

## 69. 耳下腺下極

指針：通常は下極のみ一部切除する。

ただし郭清範囲が上内頸静脈部に及ばない場合には、この限りではない。

解説：

1)	PAG2	度数	パーセント
	切除せず	85	51.83
	一部切除	76	46.34
	全摘	3	1.83

(不明or範囲外 2側を除く)

2) 耳下腺下極の一部切除/温存による頸部制御率の有意差は認められない。

頸部制御率(%)	n	6ヶ月 (95%信頼区間)	12ヶ月 (95%信頼区間)
切除せず	30	89.8 (71.5~96.6)	86.2 (67.2~94.6)
一部切除	37	85.4 (68.3~93.6)	68.4 (43.8~84.0)

Log-Rank検定 p=0.3848、 一般化Wilcoxon検定 p=0.6248

3) 施設以外に、N分類、患側/健側の関与が認められる。

N0/N1症例では温存される傾向が強い。N2/N3症例では切除される傾向が強い。

健側では温存される傾向が強い。患側では切除される傾向が強い。

## 2. 施設差の存在が疑われる調査票項目（4項目）

### 30. 深部での剥離の層

指針：通常は深頸筋膜直上の層とする。

リンパ節転移が深頸筋/深頸筋膜に浸潤したり近接する場合は、その部位の深頸筋膜を切除するので、剥離の層は深頸筋膜下となる。

解説：

1)	DL2	度数	パーセント
	深頸筋膜よりやや上	3	1.86
	深頸筋膜の直上	126	78.26
	深頸筋膜の直上+直下	13	8.07
	深頸筋膜の直下	19	11.80
(不明or範囲外 5側を除く)			

2) 深部での剥離層の違いによる頸部制御率の有意差は認められない。

頸部制御率(%)	n	6ヶ月 (95%信頼区間)	12ヶ月 (95%信頼区間)
深頸筋膜の直上	54	88.2 (75.6~94.5)	77.5 (59.3~88.3)
深頸筋膜の直上+直下	5	80.0 (20.4~96.9)	80.0 (20.4~96.9)
深頸筋膜の直下	10	90.0 (47.3~98.5)	75.0 (29.8~93.4)

Log-Rank検定 p=0.9077、 一般化Wilcoxon検定 p=0.8540

3) 施設以外に、N分類、患側/健側の関与が認められる。

N0/N1症例では剥離層の浅い傾向が強い。N2/N3症例では深い傾向が強い。

健側では剥離層の浅い傾向が強い。患側では深い傾向が強い。

### 37. 胸管または右リンパ本幹周囲のリンパ節

指針：リンパ節転移が胸管/右リンパ本幹に近接する場合は、周囲のリンパ節を切除する。  
 原発巣の病変が胸管/右リンパ本幹に近接する場合も、周囲のリンパ節を切除する。  
 それ以外の場合は胸管/右リンパ本幹周囲のリンパ節を切除する必要はない。

解説：

1) THLN2	度数	パーセント
切除せず	24	18.90
一部切除	2	1.57
切除	101	79.53

(不明or範囲外 39側を除く)

2) 胸管/右リンパ本幹周囲のリンパ節の切除/非切除による頸部制御率の有意差は認められない。

頸部制御率(%)	n	6ヶ月 (95%信頼区間)	12ヶ月 (95%信頼区間)
切除せず	13	100.0	87.5 (38.7~98.1)
切除	49	87.4 (74.0~94.1)	76.3 (57.6~87.6)

Log-Rank検定 p=0.3484、 一般化Wilcoxon検定 p=0.3000

3) 施設以外に、T分類の関与が認められる。(原発部位の関与は認められない)  
 T0/T1/T2症例では温存される傾向が強い。T3/T4症例では切除される傾向が強い。

4) 第1回アンケート(2005/02/04, 回答数25)の結果

- 10 必ずしも切除しなくて良い
  - 7 できるなら切除した方が良い
  - 7 必ず切除するべき
  - 1 場合による
- (1 原発巣による )

5) 第2回アンケート(2005/07/01, 回答数14)の結果

- 9 必ずしも切除しなくて良い
  - 1 できるなら切除した方が良い
  - 2 必ず切除するべき
  - 2 場合による
- (1 原発巣とN-stageにより考慮する )

