

ICG はリンパ流に沿ってリンパ節に流入するため、ICG の蛍光特性を利用して SN 同定が可能であると考えられる。この ICG 蛍光リンパ節造影法によって、経皮的なセンチネルリンパ節の同定および術中における ICG 流入リンパ節の可視化が可能となれば、リンパ節生検の手法が大幅に簡略化されることが期待される。杏林大学での基礎実験においてウサギにて経皮的に頸部リンパ節の存在部位が視認できた。豚では皮膚、脂肪層が厚く経皮的にはリンパ節の存在部位を同定できなかった。しかしリンパ節自体は蛍光発光しており脂肪層の中で ICG 流入リンパ節の可視化が可能であった[13]。乳癌[14]および胃癌[15]においては SN 生検法への応用が既に報告されている。

3.4. SN 生検法の医療経済的効果[16]

SN 生検法は医療の質の高さの向上のみならず、医療経済にも寄与すると期待される。具体例として、N0 例において不必要な頸部郭清術が避けられれば、SN 生検法の経費を引いて、一症例あたり 146,000 円の医療費削減効果が見込まれると試算される。

3.5. 早期咽喉頭癌の頸部リンパ節の取り扱いと潜在的リンパ節転移

今日、早期咽喉頭癌で経口的切除例では頸部リンパ節転移に対して watch and see の対応が一般的である。これは、一つはこれまでの症例は表在性の症例が多くリンパ節転移の頻度が低いことに拠る。さらに咽喉頭癌経口的切除法の術式開発の日が浅く、症例の蓄積が十分でないことから潜在的リンパ節転移が明らかにされてこなかったことに拠る。後者について防衛医大では経口的切除法を行った 40 例の N0 咽喉頭癌の検討で深達度が 1mm を超えるか静脈浸潤のある症例では潜在性リンパ節が 42%(5/12)あり、選択的頸部郭清の適応であり、また 0.5-1mm の症例では十分な観察が必要であることを報告した。一般に咽喉頭癌の後発頸部リンパ節転移率は 2550 例の多数例の報告では声門上癌で 16%、下咽頭癌で 21.9-31.1% であった[17]。

これらの結果から、SN 生検法の適応が明らかとなった[18]。

3.6. ICG 蛍光法と RI を用いた口腔咽喉頭癌 SN 生検術の実行可能性の検討

ICG 蛍光法については基礎研究を進め、口腔咽喉頭癌を対象に実行可能性臨床研究を計画した。RI 法と ICG 法を併用し、集積の一致性を検証する。本研究は登録予定症例数を 20 例とし、評価可能と想定される 18 例中の SN 同定率の 95%信頼区間の上限が、90%を下回るか否かにより検証した。

目標症例数は 20 例で、これまで 16 例登録し、内 15 例、94%で RI 法のセンチネルリンパ節を ICG 法で同定できた。

Patient Characteristics			Results of detected SN		
	n	%		RI	ICG
Gender			Average	3.6	3.9
Male	10	63%	Median	3.5	4
Female	6	38%	Range	2-8	2-8
Age(yr)			Total	58	62
Median	51		Concordance rate		
Range	26-82		ICG/RI	57/58	98%
Primary			RI/ICG	58/62	94%
Tongue	14	88%	ICG and RI/ ICG or RI	57/63	90%
Gingiva	2	13%			
T					
late T2	15	94%			
T3	1	6%			
pN					
pN0	11	69%			
pN1-2b	5	31%			

4. 試験のデザイン

本試験は、N0 で経口的切除可能な T1～T2 中下咽頭癌および声門上癌を対象とする。但し、明らかな上皮内癌は除く。

非 RI センチネルリンパ節生検法として、ICG 蛍光法を行う。手術当日、ICG を腫瘍周囲 4 か所の粘膜下に注入し赤外観察カメラを使用し、必要に応じ深部観察カプセルにて経皮的に蛍光発光する SN を同定する。同定された SN は 2 mm 幅に分割され HE 染色とサイトケラチン免疫染色に供される。術後病理診断で転移陽性と判明した例は二期的に頸部郭清術を受ける。

4. 1. 本試験の位置付け

ICG の蛍光特性を利用して頭頸部領域の SN を同定できるとなれば、医療従事者および被験者の被曝、施設の制限、手続きの煩雑などが解消され、どの施設でも行うことが可能となり、医療のきんてん化に役立つことが期待される。また低コストのため医療費の削減にも寄与できる。

4. 2. エンドポイントの設定根拠

主要エンドポイントは後発頸部リンパ節転移率とした。

ICG 蛍光法による SN 同定率が十分に高く、後発頸部リンパ節転移率が低い安全な治療であることが評価されれば、それにより非 RI 法による頸部郭清術の適否と範囲領域を決定する低侵襲の治療方針が可能となる。

5. 診断基準と用語の定義

5. 1. UICC TNM 分類

原発腫瘍(T)

中咽頭

T1：最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2：最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下の腫瘍

