

201438089A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と
標準化のための臨床研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 西 村 恭 昌

平成 27 年 (2015 年) 3 月

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究事業による委託業務として、学校法人近畿大学が実施した平成26年度「頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究」の成果を取りまとめたものです。

委託業務成果報告書目次

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）		
頭頸部腫瘍IMRTプロジェクトの総合推進	-----	1
西村 恭昌 （資料）		
II. 委託業務成果報告（業務項目）		
1. 頭頸部腫瘍IMRTプロジェクトの総合推進	-----	8
柴田 徹 （資料） 分担研究報告書		
2. 頭頸部腫瘍IMRTプロジェクトの総合推進	-----	11
石倉 聡 （資料） 分担研究報告書		
3. 頭頸部腫瘍IMRTプロジェクトの総合推進	-----	13
峯村 俊行 （資料） 分担研究報告書		
4. JROSG12-1臨床試験の実施	-----	15
板坂 聡 （資料） 分担研究報告書		
5. JCOG1015臨床試験の実施	-----	17
秋元 哲夫 （資料） 分担研究報告書		
6. JCOG1008臨床試験でのIMRT実施	-----	19
古平 毅 （資料） 分担研究報告書		
7. JCOG1015臨床試験の実施	-----	22
村上 祐司 （資料） 分担研究報告書		
8. JCOG1015臨床試験の実施	-----	25
小口 正彦 （資料） 分担研究報告書		
9. JCOG1208臨床試験の実施	-----	28
中村 聡明 （資料） 分担研究報告書		
10. JCOG1015臨床試験の実施	-----	30
伊藤 芳紀 （資料） 分担研究報告書		
11. JCOG1015臨床試験の実施	-----	33
土屋 和彦 （資料） 分担研究報告書		
12. JCOG1008臨床試験でのIMRT実施	-----	35
清田 尚臣 （資料） 分担研究報告書		
III. 学会等発表実績	-----	38
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	49

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究

業務項目：頭頸部腫瘍 IMRT プロジェクトの総合推進

業務主任者 西村 恭昌（近畿大学医学部放射線腫瘍学部門 教授）

研究要旨

強度変調放射線治療(IMRT)は、最新の高精度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国では標準的な IMRT 照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではまだなされていない。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象に、部位別あるいは照射法別の IMRT を用いた4つの臨床試験を実施することによって IMRT の有効性と安全性を評価することを目的とする。このうち、JCOG1015 では上咽頭癌に対する化学放射線療法 IMRT、JCOG1208 では早期中咽頭癌に対する IMRT 単独治療、JROSG12-1 では頸部食道癌に対する化学放射線療法 IMRT、JCOG1008 では進行頭頸部腫瘍に対する術後化学放射線療法 IMRT の臨床試験を実施する。頭頸部腫瘍 IMRT の品質管理の総合的推進のため、すべての臨床試験参加施設に対して、IMRT 治療計画のファントム線量分布計測の第三者評価、登録開始前に模擬症例を用いた IMRT 治療計画のドライラン、全症例の治療計画のレビューを実施し、IMRT の品質管理を行った。

上咽頭癌に対する IMRT の多施設共同第 II 相臨床試験 (JCOG1015) は、平成 23 年から症例登録を開始し、平成 26 年 10 月に予定 75 例の登録が完了した。頸部食道癌に対する IMRT を用いた化学放射線療法の多施設共同第 II 相臨床試験 (JROSG12-1) は、平成 25 年症例登録開始し、平成 27 年 2 月までに予定登録 44 例のうち 13 例(30%)が登録された。T1-2N0-1M0 中咽頭癌に対する IMRT の多施設共同非ランダム化検証的試験 (JCOG1208) は、平成 26 年度 6 月に症例登録を開始し、4 例が登録された。JCOG 頭頸部がんグループで実施中の進行頭頸部腫瘍に対する術後照射プロトコール(JCOG1008)において、平成 26 年に IMRT を許容するプロトコール改訂を行った。10 例が IMRT で治療されている。

本研究に参加する施設は、大学病院もしくはがん診療連携拠点病院であり、本研究で得られた IMRT の品質保証と実施手順は全国各地での安全かつ効果的な頭頸部腫瘍 IMRT の基準となり、わが国での頭頸部 IMRT 照射法の標準化・均てん化に有益であると考えられる。

