

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

16.1. 本試験の主たる研究班

本試験の主たる研究班は下記1)および2)であり、放射線治療のQC/QAは16-12 分担研究者 (鹿間直人) が担当する。

- 1) 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
主任研究者 加賀美芳和
- 2) 厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業 (平成 21 年度)
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
主任研究者 加賀美芳和
- 3) 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
主任研究者 小口正彦
- 4) 厚生労働省がん研究助成金指定研究 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]
主任研究者 平岡真寛

16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group :日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 20 指-1、-2、-3、-4、-5、-6 の 6 つの研究班 (下記) を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/) なお、指定研究 20 指-6 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- ・ 指定研究 20 指-1 主任研究者 飛内賢正 (国立がんセンター中央病院)
高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究]
- ・ 指定研究 20 指-2 主任研究者 田村友秀 (国立がんセンター中央病院)
呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究]
- ・ 指定研究 20 指-3 主任研究者 島田安博 (国立がんセンター中央病院)
消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究]
- ・ 指定研究 20 指-4 主任研究者 渋井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)
希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究]
- ・ 指定研究 20 指-5 主任研究者 平岡真寛 (京都大学医学部附属病院)
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]
- ・ 指定研究 20 指-6 主任研究者 福田治彦 (国立がんセンターがん対策情報センター)
多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究]

16.3. JCOG 代表者

田村友秀 国立がんセンター中央病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 放射線治療グループ

グループ代表者 平岡真寛

京都大学医学部附属病院放射線科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

TEL 075-751-3417 FAX 075-771-9749

E-mail hiraok@kuhp.kyoto-u.ac.jp

グループ事務局 石倉 聡

国立がんセンターがん対策情報センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511 FAX 03-3547-5013

E-mail sishikur@ncc.go.jp

16.5. 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

16.6. 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 naoshika@luke.or.jp

16.7. 参加施設

- 参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂 改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2009年9月現在)
- 下記の JCOG 放射線治療グループのうち本研究への参加施設は行頭に○印のある25施設である。

	医療機関名	科名 施設名)	研究責任者	コーディネーター	施設放射線治療責任者	年間登録数見込み
	北海道大学病院	放射線科	白土 博樹	鬼丸 力也	白土 博樹	--
○	札幌医科大学	放射線科	晴山 雅人	中田 健生	晴山 雅人	9
○	東北大学病院	放射線治療科	山田 章吾	小川 芳弘	山田 章吾	3
○	埼玉県立がんセンター	放射線科	齊藤 吉弘	齊藤 吉弘	齊藤 吉弘	17
○	国立がんセンター東病院	放射線治療部	荻野 尚	河島 光彦	荻野 尚	7
○	千葉大学医学部	放射線科	宇野 隆	磯部 公一	宇野 隆	*
○	国立がんセンター中央病院	放射線治療部	伊丹 純	加賀美 芳和	伊丹 純	10
○	日本大学医学部板橋病院	放射線科	齋藤 勉	前林 俊也	齋藤 勉	*
○	がん 感染症センター都立駒込病院	放射線科	唐澤 克之	張 大鎮	唐澤 克之	4
○	東京女子医科大学	放射線腫瘍科	三橋 紀夫	前林 勝也	三橋 紀夫	4
○	国立病院機構東京医療センター	放射線科	萬 篤憲	萬 篤憲	萬 篤憲	5
○	慶應義塾大学病院	放射線科	茂松 直之	大橋 俊夫	茂松 直之	8
○	癌研究会有明病院	放射線治療科	小口 正彦	小塚 拓洋	小口 正彦	2
○	東京大学医学部	放射線科	中川 恵一	寺原 敦朗	中川 恵一	3
○	北里大学医学部	放射線科	早川 和重	新部 讓	早川 和重	1
○	新潟県立がんセンター新潟病院	放射線科	松本 康男	松本 康男	松本 康男	12
○	山梨大学医学部	放射線科	大西 洋	栗山 健吾	大西 洋	4
○	信州大学医学部	放射線科	佐々木 茂	篠田 充功	佐々木 茂	4
○	愛知県がんセンター中央病院	放射線治療部	古平 毅	古谷 和久	古平 毅	4
○	京都大学医学部附属病院	放射線治療科	平岡 真寛	澁谷 景子	平岡 真寛	5
○	大阪大学医学部	放射線治療科	井上 武宏	磯橋 文明	井上 武宏	5
○	近畿大学医学部	放射線腫瘍学	西村 恭昌	柴田 徹	西村 恭昌	10
○	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	放射線治療科	西山 謹司	中村 聡明	西山 謹司	10
	先端医療センター	放射線治療科	小久保 雅樹	小久保 雅樹	小久保 雅樹	--
○	広島大学病院	放射線治療部	永田 靖	権丈 雅浩	永田 靖	7
○	九州大学病院	放射線科	本田 浩	塩山 善之	本田 浩	2
○	琉球大学医学部	放射線科	戸板 孝文	玉城 雅奈	戸板 孝文	*

