

TEL:03-3542-2511(内線 2404)

FAX:03-3542-7006

E-mail:jcogoffice@mljcog.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

国立がん研究センターがん対策情報センター 臨床試験支援部/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@mljcog.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

国立がん研究センターがん対策情報センター臨床試験支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374

E-mail:jcogdata@mljcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センターがん対策情報センター臨床試験支援部

〒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@mljcog.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/金戸 啓介/國枝 太史

**16.12. 放射線治療品質管理・品質保証支援組織**

特定非営利活動法人 放射線治療支援センター

担当:石倉 聡

〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15

浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号

TEL:03-6802-9304

FAX:03-6802-9314

E-mail:s\_ishikura@rtsupport.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(※所属はプロトコール作成時)
獨協医科大学越谷病院放射線科	野崎 美和子
京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学	光森 通英
聖路加国際病院放射線腫瘍科	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
研究支援部門(IC 文書担当)	松原 聖子

## 17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコー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・論文発表については、効果・安全性評価委員会の承認は不要であり、研究グループ代表者および JCOG 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)、放射線治療研究事務局、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 JCOG 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. <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>
2. 日本乳癌学会編:臨床・病理 乳癌取り扱い規約[第16版]金原出版 2008.
3. Early Breast cancer trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-55.
4. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: Pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-1697.
5. 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドライン. 2.外科療法 金原出版 2008
6. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, Relation of tumor size, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H-J and Panel members. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-44.
8. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance. Epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2000;160:953-8
9. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf)
10. 厚生労働科学研究費補助金「がん臨床研究事業」標準的な乳房温存療法の実施要項の研究班編:乳房温存療法ガイドライン<医療者向け>. 金原出版 2005
11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
12. Ohsumi S, Sakamoto G, Takashima S, Koyama H, Shin E, Suemasu K, et al. Long-term results of breast-conserving treatment for early-stage breast cancer in Japanese women from multicenter investigation. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 61-7.
13. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:546-53.
14. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378-87.
15. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson P-E, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J cancer* 2003; 39:1690-7.
16. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren HO, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2326-33.
17. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:17-22.
18. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1574-9.
19. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle GS, Harnett AN, et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of Scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708-13.
20. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival

- of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
22. Early Breast Cancer Trialists' Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
  23. 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドライン. 3.放射線療法 金原出版 2008
  24. 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドライン. 1.薬物療法 金原出版 2010
  25. National Institute of health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *N Natl Cancer Inst* 2001; 93:979-89.
  26. ATAC trialists' group. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
  27. Dorr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlen Onkol* 2005; 181: 567-73.
  28. Harris EER, Christensen VJ, Hwang W-T, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23:11-6.
  29. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:198-203.
  30. Japanese Breast Cancer Society. Results of Questionnaires Concerning Breast Cancer Surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005 12:1-2.
  31. Froud PJ, Mates D, Jackson JSH, Phillips N, Andersen S, Jackson SM, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:363-72
  32. Olivetto IA, Weir LM, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Doll CM, et al. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol* 1996; 41: 7-13.
  33. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1219-28
  34. Ash DV, Benson EA, Sainsbury JR, Round C, Head C. Seven-year follow-up on 334 patients treated by breast conserving surgery and short course radical postoperative radiotherapy: a report of the Yorkshire Breast Cancer Group. *Clin Oncol* 1995; 7: 93-6.
  35. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelly W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1143-50.
  36. 釋舎竜司、吉田賢史、平塚純一、今城吉成、園尾博司. 当院における乳房温存術後の放射線療法; 42.56Gy/16fr 照射法の初期検討. 2006; 日医放 supplement 第 65 回学術集会抄録集 306.
  37. 今井敦, 加賀美芳和, 角美奈子, 伊藤芳紀, 藤本直子, 池田恢, 他. 乳房温存療法での短期放射線治療の安全性と有効性についての研究-有害事象等について -. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 2005; 17 Supplement: 156
  38. Yarnord J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2005; 75:9-17.
  39. Van Limbergen E, Rijnders A, van der Schueren E, van der Shueren E, Lerut T, Christiaens R. Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatment techniques on cosmetic results. *Radiother Oncol* 1989; 16: 253-67.
  40. Kurtz JM. The clinical radiobiology of breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 75: 6-8.
  41. Steel GG, Deacon JM, Duchese GM. The dose-rate effect in human tumour cells. *Radiother Oncol* 1987; 9: 299-310.
  42. Williams MV, Denekamp J, Fowler JF. A review of  $\alpha/\beta$  ratios for experimental tumours: Implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 87-96.

