

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究者分担者 西山 謹司 大阪府立成人病センター 部長

研究要旨

肺癌定位照射は短期分割照射であり、patient positioning variationは局所制御に大きく影響する。肺癌症例26例の定位照射104回でのpatient positioning variationのうちrotational errorの中央値は0.8度であり、それによる腫瘍中心のずれの中央値は0.27 cmであった。腫瘍中心のずれは腫瘍-脊椎間距離に依存し、6 cm以下、6-9 cm、9-15 cmでずれの平均値はそれぞれ0.2, 0.3, 0.3 cmであった。rotational errorのうち95%は3.8度以下であり、3.8度で腫瘍のずれが5 mm以下となる腫瘍-脊椎間距離は4.5 cm以下であった。

A. 研究目的

肺癌定位照射におけるrotational variationと腫瘍のずれを定量的に解析する。

Patients with Hypopharyngeal Cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. (2010) 40 (10): 938-943.

B. 研究方法

対象は肺癌症例26例であり、104回の定位照射で脊椎を指標としてtranslational shiftによるpatient positioningを行った。その時のrotational errorと腫瘍中心のずれを測定した。

(倫理面への配慮)

本研究を行うにあたってはヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）に従い、患者への説明の上同意を得ることなど倫理的な配慮がなされている。

2. 学会発表

1. Ueda Y, Nishiyama K. Interfractional Variations of lung tumor in the stereotactic body radiotherapy with Cine EPID at treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(3): S682, 2010.

2. Kawaguchi Y, Nishiyama K. Patterns of failure in patients with clinical Stage IA thoracic esophageal cancer treated with definitive radiotherapy using localized field. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(3): S1130, 2010.

C. 研究結果

患者のPitch, Yaw, Rollのmedian (max)はそれぞれ0.27 (4.5), 0.9 (2.5), 0.8 (6.0)度とRoll errorが最も大きかった。そのrotational errorによる腫瘍のずれのmedian (max)は0.27 (1.61) cmであった。腫瘍中心のずれは腫瘍-脊椎間距離に依存し、6 cm以下、6-9 cm、9-15 cmでずれの平均値はそれぞれ0.2, 0.3, 0.3 cmであった。Rotational errorのうち95%は3.8度以下であり、3.8度で腫瘍のずれが5 mm以下となる腫瘍-脊椎間距離は4.5 cm以下であった。

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記することありません。

E. 結論

短期分割照射である肺癌定位照射において脊椎合わせを行った場合、rotational errorは5 mm以上の腫瘍のずれ生じる可能性があるため、補正を必要とする。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morimoto M, Nishiyama K. Significance of Endoscopic Screening and Endoscopic Resection for Esophageal Cancer in

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究者分担者 宇野 隆 千葉大学大学院 准教授

研究要旨

本研究班は主要ながんに対する治療期間を短縮した新たな放射線治療法の確立を目的に、JCOG放射線治療グループによる臨床試験の立案並びに施行を推進した。喉頭癌では短期照射と通常分割照射を比較するランダム化比較試験への症例集積を進めた。乳癌では短期照射の有効性と安全性に関する多施設共同試験が開始され、症例登録が始まった。

A. 研究目的

放射線治療期間を従来よりも短縮することが可能であれば、患者負担の軽減と医療資源の有効配分が同時に達成される。本研究班では、各種がんに対する治療期間を短縮した新たな放射線治療スケジュールの確立が研究目標である。

B. 研究方法

1. 当施設は平成21年度よりJCOG放射線治療グループの参加施設となった。T1-2NOMO声門癌患者に対する治療期間を短縮させた加速照射法と標準分割照射法とランダム化比較して、3年無増悪生存割合において非劣性であることを検証する第三相臨床試験(JCOG0701)に症例登録を行ってきた。
2. 乳房温存術後における全乳房短期照射の有効性と安全性に関する多施設共同試験(JCOG0906)が開始された。

(倫理面への配慮)

すべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号）に従って本試験を実施することとしている。本臨床試験はJCOGによる厳格な倫理審査で承認され、かつ各当該施設における倫理委員会による審査で承認を受けている。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）、倫理面への配慮の内容及び方法について、プロトコルに詳細に記載し、また、患者説明文を作成、十分な説明の後に文書による同意を得ている。

3. 前立腺癌に対する強度変調放射線治療を用いた短期照射のプロトコルが検討された。

C. 研究結果

1. 2010年度まで当施設から6例の声門部喉頭

癌患者がJCOG0701に登録された。2011年1月現在、全体では順調に症例集積が進んでいる。

2. 本年度から当施設では倫理審査を経てJCOG0906への症例登録を開始した。本年度途中からの登録開始であり、年間の目標症例数にはまだ達していないが、今後登録症例数の増加が見込まれる。

D. 考察

すでに欧米では臨床試験により短期照射の有効性と安全性に関するデータの集積がある。短期照射では数学的モデルにより理論上は標準治療と同等の効果が得られることが予想される。しかし、放射線治療に対する感受性は化学療法同様に人種間差もあり得るため、有害事象について十分な検討がなされるべきである。この点について当研究班の臨床試験はプロトコルコンセプトの立案から十分な議論を経て実施に至ったものである。患者登録終了とデータ解析にはまだ時間を要するが、JCOG0701、JCOG0906の結果により短期照射が標準治療として新たに選択枝に加わることが期待される。

E. 結論

当施設は本年度もJCOG放射線治療グループの参加施設として臨床試験への患者登録を継続して行った。

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Uno T, Isobe K, Ueno N, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as a boost treatment for tumors in the head and neck region. J Radiat Res 51:449-54, 2010.
2. Mitsuhashi A, Uno T, et al. Postoperative concurrent daily low-dose cisplatin-based chemoradiation improves the prognosis of patients with pathologic T2

for N1 cervical cancer. Anticancer Res 30:2341-6, 2010.

3. Japan Clinical Oncology Group, Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Uno T, et al. A consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. Jpn J Clin Oncol 40:456-463, 2010.
4. Kobayashi H, Uno T, et al. Radiation pneumonitis following twice-daily radiotherapy with concurrent carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 40: 464-9, 2010.