担当責任者：氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

柴田 徹・香川大学医学部・教授

石倉 聡・順天堂大学医学部・客員准教授

峯村俊行・独立行政法人国立がん研究センター・研究員

秋元哲夫・国立がん研究センター東病院・分野長

村上祐司・広島大学大学院医歯薬保健学研究院・講師

伊藤芳紀・独立行政法人国立がん研究センター中央病院・医長

土屋和彦・北海道大学病院・助教

小口正彦・がん研有明病院・部長

板坂 聡・倉敷中央病院・部長

中村聡明・京都府立医科大学・特任講師

清田尚臣・神戸大学大学院医学系研究科・助教

古平 毅・愛知県がんセンター中央病院・部長

A. 研究目的

強度変調放射線治療(IMRT)は、最新の高精度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国ではIMRTの線量評価法、線量分割法、治療計画法など各施設が独自の方法で行い、標準的なIMRT照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではなされていなかった。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象にIMRTの有効性と安全性を評価するこ

とを目的とする。

「がん診療提供体制の在り方に関するワーキンググループ報告書(WG報告書)」(平成25年8月1日)には、「地域がん診療連携拠点病院の診療体制においてIMRTは集約化し効果的な配置が必要」との記載がある。本研究に参加する施設は、すべて大学病院あるいはがん診療連携拠点病院であり、本研究で得られたIMRTの品質保証と実施手順は全国各地での安全かつ効果的なIMRTの基準となる。さらに、それぞれの地域での関連施設への連携、展開が期待される。また、放射線治療の品質管理において、IMRTでは通常照射以上に医学物理士の果たす役割が大きく、IMRTの有効性と安全性を確立し、品質管理の重要性と共にエビデンスを発信することにより、WG報告書においても拠点病院に必要な人材とされている医学物理士の増加につながることを期待される。

B. 研究方法

IMRTの有効性と安全性を明らかにするために、部位別あるいは照射法別のIMRTを用いた4つの多施設臨床試験を行う。JCOG1015では上咽頭癌に対する化学放射線療法IMRT、JCOG1208では早期中咽頭癌に対するIMRT単独治療、JROSG12-1では頸部食道癌に対する化学放射線療法IMRT、JCOG1008では進行頭頸部腫瘍に対する術後化学放射線療法IMRTの臨床試験を実施する。

特に、頭頸部腫瘍IMRTの品質管理の総合的推進のため、すべての臨床試験参加施設に対して、IMRT治療計画のファン

トム線量分布計測の第三者評価、登録開始前に模擬症例を用いた IMRT 治療計画のドライラン、全症例の治療計画のレビューを実施し、IMRT の品質管理を行う。症例登録状況確認および、IMRT の品質管理のための症例検討会を年 4 回実施する。

(倫理面への配慮)

JCOG1015、JCOG1208、JCOG1008 は、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)で実施し、JCOG 放射線治療グループの 13 施設以上が参加する。試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、年 2 回定期モニタリングを行う。これらを基に、登録の一時中止、治療法の変更などプロトコル改訂の要否を検討する。JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努めている。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、日本放射線腫瘍研究グループ (JROSG) で行う JROSG12-1 は、これに準じ、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。

C. 研究結果

「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相臨床試験 (JCOG1015)」は、two-step 法 IMRT を用いた化学放射線療法の臨床試験である。

平成 23 年から患者登録が開始され、平成 26 年 10 月に予定より半年早く全 75 症例の登録が完了した。本研究では IMRT ファントムを参加予定施設に送付、線量測定し、IMRT 品質保証のための施設調査を行っている。全参加施設で調査完了し、計画標的体積 (PTV) 内の測定点での線量測定値に対する線量計算の相違は±3%以内で許容範囲であり、症例登録可能施設と認定された。また、ITC remote review tool を用いて、研究事務局で全例の治療計画と線量分布を確認し、IMRT の品質保証を行っている。

SIB 法 IMRT による頸部食道癌プロトコルは平成 25 年に日本放射線腫瘍研究グループ (JROSG) で、「頸部食道癌に対する IMRT を用いた化学放射線療法の多施設共同第 II 相臨床試験(JROSG 12-1)」承認され、症例登録がはじまった。平成 27 年 2 月現在 13 例/44 例の症例が登録された。JCOG1015 同様、ファントムでの線量測定とドライラン症例の提示を義務付けている。

T1-2N0-1M0 中咽頭癌に対する IMRT の多施設共同非ランダム化検証的試験 (JCOG1208) は、平成 26 年度 6 月から症例登録を開始した。27 年 2 月現在 4 例の症例が登録された。

JCOG 頭頸部がんグループで実施中の進行頭頸部腫瘍に対する術後照射臨床試験 (JCOG1008) において、平成 26 年 7 月 IMRT を許容するプロトコル改訂 (version 1.2)を行った。照射法については SIB 法を用いて 3 つのリスク領域設定でおこなうこととした。各施設でのファントムを用いた IMRT 線量測定と、術後照