### 37a. 頸神経と深頸筋膜の間に存在するリンパ節

指針：このリンパ節はP領域（後頸三角＝P1領域：副神経部＋P2領域：鎖骨上部）に属しており、従ってP領域の郭清を行う場合には、通常このリンパ節は切除することになる。その際頸神経をすべて温存することは難しく、頸神経を一部ないしすべて切断/切除するのが普通である。

この部にリンパ節転移が存在しない場合には、この部の郭清を省略して頸神経をすべて温存することも可能であるが、原発部位や進展度などから術前にその安全性を十分に検討するべきである。いわゆる上頸部郭清 ND(SJ1-2)や側頸部郭清ND(J)を行う場合には、P領域の郭清は行われないので、このリンパ節も切除されない。

この部位のリンパ節転移が深頸筋/深頸筋膜に浸潤する場合には、深頸筋/深頸筋膜の切除も必要となる。

解説：

1)	ICLN2	度数	パーセント
	切除せず	8	24.24
	一部切除	5	15.15
	切除	20	60.61

(不明or範囲外 133側を除く)

2) 現時点ではデータ不足のため、頸神経と深頸筋膜の間に存在するリンパ節の切除/非切除による頸部制御率の違いは検討できない。

3) 施設以外に、原発部位の関与が認められる。

原発部位では、口腔で温存される傾向が強い。下咽頭で切除される傾向が強い。

#### 40. 顎二腹筋

指針：リンパ節転移が顎二腹筋に浸潤したり近接する場合は、その付近の顎二腹筋を部分的に切除する。その場合、郭清範囲の上縁を必要に応じて通常より高い位置に設定するのが普通である。

原発巣の部位や大きさによっては、顎二腹筋の一部ないし全部をともに切除する必要がある。この場合にも、郭清範囲の上縁は通常より高い位置に設定される。

それ以外の場合は顎二腹筋をできるだけ温存する。

解説：

1)	DG2	度数	パーセント
	温存	130	80.25
	前腹のみ切除	10	6.17
	後腹のみ切除	7	4.32
	前後腹を一部切除	1	0.62
	全切除	14	8.64

(不明or範囲外 4側を除く)

2) 顎二腹筋の切除/温存による頸部制御率の有意差は認められない。

頸部制御率(%)	n	6ヶ月 (95%信頼区間)	12ヶ月 (95%信頼区間)
温存	50	89.4 (76.3~95.4)	77.6 (58.3~88.7)
前腹のみ切除	5	80.0 (20.4~96.9)	----
後腹のみ切除	3	66.7 ( 5.4~94.5)	66.7 ( 5.4~94.5)
全切除	9	88.9 (43.3~98.4)	74.1 (28.9~93.0)

Log-Rank検定 p=0.7819、 一般化Wilcoxon検定 p=0.5310

3) 施設以外に、原発部位、N分類、T分類の関与が認められる。

原発部位では、下咽頭で温存される傾向が強い。口腔、中咽頭で切除される傾向が強い。

N0/N1症例では温存される傾向が強い。N2/N3症例では切除される傾向が強い。

T0/T1/T2症例では温存される傾向が強い。T3/T4症例では切除される傾向が強い。

## 変更履歴

初稿 (2006/02/03)

2頁	追加	「目次」を追加
3～4頁	追加	「本指針の概要」を追加
全体	追加	中間解析の一次元集計結果を各項目に加えた
全体	追加	頸部制御率および検定の結果を加えた（計算可能なもののみ）
全体	変更	施設以外に影響する因子について、4頁の記載通り2種類のlogistic回帰分析の結果のみを示すように改めた
5頁22～30行	追加	BMI (肥満指数) と下内頸静脈部下縁との関係を示す表を加えた
7頁22行～10頁27行	追加	N分類、病理組織型、原発部位と胸鎖乳突筋の切除/温存との関係を示す表を加え、それぞれについて細分した頸部制御率を示した
11頁21～32行	追加	胸鎖乳突筋について考察すべき点を加えた
15頁～16頁	追加	原発部位、胸鎖乳突筋の切除/温存と肩甲舌骨筋の切除/温存との関係を示す表を加え、肩甲舌骨筋について考察すべき点を追加した
18頁1～12行	追加	胸鎖乳突筋の切除/温存と外頸静脈の切断/温存との関係を示す表を加えた
22頁1～12行	追加	胸鎖乳突筋の切除/温存と頸神経の切断/温存との関係を示す表を加えた
24頁1～12行	追加	胸鎖乳突筋の切除/温存と大耳介神経の切断/温存との関係を示す表を加えた
28頁2～11行	変更	「37a. 頸神経と深頸筋膜の間に存在するリンパ節」に関して、リンパ節の部位を誤認していたため、指針を訂正した

