

**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られる。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。プロトコルの要求に沿った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、プロトコルに従って JCOG 効果・安全性委員会に報告し、プロトコル改訂、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]

2014.12

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

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 用ファントムは、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 ± 2 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 ± 2 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じたうえ、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 - 、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の多施設共同第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。

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 / / : 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

66-70Gy/30-35 回で、SIB(simultaneously integrated boost)法での治療を標準としている。急性期および晩期有害事象については、急性粘膜炎:G1/2/3/5:4/21/43/1 例、G3 皮膚炎を 12 例に認め、6 ヶ月後の G2 味覚低下が 36%、口腔乾燥が 86%に見られたが、24 ヶ月後には改善傾向にあった。治療成績は 3 年粗生存率 65%、頭頸部制御率 71%であった。頭頸部扁平上皮癌術後照射における IMRT の有用性については、IMRT を用いて術後照射を行った 71 例を対象に以下の結果を得ている。対象症例の背景は、男/女:53/18 例、年齢 23-75 歳(中央値 62 歳)、原発部位は口腔/中咽頭/下咽頭/喉頭:33/8/18/6 例で、術後症例の pStage / :2/46 例と多くが局所進行症例であった。追跡期間:25 - 78 ヶ月(中央値;36 ヶ月)時点での 3 年粗生存率は 42% (95% ci. 29 - 55%)で、3 年頭頸部制御率は 69% (58 - 80%)であった。現在、これらの結果は論文化して投稿中である。

【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】

上記の中咽頭癌根治的放射線治療例における HPV 感染ならびにがん幹細胞マーカー CD44 蛋白発現と予後の相関を分析し、CD44 蛋白の新たなバイオマーカーとしての可能性について検討した。免疫組織染色の結果、p16 および CD44 蛋白陽性はそれぞれ 17 例(44%)、29 例(74%)に認められ、予後との相関では、p16 陽性例の原発巣制御率は有意に良好で、CD44 蛋白陰性例も原発巣制御率が良好な傾向が認められた。これらの結果

から、CD44 蛋白発現は原発巣制御率に相関する傾向があり、p16 蛋白と組み合わせることで、新たなバイオマーカーとなりうる可能性があることが示唆され、この結果も現在論文投稿中である。

D. 考察

中咽頭癌および頭頸部扁平上皮癌術後照射における IMRT は安全に施行可能で、有害事象も許容範囲内であり、治療成績についても従来の方法と遜色がない結果が得られている。今後も他部位の頭頸部癌を対象に、IMRT の有効性について検討を加えていく予定である。また、中咽頭癌放射線治療後の予後因子として、p16 発現は日本人でも有用であり、がん幹細胞マーカーである CD44 発現は治療抵抗性(局所制御不良)の予測因子である可能性が示唆された。

E. 結論

頭頸部癌に対する IMRT は、その有害事象を含めて治療成績向上に寄与すると考えられ、またバイオマーカー検索の重要性も併せて検討した。今後も研究を継続、発展させる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表(研究課題に関係するもの) 別添資料参照
2. 学会発表 別添資料参照

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)該当するものではありません。

**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：JCOG1008 臨床試験での IMRT 実施
分担研究者 古平 毅（愛知がんセンター中央病院放射線治療科、部長）

研究要旨

JCOG 頭頸部がんグループにおける JCOG1008 術後照射試験で実臨床に即し IMRT の治療が適切な施設ではこれに移行するためワーキンググループを設置し、支援体制を整備、プロトコル改訂を行い、IMRT での試験への参加可能にした。

A. 研究目的

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践・開発への取り組みの中で、本治療法の普及と標準化に与する臨床研究を行う。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

JCOG の放射線治療グループ、頭頸部がんグループの臨床試験を中心に検討しており、当該研究は研究対象者に対する倫理面の十分な配慮の上に慎重に実施された。

JCOG 頭頸部がんグループにおける JCOG1008 術後照射試験で実臨床に即し IMRT の治療が適切な施設ではこれに移行するためワーキンググループを設置し支援体制を整備、プロトコル改訂を行い、IMRT で

の試験への参加可能にすることで JCOG1008 の試験登録の推進に貢献する。

また本研究班で実施の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 である JCOG1015 への症例登録を行い、同症例の品質管理チェックのなかで強度変調放射線治療の標準化均てん化にフィードバックしうる情報交換を行う。中咽頭癌への強度変調放射線治療の臨床試験を企画しグループ内でプロトコル作成して臨床試験を開始する。

