治療（陽子線治療の方法と線量分割など）、効果判定の方法と判定基準、エンドポイントなどを含めた計画書の骨子を検討し、コンセプトはほぼ完成しており、今年度中のJCOG審査提出の段階となっている。概要としては、根治切除可能な初発・単発・結節型肝細胞癌を対象に3年生存割合をプライマリーエンドポイントとして、陽子線治療の前向き臨床試験を実施し、同一の登録基準を満たす外科的切除例との比較も行う検証的な第II相臨床試験を想定している。本試験の臨床的仮説については、「現在の標準治療である外科的切除可能例に対する陽子線治療の3年生存割合が、ヒストリカルコントロールである外科的切除の3年生存割合75%（非劣勢マージンについては検討中）を明らかに下回っていなければ、陽子線治療は外科的切除可能症例に対する提示可能な治療法であると判断する。」と設定している。
- 2) 上記の臨床試験の実施には肝胆膵外科および内科の臨床試験に対する理解と協力が必須であるが、JCOG肝胆膵グループ班会議およびJCOG放射線治療グループでも臨床試験の提案とその実施可能性について討議を重ね、肝胆膵外科および内科の臨床試験への賛同ならびに協力の確認をしている。粒子線治療施設外からも試験の妥当性やコンセンサスを得るため、臨床試験実施内容に対する意見を求める検討会議を数回にわたり行っている。

本年度はコンセプトの承認からフルプロトコール作成・承認を目指し、先進医療Bでの実施のため、先進医療技術審査部会への提出、審議および承認を経て、来年度中の開始を予定している。上記で記載したようにJCOGでの臨床試験として実施する。局所進行非小細胞性肺癌および食道癌に関しても、本年度にコンセプトの検討から作成に至る検討をし、28年度以降にプロコール作成と臨床試験実施に向けた準備を進める。

3. (ペンシルビームを用いたスキニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証) の研究

ペンシルビームを用いたスキヤニング照射技術はペンシル状の細いビームを用いて、ターゲットの各断面ごとに照射をしていく技術である。現行のブロードビーム照射法に比較して、線量集中性や線量分布のフレキシビリティに優れるため、陽子線治療の有効性をより向上する可能性を有する治療技術である。欧米では数施設で臨床応用されているが、我が国ではまだ実施可能施設はない。国立がん研究センター東病院では2007年に共同研究を開始し、2010年に臨床機据え付け、2011年12月に医療機器承認と臨床応用に向けた準備を進めてきた。2012年1月に他施設の技術者および医学物理専門家から構成される外部評価委員会での検討と、その結果に基づく技術的な改善を経て、今年度の臨床応用開始を予定している。倫理審査委員会での承認を経た上で、臨床試験として臨床治療を実施し、スキヤニング照射技術の安全性と有効性およびその後の適応拡大ならびに更なる技術開発につなげる研究と開発を本研究課題で行う。局所限局性前立腺癌症例を最初の対象として実施し、技術的な検証と線量分布を始めとする臨床的な優位性や有害事象評価を含む安全評価を、以下のようなステップで行う。

- ・ ラインスキヤニング照射技術とブロードビーム照射法での線量分布比較（実施済み）
- ・ ラインスキヤニング照射法での最適な標的容積決定法を確立（実施済み）
- ・ 班会議ならびに外部評価委員会での検討（実施済み）
- ・ 臨床試験計画書の作成と倫理審査委員会での承認（実施済み）
- ・ 臨床試験開始（2015年11月からすでに開始）

その次のステップとしてより複雑な腫瘍形状とリスク臓器が近接する頭頸部癌での実施を可能にするための技術開発と臨床適応の戦略を構築する。併せて臓器移動による不確実性に対応するためスキヤニング照射の更なる高速化を図り、適応拡大の可能性を模索する。本年度は局所限局性前立腺癌に対するラインスキヤニング照射法の安全性と有効性を検証する臨床試験の倫理審査委員会での承認と臨床治療実施を予定し、来年度以降にスキヤニング照射法による線量増加や寡分割照射法へと発展させるためのデータ収集と技術開発を行う。本研究課題での技術開発、医学物理学的なノウハウおよび臨床データを基に、他施設でのスキヤニング照射法の普及の基礎として、数年のうちにスキヤニング照射法の多施設臨床試験実施へと発展させる。