射 IMRT プロトコールに従ったドライランを班会議で確認後、12 施設での IMRT 実施が承認され、これまで 10 例が IMRT で治療されている。

D. 考察

頭頸部腫瘍に対する手術では外科的な臓器摘出により嚥下、発声などさまざまな機能が失われ、治療後の患者の生活の質(QOL)は著しく下がる。一方、放射線治療は臓器とその機能を温存できるため頭頸部腫瘍に対して特に有用とされてきた。しかし、通常照射法では 80%~90%の患者に grade 2 以上（経口摂取に支障あり）の唾液腺障害が生じ患者の QOL を落としていた。IMRT では、正常唾液腺への照射を回避しつつ腫瘍に対する十分量の照射を行うことが可能であり、2つのランダム化比較試験を含め grade 2 以上の唾液腺障害を 20%~30%に有意に低減できており、QOL のよい治療法となることが期待される。

IMRT は先進医療を経て平成 20 年度から、頭頸部腫瘍、中枢神経腫瘍、前立腺癌を対象に保険収載された。このうち、解剖学的複雑性のため治療の標準化が困難な頭頸部腫瘍では、各施設が独自の方法で治療しており、このままの現状で普及が進めば、数年後には辺縁再発や予期せぬ晩期障害の発生などの不利益が患者に頻発する可能性が危惧される。

本研究に参加する施設は、すべて大学病院あるいはがん診療連携拠点病院であり、本研究で得られた IMRT の品質保証と実施手順は全国各地での安全かつ効果的な頭頸部腫瘍 IMRT の基準となる。さ

らに、それぞれの地域での関連施設への連携、展開が期待される。

などのスタッフ増につながることを期待される。

以上、本研究で実施する臨床試験で得られた結果およびノウハウに基づいて照射法の最適化を行うことによって、わが国での頭頸部腫瘍 IMRT の標準化・均てん化が期待される。

E. 結論

本研究には IMRT を先行実施している主要施設が参加し、臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証の体制を持つ JCOG 放射線治療グループで行うことが特徴である。本研究を継続することによってさまざまな頭頸部腫瘍の根治照射および術後照射に対して、two-step 法および SIB 法 IMRT の有効性と安全性の評価と標準化を図ることが可能である。

F. 健康危険情報

JCOG1015 においては、呼吸困難など予期されない grade 3,4 有害事象が 2 例、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症など予期される grade 4 有害事象が 8 例報告され、プロトコールに従って JCOG 効果・安全性委員会に報告し、プロトコール改訂、参加施設への周知など適切な処置をとった。JROSG 12-1、JCOG1208、JCOG1008 では、これまで重篤な有害事象は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M, Shimada H, Takiuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 12:1-30, 2015
- 2) Ishikawa K, Nakamatsu K, Shiraishi O, Yasuda T, Nishimura Y. Clinical results of definitive-dose (50 Gy/25 fractions) preoperative chemo-radiotherapy for unresectable esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 2014 Jul 31. [Epub ahead of print]
- 3) Kodaira T, Nishimura Y, Kagami Y, Ito Y, Shikama N, Ishikura S, Hiraoka M. Definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: update and perspectives on the basis of EBM. *JJCO* 2014 (doi: 10.1093/jjco/hyu209)
- 4) Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hisrakawa H, Kodaira T, Hasegawa Y. Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis. *Int J Clin Oncol* 19:30-37, 2014
- 5) Melidis C, Bosch WR, Izewska J, Fidarova E, Zubizarreta E, Ishikura S, Followill D, Galvin J, Xiao Y, Ebert MA, Kron T, Clark CH, Miles EA, Aird EG, Weber DC, Ulin K, Verellen D, Hurkmans

- CW. Radiation therapy quality assurance in clinical trials--Global Harmonisation Group. *Radiother Oncol* 111:327-329, 2014
- 6) Shikama N, Tsujino K, Nakamura K, Ishikura S. Survey of advanced radiation technologies used at designated cancer care hospitals in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 44:72-77, 2014
 - 7) Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, Kodaira T, Hayashi R, Ishikura S, Mizusawa J, Nakamura K, Fukuda H, Fujii M, and Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase II/III trial of postoperative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). *Jpn J Clin Oncol* 44:770-774, 2014
 - 8) Suzuki G, Yamazaki H, Ogo E, Abe T, Hayabuchi N, Umeno H, Nakashima T, Nakamura S, Yoshida K. Multimodal treatment for T1-2 supraglottic cancer: the impact of tumor location. *Anticancer Res* 34: 203-207, 2014
 - 9) Makazu M, Kato K, Takisawa H, Yoshinaga S, Oda I, Saito Y, Mayahara H, Ito Y, Itami J, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y. Feasibility of endoscopic mucosal resection as salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for stage IB, II, and III esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus* 27:42-49, 2014
 - 10) Takahashi S, Miyashita T,