2. 学会発表
なし

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記することはありません。

Ⅲ. (資料) プロトコル

JCOG0701

T1-2N0M0 声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射
法のランダム化比較試験実施計画書 ver 1.3



Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ
放射線治療グループ

厚生労働省がん研究助成金計画研究 (17-17)

放射線治療期間の短縮に関する多施設共同臨床試験の確立に関する研究」班

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究」班

厚生労働省がん研究助成金計画研究 (16-12)

放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究 「安全管理と質の管理を含む」班

厚生労働省がん研究助成金指定研究 5 20 指-5)

放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」

JCOG0701

T1-2N0M0 声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験実施計画書 ver 1.3

Accelerated fractionation vs. conventional fractionation radiation therapy for glottic cancer of

T1-2N0M0 Phase III study

略称 Glottis-AF/CF-P3

グループ代表者 平岡真寛

京都大学医学部附属病院

研究代表者 加賀美芳和

国立がんセンター中央病院放射線治療部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511 FAX 03-3248-5530

E-mail ykagami@ncc.go.jp

研究事務局：

古平 毅

愛知県がんセンター中央病院放射線治療部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL 052-762-6111 FAX 052-752-8390

E-mail 109103@aichi-cc.jp

鹿間直人

聖路加国際病院 放射線腫瘍科

〒104-8560 東京都中央区明石町 9-1

TEL 03-3541-5151 (5000)FAX 03-3544-0649

E-mail haoshika@luke.or.jp

2005年 12月 3日 プロトコルコンセプト承認 (PC507)

2007年 8月 13日 プロトコル承認

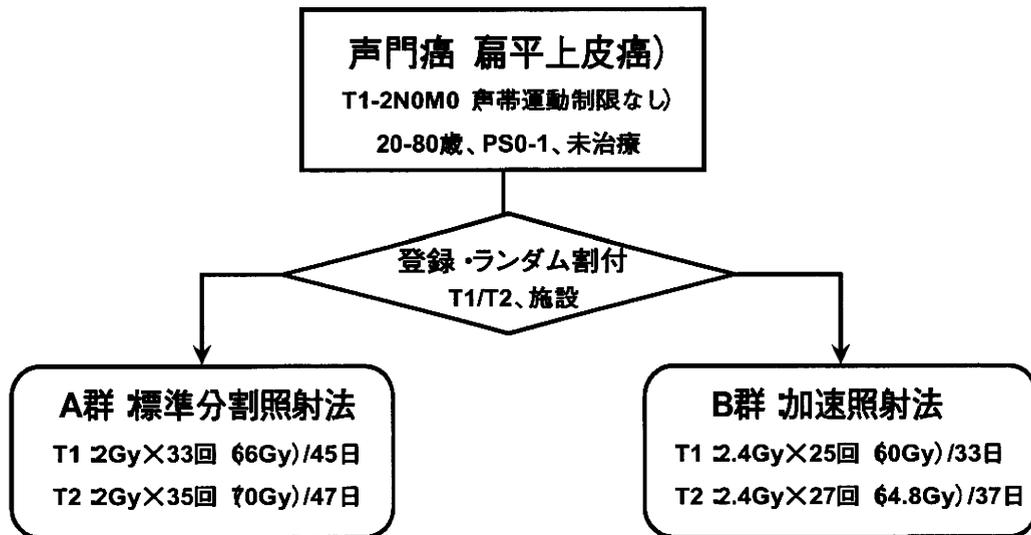
2009年 2月 16日 第1回改訂 ver1.1 JCOG 効果 安全性評価委員会承認 2月 23日発効

2009年 6月 10日 第2回改訂 ver1.2 JCOG 効果 安全性評価委員会承認 6月 15日発効

2009年 11月 4日 第3回改訂 ver1.3 JCOG 効果 安全性評価委員会承認 11月 10日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

病理組織学的に扁平上皮癌と診断されたT1-2N0M0声門癌患者を対象として、一回線量を2.4 Gyに増加させて治療期間を短縮させた加速照射法を、一回2 Gyの標準分割照射法とランダム化比較して、3年無増悪生存割合において非劣性であることを検証する。

Primary endpoint 3年無増悪生存割合

Secondary endpoints 全生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温存生存期間、局所完全奏効割合、推奨治療期間達成割合、有害事象

0.3. 対象

- 1) 腫瘍の原発部位が声門である
- 2) 病理組織学的に扁平上皮癌と診断されている
- 3) 喉頭ファイバー所見でT1または、声帯の運動制限のないT2である
- 4) 胸部X-Pおよび頸部造影CTでN0かつM0である
- 5) 祝祭日に関する条件をみだす治療スケジュールをたてることが登録前に可能である
- 6) 20歳以上80歳以下である
- 7) Performance Status (ECOG) 0~1
- 8) 喉頭に対する外科的手術、頸部への放射線療法いずれの既往もない
- 9) 他のがん種に対する治療を含めて、登録前5年以内に抗がん剤による化学療法の既往がない
- 10) 十分な臓器機能を有する
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

0.4. 治療

A群 標準分割照射群

1回線量2 Gy 週5回の標準分割照射法

T1 総線量66 Gy/33分割 総治療期間45日間

T2 総線量70 Gy/35分割 総治療期間47日間

B群 加速照射群

1回線量2.4 Gy 週5回の加速照射法

T1 総線量60 Gy/25分割 総治療期間33日間

T2 総線量64.8 Gy/27分割 総治療期間37日間

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：360名

登録期間：4年間

追跡期間 登録終了後3年

総研究期間7年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの 研究事務局 表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入など JCOG データセンター (16.11.)