研究成果と考察

全期間（研究終了時）

1. 医学物理学的な拠点形成整備と標準化については、本研究期間にアンケート調査、訪問調査による実地検証および線量検証などを通じて、多施設臨床試験実施に際して、線量を中心とした物理量が共同研究施設間で統一性化されていることが最重要課題であったが、臨床試験実施に問題がないレベルまで標準化を達成することが可能となった。そのため、下記に記載する臨床試験のプロトコールへの反映が可能となった。今後の臨床試験実施の治療の質を担保するレベルに達していると判断しており、基盤整備の初期の目標はほぼ達成したと考えている。
2. 多施設共同臨床試験実施の検討と基盤整備については、「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の非ランダム化比較同時対照試験」がJCOGにて先進医療B制度での実施予定の段階までに至っている。粒子線治療の先進医療Aの見直しなどの問題もあり、当初の予定より遅れたものの、標準治療である外科切除との非ランダム化による比較試験として、国内はもとより国際的にも陽子線治療では初となる試験実施が実現できる段階に至っている。食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の線量増加、局所進行非小細胞癌および切除不能膵癌に対する化学療法併用陽子線治療についても、プロトコール作成から完成の段階に至り、今後の陽子線治療の有効性検証のスタート地点に本研究結果で至りつつある。
3. ペンシルビームを用いたラインスキヤニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証は、その線量検証（詳細は後述）を含めたアクセプタンス試験を実施し、すべての点で臨床での実施に問題がないことを今年度までに確認した。その上で、臨床倫理委員会での承認を経て当初の予定通り2015年10月より局所限局性前立腺癌に対するラインスキヤニング治療の臨床応用を開始した。今後はその有効性を検証する臨床試験として実施を予定しており、さらに強度変調陽子線治療への発展を検討している。

すでに記載したように、本研究結果の真の評価は臨床試験が開始された後になされると考えており、陽子線治療の品質管理の手法の確立についても同様である。加えて、上記の臨床試験以外にも有効性検証が必要な疾患はあり、その計画立案とその実行可能性および費用対効果を含めた評価方法の確立など、研究継続を必要とする課題は残っていると考えている。

倫理面への配慮

本研究で得られる施設毎のデータには、施設特有または特許技術に関わるものも含まれる可能性もあるため、その取り扱いと公表に当たっては十分な倫理的配慮を行う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

第1年次

(雑誌論文)

1. 秋元哲夫 陽子線治療 385-387、診療ガイドラインに沿った肝癌治療の要点と盲点 2013.
2. Tansho R, Takada Y, Kohnno R, Hotta K, Hara Y, Mizutani S, Akimoto T. Experimental verification of dose calculation using the simplified Monte Carlo method with an improved initial beam model for a beam-wobbling system. *Phys Med Biol.* 58(17): 6047-64, 2013.
3. Miyatake A, Nishio T. Application of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei for therapeutic SOBP proton beam. *Med Phys.* 40(9):091709, 2013.
4. Abei M, Okumura T, Fukuda K, Hashimoto T, Araki M, Ishige K, Hyodo I, Kanemoto A, Numajiri H, Mizumoto M, Sakae T, Sakurai H, Zenkoh J, Ariungerel G, Sogo Y, Ito A, Ohno T, Tsuboi K. A phase I study on combined therapy with proton-beam radiotherapy and in situ tumor vaccination for locally advanced recurrent hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol.* 16;8:239, 2013.
5. Nishio T, Matsushita K, Sekine M, Nakamura S, Tanaka S, Miyatake A, Study of dose-volume delivery guided proton therapy. *J. J. Radiol. Tech.* 69(11), 1297-1305, 2013.
6. Aoki-Nakano M, Furusawa Y, Uzawa A, Matsumoto Y, Hirayama R, Tsuruoka C, Ogino T, Nishio T, Kagawa K, Murakami M, Kagiya G, Kume K, Hatashita M, Fukuda S, Yamamoto K, Fuji H, Murayama S, Hata M, Sakae T, Matsumoto H, Relative biological effectiveness of therapeutic proton beams for HSG cells at Japanese proton therapy facilities. *J. Radiat. Res.* 2014 in press.