Hoshikawa H, Haba R, Togami T, Shibata T. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for small-cell carcinoma of the nasopharynx. *Head Neck* 2014 Oct 1. [Epub ahead of print]

11) Shinozaki T, Hayashi R, Miyazaki M, Tomioka T, Zenda, Tahara T, Akimoto T. Gastrostomy dependence in head and neck carcinoma patient receiving post-operative therapy. *Jpn J Clin Oncol* 44: 1058-1062, 2014

12) Motegi K, Kohno R, Ueda T, Shibuya T, Arijii T, Kawashima M, Akimoto T. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer. *J Radiat Res.* 55: 568-574, 2014

2. 学会発表

1) Nishimura Y. Adaptive IMRT for head and neck cancer in Japan. Presented as Keynote Speech at the 2nd Taiwan-Japan Conference on the High Precision Radiation Therapy, Taipei, Taiwan, July 19-20, 2014

2) Nishimura Y, Jingu K, Itasaka S, Negoro Y, Murakami Y, Karasawa K, Kawaguchi G, Isohashi F, Kobayashi M, Itoh Y, Ariga T. Clinical outcome of radiation therapy for esophageal cancer between 2004 and 2008: second survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90 (15), suppl.: S337-338, 2014. (Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

3) Ishikawa K, Tatebe H, Matsuura T,

Tachibana I, Yokokawa M, Nakamatsu K, Kanamori S, Nishimura Y. Clinical results of definitive chemoradiation therapy for T4 esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90 (15), suppl.: S345, 2014.

(Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

4) Matsumoto K, Okumura M, Asai Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y.

Statistical process control for EPID dosimetry in the quality assurance of IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90 (15), suppl.: S867, 2014. (Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

5) Ishikawa M, Minemura T, Tachibana H, Nishimura Y, Nishio T, Narita Y, Tohyama N, Tsuchiya K, Suzuki R, Ishikura S. Consideration of pass criteria for IMRT credentialing using the Gradient method in multi-institutional clinical trials. the 7th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics (2014.9.25-27) Busan [Oral Presentation Award]

6) Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Makita C, Shimizu A, Takehana K, Fuwa N. Clinical efficacy of helical Tomotherapy for nasopharyngeal cancer treated with definite concurrent chemoradiotherapy. Presented at the 56th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014

7) Kodaira T, Shikama N, Kagami Y,

Ishikura S, Hiraoka M, Nakamura K,
Mizusawa J, Saito Y, Matsumoto Y,
Nishiyama K, Itami J, Ito Y, Akimoto T,
Nakata K, Oguchi M, Nishimura Y,
Nakagawa K, Nagata Y, Nishimura T, Uno T,
Kataoka M, Yorozu A. Accelerated versus
conventional fractionated radiotherapy for
glottic cancer of T1-2N0M0 (JCOG 0701):
comparison of acute toxicity of both group.
Presented at the 5th World Congress of
IFHNOS and Annual Meeting of the AHNS.
New York City, NY, USA, July 27-30, 2014
8) Kodaira T, Yoshida M, Kimura K,
Shimizu A, Takehana K, Makita C, Tomita N,
Tachibana H. Aichi Cancer Experience of
chemo-IMRT using helical Tomotherapy for
nasopharyngeal carcinoma. Presented at the
2nd Taiwan-Japan Conference on the High
Precision Radiation Therapy, Taipei, Taiwan,
July 19-20, 2014
9) Shibata T. Delineating target in
head and neck cancer. IAEA/RCA regional
training course: An update on Advanced
Technologies in Radiotherapy.
HICARE/IAEA, Hiroshima, Japan. Jan. 2015
10) Murakami Y, Imano N, Doi Y, et al.
Results of neoadjuvant chemoradiotherapy
followed by surgery for locally advanced
esophageal squamous cell carcinoma,
American Society for Radiation Oncology
56rd annual meeting (ASTRO), 2014.9.14-17