## 舌がんの頸部リンパ節転移に対する治療ガイドライン 修正案

### はじめに

頭頸部がんの頸部リンパ節に対する取り扱いは、原発部位の治療法に大きく左右される。舌がんの場合、原発部位に対する治療法には様々なものがあり、標準的治療法はまだ確立されていない。従って本ガイドライン案では、頸部郭清術の適応自体については言及せず、頸部郭清術を行う場合に推奨される郭清範囲について提言する。なお、このガイドライン案は厚生労働省がん研究助成金10-7「頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究」班（岸本班）によって集積された舌がん症例の解析結果をもとに作成された。

### ガイドライン（注：修正部分は波線で示す）

#### 頸部リンパ節転移の治療前評価のための診断法：

身体的検査と画像診断（C T、超音波検査、M R I など）

#### 原発巣に対する治療法：

各施設の治療方針に従う。

#### 頸部リンパ節に対する治療法：

放射線照射や化学療法などの併施については各施設の治療方針に従う。

以下、頸部郭清術において推奨される郭清範囲を示す。

##### N0 - T1, early T2:

予防的頸部郭清術を行わず、経過を観察する。

後発転移が認められた時点で頸部郭清術を行う。

##### N0 - late T2, T3, T4:

患側オトガイ下、顎下、上・中内頸静脈リンパ節の予防的郭清術を行う。

##### N1:

患側オトガイ下、顎下、上・中内頸静脈リンパ節の郭清を行う。

（原案では「上・中・下内頸静脈リンパ節」であった）

##### N2a:

患側オトガイ下、顎下、上・中・下内頸静脈リンパ節の郭清を行う。

##### N2b, N2c, N3:

患側オトガイ下、顎下、上・中・下内頸静脈リンパ節の郭清を行う。

（原案では「個々の症例により病態が異なるため、郭清範囲は規定しない」であった。）

資料4：

頭頸部扁平上皮がん再発ハイリスク例に  
対する化学放射線同時併用療法  
-臨床第1・2相試験-

研究計画書

起草者：長谷川泰久

作成日： 第1版 平成16年11月15日

第2版 平成17年10月10日

## 試験の概要

### 試験名:

頭頸部扁平上皮がんハイリスク例に対する化学放射線同時併用療法 -臨床第1・2相試験-

### 薬剤名:

シスプラチン

### 目的:

頭頸部扁平上皮がんの再発ハイリスク例に対する化学放射線同時併用療法において、シスプラチンの最大耐用量(MTD)と推奨用量(RD)の決定、RDでのこのレジメンの安全性、耐用性、効果を検証すること。

### 対象:

頭頸部扁平上皮がん手術例で再発ハイリスク症例(頸部リンパ節多発転移例、頸部リンパ節転移被膜外浸潤例、および切除断端陽性例)。

### 試験のデザイン:

シスプラチン20、25または30mg/m<sup>2</sup>を第1日目、8、15、22、29日目投与し、同時に50Gy/25回(10Gy/週)の頸部照射を開始する。断端陽性例と被膜外浸潤例では断端部位および被膜外浸潤を認めたリンパ節領域に、さらに6Gy照射する。シスプラチンのDose escalationは3-3法で行う。

### 評価項目:

第1相試験エンドポイント

シスプラチンのMTDとRD

第2相試験エンドポイント

RDにおける投与での再発率、生存期間、完遂率および副作用の頻度(grade 3以上)

### 治療対象症例:

本試験の治療対象症例は、登録時に以下の選択基準を満足する症例とする。

- 1)本試験の治療対象症例となることについて本人に同意説明文書を用いて説明し、十分な時間において文書にて同意が得られている症例
- 2)がんの原発部位が上咽頭以外の頭頸部である症例
- 3)病理組織学的に扁平上皮がんであると確診されている症例
- 4)活動性の重複がんのない症例
- 5)年齢が登録時に20歳以上70歳未満(満年齢)の症例
- 6)頸部リンパ節多発転移と被膜外浸潤例、および切除断端陽性例