T3：最大径が 4cm をこえる腫瘍

T4：隣接組織すなわち翼突筋、下顎、硬口蓋、舌深層(筋、喉頭)に浸潤する腫瘍
下咽頭

T1:下咽頭の 1 亜部位に局限し、最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2:片側喉頭の固定がなく、下咽頭の 1 亜部位をこえるか、隣接部位に浸潤する腫瘍、
または最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下の腫瘍

T3：最大径が 4cm をこえるか、または片側喉頭の固定する腫瘍

T4：甲状軟膏や輪状軟骨、頸動脈、頸部軟部組織、椎前筋膜および同筋、甲状腺、お
よび/または食道などの隣接組織に浸潤する腫瘍

声門上

T1：声帯運動正常で声門上部の 1 亜部位に局限する腫瘍

T2：声帯運動正常で声門上部の 1 亜部位をこえるかまたは声門に浸潤する腫瘍

T3：声帯が固定し喉頭に局限するものおよび/または輪状後部、梨状陥凹内側壁または
喉頭蓋前の組織に浸潤する腫瘍

T4：甲状軟骨を破って浸潤するものおよび/または喉頭の外すなわち中咽頭・頸部軟
部組織に広がる腫瘍

所属リンパ節(N)

N0：所属リンパ節に転移を認めない

N1：同側の単発性リンパ節転移で、その最大径が 3cm 以下のもの

N2：同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3cm を超え、6cm 以下のもの；または同側の
多発性リンパ節転移で最大径が 6cm 以下のもの、または両側あるいは対側のリンパ節転
移で最大径が 6cm 以下のもの

－ N2a：同側の単発性リンパ節転移で直径が 3cm を超え 6cm 以下

－ N2b：同側の多発リンパ節転移で最大径が 6cm 以下

－ N2c：両側あるいは対側リンパ節転移で最大径が 6cm 以下

N3：最大径が 6cm を超えるリンパ節転移

遠隔転移(M)