(学会発表)

1. 藤 浩、秋元哲夫、石倉 聡、伊藤芳紀、櫻井英幸、奥村敏之 肝癌放射線治療の今後の展開 —臨床試験開発の立場から— 第49回日本肝癌研究会・ワークショップ 2013.7.11

第2年次

(雑誌論文)

・ がん研究開発費による成果であることが記載されているもの

1. Hashimoto Y, Akimoto T, Iizuka J, Tanabe K, Mitsuhashi N. Correlation between the changes in the EPIC QOL scores and the dose-volume histogram parameters in high-dose rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiation therapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 45(1): 81-7 2015.
2. Maebayashi T, Ishikawa H, Yorozu A, Yoshida D, Katoh H, Nemoto K, Ishihara S, Takemoto S, Ishibashi N, Tokumaru S, Akimoto T; Working Subgroup of Urological Cancers in Japanese Radiation Oncology Study Group. Patterns of Practice in the Radiation Therapy for Bladder Cancer: Survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Jpn J Clin Oncol* 2014 44(11): 1109-15.

・ がん研究開発費による成果とは記載がないが、関連するもの

1. Melidis C, Bosch WR, Izewska J, Fidarova E, Zubizarreta E, Ishikura S, Followill D, Galvin J, Xiao Y, Ebert MA, Kron T, Clark CH, Miles EA, Aird EG, Weber DC, Ulin K, Verellen D, Hurkmans CW. Radiation therapy quality assurance in clinical trials—Global Harmonisation Group. *Radiother Oncol* 2014; 111:327-29.
2. Hiroshi Fuji, Shusuke Yoshikawa, Masako Kasami, Shigeyuki Murayama, Tetsuro Onitsuka, Hiroya Kashiwagi and Yoshio Kiyohara: High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma, *Radiation Oncology* 2014,9:162-168.

3. Fujii O, Fuwa N, et al. Particle therapy for clinically diagnosed stage I lung cancer: Comparison with pathologically proven non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2014,10:1-7.
4. Demizu Y, Fuwa N, et al. Carbon ion therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Biomed Res Int.* 2014: 727962.
5. Makita C, Fuwa N, et al. High-dose proton beam therapy for stage I non-small cell lung cancer: Clinical outcomes and prognostic factors. *Acta Oncol.* 2014,7:1-8.
6. Sulaiman NS, Fuwa N, et al. Particle beam radiation therapy using carbon ions and protons for oligometastatic lung tumors. *Radiat Oncol.* 2014,16; 9: 183.
7. Komatsu S, Fuwa N, et al. Two-stage treatment with hepatectomy and carbon-ion radiotherapy for multiple hepatic epithelioid hemangioendotheliomas. *World J Gastroenterol.* 2014 14; 20: 8729-35.
8. Morimoto K, Fuwa N, et al. Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion. *Jpn J Clin Oncol.* 2014; 44: 428-34.
9. Makita C, Fuwa N, et al. Clinical outcomes and toxicity of proton beam therapy for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol.* 2014 14; 9:26.
10. Shinozaki T, Hayashi R, Miyazaki M, Tomioka T, Zenda S, Tahara T, Akimoto T. Gastrostomy dependence in head and neck carcinoma patient receiving post-operative therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2014 44(11): 1058-62.
11. Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Kohno R, Nishio T, Tahara M, Hayashi R, Akimoto T. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. *Int J Clin Oncol.* 2014 in press.
12. Motegi A, Kawashima M, Arahira S, Zenda S, Toshima M, Onozawa M, Hayashi R, Akimoto T. Accelerated radiotherapy for T1-T2 glottic cancer *Head and Neck* 2014 in press.
13. Motegi K, Kohno R, Ueda T, Shibuya T, Ariji T, Kawashima M, Akimoto T. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer. *J Radiat Res.* 2014 55(3): 568-74.
14. Aoki M, Mizowaki T, Akimoto T, Nakamura K, Ejima Y, Jingu K, Tamai Y, Nakajima N, Takemoto S, Kokubo M, Katoh H. Adjuvant radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey study of the JROSG. *J Radiat Res.* 2014 55(3): 533-40.