43. Matthews JHL, Meeker BE, Chapman JD. Response of human tumor cell lines in vitro to fractionated irradiation. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 1989; 16: 133-138.
44. Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 99-104.
45. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 467-71.
46. Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, Blackstock W, Herbert M, Reddick R, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 218: 22-8
47. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18:1668-75.
48. Karasawa K, Mitsumori M, Yamauchi C, Gomi K, Kataoka M, Uematsu T, et al. Treatment outcome of breast-conserving therapy in patients with positive or close resection margins: Japanese multi survey for radiation dose effect. *Breast Cancer* 2005; 12: 91-8.
49. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Mantbarbon X, Ardiet J-M, et al. Role of a 10Gy Boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-8.
50. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struinkmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-65.
51. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:915-23.
52. LENT SOMA Tables: *Radiother Oncol* 1995; 35: 17-60.
53. <http://www.jcog.jp>: 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版—2007年3月8日
54. Olivotto IA, Rose MA, Osteen RT, Love S, Cady B, Silver B, et al. Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure, *Int J Radiat Oncol Phys* 1989; 17:747-53.
55. Winchester DP, Cox JD: Standards for breast-conservation treatment. *CA Cancer J Clin* 1992; 42:134-162.
56. The STRAT Trial Group: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008; 1098-107.
57. Smith I, Proctor M, Gelber RD, Guillaume S, Feireislova A, Dowsett M, et al: 2-year follow-up trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
58. Vicini FA, Goldstein NS, Pass H, Lestin L: Use of pathologic factors to assist in establishing adequacy of excision before radiotherapy in patients treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 60; 86-94.
59. Rakha EA, EL-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al.: Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26; 3153-3158.
60. Solin LJ, Fowbe BL, Schultz DJ, et al: The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21: 279-990.
61. Mitsumori M, Hiraoka M, Negoro Y, Yamauchi C, Shikama N, Sasaki S, et al: The patterns of care study for breast-conserving therapy in Japan: analysis of process survey from 1995 to 1997. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005, 62: 1048-1054.
62. Wratten C, Kilmurray J, Nash S, Seldon M, Hamilton CS, O'Brien P, et al: Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004, 59: 160-167.
63. Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A: Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast

conservation therapy for early breast cancer. *Clin Oncol* 2004, 16: 12–16.

64. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P: The effects of radiation therapy on Quality of life women with breast carcinoma. *Cancer* 2000, 88: 260–266.
65. Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR: Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999, 21: 355–360.
66. Bosch AM, Kessells AG, Beets GL, Rupa JD, Koster D, van Engeleshoven JM, et al.: Preoperative estimation of the pathological breast tumor size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumors. *Eur J Radiol* 2003, 48:285–92.
67. Snelling JD, Abdullah N, Brown G, King DM, Moskovic E, Gui GP. Measurement of tumour size in case selection for breast cancer therapy by clinical assessment and ultrasound. *Eir J Surg Oncol* 2004, 30:5–9.
68. Kurtz JM, Jacquemier J, Amarlic R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, et al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Surg* 1990, 212:38–44.
69. Wilson LD, Beinfield M, McKhann CF, Haffty BG. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. *Cancer* 1993. 72:137–42.
70. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J TRadiat Oncol Biol Phys* 1989, 16:11–16.
71. Goldhirsh A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Panel members, Theresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009, 20:1319–29
72. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Vote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pthologists guideline recommendation s for human epithelial grpwth factors receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25:118–45.
73. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Sunab V, Pierce L, Sollin L, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operative breast cancer: tolerabiloity and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009, 27:2638–44.
74. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-based Guidline. <http://www.astro.org/Research>
75. Taylor CW. McGale P, Povall JM, Thomas E, Kumar S, Dodwell D, et al. Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 73:1061–1068

## 19. 付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準(CTCAE v3.0)
- CRF 一式

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

# JCOG0701-A1

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法の  
ランダム化比較試験」の附随研究

声門癌放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関

与する遺伝子多型の解析研究実施計画書 ver1.0

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: 03-3248-9134

研究事務局:秋元哲夫

東京女子医科大学 放射線腫瘍科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL: 03-5269-7355、FAX: 03-5269-7355