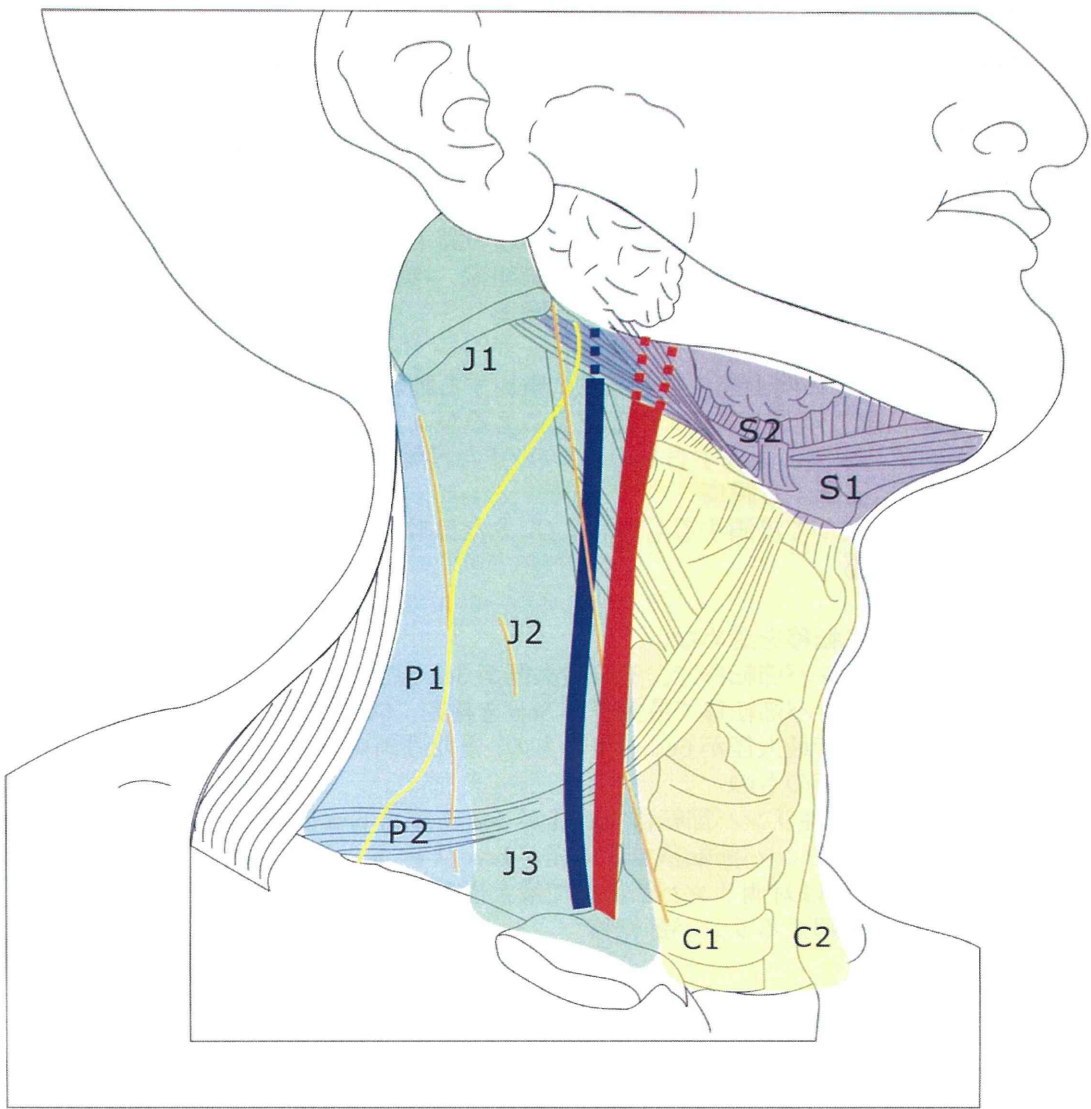
M0：遠隔転移を認めない

M1：遠隔転移あり

5.2. リンパ節領域の定義と名称（JND SG 分類）

本研究においてはリンパ節と頸部郭清術の分類は米国のレベル分類に基づく従来のもの
でなく、Japan Neck Dissection Study Group (JND SG) より新たに提唱された頸部リン
パ節と呼称と分類を用いる[19]。記述性に優れ、多様な頸部郭清術に対応しているか
らである。

JNDSG 頸部リンパ節と呼称と分類



I. Lymph nodes in the nec	Symbols of the four principal groups and their subgroup of the cervical nodes	Abbreviations for other dissected nodes
1. Parotid lymph nodes		
a. Superficial parotid nodes		
b. Deep parotid nodes		pg
2. Submental lymph nodes and submandibular lymph nodes	S	
a. Submental lymph nodes	S1	
b. Submandibular lymph nodes	S2	
3. Superficial cervical lymph nodes		sc
4. Anterior deep cervical lymph nodes	C	
A. Anterior group		
a. Prelaryngeal nodes	C1	
b. Thyroid nodes	C1	
c. Pretracheal nodes	C1	
d. Cervical paratracheal nodes	C1/C2	
B. Posterior group		rp
a. Retropharyngeal nodes		
b. Paraesophageal nodes		
5. Lateral deep cervical lymph nodes	J & P	
a. Superior deep cervical nodes (jugulodigastric nodes)	J1	
b. Middle deep cervical nodes (jugulo-omohyoid nodes)	J2	
c. Inferior deep cervical nodes	J3	
d. Spinal accessory nodes	P1	
e. Supraclavicular nodes (scalene nodes)	P2	
II. Lymph nodes in the thorax		
1. Supreme mediastinal lymph nodes		
2. Anterior mediastinal lymph nodes		sm

5. 3. N0 診断基準

5. 3. 1. CT

CT は N0 の判定に必須とする。

以下のごとくの診断基準では原則として本研究検討対象症例から除外するが、理学所見および US 所見を加えて総合的に判断する。

サイズ：

- ①最大径(横断像)が上内深頸リンパ節・顎下リンパ節は 15mm 以上、その他は 10mm 以上、②最小径(横断像)が上内深頸リンパ節は 11mm 以上、その他は 10mm 以上、③咽頭後リンパ節は 8mm 以上。

画像所見：

- ①中心壊死を示す局所欠損像、②節外進展を示す境界不明瞭像、③3 個以上のリンパ節融合、④患側の最大径が健側の 2 倍以上の非対称性。

5. 3. 2. US

US は N0 の判定の補助手段とする。その診断基準は以下のごとくである。

US で、頸部全体を観察し、検出されたリンパ節のサイズを 3 次元で測定し、さらに形状、内部エコーを観察し診断する。

皮膚に垂直な面でリンパ節の最大断面を描出し、最大径を長径、最大径と直交する方向の長さを厚みとする。

リンパ節の部位にかかわらず、頸部に厚み 6 mm 以上のリンパ節がある。
厚みが 6 mm 未満の場合でも、次のいずれかの条件を満たすリンパ節がある。

厚み / 長径 > 0.5

リンパ門の消失

5. 4. 用語の定義

5. 4. 1. 後発頸部リンパ節転移

原発部位の再発のない 2 年以内の術後頸部リンパ節再発を後発頸部リンパ節転移とする。

6. 対象症例

6. 1. 適格基準

同意取得時に以下の条件を満たす症例を選択する。

- 1) 画像診断(頸部 CT)にてリンパ節転移を認めない経口的切除可能な T1～T2 中下咽頭癌および声門上癌を対象とする。
- 2) 明らかな上皮内癌は除く
- 3) 前治療のない初回手術治療例
- 4) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の症例
- 5) 本人より文書による同意が得られている症例

6. 2. 除外基準

同意取得時に以下のいずれかの条件に該当する対象は除外する。

- 1) 根治治療後再発症例
- 2) 頸部に放射線治療の既往のある症例
- 3) 診断後、手術前に何らかの前治療(化学療法、放射線治療等)がなされた症例
- 4) 妊娠の可能性または意思のある女性、妊婦または授乳婦
- 5) その他の理由により担当医が本試験の対象として不適当と判断した症例