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究

業務項目：頭頸部腫瘍 IMRT プロジェクトの総合推進

分担研究者 柴田 徹（香川大学医学部附属病院放射線治療科 教授）

研究要旨

本邦初となる強度変調放射線療法（IMRT）を用いた多施設共同試験（JCOG1015）においてその有効性と安全性を示すためには IMRT の標準化の推進が不可欠である。プロトコル事前計画段階より模擬症例によるドライランを実施した。また、コンセンサスを得て治療計画図譜（アトラス）を作成し、プロトコル添付資料の配布を行った。試験開始以降も参加資格承認の一環としてドライランを継続し、累計 14 施設の事前評価と参加資格を承認した。迅速に登録可能施設を増加させることにより、症例集積の円滑な遂行に貢献したものと考える。さらに本試験の全登録症例について治療計画のレビューを担当し、累計 75 症例／149 プランの遠隔評価を実施した。年 4 回の症例検討会において、個々の症例毎に詳細な計画内容検証をフィードバックし共通する問題点や注意項目を指摘することで IMRT の標準化による均一性向上に努めた。本試験は、平成 26 年度中に症例集積を完了した。今後は、経過観察を行い、治療計画内容と臨床効果の関連性について検討を加える予定である。

A. 研究目的

JCOG1015 は強度変調放射線治療（IMRT）を採用する本邦初の多施設共同臨床試験である。従来、頭頸部 IMRT は施設間で多様な差異が存在することが知られており、本試験において信頼性の高い結果を得るためには、治療計画や最適化、線量評価手法の確立と施設間格差の排除が重要と考えられる。分担研究課題では、JCOG1015 の実施に際し、頭頸部 IMRT の確立と標準化を目的とする。

B. 研究方法

本試験の実施に先立つ平成21年にIMRT治療計画手法の標準化を目指して上咽頭癌の模擬症例を選択し、適切な匿名化を施した後、MRI、PET-CTなどの治療計画用画像を配布し、プロトコルに従った治療計画作成を依頼した。班会議において、各施設の治療計画内容の検討を行った。試験の実施以降は、登録症例毎の匿名化された臨床画像データを収集し、全登録例の治療計画と線量分布を確認、遠隔的に検証した。

(倫理面への配慮)

本試験は、JCOGのプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を通じて、科学性と倫理性の確保に努めている。また「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。分担研究に関しても、個人情報保護を徹底し、画像、臨床情報の適切な匿名化を行い実施した。

C. 研究結果

今年度までにドライランにより累計14施設の評価と承認を完了した。プロトコール／アトラスに沿った計画が立案可能と判断された。迅速に登録可能施設を増加させることにより、症例集積の円滑な遂行に貢献したものとする。

またITC remote review toolを活用して、遠隔的に登録例の治療計画と線量分布の検討を担当した。班会議において検証結果の提示と相互評価を進め、プロトコールに沿った治療が行われたか否か、技術的改善や更なる標準化の可能性について議論を主導した。前年度に引き続き、全登録例に対する個別の治療計画確認を実施した。累計75症例／149プランの評価を完了した。プロトコールの要求に沿う計画実施が可能となる症例が増加し、標準化が進んでいる。

D. 考察

以前より継続しているドライランの実施、アトラスの提供は、事前の治療計画手法の標準化に寄与した。治療計画データの遠隔評価により、これまでの登録症例については、プロトコールに沿った計画立案がなさ

れたか確認を行った。問題のある事例や共通するピットフォールなどを指摘し、これらをメモランダムに纏め、班会議にて配布した。これらの手法は標準化と実質的検証に極めて有効であった。

E. 結論

JCOG1015 において IMRT の有効性と安全性を示すために、班会議を利用して全ての登録症例について詳細な治療計画内容の検証評価を提示し、継続的なフィードバックを実施した。IMRT 治療計画の標準化の推進により、現在までに、参加施設間の治療計画内容の差異は減少し、標準化が図られつつあるものと考えられた。今後は経過観察を行い、治療計画内容と臨床効果の関連性について検討を加える予定である。

F. 健康危険情報

JCOG1015 においては、呼吸困難など予期されない grade 3,4 有害事象が 2 例、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症など予期される grade 4 有害事象が 8 例報告され、プロトコールに従って JCOG 効果・安全性委員会に報告し、プロトコール改訂、参加施設への周知など適切な処置をとった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi S, Miyashita T, Hoshikawa H, Haba R, Togami T, Shibata T. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for small-cell carcinoma of the nasopharynx. Head Neck 2014 Oct 1. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Takahashi S, Togami T, Mori T, Kishino T, Hoshikawa H, Mori N, Shibata T. Radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for T1-3 glottic carcinoma: A retrospective analysis. 第73回日本医学放射線学会総会 横浜 2014.04

Takahashi S, Go T, Yokomise H, Shibata T. The relationship between mean lung dose and pulmonary complications after neoadjuvant chemoradiation therapy followed by surgery for lung cancer. ASTRO 56th Annual Meeting San Francisco,, USA. 2014.09

Takahashi S, Kimura T, Togami T, Shibata T. Stereotactic body radiation therapy for solitary pulmonary nodules detected after resection of primary lung cancer. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology, Kobe, Japan 2014.09