有害事象報告 JCOG 効果 安全性評価委員会事務局 (16.9.)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	2
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	9
2.3. 治療計画設定の根拠.....	10
2.4. 試験デザイン.....	14
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	16
2.6. 本試験の意義.....	16
2.7. 附随研究.....	17
3. 本試験で用いる規準・定義	18
3.1. 解剖学的事項.....	18
3.2. 臨床病期分類規準.....	18
3.3. 病理組織分類.....	19
4. 患者選択規準	20
4.1. 適格規準（組み入れ規準）.....	20
4.2. 除外規準.....	21
5. 登録・割付	22
5.1. 登録の手順.....	22
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	22
6. 治療計画と治療変更規準	23
6.1. プロトコル治療.....	23
6.2. プロトコル治療中止・完了規準.....	26
6.3. 治療変更規準.....	26
6.4. 併用療法・支持療法.....	27
6.5. 後治療.....	28
6.6. 適格性および原発巣の効果判定のための写真撮影.....	28
7. 薬剤情報と予期される有害反応	30
7.1. 薬剤情報.....	30
7.2. 予期される有害反応.....	30
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	31
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	32
8.1. 登録前評価項目.....	32
8.2. 治療期間中の検査と評価項目.....	32
8.3. 治療終了後の検査と評価項目.....	32
8.4. スタディカレンダー.....	34

9. データ収集	35
9.1. 記録用紙 (CASE REPORT FORM:CRF)	35
9.2. 放射線治療品質管理 品質保証に関するもの	36
10. 有害事象の報告	37
10.1. 報告義務のある有害事象	37
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	37
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務	38
10.4. 効果 安全性評価委員会での検討	38
11. 効果判定とエンドポイントの定義	39
11.1. 効果判定	39
11.2. 解析対象集団の定義	40
11.3. エンドポイントの定義	41
12. 統計的事項	44
12.1. 主たる解析と判断規準	44
12.2. 予定登録数 登録期間 追跡期間	44
12.3. 中間解析と試験の早期中止	45
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析	46
12.5. 最終解析	47
13. 倫理的事項	48
13.1. 患者の保護	48
13.2. インフォームドコンセント	48
13.3. 個人情報の保護と患者識別	49
13.4. プロトコルの遵守	50
13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認	50
13.6. プロトコルの内容変更について	50
14. モニタリングと監査	52
14.1. 定期モニタリング	52
14.2. 施設訪問監査	53
14.3. 放射線治療の品質管理 品質保証活動	53
15. 特記事項	54
15.1. 適格性の中央判定	54
15.2. 効果の中央判定	54
15.3. 附随研究	54
16. 研究組織	56
16.1. 本試験の主たる研究班	56
16.2. JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP :日本臨床腫瘍研究グループ)	56
16.3. JCOG 代表者	57
16.4. 研究グループとグループ代表者	57
16.5. 研究代表者	57
16.6. 研究事務局	57
16.7. 参加施設	58
16.8. JCOG プロトコル審査委員会	59
16.9. JCOG 効果 安全性評価委員会	59
16.10. JCOG 監査委員会	59

16.11.	データセンター/運営事務局.....	60
16.12.	がん治療品質管理推進室.....	60
16.13.	プロトコール作成.....	60
17.	研究結果の発表.....	61
18.	参考文献.....	62
19.	付表 APPENDIX.....	64

1. 目的

病理組織学的に扁平上皮癌と診断されたT1-2N0M0声門癌患者を対象として、一回線量を2.4 Gyに増加させて治療期間を短縮させた加速照射法を、一回2 Gyの標準分割照射法とランダム化比較して、3年無増悪生存割合において非劣性であることを検証する。

Primary endpoint 3年無増悪生存割合

Secondary endpoints 全生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温存生存期間、局所完全奏効割合、推奨治療期間達成割合、有害事象

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

1) 死亡率、罹患率

頭頸部癌は口唇・口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔・副鼻腔癌、唾液腺癌、甲状腺癌の総称である。わが国の1980年における頭頸部癌の死亡率は人口10万人対男性3.5、女性1.2であったのに対し、2002年には男性7.8、女性2.5となり男女とも死亡率の増加傾向が示されている。2002年度の全悪性新生物による死亡の2%を頭頸部癌が占めている。

このうち喉頭癌は60歳以上に好発する疾患である¹。厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班による日本のがん罹患率の推移によると、喉頭がんの年齢調整罹患率は、1975年度では男3.3、女0.3（人口10万人対）であったのに対し、1999年度では男4.0、女0.2（人口10万人対）²であった。喉頭癌は発生部位により更に細分類され声門部にできる声門癌と、これよりやや頭側にできる声門上部癌、声門より尾側にできる声門下部癌の3つに分けられている。

2) 声門癌の臨床的特徴

喉頭癌のうち、声門癌が60-65%を占め、声門上部癌は30-35%で、声門下部癌は極めて少ない。声門癌の組織型の95%以上は扁平上皮癌である³。臨床病期の内訳はI期(T1N0M0)が40%、II期(T2N0M0)が25%を占め、早期癌が過半数を占める³。声門癌I-II期の潜在的頸部リンパ節転移の割合は1-8%とされ局所に限局した癌である。

3) 声門癌の標準治療の概略

喉頭癌全体の5年無再発生存割合は約70%であり、頭頸部癌の中でも治癒する可能性が高く、早期に発見されれば音声機能を失うことなく治癒させることが可能である。標準治療としては放射線治療が第一に挙げられるが、病変の性状や部位により適応を慎重に判断した上で、レーザー治療を含めた音声機能温存手術が行われることがある。現在まで放射線治療と手術との比較試験は行われていないが、手術後の音声機能が放射線治療後の音声機能に匹敵するという信頼に足る十分なデータはなく、一般的には音声機能温存に関しては放射線治療が優ると考えられている。このような理由から声門癌は早期の場合、放射線治療が第一選択とされることが多く、放射線の単独治療によりI期では約90%が、II期では70-80%が局所完全奏効を得られる⁴。本試験の対象である、放射線治療を行った声門癌I-II期全体では5年局所制御割合は85-95%と報告されている。なお、声門癌に関する過去の文献の多くが5年局所制御割合をエンドポイントとして用いているが、局所制御とは局所無再発完全奏効を維持している状態を指し、本プロトコールでも同じ意味として用いる。T3-4の声門癌は放射線治療により治癒する癌もあるが、局所治療効果が劣るため手術治療が一般的である。なお、音声機能温存の目的で化学放射線療法が試みられる場合もある⁵。声門癌の手術成績は良好であるが、手術が行われた場合には音声機能損失という大きなデメリットがある⁶。

声門癌は重複癌の発生が多く、他の頭頸部癌、食道癌、胃癌、肺癌の合併には留意が必要である⁷。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