- 7)PSが0～2である症例
- 8)シスプラチンの投与に耐え得るだけの十分な骨髄・肝・腎機能を有する症例
- 9)少なくとも6ヶ月は定期観察が可能と予測される症例

**除外対象症例:**

本試験の除外対象症例は、登録時に以下の除外基準に該当する症例とする。

- 1)照射療法を含む治療の再発例
- 2)創感染ないし壊死、さらに創傷治癒遅延のある症例

**有害事象の評価とその報告**

「NCI-CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版」と「Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床安全性情報取扱いガイドライン」に従う。

**目標症例数:**

登録症例数 30例

**試験実施期間:**

平成17年1月～平成18年12月(2年間)

## 1.試験の背景と計画

### 1-1.頭頸部がんの治療の現状と問題点

頭頸部領域がんは漸増傾向にあり、1995年の罹患者数は全がん腫453,564人に対し、頭頸部がんは17,670人(3.9%)と推定されている。

頭頸部がんの治療の特徴として、腫瘍摘出に伴う臓器欠損は発声、嚥下機能、外見的観点等直接患者QOLに影響を及ぼすことから、全摘を極力避け臓器機能温存を図る根治治療法が優先されている。頭頸部がんは早期がん(Stage I,II)の場合は、根治治療には手術または放射線治療、あるいはこの両者の併用が繁用され5年生存率は約50~90%を得ている為、化学療法のみ果たす役割は低い。しかし、Stage III, IVの進行頭頸部がんに対しては飛躍的な予後の向上には至っておらず、5年生存率は0~50%に低下する。この予後の悪い理由は、Stage III, IVの進行頭頸部がんの2/3は局所と領域で再発し、残りの1/3は遠隔転移するためと考えられる。

従って、進行頭頸部進行がんの予後の向上を図るには一次治療で確実な局所と領域がんの根絶が不可欠である。

局所再発については断端陽性および多発リンパ節転移と被膜外浸潤がハイリスク因子と考えられ、われわれの下咽頭がんと舌がんの予後因子の解析においても多発リンパ節転移が有意な予後因子であった。これまで、ハイリスク要因を有する頭頸部がん手術例に対しては、術後照射療法を行ってきた。しかしながら、十分な局所と領域の制御を得るに至らず、更なる制御率の向上が期待されている。

### 1-2.頭頸部扁平上皮がんハイリスク例に対する術後化学照射療法

化学療法の併用が更なる局所と領域の制御をもたらすと期待される。照射療法に化学療法を併用するタイミングとして同時併用の有用性がメタアナリシスによる研究で報告された(Lancet、2001)。さらに、頭頸部がんを切除した高リスク患者における術後の化学療法と放射線の同時併用療法がIntergroupとEORTCより報告された(N Engl J Med、2004)。Intergroupの報告では頭頸部がんを切除した高リスク患者において、術後に化学療法と放射線療法を併用すると局所と領域の制御率および無病生存期間が有意に改善した。しかし、この併用療法は、副作用の顕著な増加と関連していた。EORTCの報告ではKaplan-Meier法による5年無進行生存率の推定値は、化学療法・放射線療法併用群と放射線療法群とでそれぞれ47%と36%であった。全生存率についても併用群のほうが放射線療法群よりも有意に高かった。重度の粘膜性有害事象の種類と遅発性の有害事象の発生率は2群で同等であった。

これらの報告より、化学放射線同時併用療法により、局所と領域の制御率および生存率の向上が期待されることが判明した。

### 1-3.投与方法と用量の設定の根拠

これまで、術後の放射線単独療法として50-60Gyの照射治療の経験を重ねてきた。

シスプラチンの用法用量は添付文書ではmonthly scheduleとしてB法:シスプラチンとして50~70mg/m<sup>2</sup>を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。weekly scheduleとしてC法:シスプラチンとして25~35mg/m<sup>2</sup>を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。これらの方法が認められている。

さらに、頭頸部がんに対する化学療法としてmonthly scheduleに加え、weekly scheduleでシ

スプラチン(CDDP) 25mg/m<sup>2</sup>、5-フルオロウラシル(5FU) 500mg/m<sup>2</sup> x 2日間のレジメンで併用化学療法を行い、重篤な副作用なく投与が可能であることを経験してきた。