合計 136人
*新規参加施設

16.8. JCOG プロトコル審査委員会

本プロトコルは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコル審査委員会の審査承認を得たものである。
構成は 2007 年 8 月現在)

委員長	飛内 賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がんセンターがん対策情報センター
副委員長	室 圭	愛知県がんセンター中央病院
事務局長	佐藤 暁洋	国立がんセンターがん対策情報センター
委員	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科
	伊藤 芳紀	国立がんセンター中央病院
	濱口 哲弥	国立がんセンター中央病院
	宮北 康二	国立がんセンター中央病院
	軒原 浩	国立がんセンター中央病院
	佐治 重衝	都立駒込病院
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	吉野 孝之	静岡県立静岡がんセンター
	小原 泉	国立がんセンター東病院
	齋藤 裕子	静岡県立静岡がんセンター
事務局	鈴木 竜子	国立がんセンターがん対策情報センター

連絡先 JCOG 運営事務局 プロトコル審査委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験 診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.9. JCOG 効果 安全性評価委員会

研究期間中は効果 安全性評価委員会による監視 有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート 審査、プロトコル改訂審査など) を受ける。

委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。))

連絡先 JCOG 効果 安全性評価委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験 診療支援部/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.10. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先 JCOG 監査委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験 診療支援部/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.11. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験 診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-3373

FAX 03-3542-3374

E-mail jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験 診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511 (内線 2404)

FAX 03-3542-7006

E-mail jcogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門

柴田 大朗

DM 部門

山田 英申

JCOG 運営事務局

研究支援部門

中村 健一/齋藤 勇

16.12. がん治療品質管理推進室

がん治療品質管理推進室長 石倉聡

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験 診療支援部 がん治療品質管理推進室

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL 03-3542-2511 (内線2457)

FAX 03-3547-5013

E-mail sishikur@ncc.go.jp

16.13. プロトコール作成

プロトコール作成

国立がんセンター中央病院放射線治療部

加賀美芳和

愛知県がんセンター中央病院放射線治療部

古平 毅

信州大学医学部附属病院放射線科*

鹿間直人 (※所属はプロトコール作成時)

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門 (デザイン担当)

柴田 大朗

DM 部門 (CRF 作成)

加幡 晴美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

中村 健一/齋藤 勇/佐藤 暁洋/三浦 弥生

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された主たる解析と最終解析以外の発表に際しては、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得ることが必要である。

ただし、研究代表者または研究事務局による、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会論文(総説)発表、および登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会論文発表は研究グループ代表者およびデータセンター長の了承を得て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局とデータセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 参考文献