試料解析実施施設責任者:今井高志

放射線医学総合研究所 重粒子医科学研究センター

〒263-8555 千葉市稲毛区穴川 4-9-1

TEL: 043-206-3138、FAX: 043-206-6267

研究計画書作成: JCOG放射線治療グループ 遺伝子解析ワーキンググループ

秋元哲夫、大屋夏生、坂田耕一、板坂 聡、中村聡明、加賀美芳和、

古平 毅、鹿間直人、小口正彦、石倉 聡、平岡真寛

プロトコール承認:

2010年 5月 26日



## 0. 概要

### 0.1 目的

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法のランダム化比較試験」の附随研究として、声門癌放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現と程度(Grade)に関与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型(single nucleotide polymorphism :SNP)を明らかにすることを目的としている。本附随研究は、後述する放射線感受性遺伝子候補 190 遺伝子 1,300SNPsのうち約 1,000 のSNPsを解析して、放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現に関与している可能性が高いSNPsを同定する探索的研究である。

### 0.2 対象

本附随研究は、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に関する機関倫理審査委員会(Institutional Review Board:IRB)などの審査承認に基づく医療機関の長の承認(以下IRBの承認)が得られた施設で、JCOG0701に登録された患者を対象とする。本附随研究の参加に際しては、患者の再同意を必要とし、患者本人より同意が得られた場合のみ、本附随研究に登録する。

### 0.3 方法

- ① 参加施設にて、同意が得られた患者より末梢血液(5ml)の採血を行う。採取した血液(以下、試料とする)を速やかに冷蔵庫(4℃)保存し、4日以内に試料解析実施施設(放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター)に送付する。4日以内に送付できない場合は、マイナス80℃にて保存をして、送付可能となった時点で速やかに送付をする。
- ② 試料の送付方法および匿名化の手順は下記のシェーマの通り(詳細は「4.4. 試料の匿名化および試料の送付」参照)。
- ③ 試料解析実施施設において、放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち、約1,000のSNPsを中心に解析し、その解析結果とJCOG0701で得られた放射線治療後の有害事象(SNPsとGrade 0-1 vs. Grade 2以上およびGrade 0-2/Grade 3以上の2カテゴリー、SNPsとGrade 0、1、2、3、4それぞれのグレードとの相関など)との関連解析を行う。