そこで、これまでの術後照射療法に加え、weekly scheduleのCDDP/5FU療法を併用することが可能であるが、照射と5FUによる粘膜障害を考慮するとCDDPのみの併用が適切と考えた。レベルIでは20mg/m<sup>2</sup>、レベルIIでは25mg/m<sup>2</sup>、レベルIIIでは30mg/m<sup>2</sup>に増量し、CDDPの最大耐用量(Maximum tolerated dose, MTD)と推奨用量(Recommended dose, RD)を確認し、続いてこの推奨用量での安全性と効果を検証することが可能であると考えた。

## 2.試験の目的と必要性

頭頸部の高リスク扁平上皮がんは、切除術や術後放射線療法の使用にもかかわらず、原発腫瘍と同じ領域に再発することが多い。われわれは、術後にシスプラチン投与と放射線療法を同時併用すると、局所と領域の制御率が向上するという仮説を立てた。

本研究は、この仮説を検証するために必要な第1・2相試験と位置づけられる。

## 3.試験薬の概要

シスプラチン(CDDP):

3-1.一般名:シスプラチン(cisplatin/CDDP)

3-2.化学名:cis-diamminedichloroplatinum

3-3.効能又は効果:睾丸腫瘍、膀胱がん、腎盂・尿管腫瘍、前立腺がん、卵巣がん、頭頸部がん、非小細胞肺癌、食道がん、子宮頸がん、神経芽細胞腫、胃がん、小細胞肺癌、骨肉腫

3-4.用法及び用量:頭頸部がんには、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。B法:シスプラチンとして50~70mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。D法:シスプラチンとして10~20mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

3-5.副作用:副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%、食欲不振62.2%、全身けん怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、血小板減少17.0%、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。重大な副作用としては1)急性腎不全(0.1%未満)、2)汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制、3)ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)、4)聴力低下・難聴(1.4%)、耳鳴(1.7%)、5)うっ血乳頭(0.1%未満)、球後視神経炎(0.1%未満)、皮質盲(0.1%未満)、6)脳梗塞(0.1%未満)、7)血栓性微小血管症(0.1%未満)、8)心筋梗塞(0.1%未満)、うっ血性心不全(0.1%未満)、9)溶血性貧血(0.1%未満)、10)間質性肺炎(0.1%未満)が挙げられる。

表1その他の副作用

種類\頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、 便秘、腹部膨満感 消化管出血、 口角炎、急性膵炎
過敏症 精神神経系		末梢神経障害 (しびれ、麻痺等)	発疹、ほてり 言語障害、頭痛、 味覚異常、意識障 害、見当識障害、 痙攣、レールミッ テ徴候
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、AI-P上昇 LDH上昇	ビリルビン上昇、 γ-GTP上昇
循環器			動悸、頻脈、心房 細動、心電図異常 レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウ ム、クロール、カルシウ ム、リン、マグネシウム 等の異常	テタニー様症状、 抗利尿ホルモン分 泌異常症候群
皮膚	脱毛		そう痒、色素沈着
その他	全身けん怠感	発熱	眩暈、疼痛、全身 浮腫、、血圧低下 吃逆、高尿酸血症 胸痛

#### 4.治療対象症例および除外対象症例の選択、除外基準

##### 4-1.対象症例

本試験の治療対象症例は、登録時に以下の選択基準を満足する症例とする。

- 1)本試験の治療対象症例となることについて本人に同意説明文書を用いて説明し、十分な時間  
を置いて文書にて同意が得られている症例
- 2)がんの原発部位が上咽頭以外の頭頸部である症例
- 3)病理組織学的に扁平上皮がんであると確認されている症例
- 4)活動性の重複がんのない症例
- 5)年齢が登録時に20歳以上70歳未満(満年齢)の症例
- 6)頸部リンパ節多発転移と被膜外浸潤例、および切除断端陽性例
- 7)Performance status(ECOG)が0~2である症例