1. 財団法人がん研究振興財団. がんの統計; 1999.
2. Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999: estimates based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:352-356.
3. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2004.
4. Wang CC. Radiation therapy for head and neck Neoplasms. New-york: Wiley-Liss; 1997.
5. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, *et al*. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-2098.
6. Jones AS, Fish B, Fenton JE, *et al*. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation? *Head Neck* 2004;26:127-135.
7. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, *et al*. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795-801.
8. Frata P, Cellai E, Magrini SM, *et al*. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1387-1394.
9. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, *et al*. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4029-4036.
10. Burke LS, Greven KM, McGuirt WT, *et al*. Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:37-42.
11. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, *et al*. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:605-611.
12. Garden AS, Forster K, Wong PF, *et al*. Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the "2" stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:322-328.
13. Le QT, Fu KK, Kroll S, *et al*. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:115-126.
14. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, *et al*. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1267-1273.
15. Mendenhall WM, Sulica L, Sessions RB. Head and Neck Cancer. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2004.
16. Virtaniemi JA, Hirvikoski PP, Kumpulainen EJ, *et al*. Surgical management of irradiation failures in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Anticancer Res* 2001;21:4185-4188.
17. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, *et al*. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): Results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77-82.
18. Nishimura Y, Nagata Y, Okajima K, *et al*. Radiation therapy for T1,2 glottic carcinoma: impact of overall treatment time on local control. *Radiother Oncol* 1996;40:225-232.
19. Cellai E, Frata P, Magrini SM, *et al*. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1378-1386.
20. Reddy SP, Mohideen N, Marra S, *et al*. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. *Radiother Oncol* 1998;47:161-166.
21. Chen MF, Chang JT, Tsang NM, *et al*. Radiotherapy of early-stage glottic cancer: analysis of factors affecting prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:904-911.
22. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, *et al*. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:347-353.
23. Cho EI, Sasaki CT, Haffty BG. Prognostic significance of pretreatment hemoglobin for local control and overall survival in T1-T2N0 larynx cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1135-1140.

24. Narayana A, Vaughan AT, Kathuria S, *et al*. P53 overexpression is associated with bulky tumor and poor local control in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:21-26.
25. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Akimoto T, *et al*. The effect of overall treatment time of radiation therapy on local control of T1-stage squamous cell carcinoma of the glottis. *Laryngoscope* 1996;106:1545-1547.
26. Inoue T, Inoue T, Teshima T, *et al*. Overall time in telecobalt therapy for T1 glottic carcinoma treated with 2 Gy per day. *Strahlenther Onkol* 1995;171:475-477.
27. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, *et al*. T2 glottic cancer: an analysis of dose-time-volume factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1501-1505.
28. Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD, *et al*. Radiotherapy of early glottic cancer--I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:473-476.
29. Amornmarn R, Prempre T, Viravathana T, *et al*. A therapeutic approach to early vocal cord carcinoma. *Acta Radiol Oncol* 1985;24:321-325.
30. Hodson DI, Archibald S, Browman GP, *et al*. Optimum radiation fractionation for T1 N0 glottic (vocal cord) carcinoma evidence summary report #5-4: program in evidence-based care a cancer care ontario program.
31. Woodhouse RJ, Quivey JM, Fu KK, *et al*. Treatment of carcinoma of the vocal cord. A review of 20 years experience. *Laryngoscope* 1981;91:1155-1162.
32. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146.
33. Fowler JF. How worthwhile are short schedules in radiotherapy? A series of exploratory calculations. *Radiother Oncol* 1990;18:165-181.
34. Dische S, Saunders MI, Bennett MH, *et al*. Cell proliferation and differentiation in squamous cancer. *Radiother Oncol* 1989;15:19-23.
35. Hlatky L, Olesiak M, Hahnfeldt P. Measurement of potential doubling time for human tumor xenografts using the cytokinesis-block method. *Cancer Res* 1996;56:1660-1663.
36. Michel P, Paresy M, Lepessot F, *et al*. Effect of radiation therapy on the potential doubling time of tumours in colorectal cancers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:309-314.
37. Burnet NG, Jena R, Jefferies SJ, *et al*. Mathematical modelling of survival of glioblastoma patients suggests a role for radiotherapy dose escalation and predicts poorer outcome after delay to start treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:93-103.
38. Begg AC. Basic clinical radiobiology. 2nd ed. London: Arnold; 1997.
39. Alsner J, Hoyer M, Sorensen SB, *et al*. Interaction between potential doubling time and TP53 mutation: predicting radiotherapy outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:519-525.
40. Zackrisson B, Gustafsson H, Stenling R, *et al*. Predictive value of potential doubling time in head and neck cancer patients treated by conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:677-683.
41. Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M. Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:767-772.
42. Saarilahti K, Kajanti M, Lehtonen H, *et al*. Repopulation during radical radiotherapy for T1 glottic cancer. *Radiother Oncol* 1998;47:155-159.
43. Parsons JT. Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach. Philadelphia: Lippincott; 1984.
44. Van den Bogaert W, Van der Leest A, Rijnders A, *et al*. Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol* 1995;36:177-182.
45. Kim RY, Marks ME, Salter MM. Early-stage glottic cancer: importance of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 1992;182:273-275.
46. Robertson AG, Robertson C, Boyle P, *et al*. The effect of differing radiotherapeutic schedules on the response of glottic carcinoma of the larynx. *Eur J Cancer* 1993;29A:501-510.
47. Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, *et al*. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:587-591.
48. Fowler JF. Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology* 1992;2:16-21.
49. Mariya Y, Watanabe S, Kattou K, *et al*. The impact of biologically effective dose corrected for overall treatment time