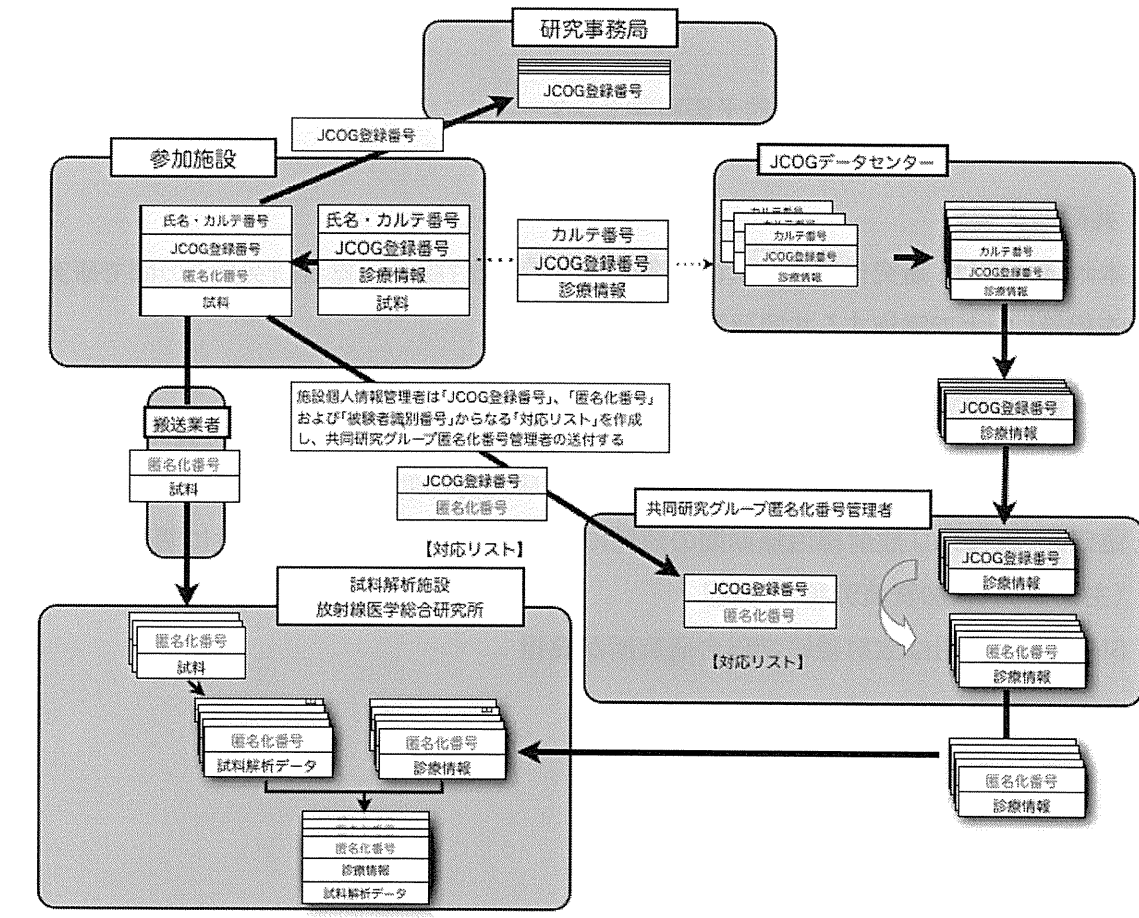


表0.3. 試料の送付および匿名化の手順

#### 0.4 予定登録数と研究期間

JCOG0701 は 2007 年 10 月より登録が開始され、予定登録期間は 4 年、追跡期間は 3 年の総研究期間が 7 年の研究であり、予定登録数が 300 例である。そのため、本附随研究の予定登録数は 200–250 例と見込んでいる。

附随研究参加施設で最初の IRB の承認が得られた日をもって研究開始とし、順次、承認が得られた参加施設からの試料の収集を行う。本附随研究のエンドポイントの 1 つである晚期有害事象については、追跡不能または死亡までの最悪値を評価するため、本附随研究の研究期間は本体臨床試験(JCOG0701)の総研究機関を考慮して研究期間は 5 年間を見込む。

#### 0.5 研究機関

- 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法のランダム化比較試験」の参加施設のうち、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に関する IRB

の承認が得られた施設

- JCOG データセンター
- 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

## 0.6 共同研究契約

本附随研究は、研究代表者および研究グループと放射線医学総合研究所との間で研究契約を締結した上で実施する共同研究である。

なお、本附随研究に要する費用については、以下のように分担して負担する予定である。

- 共同研究グループ匿名化番号管理者への委託費用、研究終了までの維持費および試料の搬送費用は委託契約に基づいて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(主任研究者 加賀美芳和)で負担
- SNPs 解析費用は放射線医学総合研究所が負担

## 0.7 問い合わせ先

研究事務局: 秋元哲夫

東京女子医科大学 放射線腫瘍科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL: 03-5269-7355、FAX: 03-5269-7355

E-mail: t-akimoto@rad.twmu.ac.jp

## 目次

0. 概要	1
1. 目的	6
2. 背景	6
2.1 過去の報告	6
2.2 本附随研究の意義	7
3. 対象	9
4. 方法	9
4.1 試料解析研究参加施設	9
4.2 対象となる臨床試験	9
4.3 同意取得および試料の採取・保存	9
4.4 試料の匿名化および試料の送付	9
4.5 患者登録と試料送付の確認	11
4.6 共同研究グループ匿名化番号管理者の役割	11
4.7 試料解析実施施設の役割	11
4.8 JCOG データセンターの役割	12
4.9 SNPsタイピング方法	12
4.10 統計解析	13
5. 評価項目	13
6. エンドポイントの定義	14
6.1 急性期有害事象	14
6.2 晩期有害事象	14
7. 統計学的事項	15
7.1 解析対象となるデータの要約、一般化を否定する状況に無いことの確認	15
7.2 遺伝子多型間の比較可能性の確認	15
7.3 遺伝子多型と有害事象の関係の分析	15
7.4 結果の解釈を補足するための検討	16
7.5 有意水準および解析対象数に占める有害事象発現例数の見込み	16