1) 対象を声門癌T1-T2N0にした理由

喉頭癌の中でもT1-T2N0声門癌は放射線治療単独で良好な予後が得られる集団である。海外を含めた観察研究の報告によると、放射線治療によりT1では5年で80-95%、T2では70-80%の患者の腫瘍が局所無再発完全奏効の状態を維持している。これらの報告のT2には①声門運動障害のあるT2、②現在はT3と診断される、声門周囲腔（paraglottic space）に浸潤する腫瘍や、甲状軟骨にわずかなびらんを伴う腫瘍が含まれており、本試験で対象とするT2は、これらのハイリスク群を除いた早期の病変であるため、放射線治療単独でT1と同様の良好な予後が期待できる。

これら放射線治療単独で高率に治癒が得られるT1-T2声門癌に対しては従来、1回2Gyの通常分割照射法が行われていたが、約1か月半もの治療期間を要するため、有効性や安全性を損なわず、より治療期間やコストの面で患者負担の少ない照射法が求められている。実際に線量分割を工夫した様々な照射法がこれまで試みられてきたが、これらの新しい照射法が従来の標準分割照射法を有効性、安全性で上まわったというエビデンスはない。ところが、実地臨床では探索的に様々な分割照射法により治療が行われているのが現状である。

そのためT1-T2声門癌で正しい方法論に基づいたランダム化比較試験により加速照射法の意義を検証

することは臨床的にも非常に重要であり、対象の母集団となる患者へのメリットも大きい。以上により T1-T2 声門癌を対象に、治療期間を短縮させた加速照射法と標準分割照射法を比較する試験を行うこととした。

2) 声門運動障害のある T2 を対象から除外する理由

T2 のうち声門運動障害がある場合は、5 年局所制御割合が 23-76%と声門運動が正常の場合に比べ予後不良であるため^{3,8-11}、70 Gy/35 回では不十分とする考えがあり、後述する過分割照射や加速過分割照射法など放射線照射の線量分割を変更して行う治療法が試みられることがある^{12,13}。また、声門運動障害のある T2 声門癌ではリンパ節再発の頻度が 16-25%とやや多いため、治療方針を別にすべきであるという意見もある¹⁴。これらは本試験対象とは異なった治療が必要とされるため、対象から除外することとした。

3) 声門上部癌を対象から除外する理由

① 声門癌に比べてリンパ節転移の頻度が 25-50%と高く⁸、¹⁵放射線単独照射の予後は必ずしも良好ではない。

② 手術療法や化学放射線療法といった、声門癌とは異なる治療法が取られることが多い³⁻⁵。

4) 声門下部癌を対象から除外する理由

① 声門下部癌の発生割合は喉頭癌全体の 1%未満と稀である。

② 放射線感受性が低く、手術や手術+放射線治療が行われることが多い。³⁻⁵

2.1.3. 腫瘍関連合併症

声門癌は小さな腫瘍の段階から音声への影響が出やすく、嚔声が出現しやすい。癌の進行により腫瘍よりの出血、呼吸困難、反回神経麻痺、誤嚥が出現するが、これらの症状の発現は本試験の対象集団ではまれである。

2.1.4. 再発/増悪形式

喉頭癌のうち I-II 期声門癌では、放射線治療後の再発は、大部分が 3 年以内に局所に限局して起こる³。頸部リンパ節への再発は再発全体の 1%程度とされ^{3,4}、まれであるため領域リンパ節への治療は通常行わない。なお、本試験では局所増悪は、原発巣での再発および局所遺残後の増悪を指し、頸部リンパ節再発は含まない。局所増悪に対しては局所の救済手術が行われ、救済手術後の 5 年生存割合は 90%前後である。適切に発見された局所増悪では音声機能を温存した限局手術により良好な予後が期待できる^{3,4,16}。局所増悪後の死因は原疾患によるものは少なく、重複癌による死亡や、重複癌を除いた他因死による死亡の割合が大きい。

2.1.5. 予後因子/予測因子

治療成績に関連する予後因子として T 因子^{3,4,9-11,13,17,18}、腫瘍の大きさ^{8,17,19,20}、声門の運動制限^{3,8-12}、前連合浸潤の有無^{3,8,19,21}、治療開始時の Hb 値^{17,22,23}、p53 の過剰発現²⁴などが挙げられている。ほとんどは遡及的調査および観察研究による報告である。本試験では声門運動制限を有する T2 声門癌など予後不良の集団は対象から除外されるものの、一般に T 因子は予後因子としてのハザード比が大きいと考えられ、割付調整因子に設定することとした。

表 2.1.5. 過去の文献で報告された主な予後因子

予後因子	変数	ハザード比 (点推定値)
T 因子	T1/T2	2.9-4.0
腫瘍の大きさ	小/大	1.3-1.6
声門運動制限	なし/あり	1.4
前連合浸潤	なし/あり	1.3-1.9

2.2. 対象に対する標準治療

声門癌 I-II 期に対しては放射線治療が一般的に行われている。放射線治療が標準治療である明確なエビ

デンスはないが、高い治療効果と優れた音声機能保持が可能となることよりcommunity standardとして実臨床に定着している。手術またはレーザー切除術を行っても音声機能温存が可能と考えられる小病変に対しては、喉頭部分切除、声帯切除、喉頭微細手術、レーザー切除術も行われているが⁶、術後の音声機能が放射線治療に匹敵するという信頼に足る十分なデータはなく、一般的には音声機能が優るとい理由から放射線治療が行われている。放射線治療後の再発のほとんどは原発巣に起こり、リンパ節転移はまれである^{3, 4, 8, 9, 19}。局所増悪に対しては救済手術が行われるが、早期に発見された場合には音声機能温存手術により良好な予後が期待できる。

放射線治療は、わが国の多くの施設では1回線量2 Gy週5回の標準分割法により、T1に対して66 Gy、T2に対しては70 Gy照射する治療が行われている^{18, 25, 26}。放射線治療を行った声門癌I-II期の5年局所制御割合は85-95%と報告されている^{3, 4}。欧米では本対象疾患に対して1回線量2-2.25 Gyの分割法の報告例が多く^{3, 14, 18, 27-29}、わが国の標準分割法は世界的に見ても標準的治療の範疇であると考えられる(表2.2)。