高橋重雄、木下敏史、戸上太郎、柴田 徹 Deformable image registration を用いた高悪性度グリオーマの GTV 外増悪形式の検討 日本放射線腫瘍学会第27回学術大会 横浜 2014.12

高橋重雄、木下敏史、戸上太郎、柴田 徹 頭頸部癌と食道癌の同時重複癌に対する根治照射の経験 第123回日本医学放射線学会中国・四国地方会 松山 2014.12

Shibata T. Delineating target in head and neck cancer. IAEA/RCA regional training course: An update on Advanced Technologies in Radiotherapy. HICARE/IAEA, Hiroshima, Japan. 2015.01

柴田 徹 IMRT による正常組織有害事象の低減 香川県がん診療連携拠点病院研修セミナー 2015.03

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究

業務項目：頭頸部腫瘍 IMRT プロジェクトの総合推進

分担研究者 石倉 聡（順天堂大学医学部、放射線治療学講座、客員准教授）

研究要旨

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し実施した。登録全 75 例に対しプロトコール規定の遵守を評価し、臨床上大きな問題となる逸脱はなく、本臨床試験の信頼性は確保されたと思われる。

A. 研究目的

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成、実施することにより臨床試験の質、信頼性を向上させ、より有効な標準的治療の早期確立に貢献する。

B. 研究方法

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、実施する。品質保証活動としては臨床試験実施計画書に定められた放射線治療規定の遵守の程度（compliance）を判定する。compliance の判定は放射線治療開始直後および終了後の 2 回、治療開始前の各種診断画像、治療計画情報、放射線治療照射記録等を用いて放射線治療規定の遵守判定基準を用いて行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

JCOG1015「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験」に対して、米国 NCI 傘下の 4 カ所の QA センターを統括する Advanced Technology Consortium (ATC) と連携し、共同プロジェクトとして放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、実施した。2015 年 2 月 27 日までに登録された 75

例のレビューを完了した。臨床上特に大きな問題となるプロトコル逸脱は認められず、compliance は良好であった。

D. 考察

2000年代前半より、我が国においても放射線治療を用いた臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが作成されるようになり、本臨床試験に先立つ体幹部定位放射線治療の臨床試験（JCOG0403, JCOG0702）を含め複数の臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが実施されることにより臨床試験データの信頼性が飛躍的に向上してきた。特に本試験はわが国で最初のIMRTを用いた多施設共同臨床試験であり、質の確保および安全な普及の観点から、品質管理・品質保証プログラムを実施した意義は大きい。

E. 結論

臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証プログラムにより、本臨床試験の信頼性は確保されたと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表（研究課題に関係するもの）

1. Melidis C, Bosch WR, Izewska J, Fidarova E, Zubizarreta E, Ishikura S, Followill D, Galvin J, Xiao Y, Ebert MA, Kron T, Clark CH, Miles EA, Aird EG, Weber DC, Ulin K, Verellen D, Hurkmans CW. Radiation therapy quality assurance in clinical trials--Global Harmonisation Group. *Radiother Oncol* 2014;111:327-329
2. Kodaira T, Nishimura Y, Kagami Y, Ito Y, Shikama N, Ishikura S, Hiraoka M.

Definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma; update and perspectives on the basis of EBM. *Jpn J Clin Oncol* 2014; (Epub ahead of print).

3. Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, Kodaira T, Hayashi R, Ishikura S, Mizusawa J, Nakamura K, Fukuda H, Fujii M, and Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase II/III trial of postoperative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:770-774

2. 学会発表

1. 石川正純, 峯村俊行, 橘英伸, 西村恭昌, 西尾禎治, 成田雄一郎, 遠山尚紀, 土屋和彦, 戸板孝文, 石倉聡. JCOG 多施設共同研究における Gradient 法を用いた Credentialing 判定基準に関する考察. 第73回日本医学放射線学会総会学術集会, 2014, 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記すべきことなし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究

業務項目：頭頸部腫瘍 IMRT プロジェクトの総合推進

分担研究者 峯村 俊行（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、研究員）

研究要旨

強度変調放射線治療（IMRT）のような高精度放射線治療では、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、IMRT を用いた4つの多施設臨床試験に対し、本試験の QA 用に作成したファントムを用いて、訪問による第三者評価プログラムを実施し、臨床試験参加施設に対する吸収線量の整合性を図ることで、放射線治療の品質を保証する。