7.6	結果の解釈	16
7.7	統計解析施設	17
8.	予想されるメリットおよびデメリット	18
8.1	本附随研究に参加した患者のメリットとデメリット	18
8.2	JCOG のメリットとデメリット	18
8.3	放射線医学総合研究所のメリットおよびデメリット	18
9.	倫理的配慮	19
9.1	患者の保護	19
9.2	患者への説明	19
9.3	試料などの保存、廃棄	21
9.4	遺伝子カウンセリングの必要性およびその体制	21
9.5	遺伝情報の開示に関する考え方	21
10.	研究資金	22
11.	予定検体数と研究期間	22
12.	研究組織	23
12.1	研究代表者	23
12.2	研究事務局	23
12.3	解析施設および責任者	23
12.4	共同研究グループ匿名化番号管理者	23
12.5	参加予定施設	23
12.6	研究計画書作成	25
12.7	JCOG0701 研究代表者	25
12.8	JCOG0701 研究事務局	25
13.	研究成果の公表	25
14.	参考文献	27

## 1 目的

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法のランダム化比較試験」の附随研究として、声門癌放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現と程度(Grade)に関与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型(single nucleotide polymorphism :SNP)を明らかにすることを目的としている。本附随研究は、後述する放射線感受性遺伝子候補 190 遺伝子 1,300SNPs のうち約 1,000 の SNPs を解析して、放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現に関与している可能性が高い SNPs を同定する探索的研究である。

## 2 背景

### 2.1 過去の報告

癌治療における遺伝子多型の意義については、1)腫瘍の発生(発癌)、2)治療後の経過や予後、3)抗癌剤、ホルモン剤および放射線治療などの治療に対する反応、4)治療に伴う有害事象の発現、といった様々な要因を予測する指標となることが報告されている(1-12)。放射線治療後の予後と遺伝子多型との相関に関する解析では、炎症反応に関与するIL4R 遺伝子の SNPs、特に rs1805015 と rs1805016 が高悪性度神経膠腫の治療後の長期生存に、また MDM2 SNP309 G/G と癌抑制遺伝子 p53 遺伝子の codon 72 SNP Arg/Arg の SNPs はいずれも口腔扁平上皮癌の術後放射線治療の予後と相関し、さらに MDM2 SNP309 G/G と癌抑制遺伝子 p53 遺伝子の codon 72 SNP Arg/Arg の両者の遺伝子多型を有する症例は最も全生存期間ならびに無病生存期間が不良であったとの報告がある(13, 14)。治療に対する反応性については、ブレオマイシンの加水分解に関与するBLMH 遺伝子の A1450G の SNP が、睾丸腫瘍患者におけるブレオマイシンを含む化学療法に対する反応性不良に関与することが報告されている(15)。また、脳腫瘍に対する新規抗癌剤として注目されているテモゾロマイドについては、手術または放射線治療にテモゾロマイドを併用した多形膠芽腫を対象にした解析で MDR1 遺伝子の exon12 C1236T の SNP がテモゾロマイドの反応性不良に関与していることが明らかとなっている(16)。

本附随研究の目的である遺伝子多型と放射線治療による急性期ならびに晩期有害事象との関連に関する報告は、最近になりいくつかその候補となる多型マーカーが報告されている。早期乳癌に対する乳房温存療法における乳房への放射線治療で生ずる皮膚炎(急性期有害事象)をエンドポイントとした遺伝子多型解析では、CD44, MAD2L2, PTTG1, RAD9A, LIG3 遺伝子上のハプロタイプ、また、ABCA1 と IL12RB2 の SNPs が CTCAE による Grade 2 以上の皮膚炎の発現に関与していることが報告された(17, 18)。同じ乳房温存療法後の放射線治療による皮膚の晩期有害事象に関する英国からの遡及的な解析では、TGFβ1 遺伝子の SNP が

放射線治療による線維化の発現を増強することが示されている (19)。重粒子線治療による前立腺癌放射線治療後の排尿を指標とした晩期有害事象の発現に関する解析では、SOD2, XRCC1 および XRCC3、また SART1, ID3, EPDR1, PAH, XRCC6 遺伝子の SNP が関連していると報告されている (20)。同様に前立腺癌の放射線治療後の重要な晩期有害事象の 1 つである Grade 2 以上の直腸出血の発現に、SOD2, XRCC1 および XRCC2 遺伝子の SNP の関与が報告されている (21)。しかし、報告は限られており、放射線治療による急性期ならびに晩期有害事象に関与する SNPs を含めた遺伝子多型については、今後の研究の進展の余地が多く残されている(22-26)。