7. 登録

7. 1. 登録の手順

各施設の担当医は同意が得られた該当症例の手術を行う際に、対象患者が適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、「登録連絡票」に必要事項を記載し、FAX にて試験事務局へ送る。試験事務局は、送られた「登録連絡票」を確認し、適格と判断された場合、その症例の中央登録番号を決定して、「登録確認書」を担当医に FAX する。

「登録連絡票」の記載内容に問題がある場合には、担当医にその旨通知し、内容を確認する。

登録の連絡先と受付時間

試験事務局

愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科

愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL : 052-762-6111

FAX : 052-764-2944

受付時間 : 平日 9～17 時 (土・日曜、祝祭日、年末年始は除く)

症例選択基準に関する問い合わせ先

試験事務局 長谷川泰久

愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科

愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL : 052-762-6111

FAX : 052-764-2944

E-mail : hns-gairai@aichi-cc.jp

各施設の担当医は、「登録確認書」を入手するまでは、プロトコル治療を実施してはならない。

試験事務局より FAX にて送付された「登録連絡票」及び「登録確認票」は、各施設で保管する。

8. 実施計画

8. 1. SN 同定および生検

8. 1. 1. ICG (トレーサー)

インドシアニンググリーンとして 25mg を 10mL の注射用水で溶解し、通常 2mL 以下を悪性腫瘍近傍の粘膜下 3-4 か所 (1 か所あたり 0.5 mL) に 27G 針で分注する。

8. 1. 2. ICG の注射

咽喉頭では切除範囲を適切にマーキングする。生検術 10 分前に、ICG2ml を腫瘍 4 か所の粘膜下に注入し約 10 分後に赤外観察カメラを使用して、経皮的に蛍光発光する SN を同定する。腫瘍の範囲が不明瞭な症例においては、原発巣切除後にその周囲粘膜下への注入を行うことも可能とする。

8. 1. 3. 術中 SLN 同定、摘出

手術当日、原発切除に先立って赤外観察カメラ (Photodynamic Eye または Hyper Eye Medical System) を用いて SN を検索する。赤外観察カメラでは必要に応じ深部観察カプセルにて組織を圧迫して観察する。その存在する部位を頸部郭清術の分類と名称に関する試案 (厚生省科学研究費補助金研究班) の分類で記録する。その後、原発巣切除を施行する。

8. 1. 4. ICG 法 SN 同定率

ICG 法による SN 同定率は、適格な本試験参加症例数のうち SN 同定された症例数を百分率で表す。

8. 2. 頸部郭清術

8. 2. 1. 郭清範囲

SN 転移陽性であることが判明した症例では二期的に通常 4 週以内に選択的頸部郭清術を行う。下記に示す郭清範囲を行う。

1) 患側 : ND (J)