表 2.2. 標準分割法による放射線治療成績

報告施設	1回線量 (Gy)	総線量(Gy)	患者数		5年局所 制御割合 (%)	
			T1	T2	T1	T2
University of Florida ¹⁴	2.25 (2.37)*	56.25-63 (59.2-66.3)	184	120	93	75
MD Anderson Cancer Center ³	2.1	56-67**	332	275	89	74
Princess Margaret Hospital ^{27, 28}	2.1	55	333	244	86	69
Maryland University ²⁹	2.1	60-65	86	34	92	88
Kyoto University ¹⁸	2	60-66	87	20	84-85	67
University of California ³⁰	1.8	63.2-65.2***	183	42	80	52

* 括弧内は95%線量の評価点を標準計算に外挿

** 文献では種々の一回線量にもとづく総線量のデータが混在

*** 種々の一回線量を用いたデータが混在した線量中央値

カナダのHead and Neck Cancer Disease Site Groupのガイドラインでは2004年までに報告された文献をシステマティックレビューした結果、T1声門癌において1回線量が2 Gyを超える照射法において1回線量の大きさによる治療効果の差はないものの、3 Gyを超える1回線量を用いた場合には晩期の有害事象が増加するとしている³⁰。一方、一回2 Gyを下まわる線量は局所制御割合が不良である³¹。このガイドラインによると至適の線量分割は現状では定まっていないとしている。

一方、第II相試験や第III相試験により線量分割の効果、安全性を前向きに調査した研究は稀少である。本試験の計画にあたり予備調査として参加予定26施設に対しアンケート調査を行った結果、T1では21施設、T2では14施設で一回2 Gyでの治療が行われていた。ただし、アンケート結果のT2の中には、治療効果の劣る声門運動制限を有する患者や、本試験の診断規準ではT3と診断される患者が含まれており、これらの対象には過分割照射、加速過分割照射、化学放射線療法などが行われていた。本試験で対象とするT2声門癌は、これらの治療効果の劣る患者を除いた、よりT1に近い集団であるが、これらに対しては大部分の施設で一回2 Gyの標準分割法が行われており、本試験の対象であるT1-2声門癌に対する標準治療は一回線量2 Gyであるといえる。

放射線治療の有害反応は軽微で一過性であるものが多い。高齢者や軽度から中等度の合併症を併存する場合でもほとんどの場合、予定治療を中断することなく行うことが可能である。過去の標準分割法の遡及的報告によれば急性有害事象はGrade 3皮膚炎が0-3%、Grade 3粘膜炎が0-11%、Grade 3-4喉頭浮腫が0-2.2%認められており、遅発性有害反応としてはGrade 3-4喉頭浮腫が0-1.9%発生したと報告されている。軟骨壊死などの気管切開を要する重篤な晩期有害反応は1%以下であると報告されている^{3, 4, 8, 9, 19}。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 線量・分割と生物学的効果

放射線治療の総治療期間は治療効果に影響を与えることが知られている³²。In vitroにおける頭頸部扁平上皮癌の放射線の生物学的反応のデータによると、一般に照射開始より28日を過ぎると加速再増殖

(accelerated repopulation) という現象が起こるため、腫瘍組織が放射線治療に対する抵抗性を獲得すると考えられている³²。そのため 28 日を超える照射期間を可能な限り短縮することは治療効果の点で有利であると考えられている。また、加速再増殖後の治療期間が長いほど強い治療抵抗性を獲得し、同じ効果を得るには多くの放射線線量が必要になると考えられている³²。そのため加速再増殖を抑えるには総治療期間をできるだけ短縮する必要がある。

放射線治療中の癌細胞の倍加時間 (doubling time) を表す指標である potential doubling time (Tpot) は放射線の効果を予測する因子であると同時に加速再増殖の起こりやすさを表す指標である。代表的な癌での Tpot は頭頸部扁平上皮癌では 2.0~6.8 日³³⁻³⁵、大腸癌では 8.6~22.0 日³⁶、膠芽腫では 7.5~24.0 日^{35, 37} と報告されている。Tpot が短い腫瘍は一般に加速再増殖を起こしやすい癌と考えられており、従来の 6~7 週間の治療期間では、多くの加速再増殖が起こっている可能性がある。そのためこれらの腫瘍では治療期間の延長が局所制御割合の低下につながると考えられており、治療期間の短縮が有力な治療戦略のひとつとして挙げられている³⁸。

喉頭癌の Tpot は 4.1~6.8 日と比較的短く^{33, 34}、治療期間の短縮で局所制御割合の改善が得られる可能性がある。実際に喉頭癌を含む頭頸部扁平上皮癌の放射線治療の臨床成績の検討でも、Tpot が治療効果の予測因子であったという遡及的臨床試験の報告がある^{39, 40}。さらに、これを裏付けるデータとして遡及的臨床研究ではあるが、治療期間の延長とともに 5 年局所制御割合が 45 日以下で 95%、46~49 日で 81%、50 日以上では 73% と低下が認められている²⁵。他にも 5 年局所制御割合が治療期間の延長や休止により低下することが報告されている^{10, 26, 41, 42}。

このような放射線生物学的データや遡及的臨床研究をもとに、線量分割法を変更し総治療期間を短縮することで成績を改善する方法が試みられてきた。1 回線量を増加させ期間を短くした治療法(加速照射法)により、局所制御割合が高くなるという報告がいくつかある^{14, 41, 43-47}。Yu らの報告では T1 声門癌で 1 回線量が 2 Gy を超える場合には 10 年局所制御割合が 84% であったのに対して、2 Gy 未満では 65.6% であり、2 Gy を超える場合は統計学的有意に局所制御割合が高く、有害事象も増えなかったとしている⁴⁷。

そのほかに汎用されている方法として加速過分割照射(accelerated hyperfractionated radiotherapy)と過分割照射(hyperfractionated radiotherapy)がある。T2 声門癌に対しては RTOG95-12 による標準分割照射法 70 Gy/35 回/7 週と過分割照射法 79.2 Gy/66 回(1 日 2 回)/6.5 週の第 III 相比較試験の結果が、2006 年の American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Annual meeting で報告された。5 年局所制御割合は標準分割照射法で 70%、過分割照射法で 79% と、過分割照射法で若干高い傾向を認めたが、統計学的には有意差を認めなかった ($p=0.11$)。この結果には本試験の対象に含まれない声門運動障害を伴う患者が含まれていることや、過分割照射法の 79.2 Gy/66 分割は本邦の実臨床と比較して高線量であり、その安全性は本邦において十分確認されていないため、この結果より過分割照射法を本邦における標準治療と考えるには至らないと判断した。加えて、1 日 2 回照射は外来治療で行う場合には時間制約が大きくなり、今回の試験治療として計画している加速照射法に比べて医療費の患者負担が増加するという欠点があるため、本邦の一般臨床に持ち込む場合に制約となる。