8)シスプラチンの投与に耐え得るだけの十分な骨髄・肝・腎機能を有する症例

ただし、投与開始前の7日以内のデータにより以下の臨床検査値が確認されていること。

白血球数:3500~12000/mm<sup>3</sup>

血小板数:100,000/mm<sup>3</sup>以上

ヘモグロビン:10g/dl 以上

総ビリルビン:1.5mg/dl以下

GOT・GPT:正常値上限の2倍以内

BUN:25mg/dl以下

血清クレアチニン:正常値上限以内

クレアチンクリアランス:60ml/min以上

normal ECG(臨床上問題のない異常は可とする)

9)少なくとも6ヶ月は定期観察が可能と予測される症例

4-2.除外対象症例

本試験の除外対象症例は、登録時に以下の除外基準に該当する症例とする。

1)照射療法を含む治療の再発例

2)創感染ないし壊死、さらに創傷治癒遅延のある症例。主治医の判断により治療可能と判断される小瘻孔はこれに含めない。

3)重篤な合併症を有する症例

4)骨髄への広範な照射を受けた症例

5)妊娠中およびその可能性のある女性

6)試験責任(分担)医師が不相当と判断した場合

5.被験者に説明し同意を得る方法

5-1.同意と説明

担当医師は、投与前に各施設の倫理審査委員会で承認の得られた「同意説明文・同意書」に基づき、試験の内容などを患者または家族に説明し、その後患者に十分な時間を与え文書により自由意思による患者の同意を得る。担当医師並びに患者は、同意書に署名及び日付(説明日、同意取得日)を記載する。

5-2.同意説明文書および同意書による患者への説明事項

同意取得に際し、下記説明事項を同意説明文書および同意書を用いて説明する。

1)試験の目的と方法

2)予測される効果と副作用

3)他の治療法の有無と内容

4)同意されなくても不利益を受けない、またいつでも撤回できること

5)公表される場合でも秘密が保全されること

6)本研究に伴う補償について

7)現在までの症例数について

## 6.試験の方法

### 6-1.試験のデザイン

臨床第1・2相試験

### 6-2.試験薬剤

本試験に用いる薬剤はCDDPである。

### 6-3.治療スケジュール

#### 6-3-1.CDDP投与

##### a)投与スケジュール

術後6週間以内に治療を開始する。

治療開始第1日目、8、15、22、29にCDDP 20(レベルI)、25(レベルII)または30mg/m<sup>2</sup>(レベルIII)の用量を2時間で投与し、その後1000-2000mlの補液を行う。消化器症状に対しベンザミド系薬剤と5-HT<sub>3</sub>拮抗剤を用いる。白血球減少に対してはG-CSF製剤を用いる。症状によりステロイドを併用する。

##### b)薬剤の用量規制毒性(DLT)

CDDPのDLTは以下のように定める。手術後の嚥下障害による経管栄養と経静脈栄養はDLTの判定に含めない。

- 1)白血球数:2000/mm<sup>3</sup> 以下
- 2)血小板数:50000/mm<sup>3</sup> 以下
- 3)grade 3以上で耐え難い痛みを有する粘膜炎
- 4)次回投与直前までに回復しないgrade 1以上の腎機能障害
- 5)腎機能障害、粘膜障害以外のgrade 3以上の非血液毒性
- 6) Performance status(ECOG)が3以下

##### c)薬剤中止の基準

以上のDLTが認められた場合はCDDPの投与を中止する。放射線治療はその基準に従い再開する。

##### d)Dose escalation

はじめの2症例はレベルIで開始し、終了後2週間DLTを観察した後、第3症例に投与する。さらに2週間後DLTが認められなければ次のレベルへ移行する。レベルIでDLTが1例にでも認められれば、さらに3症例をレベルIで行う。3例中2例以上、あるいは6例中2例以上にDLTが確認されれば次のレベルへの増量は行わず、CDDPをレベル0(15mg/m<sup>2</sup>)に減量する。レベル0でDLTが3症例中0例または6症例中1例の場合はこのレベルをRDとする。レベルIでDLTが33%未満の場合は用量をレベルIから5mgずつ、レベルIII(30mg/m<sup>2</sup>)まで増量する。レベルIと同様に3-3法で行う。3例中2例以上、あるいは6例中2例以上のDLTを認めた場合、その用量をMTDとする。RDはその1レベル下の用量で、30mg/m<sup>2</sup>でMTDに達しない場合は30mg/m<sup>2</sup>とする。第1相試験はCDDP用量がMTDに達するか、30mg/m<sup>2</sup>になった時点で終了し、第2相試験へ移る。