A. 研究目的

腫瘍に対して強度変調放射線治療（IMRT）のような線量集中性を高めた高精度放射線治療が急速に普及している。それゆえ、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、頭頸部腫瘍 IMRT の品質管理の総合的推進のため、4つの多施設臨床試験参加施設に対して IMRT ファントムを用いた IMRT 訪問測定評価プログラムを実施する。本年度は、臨床試験新規参加施設と装置の入替えなどによる 12 施設を対象に吸収線量の整合性を図り、放射線治療機器などの品質を保証することを目的とする。

B. 研究方法

IMRT 訪問測定評価プログラムは、本臨床試験の品質を保証するために製作した IMRT 用ファントムを用いて実施した。IMRT 用フ

アントムは、電離箱線量計用モジュールとフィルム測定用モジュールの他、CT 撮影用モジュールから成り、それぞれの目的にあった検証を可能とする構造とした。CT 撮影モジュールは、内部が低密度組成物質の円柱状リスク臓器とそれを取り囲む馬蹄形のターゲットから成り、CT 撮影後に OAR や PTV について施設間で同じ輪郭設定を可能とした。IMRT 治療計画は、1) D95 処方線量 (PTV) : 2 Gy、2) PTV 最大線量 : $D_{max} (PTV) < 110\%$ 処方線量、3) リスク臓器 (OAR) : $D_{max} (OAR) < 60\%$ を満たす最適化条件に基づき施設側で立案した。IMRT 治療計画に対する線量検証は、電離箱線量計用モジュールおよびフィルム用モジュールを用いて実施した。尚、治療計画結果の線量検証には、線量計（電離箱：PTW30013、電位計：PC Electrometer）とガフクロミックフィルム（EBT2）を使用した。吸収線量の評価は、

PTV 内の 2 点 (C1, C2) に対して実施した。線量計算値と実測値の相違比較では、ICRU Report 24 によるファントム内の出力線量評価 ($\pm 2.5\%$) に測定誤差も考慮し、許容範囲を前門合計で $\pm 3\%$ 以内とした。また、線量分布は Axial 面、Coronal 面、Sagittal 面をフィルムで測定し、放射線治療計画装置 (TPS) の計算による線量分布と比較した位置ズレの相違は、測定誤差も考慮に入れて許容範囲を $\pm 2\text{ mm}$ 以内とした。具体的には、測定値と計算値の線量勾配が急峻となっている部分をそれぞれ線形近似することにより、その近似曲線間の距離を求め、位置のズレが許容範囲内であることを確認した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者個人識別情報は扱わない。

C. 研究結果

4 つの多施設臨床試験において、本年度から参加する施設や装置の入替えなどによる施設 (計 12 施設) に対して IMRT 訪問測定を実施した。電離箱線量計による線量検証では、PTV 内の 2 点 (C1, C2) において、線量測定値に対する線量計算値の相違が全て $\pm 3\%$ 以内であった。また、フィルムによる線量分布測定結果では、位置ズレの相違に対し、全て $\pm 2\text{mm}$ 以内であり、勾配の傾きにも大きな変動はみられなかった。IMRT 臨床試験における品質保証、品質管理プログラムにおいて、全施設とも許容範囲内であることを確認した。

D. 考察

電離箱線量計による線量検証において、OAR についての測定も実施したが、線量勾配が急峻な場所での計算グリッドの影響や、処方線量の 50% 等線量域以下での比較による線量の僅かな差により大きな相違が示される場合があった。それゆえ、OAR は評価対象外とし、報告書には OAR の測定値を参考値として提出した。今回、得られた OAR のデータについては、統計を貯めることにより OAR についての評価方法を検討する。

E. 結論

本研究では、IMRT を用いた 4 つの多施設共同臨床試験を支援する目的で、線量の品質保証を行うために、検証用ファントムや測定機器を用いて第三者評価プログラムを実施した。その結果、全ての施設が許容範囲内であることを確認した。今後、臨床試験新規参加施設や装置の入替えをする施設の増加に伴い、現行の訪問による測定では対応が難しくなるので郵送による第三者評価プログラムを検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究

業務項目：JROSG12-1 臨床試験の実施

分担研究者 板坂 聡（倉敷中央病院放射線治療科、主任部長）

研究要旨

頸部食道癌に対する放射線治療は臓器温存という利点が非常に大きい。さらに放射線治療のなかでも強度変調放射線治療（IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy）が有用と考えられている。IMRTを用いた化学放射線療法が多施設共同第II相臨床試験を行い、IMRTの有効性と安全性を評価する。

A. 研究目的

頸部食道癌に対して、IMRTの有効性と安全性を多施設共同第II相臨床試験（JROSG12-1）にて評価する。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

