

16.3. JCOG 代表者

田村友秀 国立がん研究センター中央病院

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: hirack@kuhp.kyoto-u.ac.jp

グループ事務局: 石倉 聡

名古屋市立大学大学院医学研究科 放射線医学分野

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

TEL: 052-853-8276

FAX: 052-852-5244

E-mail: sishikur@med.nagoya-cu.ac.jp

16.5. 研究代表者

加賀美 芳和

昭和大学病院放射線治療科

〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL&FAX: 03-3784-8835

E-mail: kagami@med.showa-u.ac.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

埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科

〒350-1209 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL: 042-974-4111 (7105) FAX: 042-984-4136

E-mail: nshikama0525@gmail.com

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。(2010 年 10 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 31 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	松下 晴雄	松下 晴雄	松下 晴雄	3
○	栃木県立がんセンター	放射線治療部	片野 進	井上 浩一	片野 進	
○	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
○	獨協医科大学越谷病院	放射線科	野崎 美和子	野崎 美和子	野崎 美和子	
○	国立がん研究センター東病院	放射線治療部	秋元 哲夫	河島 光彦	秋元 哲夫	7
○	千葉県がんセンター	放射線治療部	幡野 和男	酒井 光弘	幡野 和男	
○	千葉大学医学部	放射線科	宇野 隆	磯部 公一	宇野 隆	*
○	国立がん研究センター中央病院	放射線治療部	伊丹 純	伊藤 芳紀	伊丹 純	10
○	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
○	がん研究会有明病院	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	井垣 浩	中川 恵一	3
○	北里大学医学部	放射線科	早川 和重	早川 和重	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	小岩井 慶一郎	佐々木 茂	4
○	静岡県立静岡がんセンター	放射線治療科	西村 哲夫	原田 英幸	西村 哲夫	
○	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	松尾 幸憲	平岡 真寛	5
○	大阪大学医学部	放射線治療科	吉岡 靖生	磯橋 文明	吉岡 靖生	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
○	大阪市立総合医療センター	放射線腫瘍科	田中 正博	池田 裕子	田中 正博	
○	兵庫県立がんセンター	放射線治療科	副島 俊典	辻野 佳世子	副島 俊典	
	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
○	国立病院機構四国がんセンター	放射線治療科	片岡 正明	片岡 正明	片岡 正明	
○	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	有賀 拓郎	戸板 孝文	*

合計 136 人

*新規参加施設

16.8. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコー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 プロトコール審査委員会事務局
 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター
 〒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、プロトコール改訂審査など)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
 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター/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
 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター/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

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター

〒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

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター

〒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/國枝 太史/金戸 啓介

16.12. 放射線治療品質管理推進室

放射線治療品質管理推進室: 石倉聡

国立がん研究センター がん対策情報センター がん医療支援研究部

〒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. 附表 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

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 千葉県稲毛区穴川 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)に關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關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關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°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。

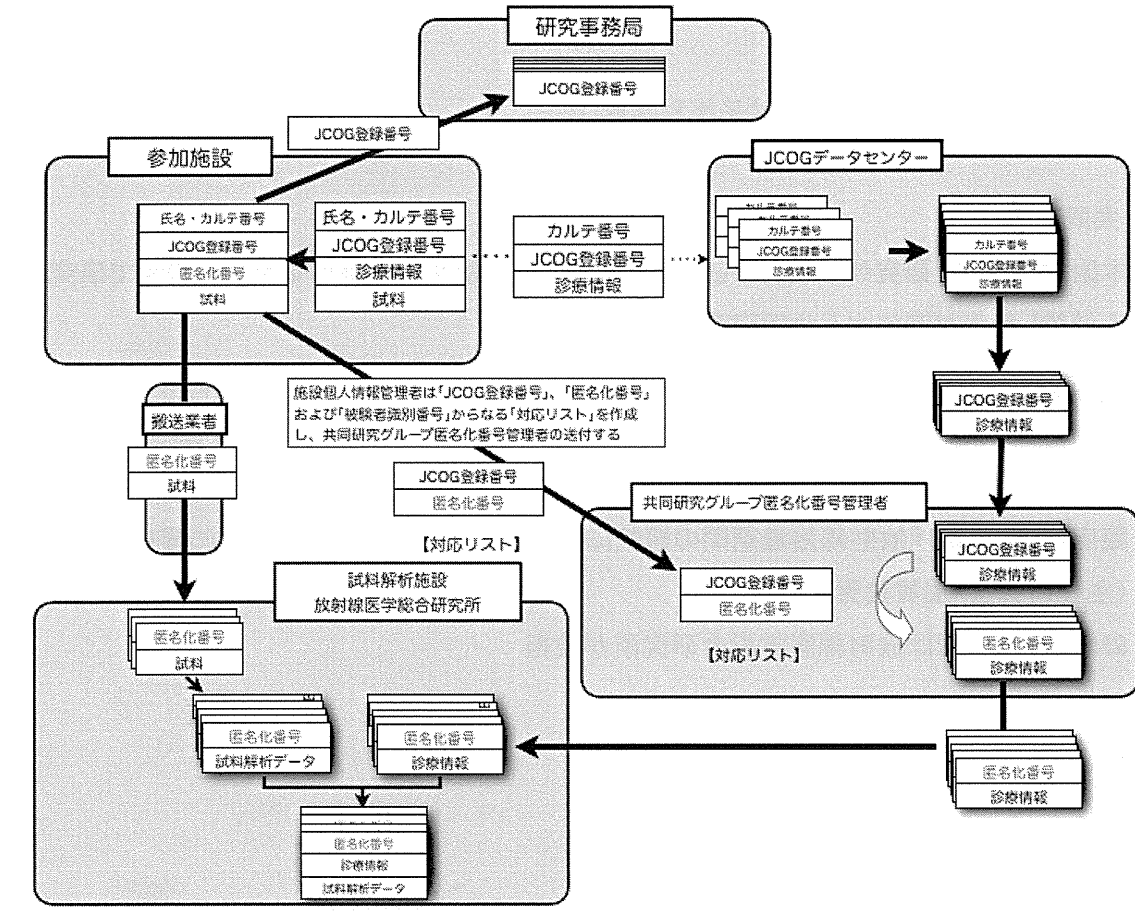


表0.3. 試料の送付および匿名化の手順

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つである晩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)に關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關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關する解析では、炎症反応に關与する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關与する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關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關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關する報告は、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關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關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となっており、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℃)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℃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ドダンス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ドダンス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 千葉県稲毛区穴川 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