表2 Dose escalation

レベル 0	: 15mg/m <sup>2</sup>
レベル I	: 20mg/m <sup>2</sup>
レベル II	: 25mg/m <sup>2</sup>
レベル III	: 30mg/m <sup>2</sup>

表3 3-3法(DLT33%)

レベルIより開始	
3例中DLT出現が0例	→次のレベルに増量
3例中DLT出現が2-3例	→レベルIではレベル0に減量 →他のレベルでは増量中止(MTD)
3例中DLT出現が1例	→最大3例追加 6例中DLT出現が1例 → 次のレベルに増量 6例中DLT出現が2例 → 増量を中止(MTD)

第2相試験ではCDDPの用量はRDまたは30mg/m<sup>2</sup>で行い、15例を予定する。

e)第2相試験での薬剤延期・中止の基準

第2相試験でDLTが認められた場合はCDDPの投与を1週間延期する。2週以上の延期を要する場合は投与を中止する。放射線治療はその基準に従い再開する。

6-3-2.放射線治療

a)スケジュール

断端陽性例には初診時に認めた原発部位に、多発頸部リンパ節転移および被膜外浸潤例に対しては患側全頸部に対して前後対向2門照射を行う。局所と領域のハイリスク例に対しては原発部位と頸部の照射を行う。10Gy/週5日間のスケジュールで、50Gy行い、断端陽性例と被膜外浸潤例では断端部位および被膜外浸潤を認めたリンパ節領域に、さらに6Gy照射する。

b)放射線治療延期基準

下記の場合は放射線治療を一時休止する。ただし、手術後の嚥下障害による経管栄養と経静脈栄養は延期基準に含めない。

- 1)白血球数:1000/mm<sup>3</sup> 以下
- 2)血小板数:2500/mm<sup>3</sup> 以下
- 3)grade 3以上で耐え難い痛みを有する粘膜炎
- 4)粘膜炎以外のgrade 3以上の非血液毒性
- 5)感染の再燃や皮膚血流障害で創の状態が悪化したと担当医師が判断する場合
- 6)Performance status(ECOG)が3以下

c)放射線治療再開基準

下記の基準を満たした場合は放射線治療を再開する。中止期間は3週間までとし、その期間以上の延期を必要とする場合は放射線治療を中止する。ただし、手術後の嚥下障害による経管栄養

養と経静脈栄養は延期基準に含めない。

- 1)白血球数:1000/mm<sup>3</sup> 以上
- 2)血小板数:2500/mm<sup>3</sup> 以上
- 3)grade 3以下で耐え難い痛みを伴わない粘膜炎
- 4)粘膜炎以外のgrade 2以下の非血液毒性
- 5)創の状態が改善したと担当医師により判断される場合
- 6)Performance status(ECOG)が0-2

## 7.評価項目(エンドポイント)

### 7-1. 第1相試験

CDDPのMTDとRDの探索

### 7-2.第2相試験

RDにおける投与での再発率、生存期間、完遂率、および副作用の頻度(grade 3以上)  
主要評価項目は再発率である。副次的評価項目は生存期間、完遂率と副作用の頻度。

## 8. 観察・検査項目及び実施時期

担当医師は、下記の観察・検査項目を下記の観察・検査時期に従って実施する。

### 8-1.患者背景調査項目

患者名(イニシャル)、性別、身長、体重、体表面積、年齢、生年月日、カルテ番号、臨床診断名、入院・外来の別、経口投与可能、原発部位、組織型、初発・再発、臨床病期、TNM分類、根治治療法の内容、根治治療終了日、再発日、再発部位、PS、アレルギーの有無、既往歴、合併症、併用薬の有無と内容、同意取得日

### 8-2.検査項目

#### 8-2-1.一般検査

体重、体温、脈拍、血圧

登録前および投与前、投与後毎週第2週まで行う。

#### 8-2-2.血液学的検査

末梢血検査

赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画(好中球), 血小板数

登録前および投与前、投与後毎週第4週まで行う。

生化学的検査

GOT, GPT, ALP, LDH, 血清総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質 (Na, K, Cl, )