C. 研究結果

JCOG 頭頸部がんグループでの JCOG1008 試験で IMRT 実現のため、本研究班内にワーキンググループの体制を構築し、IMRT を許容するプロトコル改訂を行った。2014 年 7 月よりワーキンググループで認定した施設

(2015/1 時点で全体 22 施設中の 12 施設)での IMRT による試験登録を開始した。参加予定施設のドライランを実施して施設認定の作業を本研究班ワーキンググループ内で行った。報告書作成時点で IMRT の登録数が 10 件であり JCOG1008 試験の症例集積ペースが改善した。

JCOG1015 では当施設よりグループ内で最多の 19 例の症例登録を行った。放射線治療 QA 資料を提出し、会議において治療計画、強度変調放射線治療の DVH 解析から治療品質管理についての確認を行い重要な意見交換を行った。

中咽頭癌についてより低侵襲な強度変調放射線治療法を確立する目的で、第 II 相臨床試験のプロトコル作成を京都府立大中村聡明先生と共同で研究事務局を担当した。プロトコル承認され JCOG1208 試験が開始された。参加予定施設でダミー症例のドライランによる臨床 QA のチェックより施設認定の評価を行った。登録症例(報告書作成時点で 4 例登録)の提出資料の QA チェック(1 症例)を実施した。

D. 考察

JCOG1008 試験において頭頸部がんグループでの強度変調放射線治療の実地医療の浸透が進んでいるため、試験の円滑な運用に準備中の改訂は重要な課題であり、今後社会的要求が一層増加すると思われる。現在要望を寄せられている JCOG 放射線治療グループ外の頭頸部がんグループ参加施設からの参入要望へ対応を考慮する予定である。

上咽頭癌の臨床試験では当施設より登録を見込まれる症例数をほぼ達成できた。今後更に適格症例の登録を行い試験の円滑な

推進に貢献する予定である。中咽頭癌についても今後本邦での治療機会も増加し強度変調放射線治療の実地医療への浸透は重要な課題で、その臨床的意義は大きいと考えられた。

E. 結論

頭頸部癌の強度変調放射線治療の確立、標準化にむけて臨床試験の実践、企画を行った。原時点において着実な成果をあげているが、今後の更なる研究に伴い、本治療法の実地医療への浸透に寄与すると思われる。

F. 研究発表

1 .論文発表 (研究課題に関係するもの)
Takeshi Kodaira, Yasumasa Nishimura, Yoshikazu Kagami, Yoshinori Ito, Naoto Shikama, Satoshi Ishikura, Masahiro Hiraoka. Definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma; update and perspectives on the basis of EBM. Jpn J Clin Oncol. In press

2 .学会発表

1) 56th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology. Clinical Efficacy Of Helical Tomotherapy For Nasopharyngeal Cancer Treated With Definite Concurrent Chemoradiotherapy. T. Kodaira¹, H. Tachibana¹, N. Tomita¹, C. Makita¹, A. Shimizu¹, K. Takehana¹, N. Fuwa
2) 5th World Congress of IFHNOS and Annual Meeting of the AHNS Accelerated versus Conventional

Fractionated Radiotherapy for Glottic Cancer of T1-2N0M0 (JCOG 0701): Comparison of acute toxicity of both group Takeshi Kodaira, Naoto Shikama, Yoshikazu Kagami , Satoshi Ishikura, Masahiro Hiraoka, Kenichi Nakamura , Junki Mizusawa, Yoshihiro Saito, Yasuo Matsumoto, Kinji Nishiyama, Jun Itami, Yoshinori Ito, Tetsuo Akimoto, Kensei Nakata, Masahiko Oguchi, Yasumasa Nishimura, Keiichi Nakagawa, Yasushi Nagata, Tetsuo Nishimura, Takashi Uno, Masaaki Kataoka, Atsunori Yorozu

3) The 2nd annual meeting Taiwan-Japan Conference on the high precision radiation therapy Aichi Cancer Experience of Chemo-IMRT using Helical tomotherapy for nasopharyngeal carcinoma Takeshi Kodaira, Maiko Yoshida, Kana Kimura, Aisa Shimizu, Keiichi Takehana, Chiyoko Makita, Natsuo Tomita, Hiroyuki Tachibana