2) 健側 : 原発巣の進展範囲に応じて判断するが、明らかに正中を越えている場合には、ND (J) を行う。

3) 患側 C 領域に SN リンパ節を認めた症例では C1 を、対側 C 領域に SN リンパ節を認めた症例では、C2 までの郭清を加える。

8.3. 術後補助療法

リンパ節被膜外浸潤を認める症例においては、原則として頸部照射 60Gy を術後 6 週間以内に行う。

8.4. SN および郭清組織における病理組織学的検索

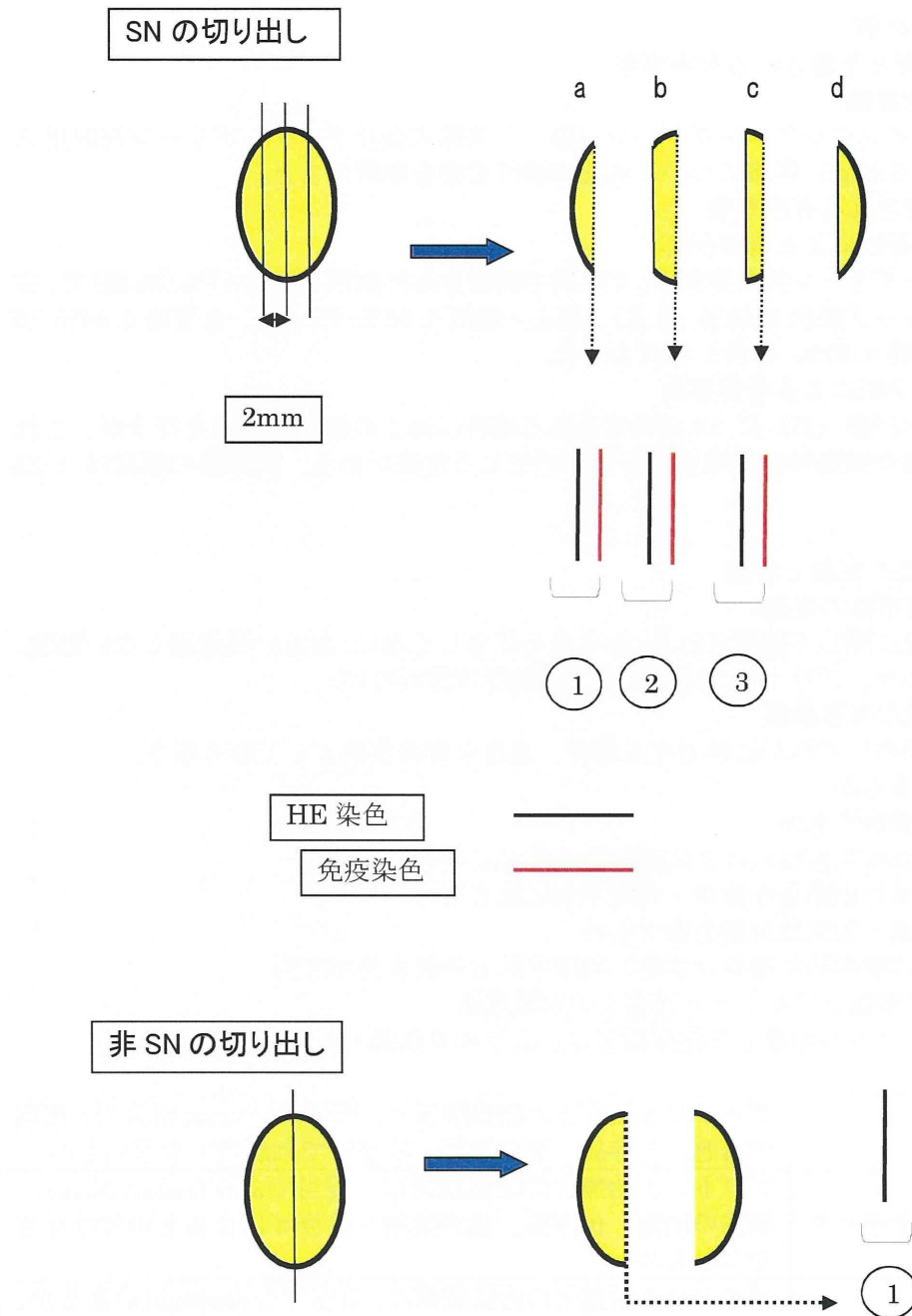
8.4.1. 切り出し方法

SN は、摘出後直ちにリンパ節専用カッター（ティッシュカッター：シスメックス社製）を用いて 2mm 幅のブロックを作製する。SN のブロックおよびその他の郭清リンパ節はホルマリン固定を行い、その他の郭清リンパ節は代表 1 割面の切り出しを行う。

8.4.2. 術後病理組織学的検索

パラフィン包埋後、SN は 2mm 幅のブロックで各切り出し面の 4 μ m の薄切標本を 2 枚作製し、HE 染色とサイトケラチン(CK)免疫染色を行う。郭清術後のリンパ節については代表 1 割面で癌の転移の有無を HE 染色で検索する。

免疫染色は抗サイトケラチン抗体 AE1/3 (Signet Laboratories, MA, USA) を一次抗体とし酵素抗体間接法 (Streptavidin-biotin (SAB) 法) にて行う。



8.4.3. 微小転移と ITC(isolated tumor cells)の定義

UICC TNM 分類(6 版)および Hermanek P らの報告[20]より以下のごとく定義する。

微小転移はその最大径が 0.2 mm より大きく、しかし、2.0 mm 以下とする。

ITC は、単一の腫瘍細胞または 0.2mm 以下の小細胞のクラスターとする。ITC は通常、悪性の証拠、例えば、増殖や間質反応を示さない。

ITC は転移陽性として扱う。

9. 有害事象の評価

9.1. 薬剤情報と予想される有害事象

9.1.1. 薬剤情報

9.1.1.1. インドシアニングリーン（第一三共株式会社ジアグノグリーン注射用 25 mg）詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.2. 予想される有害事象

9.1.2.1. 薬物による有害反応

インドシアニングリーン投与症例 21,278 例中報告された副作用は 0.17% (36 例) で、主な副作用はショック症状 0.02% (5 件)、悪心・嘔気 0.08% (16 件)、血管痛 0.04% (8 件)、発熱・熱感 0.02% (4 件) 等であった。

9.1.2.2. 手術による有害事象

下内頸静脈リンパ節 (J3) に SN が同定される場合にはこの領域の郭清を行うが、これにより、乳糜瘻や横隔神経麻痺の有害事象が生じる危険がある。乳糜瘻の頻度は 1-2% である[21]。

9.2. 有害事象の定義と評価

9.2.1. 有害事象の定義

プロトコル治療に際して観察される、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾患であり、プロトコル治療との因果関係は問わない。

9.2.2. 重篤な有害事象

有害事象が下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象として取り扱う。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

9.2.3. 有害事象とプロトコル治療との因果関係

有害事象とプロトコル治療との因果関係は、以下の 6 段階で判定する。

define (明確に)	プロトコル治療との因果関係は、明らか(plausible)で、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等では説明できないもの
probable (おそらく、十中八九は)	プロトコル治療との因果関係は、妥当であり(reasonable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等によるものではなさそうなもの
possible (ありうる)	プロトコル治療との因果関係は、妥当で(reasonable)あるが、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等でも説明できる
unlikely (ありそうにない)	プロトコル治療との因果関係は、明らかでなく(improbable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等で説明されるもの
not related (関係ない)	プロトコル治療との因果関係はなく、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの
unassessable (評価不能)	判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの(conditional)、又は評価困難なもの