## 2.2 本附随研究の意義

急性期や晩期有害事象の程度や発現の様式は、1) 治療因子、2) 対象となる正常組織(リスク臓器)の両者により影響を受ける。治療因子としては、リスク臓器に照射される線量(総線量ならびに分割線量)やその容積が、急性期有害事象や晩期有害事象の発現頻度や程度に関与することが臨床データの解析や Dose Volume Histogram (DVH)の解析で明らかとなっている。これらの結果をもとに、有害事象の発現頻度や程度を許容範囲に抑制する至適な線量分割の確立やリスク臓器に対する線量を低減するための 3 次元原体照射法、強度変調放射線治療および粒子線治療などの線量集中性に優れた治療技術が開発され進歩してきた。対象となる正常組織については、粘膜や皮膚などの急性期有害事象に関与する acutely responding tissue および脊髄や脳組織をはじめとする神経組織などの晩期有害事象に関与する late responding tissue といった異なる反応型組織があることが放射線生物学的な研究で明らかになっており、臨床的にも有害事象の予測やその対策に役立っている。しかし、治療因子や対象となる正常組織が同じでも放射線治療による急性期有害事象や晩期有害事象が患者によって大きく異なり、予測を超えた強い反応が現れる場合がある。放射線による急性期有害事象や晩期有害事象の細胞および分子レベルの解析で、DNA 損傷修復に関わる遺伝子、繊維化や血管内皮などの血流に関わる遺伝子とその発現に関与している可能性が報告されてきた。しかし、時間経過を含めてこれらの因子が複合的に関与するため、急性期有害事象や晩期有害事象の放射線生物学的な機序は明らかになっていないのが現状である。

近年の遺伝子学的な解析により、これらの反応の相違の背景に遺伝子多型が関与している可能性が報告されている。本附随研究は JCOG0701 の参加患者を対象として、放射線治療後の急性期および晩期有害事象の発現に関与している可能性のある遺伝子多型のうちの一塩基多型(SNP)を明らかにする探索的研究である。

JCOG0701 は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、1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、primary endpoint である 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試験であり、secondary endpoint として全生存期間、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、有害事象を評価することになっている。2007 年 10 月より登録が開始され、2009 年 10 月の時点で 154 例が登録されている。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、放射線治療単独で高い治癒率が得られる。そのため、治療に伴う急性期および晩期有害事象の頻度や程度は、治療後の生活の質の観点からも重要である。

本附随研究は、1)急性期有害事象と晩期有害事象の両者を対象としていること、2)臨床試験という治療因子の方法やその質が高いレベルで統一されている試験に附随した研究であること、3)臨床試験登録患者を対象とした研究であることから、有害事象発現前に被験者を特定し前向きデータを集積できること、4)治療が放射線治療単独で、化学療法などの他の治療因子が急性期有害事象や晩期有害事象に影響しないこと、などの点で大きな意義があると考えている。晩期有害事象は急性期有害事象と異なり非可逆的で長期に及ぶ反応であり、治癒が得られたとしても治療後の患者の QOL を低下させる。そのためその予測は臨床的に大きな意義があり、予測が可能となれば、1)放射線治療の総線量を低減する、2)放射線治療の照射範囲を可能な限り縮小する、3)有害事象を増強する化学療法の併用を回避する等の治療上の工夫で有害事象発現の回避や抑制が可能となる可能性もある。また、急性期有害事象の程度と晩期有害事象との関連については明確になっていないため、両者に共通の因子が関与しているか否かを解析することは重要である。さらに臨床試験という治療因子が高いレベルで統一されている前向き試験を対象に治療後の急性期有害事象ならびに晩期有害事象の発現およびその程度に関与する SNPs を解析することは、その結果の信頼性をより高いものにすると考えられる。さらに放射線治療単独による急性期有害事象および晩期有害事象に関与する SNPs を同定することは、放射線治療に起因する有害事象発現に関与する根本的な因子の解明の一助となり、部位や組織が異なる放射線治療の有害事象の発現を、より正確に予測できる可能性がある。本附随研究は数多くの遺伝子を対象として、放射線治療による急性期有害事象および晩期有害事象に関与する SNPs を同定する探索的解析であるため、本附随研究で同定された SNPs を用いた有害事象の予測の妥当性、つまり放射線治療による有害事象の発現における意義を、他の部位や臓器に対する放射線治療や臨床試験で検証することが次のステップとなる。