登録前および投与前、投与後毎週第2週まで行う。

尿検査:24時間クレアチンクリアランス、潜血、尿糖、尿蛋白

24時間クレアチンクリアランスは登録前に行う。その後必要に応じて行う。他は登録前および投与前、投与後毎週第2週まで行う。

### 8-3. 自他覚症状の観察

### 8-4. 有害事象と有害薬物反応の観察

「NCI-CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版」に基づいて評価する。

## 9. 中止の基準

下記の場合は治療を中止し、適切な治療を行う。

- 1) 腫瘍の再発を認めた場合
- 2) 有害事象や合併症の悪化、その他の理由により、治療継続が困難と担当医師により判断された場合
- 3) 被験者の同意の撤回および中止の依頼
- 4) 妊娠が判明した場合
- 5) 登録後に対象外と判明した場合
- 6) 試験全体が中止された場合

## 10. 有害事象発生時の取り扱い

### 10-1. 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任(分担)医師は有害事象を認めたときは直ちに適切な処置を行うと共に、カルテならびに症例報告書にこれを記載する。試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療の必要性がなくなった場合はこれを被験者へ伝える。

### 10-2. 重篤な有害事象の報告

#### 10-2-1. 重篤な有害事象および有害薬物反応

- 1) 治療後30日以内の死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 障害または障害につながるおそれ

#### 10-2-2. 重篤な有害事象の報告

「Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床安全性情報取扱いガイドライン」に従い、重篤な有害事象(adverse event、AE)、有害反応(adverse reaction、AR)および薬物有害反応(adverse drug reaction、ADR)が生じたときは急送報告の対象となる。

臨床試験中に生じた事例が急送報告の対象となると判断したときには、その症例の試験担当医は極めて迅速に研究代表者に報告(1次報告)しなければならない。研究代表者は、その事例が急送報告に当てはまると知った日から7日以内のできるだけ早い時期に試験担当医から報告書(2次報告)を入手し、15日以内に、可能なかぎりの完全な報告書(3次報告)を入手し、それを速やかに「効果・安全性評価委員会事務局」に提出する。研究代表者は愛知県がんセンター倫理審査取扱い細則に従い、総長へ報告する。

#### 10-2-3. その他の有害事象

症例報告書に記載する。

## 11.実施計画書からの逸脱

試験分担医師は倫理審査委員会の承認を得る前に試験計画書からの逸脱および変更を行ってはならない。緊急回避等のやむを得ない事情があるときはこの限りではない。逸脱があった場合その理由を研究代表者に報告しなければならない。

## 12.試験の終了、中止、中断

以下の場合に研究代表者は試験の継続を検討する。

- 1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 予定症例数に達したとき、または中間解析で試験の目的が達成されたとき

## 13.試験実施期間

平成17年1月～平成18年12月(2年間)とする。

## 14.統計的事項

再発率、有害事象、生存期間について解析する。

## 15.目標症例数

目標症例数は30例とする。第1相と第2相試験は各15例である。第2相試験での期待奏効率を60%、閾値奏効率を30%とした場合の必要症例数は15例である。

## 16.プライバシーの権利その他個人の人権を保障するための配慮

本試験はGCPを準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言を遵守して実施する。

症例報告書の作成、取り扱い等において、被験者の機密保護に配慮する。研究成果を発表する際には個人を識別できる情報は一切入れない。

## 17.患者の費用負担と補償

有害事象に対しては通常の保険診療の範囲内で最大限の対応をする。この医療行為に伴う危険性に対し、他の保険診療外の補償はしない。

## 18.効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は重篤な有害事象、効果、安全性について研究代表者の求めに応じて審議し、提言する。

堀内正敏      自衛隊中央病院 部長  
波多野潔      愛知県がんセンター 副部長  
小椋美知則   名古屋第二赤十字病院 部長

## 19.成果の公表

研究成果は、国内・海外の学会及び英文論文にて公表する

## 20.研究組織

### 20-1.研究代表者

長谷川泰久 愛知県がんセンター頭頸部外科

### 20-2.試験事務局

愛知県がんセンター頭頸部外科

名古屋市千種区鹿子殿1番1号

TEL 052-762-6111

FAX 052-764-2944

### 20-3.共同研究者

頭頸部外科部 医長 寺田聡広

医長 小川徹也

医長 兵藤伊久夫

放射線治療部 部長 不破信和

医長 古平毅

医長 立花弘之