9.2.4. 有害事象の重症度の判定

有害事象の重症度の評価は、「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を

用いて判定する。

なお、これらの規準に記載されていない有害事象が発現した場合は、以下に従って、担当医師が臨床的判断により分類する。

Grade	判定基準
Grade 1	軽度の有害事象 軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する。
Grade 3	高度の有害事象 入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する。
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。
Grade 5	有害事象による死亡

10. 観察および評価項目

10. 1. 登録前の観察・評価項目

10. 1. 1. 患者背景

- ・同意取得日
- ・年齢
- ・性別

10. 1. 2. 癌に対する前治療歴

- ・既往治療
- ・頸部照射歴

10. 2. 術前・術後の観察・評価項目

10. 2. 1. トレーサー投与状況

- ・放射線量
- ・注入量
- ・注入箇所
- ・分注数
- ・注入法

10. 2. 2. 手術に関する観察・評価項目

- ・手術日
- ・原発部位
- ・切除部位
- ・切除術式
- ・再建の有無
- ・手術時間
- ・出血量

- 10.2.3. 術中リンパ節の同定
・赤外観察カメラ検索部位（術中、郭清後）

- 10.2.4. 病理所見（SN、非 SN）
・多切片法
・染色法
・転移状況

10.3. 経過観察

登録した全患者において、手術後6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月及び24ヶ月の経過の追跡を行う。観察の項目は、局所再発、後発頸部リンパ節転移、遠隔転移で、それぞれにつき、診断根拠、診断日の記載を要する。これらに対する加療について制限はなく、参加各施設における方針で行う。施行した内容および経過については記載を要する。

11. 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（serious adverse event、SAE）または予期されない有害事象が生じた場合、施設研究責任者は試験事務局/研究代表者へ報告する。
なお、各施設の医療機関の長への報告については、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

- 1) プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30日以内であれば急送報告の対象とする。
- 2) 予測されないGrade 4の有害事象
プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される以下の有害事象を通常報告の対象とする。

- 1) 最終プロトコル治療日から31日以降の死亡
明らかな原病死は該当しない。
- 2) 予測されるGrade 4の有害事象
- 3) 予測されないGrade 3の有害事象
- 4) その他重大な医学的事象

11.2. 報告手順

11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、症例の担当医は施設研究責任者を経て、有害事象発生を知ってから極めて迅速に（72時間以内に電話、ファックス等で）「研究代表者（試験事務局宛）」に報告（1次報告）しなければならない。さらに施設研究責任者は、より詳しい情報を記述した報告書を作成し、有害事象発生を知ってから15日以内に「研究代表者（試験事務局）」に報告（2次報告）しなければならない。

11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は、有害事象発生を知ってから 15 日以内に試験事務局へ郵送または FAX 送付する。

11.2.3. 報告対象期間

有害事象の報告対象期間は、プロトコル治療開始から術後補助療法開始までとする。術後補助療法時までには有害事象が回復しない場合は、可能な限り有害事象が回復するまで経過を観察する。

11.3. 研究代表者/試験事務局の責務

11.3.1. 緊急対応の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講じる。また、試験中止あるいはプロトコル改訂の必要性などについても検討する。

11.3.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、急送報告または通常報告の対象となる有害事象に該当すると判断した場合、当該有害事象に関する研究代表者の見解、および講じた対応策等を施設から送付された報告書類とともに速やかに効果安全性評価委員会に提出し、有害事象の評価とそれに対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

11.4. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性委員会は、研究代表者から報告された有害事象に関して検討を行い、本臨床研究の継続の可否、プロトコルの改訂の要否を含む今後の対応について、研究代表者に文書で勧告する。

12. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：40 例
- 2) 研究期間：2012 年～2016 年
- 3) 登録期間：3 年間(2012 年～2014 年)
- 4) 追跡期間：2 年間(各症例登録後 2 年間)

13. エンドポイントの定義

主要エンドポイントは後発リンパ節転移率である。

副次的エンドポイントは SN 同定率、無病生存期間である。

14. 統計学的考察

ICG 蛍光法センチネルリンパ節生検術の期待後発頸部リンパ節転移率を 10%とし、閾値後発頸部リンパ節転移率を 25%とする。

これを有意水準 0.05, 検出力 0.80 で検出するのに必要な症例数は 38 例となる。

SN 同定率を 95%とし、目標症例数を 40 例とする。(Fleiss, J.L. Statistical Methods for Rates and Proportions (1981), pp. 13-15)

15. 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。

- 1) 佐藤孝至 愛知学院大学歯学部耳鼻咽喉科
- 2) 加藤久和 岐阜大学耳鼻咽喉科
- 3) 波多野潔 愛知県がんセンター中央病院

16. 症例報告書 (Case Report Form: CRF)