(学会発表)

1. Niho S, Umemura S, Goto K, Ohmatsu H, Toshima M, Motegi A, Arahira S, Onozawa M, Akimoto T, Ohe Y. Proton therapy with concurrent chemotherapy for non-small cell lung cancer: our experiences and future direction. (日本語演題: 局所進行非小細胞肺癌に対する化学陽子線治療の現状と可能性) 2014/7/19、第12回日本臨床腫瘍学会学術集会、JS5-2
2. 高橋進一郎, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 膵癌・門脈合併切除例の短期及び長期成績～分枝温存及び門脈切除距離の意義. 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014年6月11日-13日, 和歌山
3. 高橋進一郎, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 化学放射線療法後のBorderline resectable膵癌に対するSMA周囲廓清. 第76回日本臨床外科学会総会 2014年11月20日-21日, 郡山
4. 後藤田直人, 佐原八束, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 小西 大. 肝右背側領域における鏡視下と開腹手術の比較検討. 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014年6月11日-13日, 和歌山
5. Ishikura S, Nakamura K, Mizowaki T, Shikama N, Nihei K, Kagami Y. An RTQA program in a multicenter prostate IMRT trial: a benchmark and an individual case review. The 33rd ESTRO Annual Meeting, 2014, Vienna.
6. 秋元哲夫 粒子線治療の特徴と今後の展望 2014/7/19、第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 福岡
7. 秋元哲夫 頭頸部がん治療医の養成の現状と今後の方向について 2014年6月11日 日本頭頸部癌学会, 横浜
8. 秋元哲夫 前立腺癌粒子線治療のこの10年間の進歩 2014年8月30日 GUTR研究会 横浜

第3年次

・ がん研究開発費による成果であることが記載されているもの

1. Kohno R, Yamaguchi H, Motegi K, Tanaka F, Akita T, Nagata Y, Hotta K, Miyagishi T, Nishioka S, Dohmae T, Akimoto T; Position verification of the RADPOS 4-D in-vivo dosimetry system; Accepted in International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology in press.
2. Motegi A, Arahira S, Zenda S, Hayashi R, Fujii M, Akimoto T. Impact of expression of CD44, a cancer stem cell marker, on the treatment outcomes of intensity-modulated radiotherapy in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 94(3): 461-8, 2016..