- (1) 頸部食道癌に対して上咽頭癌と同様にIMRTの有効性と安全性について多施設臨床試験を通じて評価する。
- (2) ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則、臨床研究に関する倫理指針に則った研究計画に従い、参加各施設の倫理委員会を通したうえ、インフォームド・コンセントを取得して臨床研究を進める。

C. 研究結果

対象は臨床病期 stage II-III、あるいは鎖骨上窩リンパ節転移のみにて M1 の頸部食道癌（UICC7th）で手術不能あるいは化学

放射線療法を希望された患者である。治療内容は原発巣、リンパ節転移に対して 60Gy、予防リンパ節領域に 48Gy の同時ブースト（simultaneous integrated boost）法を用いた IMRT にシスプラチン、5FU を 2 コース同時併用、その後補助化学療法として 2 コース追加する。プライマリーエンドポイントは 3 年全生存割合、セカンダリーエンドポイントは、3 年無増悪生存割合、3 年食道温存生存割合、3 年喉頭温存生存割合、早期、遅発性有害事象発生割合を設定した。手術不能・手術拒否の頸部食道癌について手術と化学放射線療法との間に大きな治療成績の差がないこと、すなわち 3 年全生存割合の 90%信頼区間上限が、期待 3 年全生存割合 40%を下回らないことを目的とし、必要適格症例数は 44 例、登録期間 3 年、追跡期間 3 年である。事務局の所属変更に伴い、11 月にプロトコール改定を行った。平成 25 年 3 月に症例登録が開始され昨年

より7例の追加があり、平成27年2月現在13例(30%)の登録になっている。京都府立医大、香川大学、倉敷中央病院の3施設が追加となり、現在参加施設は16施設であり、2施設(神奈川がんセンター、先端医療センター)の追加を検討中である。

7月の中央モニタリングでは重篤な有害事象は報告されていないが、食道瘻G3にてプロトコルオフとなり、その後原疾患増悪のため食道瘻からの出血死をされた症例について、JROSG 効果・安全性評価委員会で検討を依頼した。審査結果はプロトコル治療と死因との関連性の可能性はあるが臨床的対応は適切であり、プロトコル改定の必要はないという判定であった。

D. 考察

年間症例登録目標15例であるが、本年は7例の症例登録となった。頸部食道癌症例についてはもともと症例が少ないところに適格基準を満たさない症例もあったため、予定より少ない症例数にとどまった。追加承認施設も含め、次年度の症例集積数増加を目指している。

E. 結論

日本放射線腫瘍研究グループ(JROSG)にて「頸部食道癌に対する強度変調放射線治療(IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy)を用いた化学放射線療法が多施設共同第II相臨床試験」の症例登録中である。引き続き、症例登録を継続予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表 (研究課題に関するもの)

なし

2. 学会発表

2014年12月11日、日本放射線腫瘍学会第27回学術大会、食道がん

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究

業務項目：JCOG1015 臨床試験の実施

分担研究者 秋元哲夫（国立がん研究センター東病院粒子線医学開発分野 分野長）

研究要旨

頭頸部癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の有用性を明らかにすることを目的に、中咽頭癌および術後照射における IMRT の治療成績ならびにヒトパピローマウイルス（HPV）を始めとするバイオマーカーの有用性とその問題点などについて検討した。

A. 研究目的

頭頸部癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の有用性を明らかにすることを目的に、中咽頭癌および術後照射における IMRT の治療成績とその問題点を解析する。また、中咽頭癌に対する放射線治療後の予後因子を明らかにするため、ヒトパピローマウイルス感染の指標である p16 発現ならびにがん幹細胞マーカーである CD44 蛋白発現の臨床的な意義を明らかにする。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

本研究課題で実施中の多施設臨床試験は、倫理審査委員会の承認の上で実施中であり、下記の遡及的検討ならびに腫瘍の分子発現解析もすべて倫理審査委員会の承認を得て実施している。本研究で得られる成果および施設毎のデータには、施設特有または特許技術に関わるものも含まれる可能性もあ

るため、その取り扱いと公表に当たっては十分な倫理的配慮を行う。

C. 研究結果

本研究課題の主題である頭頸部癌に対する IMRT の有効性については、中咽頭癌および術後ハイリスク症例の解析で現在までに下記の成果を得ており、またバイオマーカー研究についても現在論文投稿中である。以下の、その成果をまとめる。

【中咽頭癌および術後ハイリスク症例に対する IMRT】

当院で 2005 年 6 月から 2010 年 11 月までに治療した症例のうち、2 年以上追跡された 69 名を対象として、局所制御と有害事象について解析を行った。対象症例の背景は、男/女 61/8、年齢中央値 64 歳（35–82）、臨床病期 II/III/IV：7/2/51 で、56 例で化学療法を併用されていた。IMRT の総線量は