病理検査報告があり次第、エクセルによる報告フォーマットに入力し、研究事務局へ報告する。その際には個人情報保護の観点に基づき、施設コード・年齢・性別・手術日の報告に留め、患者氏名、カルテ番号、生年月日など個人が特定される情報は除外する。その後半年ごとに予後情報フォーマットに入力し研究事務局へ報告する。

16.1. CRF の種類と提出期限

本試験で用いる CRF と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|-----------------|-------------------|
| 1) 登録連絡票 | 研究事務局へ速やかに FAX する |
| 2) 表紙 | 2)-8)は術後 30 日以内 |
| 3) 臨床基本情報 | |
| 4) SN 基本情報 | |
| 5) 赤外観察カメラデータ | |
| 6) SN 病理診断データ | |
| 7) 非 SN 病理診断データ | |
| 8) 予後情報 | 術後半年ごとに報告する |
| 9) AE | 11. 有害事象の報告に従う |

16.2. CRF の送付方法

登録連絡票を除き、すべての CRF は CDROM に入力し研究事務局へ送付する。

16.3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「10. 観察および評価項目」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。CRF の修正に関する報告は施設の規定に従う。

17. 倫理的事項

17.1. ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針（2008 年 7 月 31 日 厚生労働省）、並びに研究実施計画書を遵守して実施する。

17.2. 被験者の同意

17.2.1. 説明文書及び同意書の作成

試験責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書（及びその他の説明文書）を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂された当該文書は、倫理審査委員会の承認を得て使用する。説明文書には少なくとも以下の

項目を含むこととする。

- 1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- 2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- 3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- 4) 被験者として選定された理由
- 5) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
- 6) 研究者等の氏名及び職名
- 7) 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- 8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができること
- 9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- 10) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先
- 11) 被験者を特定できないようにした対処した上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- 12) 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 13) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報
- 14) 当該臨床研究に伴う補償の有無（当該臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

17.2.2. 同意取得の時期と方法

- 1) 担当医師は被験者に対し、被験者が臨床研究に参加する前に、倫理審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、同意書を用いて自由意思による臨床研究参加の同意を本人から得る。
- 2) 説明に当たっては、担当医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該担当医師は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- 3) 同意書には、説明を行った担当医師、及び被験者が署名し、各自日付を記入する。
- 4) 担当医師は署名と日付が記入された同意書の写し及び説明文書を被験者が臨床研究に参加する前に被験者に渡す。
- 5) 担当医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の臨床研究への参加について知らせるものとする。
- 6) 各被験者において臨床研究参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、担当医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

17.2.3. 説明文書の改訂

- 1) 被験者の同意に影響し得る新たな重要な情報（通常、説明文書の改訂を必要とする情報）が得られた場合には、試験責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書

を改訂し、予め倫理審査委員会の承認を得る。

2) 担当医師は、すでに臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を使用して改めて説明し、臨床研究への参加の継続について同意書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。

17.3. 個人情報保護

各医療機関は、個人情報及び診療情報などのプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

17.4. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

本研究は厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による補助金を資金源としており、この他に特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けない。したがって、資金提供による利害関係は生じることはなく、研究者の関連組織との関わりもない。参加施設での診療において本研究に関わる者の利益相反については、参加施設の医療機関の規定に従う。被験者又は代諾者等に対する説明を行う。

17.5 補償について

予測できなかった重篤な有害事象で健康被害が生じる可能性はあるが、その場合、通常の診療における健康被害に対する治療と同様に適切に対処する。特別な経済的な補償は用意されていない。

18. プロトコル倫理審査委員会の承認

本試験の施行に際して、本プロトコル及び患者への説明文書の倫理審査委員会の承認を必要とする。多施設で行う際には、研究代表者の所属施設だけでなく、各参加施設における倫理審査委員会の承認が必要である。

なお、本プロトコル及び患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無については、各医療機関の規定に従う。

19. プロトコルの変更

19.1. プロトコルの改訂

研究代表者は、臨床研究の進行中にプロトコルに変更の必要性が生じた場合は、必要に応じて効果安全性委員会と協議して変更内容を決定し、変更内容とその理由につき速やかに各医療機関の試験責任医師に通知する。

19.2. プロトコルの内容変更について

プロトコルの内容の変更については、改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いについては下記のとおり。

19.2.1. 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に関連するプロトコルの部分的変更。効果安全性評価委員会及び各施設の倫理審査委員会の承認を有する。

プロトコルの表紙に効果安全性委員会の承認日および発効日を記載する。

19.2.2. 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目に関連しないプロトコルの変更。効果安全性評価委員長の承認を有する。各施設の倫理審査委員会の承認については、各医療機関の取り決めに従う。

プロトコルの表紙に効果安全性委員会の承認日および発効日を記載する。

19.2.3. メモランダム (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/試験事務局から本研究の関係者に配布するプロトコルの補足説明。効果安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルの表紙への記載は不要である。