このように本附随研究で得られる結果は、放射線治療全般における有害事象発現予測に重要な知見をもたらすことが期待され、臨床的に大きな意義をもつと考えている。



### 3 対象

JCOG0701 に登録された患者のうち、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に関する IRB の承認が得られ、本人より同意が得られた患者を対象とする。

対象となる臨床試験の予定登録数が 300 例であることから、本附随研究の予定登録数は 200–250 例と見込んでいる。

### 4 方法

#### 4.1 試料解析研究参加施設

JCOG0701 の参加施設のうち、本附随研究の実施について IRB の承認が得られた施設。

#### 4.2 対象となる臨床試験

放射線治療グループ(グループ代表者 平岡真寛、グループ事務局 石倉聡)

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法のランダム化比較試験」

(JCOG0701 研究代表者 加賀美芳和、JCOG0701 研究事務局 古平 毅、鹿間直人)

#### 4.3 同意取得および試料の採取・保存

参加施設にて、本附随研究参加の同意が得られた患者より末梢血液(5 ml)の採血を行う。検体採取は放射線治療前後いずれの時期でも構わない。採取した血液(以下、試料とする)を速やかに全血のまま冷蔵庫(4°C)保存し、4日以内に試料解析実施施設(放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター)に送付する。4日以内に送付できない場合は、マイナス 80°Cで試料を保存し、送付可能となった時点で速やかに送付をする。

#### 4.4 試料の匿名化および試料の送付

- 施設研究責任者または担当医は、事前に配付される「匿名化依頼票」に必要事項を記入し、患者より採取した試料とともに、施設個人情報管理者へ提出する。
- 施設個人情報管理者は、事前に各施設に配付される4枚複写式の「登録票」を用いて、試料および患者情報の連結可能匿名化のための以下の作業を行う。
  - ① 登録票の1枚目は施設個人情報管理者が保管するためのものである。登録票の1枚目には、ランダムな匿名化番号がプレプリントされている。施設個人情報管理者は、登録票の1枚目に必要事項(JCOG登録番号、診療録番号、患者氏名等)を記入し、施錠可能な金庫などを利用して施設内で厳重に保管する。

- ② 登録票の2枚目は共同研究グループ匿名化番号管理者へFAXするためのものである。登録票の2枚目には、プレプリントされた匿名化番号と、1枚目から複写されたJCOG登録番号が記載されており、図に示した「匿名化番号管理表」に相当する。以下の宛先にFAXする。

登録票2枚目のFAX先

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター研究所 疾病ゲノムセンター腫瘍ゲノム解析・情報研究部

Tel:03-3542-2511、内線2301

FAX: 03-3541-2685

- ③ 登録票の3枚目は、試料とともに試料解析実施施設へ送付するためのものである。登録票の3枚目には、匿名化番号がプレプリントされ、試料に貼付するための匿名化番号のシールが用意されている。施設個人情報管理者は試料にこのシールを貼付し、登録票の3枚目とともに、試料搬送業者を通じて、試料解析実施施設である放射線医学総合研究所へ送付する。試料の送付に関しては、「感染性物質の輸送規則に関するガイダンス2007-2008年版」に沿った方法および包装で行う。「感染性物質の輸送規則に関するガイダンス2007-2008年版」で本研究の試料である血液はカテゴリーBの試料に該当するため、研究事務局より事前に各参加施設に送付された試料容器に採血管を入れ、所定の外装容器(事前に配布)にて送付を行う。これ以外の容器・包装での試料送付は試料輸送の安全性の観点から用いない。