G. **知的財産権の出願・登録状況**(予定を含む)
該当なし

**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 村上 祐司（広島大学病院放射線治療科 講師）

研究要旨

上咽頭癌に対する two-step 法 IMRT の臨床試験 JCOG1015 は、平成 23 年から症例登録を開始し、平成 26 年 10 月に予定された 75 例の登録が終了した。当院からは 6 例の症例登録を行い、最終経過観察時点において全例が生存中である。

A. 研究目的

強度変調放射線治療 (IMRT) は最新の高精度放射線治療で任意の形状の線量分布を作成可能で、放射線晩期障害の低減および治療成績の向上が期待されている。すでに上咽頭腫瘍を対象にする 2 つのランダム化比較試験で、従来法に比較し IMRT で唾液腺障害の有意な低減が示されている。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」班の目的は、多施設臨床試験を行うことで頭頸部腫瘍を対象にした IMRT の我が国における有効性と安全性を明らかにすることである。当院では、上咽頭癌に対する two-step 法 IMRT の臨床試験 (JCOG1015)、早期中咽頭癌に対する two-step 法 IMRT の臨床試験 (JCOG1208)、頸部食道癌に対する SIB 法 IMRT の臨床試験 (JROSG12-1) に参加しており、今回は当院における進捗状況について

報告する。

B. 研究方法

JCOG1015: II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年) 上咽頭癌に対し、2-step 法 IMRT (70 Gy/35 分割) + CDDP 3 コースと CDDP/5FU を用いた補助化学療法 3 コースを施行する。
・JROSG12-1: II-III 期頸部食道癌 (UICC 第 7 版、2009 年) あるいは鎖骨上窩リンパ節転移のみにて M1 の症例に対する SIB 法 IMRT を用いた CDDP/5FU 同時併用化学放射線療法を施行する。

JCOG1208: T1-2N0-1M0 (UICC 第 7 版、2009 年) の中咽頭癌 (扁桃 (舌根浸潤なし)、舌根、軟口蓋) 患者に対し、予防照射線量の減少および照射範囲を縮小した 2-step 法 IMRT にて 70 Gy/35 分割 (予防線量 46 Gy/23 分割) を投与する。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理面に十分に配慮したうえで施行している。

C. 研究結果

JCOG1015：平成 23 年から症例登録を開始し、平成 26 年 10 月に予定された 75 例の登録が終了した。当院からは 6 例の症例登録を行い、最終経過観察時点において全例が生存中である。局所領域については全例で制御されているが遠隔転移を 2 例に認めた。1 例は孤発性肝転移をきたし、体幹部定位照射と化学療法にて現在病変は消退し経過観察中である。1 例は肺転移と骨転移を同時に同定され、現在化学療法中である。重篤な晩期有害事象は唾液腺分泌障害を含め認めていない。

JROSG12-1：平成 25 年 3 月症例登録開始し、平成 27 年 1 月までに予定登録 44 例のうち 13 例が登録された。当院からは登録適格条件に合致する患者がおらず、現時点で登録数は 0 例である。

JCOG1208：平成 26 年度 6 月から症例登録を開始し、平成 27 年 1 月までに予定登録 98 例中 4 例が登録された。当院からは登録適格条件に合致する患者が現在までおらず、登録数は 0 例である。

D. 考察

JCOG1015 臨床試験は予定登録が終了した。当院症例においては、良好な局所制御と晩期有害事象の低減が得られている印象であり、上咽頭癌に対する本邦における IMRT を用いた化学放射線療法の有用性が期待される。

頸部食道癌に対する IMRT を用いた化学放射線療法 (JROSG12-1) 臨床試験および早

期中咽頭癌に対する IMRT (JCOG1208) 臨床試験については登録適格条件に合致する患者がいなかったため当院からの症例登録ができておらず、関連施設への働きかけを含め積極的な症例集積を心掛ける必要がある。

E. 結論

JCOG1015 では、良好な局所制御と晩期有害事象の低減が得られている印象であり、上咽頭癌に対する本邦における IMRT を用いた化学放射線療法の有用性が期待される。JROSG12-1 試験および JCOG1208 試験については積極的な症例登録を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

・村上祐司, 中島健雄, 河原大輔ら. 新規治療システムにおける前立腺癌に対する single arc VMAT の検討, 第 27 回日本高精度放射線外部照射研究会 2014.2.22

・村上祐司, 木村智樹, 勝田 剛ら. 上咽頭癌に対する強度変調回転照射の短期成績 第 73 回日本医学放射線学会総会, 2014.4.10-13

・Y. Murakami, N. Imano, Y. Doi, 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

・村上祐司, 久保克麿, 坂口弘美ら.