20. 試験の中止・中断・終了

20.1. 試験の中止・中断

本試験の一部及び全体の中止・中断規定は以下のとおりとし、何れの場合も研究代表者は中止・中断時点において成績の収集及び解析を行う。

20.1.1. 試験全体の中止・中断

本研究の妥当性が否定された場合及び予期せぬ重篤な有害事象が認められ本研究の実施が医学的・倫理的に実施不可能と判断されたとき等、本研究の全体を中止又は中断せざるを得ない理由が生じた場合、研究代表者は本研究の中止・中断並びにその理由の詳細を医療機関に速やかに文書で通知する。医療機関の長は試験責任医師及び倫理審査委員会にその旨を通知し、文書で詳細を説明する。担当医師は被験者にその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を保証する。

20.1.2. 各医療機関における試験の中止・中断

20.1.2.1. 試験責任医師による中止・中断

試験責任医師が本試験を中止又は中断した場合、試験責任医師は研究代表者及び医療機関の長へ速やかにその旨を通知するとともに、詳細を文書にて説明する。医療機関の長は倫理審査委員会に対し、速やかにその旨を文書で通知するとともに、詳細を文書にて説明する。

20.1.2.2. 倫理審査委員会による中止・中断

実施中の臨床研究の継続審査等において、倫理審査委員会が、有害事象等何らかの医学的情報又は倫理的判断に基づいて既に承認した事項の取消しの決定を下し、その旨が医療機関の長に通知された場合、医療機関の長は、これに基づく指示、決定を倫理審査委員会の取消しに関する日付入り文書の写しとともに、試験責任医師に速やかに通知するものとする。また、倫理審査委員会の決定について、試験責任医師に文書で詳細に説明する。なお、試験責任医師は中止・中断が決定した旨を研究代表者に通知するものとする。

20.2. 試験の終了

試験が終了した場合には、試験責任医師は研究代表者及び医療機関の長にその旨を文書で通知し、臨床研究結果の概要を文書で報告する。医療機関の長は、倫理審査委員会に対し、速やかに終了の旨を文書で通知するとともに、終了報告書に基づき、研究結果の概要を報告する。

21. 記録の保存

21.1. 倫理審査委員会

倫理審査委員会の設置者は、標準業務手順書、委員名簿（各委員の資格を含む）、委員の職業（職名）及び所属のリスト、提出された文書、会議の議事要旨及び書簡等の記録等について、各施設の基準にしたがって保存する。また、倫理審査委員会の設置者は、医療機関の長（当該倫理審査委員会の設置者ではない医療機関の長が倫理審査委員会に意見を求める場合）又は研究代表者から、倫理審査委員会の標準業務手順書及び委員名簿の提示を求められた場合には、これに応じるものとする。

21.2. 医療機関

医療機関の長は、臨床研究の実施にかかる必須文書について、各施設の基準にしたがって保存する。医療機関の長又は記録の保管責任者は、これらの記録がこの保存義務期間中に紛失又は廃棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じるものとする。

21.3. 試験責任医師

試験責任医師は、臨床研究の実施にかかる必須文書（申請書類の写し、医療機関の長からの通知文書、被験者識別コード、同意書、症例報告書の写し等、臨床研究の倫理的実施及びデータの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録）を各施設の基準にしたがって保管する。

21.4. 試験事務局

試験事務局は中央登録番号をもとに、送られた調査票および画像写真をデータベースに登録し適切に保管する。不明の点がある場合は、担当医に問い合わせを行う。

22. 研究組織

22.1. 研究代表者

長谷川泰久 愛知県がんセンター頭頸部外科部長

22. 2. 研究者分担者（所属、役割）

吉本 世一	国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科 臨床試験	医長
松塚 崇	福島県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	講師
甲能 直幸	杏林大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	教授
本間 明宏	北海道大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	准教授
塩谷 彰浩	防衛医科大学校 耳鼻咽喉科 臨床試験	教授
横山 純吉	順天堂大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	准教授
大倉 康男	杏林大学 病理学 病理診断学の評価	教授
小須田 茂	防衛医科大学校 核医学 放射線診断学の評価	教授
近松 一朗	群馬大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	教授
小柏 靖直	杏林大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	講師

吉崎 智一	金沢大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	教授
上村 裕和	奈良県立医科大学 耳鼻咽喉科 臨床試験	研究員
三浦 弘規	国際医療福祉大学三田病院 頭頸部腫瘍センター 臨床試験	准教授
菅澤 正	埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科 臨床試験	教授
鈴木 幹男	琉球大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 臨床試験	教授
宮崎 眞和	国立がん研究センター東病院 頭頸科 臨床試験 頭頸部腫瘍科・形成外科	医員
平野 滋	京都大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	講師
尾瀬 功	愛知県がんセンター 疫学・予防部 統計学的評価	主任研究員
谷田部 恭	愛知県がんセンター 遺伝子病理診断部 病理診断学的評価	部長
川北 大介	名古屋市立大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 臨床試験	助教
塚原 清彰	東京医科大学八王子医療センター 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	講師