・ がん研究開発費による成果とは記載がないが、関連するもの

1. Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, Hayashi R, Arahira S, Okumura T, Sakurai H. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother Oncol.* 118(2): 267-71, 2016.
2. Nakamura N, Takahashi O, Zenda S, Kawamori J, Ogita M, Onozawa M, Arahira S, Toshima M, Motegi A, Hirano Y, Hojo H, Akimoto T. Neuropathic Pain Features in Patients with Bone Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28: 204-208, 2016..
3. Hirano Y, Nakamura N, Zenda S, Hojo H, Motegi A, Arahira S, Toshima M, Onozawa M, Akimoto T. Incidence and severity of adverse events associated with re-irradiation for spine or pelvic bone metastases. *Int J Clin Oncol.* In press.
4. Mizutani S, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Tansho R, Akimoto T; Application of dose kernel calculation using a simplified Monte Carlo method to treatment planning for scanned proton beams; Accepted in *J. Appl. Clin. Med. Phys* 8;17(2): 574, 2016.
5. Hotta K, Kohno R, Nagafuchi K, Yamaguchi H, Tansho R, Takada Y, Akimoto T. Evaluation of Monitor Unit Calculation Based on Measurement and Calculation with a Simplified Monte Carlo Method for Passive Beam Delivery System in Proton Beam Therapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 16; 228-238, 2015.
6. Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Nakamura K, Hayashi R, Akimoto T, Hasegawa Y, Iwae S, Monden N, Matsuura K, Fujii H, Onozawa Y, Homma A, Kubota A, Fukuda H, Fujii M. Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). *Cancer Sci.* 106(6): 726-33, 2015.
7. Mizowaki T, Aoki M, Nakamura K, Yorozu A, Kokubo M, Karasawa K, Kozuka T, Nakajima N, Sasai K, Akimoto T. Current status and outcomes of patients developing PSA recurrence after prostatectomy who were treated with salvage radiotherapy: a JROSG surveillance study. *J Radiat Res.* 56(4): 750-6, 2015.
8. Matsushita K, Nishio T, Tanaka S, Tsuneda M, Sugiura A, Ieki K, Measurement of proton-induced target fragmentation cross-section in carbon. *Nucl. Phys.* 2015, in press.
9. Aso T, Omachi C, Toshito T, Maeda Y, Sasaki T, Nishio T, Application of Monte Carlo Simulation to Radiological Technology-No.2 Focus on Charged Particles-. *J. J. Radiol. Tech.* 71(7), 623-630, 2015.
10. Sugama Y, Nishio T, Onishi H, Experimental determination of effective point of measurement for cylindrical ionization chambers by clinical proton beams. *Med. Phys.* 42(7): 3892-3895, 2015.
11. Shimizu S, Miyamoto N, Matsuura T, Fujii Y, Umezawa M, et al. A Proton Beam Therapy System Dedicated to Spot-Scanning Increases Accuracy with Moving Tumors by Real-Time Imaging and Gating and Reduces Equipment Size. *PLoS ONE* 9(4): e94971, 2014.
12. Shimizu S, Matsuura T, Umezawa M, Hiramoto K, Miyamoto N, Umegaki K, Shirato H, Preliminary analysis for integration of spot-scanning proton beam therapy and real-time imaging and gating. *Phys Med.* 2014 30(5): 555-558.
13. Miyamoto N, Ishikawa M, Sutherland K, Suzuki R, Matsuura T, Toramatsu C, Takao S, Nihongi H, Shimizu S, Umegaki K, Shirato H, A motion-compensated image filter for low-dose fluoroscopy in a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *J Radiat Res.* 2015 56(1): 186-96.
14. Sugimoto M, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kojima M, Ochiai A, Kobayashi T, Satake M.

- pancreatic perfusion data and post-pancreaticoduodenectomy outcomes. *J Surg Res.* 2015, 194 (2) : 441-449
15. Kitaguchi K, Gotohda N, Yamamoto H, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Hayashi R. Intraoperative circulatory management using the FloTrac™ system in laparoscopic celiac resection. *Asian J Endosc Surg.* 2015, 8(2): 164-170.
 16. Nakayama Y, Kato Y, Okubo S, Takahashi D, Okada R, Nishida Y, Kitaguchi K, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M. A case of mucinous cystic neoplasm of the liver: a case report. *Surg Case reports.* 2015, in press.
 17. Okano K, Hirao T, Unno M, Fujii T, Yoshitomi H, Suzuki S, Satoi S, Takahashi S, Kainuma O, Suzuki Y. Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *British Journal of Surgery.* 2015, 102(12) : 1551-1560.
 18. Fuse H, Shinoda K, Inohira M, Kawamura H, Miyamoto K, Sakae T, Fujisaki, T. Note: Utilization of polymer gel as a bolus compensator and a dosimeter in the near-surface buildup region for breast-conserving therapy. *The Review of scientific instruments.* 2015; 86(9):096103.
 19. Kumada H, Takada K, Yamanashi K, Sakae T, Matsumura A, Sakurai H. Verification of nuclear data for the Tsukuba plan, a newly developed treatment planning system for boron neutron capture therapy. *Applied radiation and isotopes: including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine.* 2015; 106:111-5.
 20. Kumada H, Kurihara T, Yoshioka M, Kobayashi H, Matsumoto H, Sugano T, Sakurai H, Sakae T, Matsumura A. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy. *Applied radiation and isotopes:* 2015; 106:78-83.
 21. Fukumitsu N, Numajiri H, Ohnishi K, Mizumoto M, Aihara T, Ishikawa H, Okumura T, Tsuboi K, Terunuma T, Sakae T, Sakurai H. Prediction error and required internal margin provided for irregular respiratory movements: a phantom study. *Japanese journal of radiology.* 2015; 33(6): 303-10.
 22. Makishima H, Ishikawa H, Terunuma T, Hashimoto T, Yamanashi K, Sekiguchi T, Mizumoto M, Okumura T, Sakae T, Sakurai H. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram analysis. *Journal of radiation research.* 2015; 56(3): 568-76.
 23. Gerelchuluun A, Manabe E, Ishikawa T, Sun L, Itoh K, Sakae T, Suzuki K, Hirayama R, Asaithamby A, Chen D. J, Tsuboi K. The major DNA repair pathway after both proton and carbon-ion radiation is NHEJ, but the HR pathway is more relevant in carbon ions. *Radiation research.* 2015; 183(3): 345-56.
 24. Horiguchi H, Sato T, Kumada H, Yamamoto T, Sakae T. Estimation of relative biological effectiveness for boron neutron capture therapy using the PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model. *Journal of radiation research.* 2015; 56(2): 382-90.
 25. Ohkawa A, Mizumoto M, Ishikawa H, Abei M, Fukuda K, Hashimoto T, Sakae T, Tsuboi K, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2015; 30(5): 957-63.
 26. Ohno T, Oshiro Y, Mizumoto M, Numajiri H, Ishikawa H, Okumura T, Terunuma T, Sakae T, Sakurai H. Comparison of dose-volume histograms between proton beam and X-ray conformal radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of radiation research.* 2015; 56(1): 128-33.
 27. Aihara T, Hiratsuka J, Ishikawa H, Kumada H, Ohnishi K, Kamitani N, Suzuki M, Sakurai H, Harada T. Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers. *Applied radiation and isotopes.* 2015; 106:202-6.
 28. Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Kobayashi C, Oshiro Y, Mizumoto M, Hoshino N, Gotoh C, Urita Y, Komuro H, Kaneko M, Sekido N, Masumoto K, Sakurai H, Sumazaki R. Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. *Reports of practical oncology and radiotherapy: journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology.* 2015; 20(3): 217-22.
 29. Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T, Hyodo I, Hisakura K, Terashima H, Ohkohchi N, Ohno T, Makishima H, Mizumoto M, Ohnishi K, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy combined with

- concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer research*. 2015; 35(3): 1757-62.
30. Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, Miyamoto T, Okumura T, Fukushima T, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. *Radiotherapy and oncology*. 2015; 114(2): 245-8.
 31. Mizumoto M, Oshiro Y, Takizawa D, Fukushima T, Fukushima H, Yamamoto T, Muroi A, Okumura T, Tsuboi K, Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric ependymoma. *Pediatrics international*. 2015; 57(4): 567-71.
 32. Mizumoto M, Yamamoto T, Takano S, Ishikawa E, Matsumura A, Ishikawa H, Okumura T, Sakurai H, Miyatake S, Tsuboi K. Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. *Practical radiation oncology*. 2015; 5(1): e9-16.
 33. Murofushi KN, Oguchi M, Goshō M, Kozuka T, Sakurai H. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age. *Radiation oncology*. 2015; 10(1): 103.
 34. Saito T, Ishikawa H, Ohnishi K, Aihara T, Mizumoto M, Fukumitsu N, Sugawara K, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy for locally advanced and unresectable (T4bN0M0) squamous cell carcinoma of the ethmoid sinus: A report of seven cases and a literature review. *Oncology letters*. 2015; 10(1): 201-5.
 35. Takizawa D, Oshiro Y, Mizumoto M, Fukushima H, Fukushima T, Sakurai H. Proton beam therapy for a patient with large rhabdomyosarcoma of the body trunk. *Italian journal of pediatrics*. 2015; 41(1): 90.
 36. Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, Hayashi R, Arahira S, Okumura T, Sakurai H. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiotherapy and oncology*. 2015, in press.
 37. 秋元哲夫 化学放射線療法に陽子線治療を併用するメリットは? III 頭頸部癌、肺癌 D III 期非小細胞肺癌 2015 p247-254 EBM がん化学療法・分子標的治療法.
 38. 秋元哲夫 化学放射線療法の現況と展望 総論 癌と化学療法 2015 42(10): 1137-1140.
 39. 秋元哲夫 膵がんに対する粒子線治療の現状と今後の展望 腫瘍内科 15(6):580-585, 2015.
 40. 秋元哲夫 化学放射線療法 日本医師会雑誌 2015 144(2): 256.
 41. 秋元哲夫 放射線治療を行うにはどのような方法を選択し、何に注意して行うべきか? ガイドラインには載っていない肝胆膵がん Practical Treatment 107-111, 2015 (MEDICAL VIEW)
 42. 秋元哲夫 喉頭癌に対する粒子線治療の可能性 JHONS 2015 31(1): 477-480.