試料搬送業者

日本郵便

試料および登録票3枚目の郵送先

〒263-8555 千葉市稲毛区穴川 4-9-1

放射線医学総合研究所 重粒子医学センター 今井高志

TEL:043-206-3138

- ④ 登録票の4枚目は、研究事務局へ郵送するためのものである。登録票の4枚目にはJCOG登録番号が記載されており、以下の宛先にFAXする。

登録票4枚目の郵送先

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学 放射線腫瘍科 秋元哲夫

TEL: 03-5269-7355、FAX: 03-5269-7355

#### 4.5 患者登録と試料送付の確認

登録された患者の試料が過不足なく試料解析実施施設へ送られていることを確認するため、登録期間中や登録終了時等の適切な時期に、以下の手順で確認を行う。

- ① 研究事務局は患者登録期間中、登録終了後の適当な時期に以下の②、③の作業依頼を、試料解析実施施設、共同研究グループ匿名化番号管理者に対して行う。
- ② 試料解析実施施設では、決められた時期までに送付された全ての試料の匿名化番号と、それぞれに対応する施設の一覧を、共同研究グループ匿名化番号管理者に送付する。
- ③ 共同研究グループ匿名化番号管理者は、送られてきた一覧と、自らが管理する対応リストをつきあわせ、過不足のないことを確認する。
  - ✓ 対応リストにない試料が試料解析実施施設に送られてきている場合には、共同研究グループ匿名化番号管理者は該当患者のJCOG番号を研究事務局へ通知し、研究事務局は施設に対して該当患者の連絡票2枚目の送り忘れがないかを確認する。
  - ✓ 対応リストに含まれているが、試料が送られてきていない場合には、共同研究グループ匿名化番号管理者は該当患者のJCOG番号を研究事務局へ通知し、研究事務局は施設に対して該当患者の試料の送り忘れがないかを確認する。

#### 4.6 共同研究グループ匿名化番号管理者の役割

- 共同研究グループ匿名化番号管理者の業務は、各施設から送付された匿名化番号管理表から「対応リスト」を作成し、長期間にわたって「対応リスト」を安全に保管することである。必要に応じて研究事務局とJCOG登録番号を用いて連絡を取り合い、自らが管理する対応リストと、研究事務局が管理する登録患者のリストに過不足がないことを確認する。
- 共同研究グループ匿名化番号管理者は、JCOGで定めるヒトゲノム解析ポリシーの連結可能匿名化手順、及び診療情報との連結手順に従い、JCOGデータセンターから受け取った診療情報データパッケージ上のJCOG登録番号を匿名化番号に置き換え、試料解析実施施設に送付する。

#### 4.7 試料解析実施施設の役割

- 試料解析実施施設では、送付された試料から市販DNA抽出キットを用いてDNAの抽出を行う。放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPs(そのうち137遺伝子1,000SNPsに

については参考文献18参照)を中心に、SNPsについてヌクレオチドの質量差を検出するMassARRAYシステムによりタイピングを行う。

- 試料解析実施施設は共同研究グループ匿名化番号管理者を通じて、匿名化番号と本体試験であるJCOG0701で得られた有害事象(急性粘膜炎および音声機能の変化)の情報を含む診療データパッケージを受け取る。試料解析実施施設ではSNPsの解析結果と放射線治療後の有害事象(Grade 0-1 vs. Grade 2以上およびGrade 0-2/Grade 3以上の2カテゴリー、SNPsとGrade 0、1、2、3、4それぞれのグレードとの相関など)との関連性をallele, genotype(優性モデル、劣性モデル)に基づき各々Fisher正確検定により関連解析を行う。
- 試料解析実施施設は解析終了後、解析結果のダブルチェックのため、以下をJCOGデータセンターへ直接送付する。
  - ✓ 試料解析結果と診療情報データを統合したデータパッケージ(ただし匿名化番号は削除してから送付するよう注意する)
  - ✓ SAS(Statistical Analysis System)のプログラム/Log/Output(raw dataがoutputやlogに表示されないようなprogramとする)
  - ✓ 他の解析パッケージの実行program/log/output
- 試料解析実施施設は、解析終了後の試料の保存について同意が得られている試料については、匿名化番号を用いて試料を厳重に保存・管理する。研究事務局と試料解析実施施設は適宜連絡を取り合い、試料の保存状況について確認を行う。

#### 4.8 JCOGデータセンターの役割

- JCOGデータセンターは本体試験であるJCOG0701より得られた診療情報パッケージからカルテ番号等の個人情報を削除したデータパッケージを作成し、共同研究グループ匿名化番号管理者に送付する。この診療情報データパッケージにはJCOG登録番号が含まれる。
- JCOGデータセンターでは、試料解析実施施設より、前述の匿名化番号を含まないデータパッケージやSASプログラム等を受け取り、解析結果のダブルチェックを行う。

#### 4.9 SNPs タイピング方法

試料(血液:5mL)から市販DNA抽出キットを用いてDNAを抽出する。速やかに処理できない場合は超低温冷凍庫で短期間冷凍保存するが、長期保存は行わない。試料は研究期間終了後も、将来の研究のための貴重な資源として保管するが、それらを使用する場合は改めてプロトコールを作成し、JCOGの委員会、および各施設のIRBにおいて審査される必要がある。