2.3.2. 生物学的効果予測モデル

異なる線量分割法の治療効果や有害反応を予測する理論として Linear-quadratic model (LQ モデル) が一般に有用とされ⁴⁸、このモデルの生物学的等効果線量 (Biological effective dose: BED) が定量化の指標に用いられる。腫瘍に対する治療効果および急性有害反応の予測には BED_{10} が、軟骨壊死、浮腫などの晩期有害反応の予測には BED_3 が利用される。

表 2.3.2 に示すようにこのモデルを用いた場合、加速照射群 (総線量 T1 60 Gy/25 回、T2 64.8 Gy/27 回) の晩期有害反応は標準分割照射群 (総線量 T1 66 Gy/33 回、T2 70 Gy/35 回) を上回らないと予想される。予測される治療効果に関しては加速照射群の BED_{10} がやや下まわるが、期間短縮効果に伴う効果を考慮した cBED (BED corrected for overall treatment time: 修正 BED) を算出すると、加速照射群は標準分割照射群より治療効果が高いことが推定される。治療期間の因子を加味した cBED の算定式は $cBED = BED_2 - 0.6 \times$ (総治療期間 - 28 日) で与えられる⁴⁹。算定式の中にある 28 日は加速再増殖までの時間である。Florida 大および次項で詳述する大阪府立成人病センターの分割法による各々の BED 値を表 2.3.2 に示す。

表 2.3.2. 線量分割法の LQ モデルで推定した今回採用する治療法、および Florida 大、大阪府立成人病センターの分割法の生物学的等効果線量 (BED) 値

施設	線量	1 回線量	回数	BED ₁₀	cBED	BED ₃
標準分割照射群 T1	66	2	33	79.2	55.8	110
標準分割照射群 T2	70	2	35	84	58.6	116.7
加速照射群 T1	60	2.4	25	74.4	59	108
加速照射群 T2	64.8	2.4	27	80.4	61.6	116.6
大阪府立成人病センター-T1 small ※1	56.25	2.25	25	68.9	54.4	98.4
大阪府立成人病センター-T1 large ※1	63	2.25	28	77.2	58.3	110.3
Florida 大 T1/T2 ※2	66.3	2.37	28	82.0	62.4	118.7

※1 腫瘍長径が声門の 2/3 の長さまでのものを small、それ以上のものを large と定義

※2 95%線量の評価点を標準計算に外挿

2.3.3. 本試験の治療レジメン

1) 声門癌に対する一回 2.25 Gy 法

1 回線量を増加させることにより、治療期間短縮を行いつつ有効性の向上が期待できる反面、有害事象の増強をもたらす可能性がある⁵⁰。しかしながら、現在まで信頼度の高いエビデンスがないまま、探索的に 1 回線量を 2-2.25 Gy 程度とした多くの遡及的研究の報告が数多くなされてきた。一方、大阪府立成人病センターの山崎らは、T1 声門癌に対して 1 回線量 2 Gy と 2.25 Gy の治療効果を比べた単施設でのランダム化比較試験の結果を報告した¹⁷。両群とも腫瘍径により二つの総線量を設定し、標準分割照射群 (1 回線量 2 Gy、総線量 60 Gy または 66 Gy) に 89 名を、加速照射群 (1 回線量 2.25 Gy、総線量 56.25 Gy または 63 Gy) に 91 名をランダムに割り付けた。観察期間の中央値は 64 か月 (24-124) で、5 年局所制御割合は標準分割照射群 76%、加速照射群 93% で後者が統計学的に有意に良好であり ($p=0.002$)、有害反応に差はなかった。これは T1 声門癌に対し 1 回線量 2.25 Gy を用いた加速照射法が有用であることを第 III 相試験で示したものである。しかしこの試験は単施設で行われたものであり他施設がこの結果を受け入れて標準治療の 1 回線量を 2.0 Gy から 2.25 Gy に変更する状況には至っていない。またこのモデルでは治療期間の要素を加味した cBED の治療効果予測値は標準治療のものと同等かやや下回っているため、この線量分割のモデルが最適な治療方法であると結論づけるのは時期尚早であると判断した。

2) 頭頸部扁平上皮癌に対する一回 2.4 Gy 法の安全性

今回、一回 2.25 Gy を上回る 2.4 Gy を採用した根拠のひとつとして、治療期間を短縮した照射の第 III 相試験の報告がある。Overgaard らによると Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA) 6 & 7 study では声門癌を含む 1,486 名の頭頸部扁平上皮癌の患者を一回 2 Gy、総線量 66-68 Gy の週 5 回法 (週間線量 :10 Gy) と週 6 回法 (週間線量 :12 Gy) で比較したところ、週 6 回法で有害事象の増強はなかった⁵¹。一方 Skladowski らは頭頸部扁平上皮癌 100 名に対し一回 2 Gy、総線量 66-72 Gy を週 5 回法 (週間線量 :10 Gy) と週 7 回法 (週間線量 :14 Gy) で比較したところ、後者において急性有害事象の増強を認め、Grade 4 の重篤な晩期有害事象が 22% に観察された⁵²。週 7 回法の 1 回線量を 1.8 Gy (週間線量 :12.6 Gy) に変更したところ重篤な晩期有害事象の出現は見られなかった。週間線量を治療強度の指標として検討すると週 6 回法では一回 2 Gy で 12 Gy/週、週 7 回法では一回 2 Gy で 14 Gy/週、一回 1.8 Gy で 12.6 Gy/週であり、期間短縮照射では週間線量でおおよそ 12 Gy が安全な線量の上限と考えられた。本試験の対象集団に対しての週 5 回法での至適 1 回線量の第 II/III 相試験の結果は 2007 年 6 月現在得られていないが、週間線量 12 Gy に合致する週 5 回法の 1 回線量 2.4 Gy を用いた治療は理論的には安全と考えられた。