- upon tumor control of stage I and II laryngeal cancers. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 1998;10:215-222.
50. van der Voet JC, Keus RB, Hart AA, *et al.* The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:247-255.
 51. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, *et al.* Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933-940.
 52. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, *et al.* Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000;55:101-110.
 53. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346.
 54. Cano E, Flickinger J, Johnson J. Multivariate analysis results of radiotherapy for laryngeal cancer. *Head Neck* 1993;15:382-388.
 55. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, *et al.* Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100:1786-1792.
 56. Tell R, Lundell G, Nilsson B, *et al.* Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:395-400.
 57. Dunnett CW, Gent M. Significance testing to establish equivalence between treatments, with special reference to data in the form of 2X2 tables. *Biometrics* 1977;33:593-602.
 58. Yanagawa T, Tango T, Hiejima Y. Mantel-Haenszel-type tests for testing equivalence or more than equivalence in comparative clinical trials. *Biometrics* 1994;50:859-864.
 59. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982;38:163-170.
 60. Crowley J, Green S, Liu PY, *et al.* Data Monitoring Committees and early stopping guidelines: the Southwest Oncology Group experience. *Stat Med* 1994;13:1391-1399.

19. 付表 Appendix

- 説明文書 同意書
- Performance status scale (ECOG)
- 毒性規準 (CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版)
- CRF一式

JCOG0906

乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の
安全性に関する多施設共同試験実施計画書ver1.1

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(H21-がん臨床一般-018)
「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
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 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」

JCOG0906

乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の
安全性に関する多施設共同試験実施計画書 ver1.1
Convenient Breast Accelerated Radiation Therapy
略称: CONBAT Trial

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
国立がん研究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: 03-3248-9134
E-mail: ykagami@ncc.go.jp

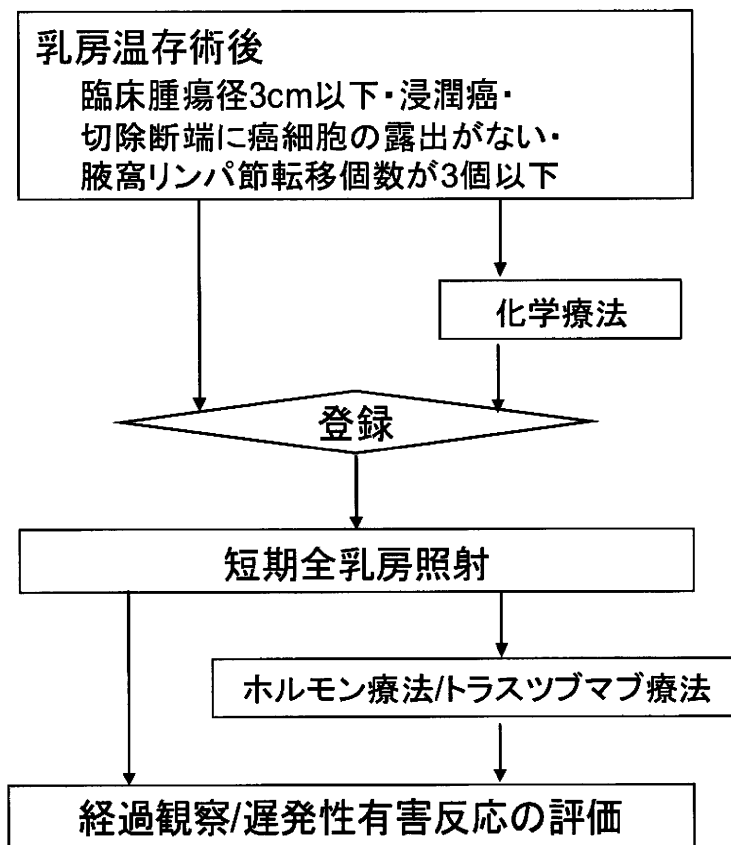
研究事務局 : 野崎美和子
獨協医科大学越谷病院放射線科
〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
TEL: 048-965-1111
FAX: 048-965-8759
E-mail: miwako@dokkyomed.ac.jp