IVA/IVB 期中下咽頭癌に対する導入化学療法後化学放射線治療の初期経験, 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 2014.

12.11-13

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

**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 小口正彦（がん研究会有明病院放射線治療部、部長）

研究協力者名； 利安隆史（がん研究会有明病院放射線治療部、副医長）

研究要旨

本研究班の臨床試験のうち、JCOG1015 と JCOG1008 に症例登録した。JCOG1208 と JROSG12-1 は症例登録の準備中である。研究協力者は、臨床試験の対象である頭頸部腫瘍の HPV 関連性を遡及的に研究し、中咽頭前壁の非 HPV 関連腫瘍の予後が不良であるとの結果を得た。

A. 研究目的

- 1、頭頸部腫瘍の IMRT 臨床試験に参加し、IMRT の質の向上を図る。
- 2、HPV に関連しない腫瘍が、放射線療法：IMRT にて制御可能か検討することで、治療方法選択に役立つ情報を得る。

B. 研究方法

- 1) 頭頸部腫瘍の以下の IMRT 臨床試験に参加する。

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。登録した症例の経過観察を行い、局所制御・生存・遅発性有害事象を報告する。

JROSG12-1：頸部食道癌に対する強度変調放射線治療（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。

臨床試験に参加できるように技術的かつ運

営的な準備する。

JCOG1208：T1-2N0-1M0 中咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同非ランダム化検証的臨床試験。施設 IRB の承認を得て、症例登録を行い、経過観察結果を報告する。

JCOG1008：局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する 3-Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第 I / 相試験での IMRT 実施。施設 IRB の承認を得て、症例登録を行い、経過観察結果を報告する。

- 2) HPV 関連腫瘍に関する遡及的研究

中咽頭癌にて HPV 関連、亜部位、治療方法別にその治療予後を遡及的に検討した。

2009年11月～2013年6月に治療を開始した中咽頭扁平上皮癌症例において、治療前生検検体にて p16 免疫染色が可能であった 69 例（男：女 = 60：9）を対象とした。初回治療は手術症例が 30 例で、放射線治療/化学療法主体が 39 例であった。手術は経口腔的手術か拡大切除術を行った。放射線治療の総線量は 66-70Gy/33-35 回であった。化学療法は導入化学療法では DCF 療法主体、同時化学放射線療法では CDDP か Cetuximab を併用した。HPV 関連性を p16 陽性で判定した。亜部位別・p16 陽性別に生存率を算定した。

2 倫理面への配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守して実施している。本研究における臨床試験は、当施設の IRB にて審議され、承認を得ている。

C. 研究結果

1) 頭頸部腫瘍の IMRT 臨床試験に参加

JCOG1015 では、登録した 2 症例の経過観察を行っている。JCOG1008: 1 例を登録し、引き続き症例登録予定である。JCOG1208 については、施設 IRB の承認に時間を要し催促した。症例登録を行う予定である。JROSG12-1 は参加できるように準備中である。

2) HPV 関連腫瘍に関する遡及的研究

検討した症例の、年齢中央値は 62.5 歳

(39-89) であった。経過観察中央値は 26 ヶ月 (2-49) であった。亜部位は、側壁 41 例、前壁 17 例、上壁 7 例、後壁 4 例であった。p16 免疫染色結果は、陽性 38 例 (54%)、陰性 32 例 (46%) であった。これまでの報告と患者背景に違いを認めない。亜部位別 p16 陽性率は、側壁が 73% (30/41) であり、前壁 41% (7/17)、上壁 0% (0/7)、後壁 25% (1/4) であった。2 年全生存率は、HPV 関連腫瘍では 84%、HPV 非関連腫瘍では 67% であった。2 年無増悪生存率は HPV 関連腫瘍では 74%、HPV 非関連腫瘍では 55% であった。全生存率において手術と放射線治療/化学療法で有意差は認めなかった。前壁癌 HPV 非関連腫瘍で予後不良であった。