3) 声門癌に対する一回 2.4 Gy 法

Robertson らは 6 つの分割法を用い声門癌 T1N0M0、T2N0M0 の放射線治療の遡及的成績 (表 2.3.3.) を報告している⁴⁶。非ランダム化試験であり患者数の偏りもあるため評価には注意が必要であるが、検討しているスケジュールの中では 1 回線量 2.4 Gy を用いた 60 Gy/25 回/35 日の治療法の 5 年局所制御割合が良好であった。しかし、晩期有害反応についての評価は十分に行われていない。

表 2.3.3. Robertson の報告⁴⁶による喉頭癌に対する種々の線量分割法の治療効果

1回線量 (Gy)	線量 (Gy)	回数	日数	患者数	T1	T2
					5年局所制御割合(%)	5年局所制御割合(%)
2	60	30	42	72	70	62
2	60	30	49<	17	55	39
2.26	56.5	25	35	14	80	-
2.4	60	25	35	94	95	75
3	54	18	42	35	81	37
3.4	51	15	35	21	85	40

また、van der Voet JC らは 1965～1992 年に 1 回線量の異なる 6 つの治療スケジュールで治療した 383 名の T1N0 声門癌患者を遡及的に解析した⁵⁰。1 回線量 2 Gy の分割法では 5 年局所制御割合 83-85% で、1 回線量 2.4 Gy を超えると 5 年局所制御割合は 90-93% であった。1 回線量 3Gy を超える分割法は 10 年以上の観察で Grade 3 以上の晩期有害反応を 10.9-12.5% に認めた。1 回線量 2.4 Gy と 2.8 Gy は治療効果、晩期有害反応の点では同等であったが、1 回線量が 2.8 Gy では 67 名中 37 名 (53.7%) が急性有害反応のため規定のスケジュールどおりに照射できず、一回 2.4 Gy 法が推奨投与スケジュールとされた。

4) 本試験に先行する 1 回 2.4 Gy 法の feasibility study

このような背景を考慮して 1 回 2.4 Gy の分割法による加速照射法を試験治療群として設定することとし、本治療法の対象集団への有効性・安全性を検討するため国立がんセンター中央病院および国立がんセンター東病院において前向き臨床試験を行った。1999 年 6 月～2001 年 12 月の間に T1N0 声門癌患者 34 名 (T1a 29 名、T1b 5 名)、T2N0 声門癌患者 13 名の合計 47 名が登録された。2005 年 4 月現在の観察期間中央値は 53 か月 (3-69) で、男性 45 名、女性 2 名、年齢中央値 64 歳 (47-80) であった。総線量は T1 で 60 Gy、T2 で 64.8 Gy に設定し、全患者で総線量まで照射可能であった。治療期間の中央値は 37 日 (36-47)、T1 で中央値 36 日 (33-43)、T2 で中央値 41 日 (37-47) であった。観察期間中は全患者が生きていたが、5 名に再発を認め、再発部位はすべて原発巣であった (4-65 か月)。全体の局所制御割合は 3 年、4 年でそれぞれ 93.0±3.9%、90.5±4.5% (95%信頼区間) であり、T1 ではそれぞれ 96.7±3.3%、93.3±4.6%、T2 では 81.8±11.6%、81.8±11.6% であった。文献上の観察研究の報告によると T1 では放射線治療により 5 年局所制御割合が 80-95%、T2 では 70-80% との報告があり、feasibility study で示された有効性は従来のもものと比べ同等以上であると思われた^{3, 4, 8, 19}。1970～1996 年に標準照射法で治療された国立がんセンター中央病院の声門癌の 5 年局所制御割合は T1a では 87.0±2.4% (95%信頼区間)、T1b では 82.8±5.0%、T2 では 55.4±6.8% という結果であり、単純な比較は困難であるが今回の加速分割照射法による治療効果はこれまでの成績と遜色なく、かつ治療期間が短縮できたことを考えると、第 III 相試験で有用性を検証すべき新治療として有望であると考えられた。

前述の 47 名を対象とした前向き臨床試験において、RTOG acute radiation morbidity scoring criteria⁵³による判定を用いた安全性の検討では、Grade 2 の皮膚、粘膜、喉頭の急性期有害反応は 55.3-59.6% に観察され、1 名 (2.1%) に Grade 3 の皮膚炎が生じた。RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring criteria⁵³による晩期有害反応は Grade 2 の喉頭、皮膚、皮下組織が 2.2% に、Grade 2 の粘膜炎が 17.4% に観察された。また 1 名に Grade 3 の喉頭の有害反応が出現し一時的な気管切開を要した。観察研究の報告では軟骨壊死、気管切開を要する重篤な晩期有害反応は 1% 以下であると報告されており^{3, 4, 8, 9, 19}、安全性についても大きな問題はないものと思われた。

以上より、本試験と同じ 1 回 2.4 Gy の分割法は従来報告に比較しても治療効果、安全性の点で遜色ない結果と思われる。

5) 本試験の試験治療レジメン

以上の結果より試験治療の 1 回線量を 2.4 Gy とし、総線量は T1 には 60 Gy、T2 には 64.8 Gy と決定した。本治療は基本的に外来治療が可能と考えられるが、患者、施設の実情を考え入院治療、外来治療の別は問わないこととした。今回の試験で標準分割照射群、加速照射群とも T1 より T2 の予定投与線量をやや多く設定した理由を以下に示す。

- ① 本試験のレジメンを決定する根拠とした文献では、ほぼすべての報告で T2 の線量は T1 より多く設定されている。

- ② 局所制御割合の低いことが予想されるカテゴリーと考えられる T2 病変に、安全性に配慮した範囲で投与線量を増加させた。
- ③ 参加施設でのアンケート調査の結果より、実臨床において標準分割法を採用している施設では T2 の線量を T1 の線量より増加させており、加速照射群においても T2 の線量を T1 の線量より多く設定することに於いて参加グループでの合意が得られている。

T1-2 声門癌に対して 1 回線量 2.4 Gy の加速照射法を行うメリット・デメリットを以下に示す。

メリット

- ・ 治療期間の短縮
- ・ 期間短縮により放射線治療期間後半の加速再増殖を抑え、少ない総線量で高い治療効果を得ることが期待できる。
- ・ 経済的負担の軽減。