: 光森通英
京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学
〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
TEL: 075-751-3762
FAX: 075-771-9749
E-mail: mitsumo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

2006年12月 9日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC604)
2009年12月 8日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認
2010年10月 19日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11月1日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射 42.56 Gy/16 分割/22 日間(断端近接例では腫瘍床へのブースト照射 10.64 Gy/4 分割/4 日間あり)」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。

Primary endpoint: 3 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上)

Secondary endpoints: 全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上)

0.3. 対象

- 1) 術前に以下の条件をすべて満たしていたことが確認されている
 - ① 原発腫瘍が多発でない(マンモグラフィ)
 - ② 最大腫瘍径が 3.0 cm 以下(術前超音波)
 - ③ 肺転移を認めない(胸部 X 線)
 - ④ 術前に薬物療法(化学療法、ホルモン療法、分子標的療法)が施行されていない
 - ⑤ 術前に行ったすべての検査において遠隔転移がない
- 2) 以下の条件をすべて満たす乳房温存手術が施行された
 - ① 乳房円状部分切除術または乳房扇状部分切除術のいずれか
 - ② 鏡視下手術ではない
 - ③ 同時乳房再建術が行われていない
 - ④ 術後合併症に対して切開・排液・縫合などの外科的処置が行われていない、あるいは、行われた場合には終了している

- 3) 術後の病理組織診断で以下の条件をすべて満たす
 - ① 浸潤癌である(「3.1.病理組織分類」参照)
 - ② i) センチネルリンパ節生検で転移陰性と確認、ii) Level I までの腋窩リンパ節郭清が行われ転移陰性と確認、iii) Level I および level II の腋窩リンパ節郭清が行われ、腋窩リンパ節転移陽性個数が3個以下、のいずれかを満たす
 - ③ 切除断端に癌細胞の露出がない。切除断端 5 mm 以内に癌細胞が存在する場合は適格であるが、「断端近接例」と扱う。
 - ④ 多発癌でない
- 4) 以下のいずれかの場合には、St.Gallen 2009 コンセンサス会議 [71]および日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)2010 年版[24]の推奨に準じて、アンストラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤を用いた術後補助化学療法が行われている(併用薬の種類は問わない)。術後補助化学療法にアンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤のいずれも含まれていない場合は不適格とする。
 - ① エストロゲンレセプター(ER)陰性、プロゲステロンレセプター(PGR)陰性、HER2/neu 陰性のすべてを満たす
 - ② HER2/neu 過剰発現(IHC3+、あるいは、「IHC2+かつ FISH 陽性」)のいずれかを満たす
- 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術から登録日までの期間が 70 日(10 週)以内である。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法日から 28 日(4 週)以降 42 日(6 週)以内である。
- 6) 「8.1.3. 術後登録前評価項目」の胸部 X 線写真にて肺転移を認めず、他の検査でも明らかな遠隔転移を認めない。
- 7) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性である
- 8) 20 歳以上 75 歳以下
- 9) Performance status(ECOG)が 0 または 1 である
- 10) あらゆる疾患に対して胸部への放射線治療の既往がない
- 11) 主要な臓器機能が保たれている
- 12) 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

0.4.1. 放射線療法

- 1) 分割照射方法:乳房温存手術後の残存乳房に対して下記の放射線治療を行う。病理組織診断による切除断端近接例(切除断端距離 5 mm 以下)に対しては腫瘍床へブースト照射を行う。分割照射法は以下のとおりとする。
 - 残存乳房照射(42.56 Gy/16 分割 /22 日間)
 - ブースト照射(10.64 Gy/4 分割/4 日間)
- 2) 線源:線源は以下のとおりとする。
 - 残存乳房接線照射:6 MV 以下の X 線
 - ブースト照射:6MeV 以上 13MeV 以下の電子線、あるいは 6MV 以下のX線
- 3) 照射野・線量評価点:臨床標的体積(Clinical Target Volume: CTV)ならびに計画標的体積(Planning Target Volume: PTV)は乳房温存療法ガイドライン[10,23]の記述に従う。腋窩リンパ節・胸骨傍リンパ節は照射野に含めないものとし、腋窩リンパ節郭清例と郭清省略例とで PTV は変更しない。線量評価点は乳房接線照射野では照射野の中心(アイソセンター)とし、電子線を用いたブースト照射ではピーク深度地点とする。
- 4) 照射開始のタイミング:登録後 14 日以内に照射を開始する。