(学会発表)

1. 秋元哲夫 集学的治療の中での陽子線治療の可能性 日本癌学会総会 (名古屋) 2015.
2. Akimoto T. Role of particle therapy in radiotherapeutic management of esophageal squamous cell carcinoma. 日本医学放射線学会総会 (横浜) 2015.
3. Akimoto T. Clinical perspective of combined molecular targeting agents and radiation therapy. International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
4. Akimoto T. The role of proton beam therapy in the multidisciplinary treatment for head and neck cancer, lung cancer and esophageal cancer. International Symposium on Radiation Medicine (Taipei), 2015.
5. Akimoto T. Initial results of proton beam therapy with without concurrent chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. 60th Annual meeting of ASTRO (SanAntonio, USA), 2015.
6. Akimoto T. Particle therapy for skull base and sinonasal tumors. 第4回アジア頭頸部癌学会 (神戸), 2015.
7. 秋元哲夫 放射線感受性のバイオマーカー: 開発の現況と将来展望 日本癌治療学会 (京都), 2015.
8. 秋元哲夫 集学的治療における陽子線治療の有効性 日本医学放射線学会秋季臨床大会 (盛岡) 2015.
9. Ikeda M, Shimizu S, Sato T, Morimoto M, Inaba Y, Kojima Y, Hagihara A, Kudo M, Nakamori S, Kaneko S, Sugimoto R, Tahara T, Ohmura T, Yasui K, Sato K, Ishii H, Furuse J, Okusaka T: Sorafenib plus intra-arterial cisplatin versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized phase II trial. Poster general session. Abstract #4076. American Society