デメリット

- ・ 1 回 2.4 Gy 法の安全性に関するデータが少ないため、有害反応が増加する可能性がある。
- ・ 治療効果に関するデータは小規模な研究によるものしか存在しないため、治療効果が標準治療法に比べて劣る可能性がある。

2.3.4. 後治療

一般に声門癌の局所増悪に対しては局所の救済手術が行われ、救済治療後の 5 年生存割合は 90%前後である。適切に発見された局所増悪の場合には音声機能を温存した限局手術により機能温存が期待できる。音声機能温存手術が困難である場合には喉頭全摘出術が行われる。頸部リンパ節再発が出現した場合は、可能であれば頸部郭清術による救済治療が行われる。郭清したリンパ節の病理検索の結果によって高危険因子群には放射線治療、化学放射線治療が追加される。頸部リンパ節再発に対する手術が困難である場合は頸部リンパ節への化学放射線療法、放射線治療が行われる。遠隔転移が出現した場合には化学療法が選択される。これらの治療が困難な場合には緩和医療や支持療法が行われる。なお、これらの後治療の内容には、標準分割照射群と加速照射群との間で系統的な違いはないと予想される。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験では **primary endpoint** を 3 年無増悪生存割合とし、**secondary endpoints** を全生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温存期間、局所完全奏効割合、推奨治療期間達成割合、有害事象とした。

本試験の両群の治療の主たる目的は原発病巣を制御し音声機能を温存することである。対象疾患の増悪再発を含むはほとんどが局所に発生し、局所増悪後も救済手術により生命予後が非常に良好である。報告例でのデータをもとにすると、対象集団の死亡は原病死よりも重複癌による死亡を含めた他因死の割合が大きい⁶⁻⁸、3 年の観察時点で予想されるあらゆる死亡の発生割合は 3%程度である。一方、本対象での増悪部位は局所が最も多く、頸部リンパ節や遠隔転移は少ないが、増悪により新たな治療が必要となり、局所増悪ではしばしば音声機能も失われる。これらのデメリットを総合的に評価する指標として無増悪生存期間が最も意義のあるエンドポイントと考えた。また、本対象では再発のほとんどが 3 年以内に発生すると予想される。そのため本試験の **primary endpoint** は 3 年無増悪生存割合とした。

以下に **secondary endpoints** の設定根拠を示す。

全生存期間

本対象は両群で非常に予後良好であることを前提としているが、最もハードなイベントである死亡において差がないことを見るために全生存期間を **secondary endpoint** として設定した。

喉頭無増悪生存期間

多くの報告でエンドポイントとされている局所制御割合は遠隔転移や二次がん（登録後に診断された新たな重複癌および多発癌）をイベントとせず打ち切りとしており、競合リスクの問題を生じると共に臨床的かつ現実的に意味のある数字を示さないため、JCOG データセンターとしては不適切な指標と考えており、その使用を推奨していない。よって本試験においては、局所治療効果の指標として、局所増悪 局所再発

を含む)もしくは死亡をイベントとする局所無増悪生存期間を用いる。本試験でも、これらと比較可能で、局所治療効果を反映するエンドポイントとして喉頭無増悪生存期間を設定した。

無病生存期間

また本試験の対象は非常に予後良好であるため、時として二次がんの発生が問題となる。そのため無増悪生存期間のイベントに二次がんもイベントとして加えた無病生存期間を **secondary endpoints** のひとつとした。

音声機能温存生存期間

声門癌では原疾患による死亡が少ないことから音声機能を温存できるかどうかは患者の **Quality of Life** にとって非常に重要な問題である。そのためあらゆる死亡に加え、放射線治療の有害事象や救済手術による音声機能喪失を含めた **Grade 3** 以上の声の変化の評価が両群の有用性の判断に重要と考え、それらを音声機能喪失イベントとした音声機能温存生存期間を **secondary endpoint** とした。

局所完全奏効割合

文献でもしばしば報告されているエンドポイントであり、治療の一次効果として局所での癌の完全奏効が得られたかどうかを評価するため局所完全奏効割合を **secondary endpoint** とした。

推奨治療期間達成割合

加速照射群のメリットとして治療期間短縮効果が挙げられるが、治療休止や治療中止が多く発生すると必ずしも治療期間短縮のメリットが受けられなくなる。そのため規定の治療期間内にプロトコル治療を終了した割合を見る推奨治療期間達成割合を **secondary endpoint** として設定した。

有害事象

安全性の指標として設定した。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる臨床的仮説は「試験治療(加速照射法)群が標準治療(標準分割照射法)群に対して、3年無増悪生存割合で非劣性が証明された場合、加速照射法を T1-2 声門癌に対する標準治療とみなす。」とする。

本試験では T1 および声門運動制限のない T2 声門癌を対象としており、標準治療群で期待される3年無増悪生存割合は 80-90%と考えられる。一方、試験治療群では放射線治療期間後半の腫瘍の加速再増殖を抑えることにより治療効果が高くなることは期待できるものの、もともと標準治療群でも予後良好であり、期待される3年無増悪生存割合は標準治療群とほぼ同等であると考えられる。しかし、試験治療群では治療期間を短縮することにより、通院期間が短縮できることや経済的負担が軽減できるというメリットがあり(表 2.4.2)、臨床的な効果が同等であれば試験治療群を選択することが有益であると考えられる。もし試験治療群の治療効果が明らかに標準治療群より劣るようであればリスク/ベネフィットバランスから考えて試験治療群の有用性は否定的である。

このことから標準治療群の3年無増悪生存割合を 80%と設定し、これに対して試験治療群での3年生存割合が5%以上劣っていれば、通院期間や経済的負担の軽減というメリットがあったとしても試験治療群は臨床的に意義なしと判断することとした。Primary endpoint である3年無増悪生存割合において試験治療群の非劣性が証明され、臨床的に問題となる有害事象も増加がないことが明らかである場合、治療期間の短縮と経済的負担の軽減というメリットを有する試験治療群を新たな標準治療と考える。

試験全体の有意水準は、片側 5%とし、上記のパラメーターを用いて後述(「2.2 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間 4 年、追跡期間 3 年として両群計 360 名を予定登録数とした。