0.4.2. ホルモン療法と化学療法

放射線治療との併用(プロトコール治療)

- 1) 放射線治療期間中の化学療法の同時併用は許容されない
- 2) 放射線治療期間中のホルモン療法の同時併用は許容される
- 3) 放射線治療期間中のトラスツズマブ(ハーセプチン®)と照射との同時併用は許容されない

放射線治療後の補助療法(後治療)

- 1) ホルモンレセプター陽性例(エストロゲンレセプター陽性、プロゲステロンレセプター陽性のいずれか、あ

るいは両方を満たす)に対してはホルモン療法を行う(6.5.参照)。ホルモン療法の内容は日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)に準拠する

- 2) HER2/neu 過剰発現例に対する術後補助療法は、日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)に準拠したトラスツズマブの投与を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:310名

登録期間:1年。主たる解析:登録終了3年後。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:6年
ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコー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(5.1.、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	3
0.5. 予定登録数と研究期間	4
0.6. 問い合わせ先	4
1. 目的	8
2. 背景と試験計画の根拠	9
2.1. 対象	9
2.2. 対象に対する標準治療	13
2.3. 治療計画設定の根拠	17
2.4. 試験デザイン	22
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	23
2.6. 本試験の意義	24
2.7. 附随研究	24
3. 本試験で用いる規準・定義	25
3.1. 病理組織分類	25
3.2. 病期分類	26
4. 患者選択規準	28
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	28
4.2. 除外規準	29
5. 登録・割付	30
5.1. 登録の手順	30
6. 治療計画と治療変更規準	32
6.1. プロトコル治療(放射線治療)	32
6.2. プロトコル治療中止・完了規準	36
6.3. 治療変更規準	37
6.4. 併用療法・支持療法	37
6.5. 後治療	38
7. 予期される有害反応	40
7.1. 放射線治療により予期される有害反応	40
7.2. 有害事象/有害反応の評価	42
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	43
8.1. 治療前評価項目	43
8.2. 治療中の検査と評価項目	44
8.3. 治療終了後の検査と評価項目	44
8.4. 整容性評価のための写真撮影	47
8.5. スタディカレンダー	49
9. データ収集	50

9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	50
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	51
10.	有害事象の報告	52
10.1.	報告義務のある有害事象	52
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	52
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	53
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	54
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	54
11.	効果判定とエンドポイントの定義	55
11.1.	効果判定	55
11.2.	解析対象集団の定義	55
11.3.	エンドポイントの定義	55
12.	統計的事項	59
12.1.	主たる解析と判断規準	59
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	59
12.3.	中間解析と試験の早期中止	60
12.4.	SECONDARY ENDPOINTSの解析	60
12.5.	最終解析	60
13.	倫理的事項	62
13.1.	患者の保護	62
13.2.	インフォームドコンセント	62
13.3.	個人情報の保護と患者識別	63
13.4.	プロトコルの遵守	64
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	64
13.6.	プロトコルの内容変更について	64
13.7.	JCOG研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	65
13.8.	補償について	65
14.	モニタリングと監査	66
14.1.	定期モニタリング	66
14.2.	施設訪問監査	68
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	68
15.	特記事項	69
15.1.	乳房整容性の中央判定	69
15.2.	附随研究	69
16.	研究組織	71
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源)	71
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	71
16.3.	JCOG代表者	71
16.4.	研究グループとグループ代表者	71
16.5.	研究代表者	72
16.6.	研究事務局	72
16.7.	参加施設	73
16.8.	JCOGプロトコル審査委員会	74
16.9.	JCOG効果・安全性評価委員会	74

16.10.	JCOG監査委員会.....	75
16.11.	データセンター/運営事務局.....	75
16.12.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織.....	75
16.13.	プロトコール作成.....	76
17.	研究結果の発表.....	77
18.	参考文献.....	78
19.	付表APPENDIX.....	81