- of Clinical Oncology Annual Meeting 2015, 2015.5.29-6.2, Chicago.
10. Kato Y, Takahashi S, Gotohda N, Kitaguchi K, Nakayama Y, Nishida Y, Okada R, Takahashi D, Ohkubo S, Konishi M. IS THERE THE DIFFERENCE OF THE LOCATION OF LYMPH NODE METASTASIS DEPENDING ON THE SITE OF TUMOR IN THE EXTRAHEPATIC BILEDUCT CANCER? 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (APHPBA) 2015年3月18日-21日, Singapore.
 11. Okubo S, Gotohda N, Takahashi D, Nakayama Y, Nishida Y, Okada R, Kitaguchi K, Kato Y, Takahashi S, Konishi M. EVALUATION OF SURGICAL RESECTION OF LYMPH NODE METASTASES FROM HEPATOCELLULAR CARCINOMA. 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (APHPBA) 2015年3月18日-21日, Singapore.
 12. H. Sakurai, T. Okumura, H. Ishikawa, N. Fukumitsu, T. Aihara, K. Ohnishi, M. Mizumoto, Y. Oshiro, K. Murofushi, H. Numajiri, H. Makishima, D. Takizawa, T. Saito, K. Tanaka, R. Kanuma, K. Miura, Y. Sekino, D. Miyauchi, N. Shiraki, T. Iizumi, K. Tsuboi, T. Terunuma, K. Yasuoka, T. Isobe, H. Kumada and T. Sakae : Overview of proton beam therapy. National Institute of Radiological Science, Chiba, International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy 2015/National Institute of Radiological Science, Gunma University Heavy Ion Medical Center, Kanagawa Cancer Center 2015. 11. 10.
 13. Y. Matsumoto, K. Yamashita, H. Li, Y. Kaneko, S. L, T. Moritake, A. Uzawa, R. Hirayama, K. Ando, S. Masunaga, Shirai T, Y. Furusawa and H. Sakurai: The usefulness of heavy-ion beam to the radioresistance and the metastatic potential enhanced by cyclic hypoxia condition. Kyoto, Japan, ICRR2015 2015. 5. 25-29.
 14. H. Makishima, H. Ishikawa, K. Ohnishi, M. Mizumoto, K. Murofushi, H. Numajiri, T. Aihara, N. Fukumitsu, T. Okumura and H. Sakurai: A retrospective review of late adverse events in proton beam therapy for prostate cancer. Kyoto, Japan ICRR2015 2015. 5. 25-29.
 15. N. Fukumitsu, T. Okumura, D. Takizawa, H. Numajiri, M. Mizumoto, K. Ohnishi, T. Aihara, H. Ishikawa, K. Tsuboi, H. Sakurai: Proton beam therapy for metastatic liver tumors. 前橋, 日本放射線腫瘍学会 第28回学術大会 2015. 11. 19-21.
 16. K. Miura, T. Okumura, N. Fukumitsu, M. Mizumoto, K. Fukuda, M. Abei, H. Ishikawa, K. Ohnishi, H. Numajiri, K. Tsuboi, H. Sakurai: Experience of primary proton beam therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. 前橋, 日本放射線腫瘍学会 第28回学術大会 2015. 11. 19-21.
 17. Aso T, Matsushita K, Nishio T, Kabuki S, Sasaki T. Extending Geant4 Based Particle Therapy System Simulation Framework to Medical Imaging Applications. 2015 IEEE NSS/MIC, San Diego, October 31 - November 7, 2015.
 18. Nishio T, Okamoto T, Kabuki S, Tanimori T, Aso T, Nakamura S, Hiraoka M, Miyatake A. Research and development of dose delivered tumor damage monitoring system in an innovative proton therapy technology. 15 th International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
 19. Matsushita K, Nishio T, Tanaka S, Kabuki S, Tsuneda M, Sugiura A, Ieki K. Measurement of Reaction Cross Section in the Target Nuclear Fragmentation Reactions Required for Proton Therapy. 15 th International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
 20. Tanaka S, Nishio T, Matsushita K, Tsuneda M, Aono Y, Kabuki S, Sugiura A, Uesaka M. Study on Proton CT for Evaluation of Water Equivalent Length Factor. 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
 21. 西尾禎治, 岡本俊, 株木重人, 谷森達, 阿蘇司, 中村哲志, 平岡真寛, 松下慶一郎, 宮武彩, “粒子線治療における腫瘍線量応答性観測システムの開発”, 日本医学物理学学会第110回学術大会, 2015年9月19-20日.
 22. Shimizu S, Katoh N, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Hashimoto T, Nishioka K, Yoshimura T, Matsuzaki Y, Kinoshita R, Nishikawa Y, Onimaru R, Umegaki K, Shirato H: Treatment of respiratory moving liver tumor using gated spot scanning proton beam therapy system with real-time tumor-tracking function. 57th Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, San Antonio, Oct. 18-21, U.S.A., 2015.
 23. 田中創大, 西尾禎治, 松下慶一郎, 恒田雅人, 株木重人, 杉浦彰則, 上坂充, “陽子線CT画像取得システムの向上”, 日本医学物理学学会第110回学術大会, 2015年9月19-20日
 24. 松下慶一郎, 西尾禎治, 田中創大, 恒田雅人, 杉浦彰則, 家城和夫, “陽子線治療のための標的原子核

破碎反応における陽電子放出核生成断面積の測定”、日本医学物理学会第110回学術大会、2015年9月19-20日。

25. 西尾禎治、“核医学画像情報を活用した新たな粒子線治療法の研究”、指名講演 第54回千葉核医学研究会、2015年6月20日
26. Sugama Y, Araya M, Maeshima I, Hujimoto H, Ito Y, Kamiguchi N, Amano D, Nonaka H, Nishio T, Onishi H. Commissioning of the Eclipse Proton™ Treatment Planning System at Aizawa Hospital Proton Therapy Center. The 109th Scientific Meeting of JSMP, Yokohama, April 16-19, 2015.
27. Shimizu S, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Baba R, Umekawa T, Matsuda K, Sasaki T, Nagamine Y, Umegaki K, Shirato H: Realization of the Cone Beam CT by FPDs That Mounted on the Spot-Scanning Dedicated Proton Beam Gantry. 56th Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco, Sep. 14-17, U.S.A., 2014