1. 目的

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射 42.56 Gy/16 分割/22 日間(断端近接例では腫瘍床へのブースト照射 10.64 Gy/4 分割/4 日間あり)」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。

Primary endpoint: 3 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上)

Secondary endpoints: 全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上)

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

日本人女性の乳がんの年齢調整年間罹患率は女性における悪性腫瘍の第1位で、年間死亡率は2006年には大腸がん、胃がん、肺がんに次いで第4位となった。2006年の年間乳がん死亡者数は11,174人で、罹患率、死亡率ともに年々増加している。近年、女性の悪性腫瘍で年齢調整罹患率が増加している疾患は、乳がん、肺がん、卵巣がんであるが、年齢調整死亡率で増加傾向が認められるのは乳がんのみで、特に50歳から60歳代の死亡率が増加している。日本人女性の年間乳がん罹患患者数は2001年では40,675人で、全がん罹患患者の16.7%を占めている[1]。

2.1.2. 臨床病理

乳癌は、病理組織分類において、非浸潤癌、浸潤癌、Paget癌に大別される。非浸潤癌は癌細胞が乳管内あるいは小葉内に限局し、間質への浸潤が見られないものをいい、浸潤癌とは癌細胞が間質へ浸潤しているものをいう。Paget病は乳頭・乳輪の表皮内浸潤を特徴とする癌である。我が国では乳癌の中で浸潤癌の割合が最も高く、約80%が浸潤癌である。浸潤癌は組織亜型として、浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌)と、比較的まれで特異な組織形態を示す特殊型に分類される[2]。

2.1.3. 病期分類

乳癌のTNM病期分類(UICC 2002に準拠)は腫瘍の大きさ、所属リンパ節転移、遠隔転移の有無によって下記のように分類される[2]。

表 2.1.3. TNM 病期分類

0期	Tis	N0	M0	IIIA期	T0	N2	M0
I期	T1	N0	M0		T1	N2	M0
IIA期	T0	N1	M0		T2	N2	M0
	T1	N1	M0		T3	N1,N2	M0
IIIB期	T2	N0	M0	IIIB期	T4	N0,N1,N2	M0
	T2	N1	M0	IIIC期	AnyT	N3	M0
	T3	N0	M0	IV期	AnyT	AnyN	M1

1) 原発腫瘍—T分類

- T1: 最大径が2.0 cm以下の腫瘍
- T2: 最大径が2.0 cmを超えるが5.0 cm以下の腫瘍
- T3: 最大径が5.0 cmを超える腫瘍
- T4: 腫瘍の大きさに関係なく、胸壁または皮膚への直接進展を示す腫瘍

2) 所属リンパ節—N分類

- N0: 所属リンパ節転移なし
- N1: 可動性の同側腋窩リンパ節転移
- N2: 固定した同側腋窩リンパ節転移、または臨床的に腋窩リンパ節転移を認めない場合で臨床的に明らかな同側胸骨傍リンパ節転移

所属リンパ節のうち腋窩(同側)リンパ節は、胸筋間リンパ節(Rotterリンパ節)および腋窩静脈とその支流に沿うリンパ節を指し、以下のlevelに分類される。

- Level I(下部腋窩): 小胸筋の外縁より外側に存在するリンパ節
- Level II(中部腋窩): 小胸筋の内縁と外縁の間に存在するリンパ節(Rotterリンパ節)
- Level III(最上部腋窩): 最上部腋窩および小胸筋の内側縁より内側に存在するリンパ節(鎖骨直下または鎖骨下リンパ節は除く。)

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

臨床病期I-II期の浸潤性乳癌に対する局所療法では、乳房切除術に加え、乳房温存療法が標準治療の一つである。乳房温存療法は乳房温存手術と温存乳房に対する術後照射を組み合わせた治療方法である。

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) の 3,100 名を対象としたメタアナリシスでは、乳房温存療法と乳房切除術で、10 年全生存割合がそれぞれ 71.7%、71.5%であり[3]、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)と Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)の統合解析では乳房温存療法を受けた患者 879 名の 10 年全生存割合は 67%(95%CI: 64-71%)、乳房切除術を受けた患者 893 名の 10 年全生存割合は 67%(95%CI: 64-70%)で、乳房温存療法と乳房切除術の長期予後に差は認められていない[4]。なお、腫瘍径が 3 cm を超える場合は術前化学療法によって腫瘍縮小を図ることにより温存手術が行われる場合もある。

乳房温存療法では乳房切除術と同様に腋窩リンパ節郭清術が標準術式として同時に行われるが、近年では手技に習熟した外科医がセンチネルリンパ節(原発巣からのリンパ流が最初に流入するリンパ節)生検を行い、センチネルリンパ節転移陰性例における腋窩リンパ節郭清を省略することは妥当であると評価されている[5]。

術後は腋窩リンパ節の病理組織学的検索による転移陽性個数と、腫瘍細胞のホルモン感受性によってリスク分類が行われ、術後補助療法が施行される。

臨床病期 III 期の局所進行乳癌では手術単独治療は選択されるべきではなく、術前化学療法後に温存手術を行い、術後に放射線治療や化学療法を加えることが推奨されている[5]。

臨床病期 IV 期の転移性乳癌に対しては、ホルモン療法、分子標的療法を含む化学療法が行われる。

手術可能例での病期別 5 年生存割合は I 期 96%、IIA 期 87-89%、IIB 期 79-82%、IIIA 期 45-66%である[6]。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

乳癌は乳房という表在臓器に発生する疾患で、自己触診あるいは検診によって発見され、早期に医療機関を受診することが多いため原疾患に起因する合併症は極めて少ない。血性乳汁分泌や腫瘍自壊による潰瘍形成・出血などが報告されているが、特に本試験の対象である臨床的腫瘍径 3 cm 以下、腋窩リンパ節転移陽性個数 3 個以下の早期乳癌では腫瘍関連合併症はほとんどみられない。

2.1.6. 再発/増悪形式

乳癌の再発形式は局所再発と遠隔再発に分類される。局所再発はさらに患側乳房内再発と領域リンパ節再発の二つに分けられる。乳房温存療法後の乳房内再発割合は、5 年で約 5-10%、10 年で約 10-15%である。乳房内再発に対する治療は、一般的には乳房切除術が行われる[5]。The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-B6 の 20 年間の経過観察では、乳房温存療法を受けた患者 628 名中 214 名(34%)が再発し、再発部位は患側乳房内再発 2.7%、領域リンパ節再発 5.4%、遠隔再発 26.0%であった。また、対側乳癌は 9.4%、二次がんは 7.8%、他病死 11.0%と報告されている[11]。乳癌では治療後 10 年以上経過したのちにも局所再発や遠隔転移が認められることが特徴である。

2.1.7. 予後因子/予測因子

原発性乳癌の予後因子は、表 2.1.7.a に示したように、腋窩リンパ節転移の有無・転移個数、年齢、閉経状況、原発巣の病理学的異型度(グレード)、HER2 タンパクの過剰発現の有無、エストロゲンレセプター、腫瘍の大きさなどが挙げられる。[59]

表 2.1.7.a 原発性乳癌の予後因子 [59]

予後因子	分類	予後
腋窩リンパ節転移	なし/あり	CSS ハザード比 1.8 (95%CI: 0.5~2.0)
年齢	35 歳未満/35 歳以上 50 歳未満/50 歳以上	8 年 CSS 35 歳未満 73%、35 歳以上 50 歳未満 84%、50 歳以上 90%
閉経状況	50 歳未満/50 歳以上	死亡ハザード比 1.28 (95%CI: 1.03-1.59)
病理学的異型度	Grade 1/2/3	グレード 1/2 の CSS ハザード比 1.6(95%CI: 1.1~2.5) グレード 1/3 の CSS ハザード比 2.4(95%CI: 2.6~5.4)
HER2 過剰発現	なし/あり	5 年 OS ハザード比 2.4(95%CI: 1.0~5.4)
エストロゲンレセプター	ER 陽性/ER 陰性	5 年 DFS: ER 陽性 74%、ER 陰性 66% 5 年 OS: ER 陽性 92%、ER 陰性 82%
腫瘍の大きさ	2 cm 未満/2 cm 以上	CSS ハザード比 1.4 (95%CI: 1.1~1.6)

CSS: Cancer-specific survival、OS: Overall survival、DFS: Disease-free survival、ER: Estrogen receptor