D. 考察

頭頸部腫瘍の IMRT 臨床試験への登録が少なかった。多くの症例に IMRT を実施し登録するために、放射線治療装置の増設を予定している。

HPV 関連腫瘍では、放射線治療により高い局所制御と生存率が期待されている。IMRT により、遅発性毒性も低減されると思われる。しかし、HPV 非関連腫瘍では、さらに臨床研究が必要である。

E. 結論

頭頸部腫瘍の IMRT 臨床試験に参加した。HPV 関連腫瘍の予後は良好であった。HPV 関連腫瘍はより QOL を重視した治療方法が望ましく、HPV 非関連腫瘍ではより根治性の高い治療法選択が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表（研究課題に関係するもの）

なし

2. 学会発表

利安隆史 吉田匡宏 原田亜里咲 大久保
裕史 八木緑 宮澤一成 浅利崇生 小塚
拓洋 小口正彦 中咽頭扁平上皮癌：HPV
関連、亜部位別予後比較 日本放射線腫瘍
学会第 27 回学術大会 2014 年 12 月 12 日

パシフィコ横浜

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 | 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：JCOG1208 臨床試験の実施
分担研究者 中村 聡明（京都府立医科大学附属病院放射線科、特任講師）

研究要旨

早期中咽頭癌に対する IMRT の有効性と安全性を評価する多施設共同臨床試験（JCOG1208）を実施する。中咽頭癌に対しても安全かつ有効に IMRT が行えることを確認し、頭頸部領域における IMRT の標準化と普及を図る。

A. 研究目的

早期中咽頭癌に対する IMRT の有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。

B. 研究方法

早期中咽頭癌に対する、IMRT の有効性と安全性を評価するため日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）にて試験を実施する。（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、患者氏名など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、個人情報保護を厳守する。

C. 研究結果

早期中咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同非ランダム化検証的試験（JCOG1208）として、平成 26 年 6 月 16 日から試験開始した。対象は、T1-2N0-1M0 の中咽頭癌（扁桃（舌根浸潤なし）、舌根、軟口蓋）。治療内容は放射線治療単独の Two-step 法による IMRT 70 Gy/35 回/7 週（予防照射線量 46 Gy/23 回）、プライマリーエンドポイントの 3 年生存割合は従来の通常照射法を用いた放射線治療と同等であることを期待し、期待 3 年生存割合を 90%、閾値 3 年生存割合 80%と設定した。

平成 27 年 2 月現在、参加 17 施設で 4 例登録中である。

D. 考察

早期中咽頭癌の発生数は決して多くないが、今後増加が予想されている疾患である。今後は参加施設数を増やすことで、年間登

録数を増加させ、早期の試験完了を目指していく。

E. 結論

早期中咽頭癌に対する IMRT の多施設共同非ランダム化検証的試験を、日本臨床腫瘍研究グループにて JCOG1208 臨床試験として症例登録開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamazaki H, Ogita M, Himei K, Nakamura S, Yoshida K, Kotsuma T, Yamada Y, Fujiwara M, Baek S, Yoshioka Y. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy Using CyberKnife as a Boost Treatment for Head and Neck Cancer, a Multi-institutional Survey: Impact of Planning Target Volume. *Anticancer Res* 34: 5755-5759, 2014.
- 2) 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.
- 3) Suzuki G, Yamazaki H, Ogo E, Abe T, Eto H, Muraki K, Hattori C, Umeno H, Tanaka N, Tanaka T, Nakamura S, Yoshida K. Predisposing Factors for Larynx Preservation Strategies with

Non-surgical Multimodality Treatment for Locally Advanced (T3-4) Larynx, Hypopharynx and Cervical Esophageal Disease. *Anticancer Res* 34: 5205-5210, 2014.

2. 学会発表

- 1) 中村聡明. 研修医セミナー：頭頸部癌の放射線治療. 第 73 回日本医学放射線学会, 2014 年 4 月 10 日-13 日, 横浜
- 2) Satoaki Nakamura. Educational Lecture: Radiotherapy for Oropharyngeal Cancers. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology (AOCR2014), 2014 年 9 月 24 日-28 日, 神戸
- 3) 中村聡明. 招待講演：頭頸部癌の放射線治療. 広島大学病院放射線治療講演会 2014 年 10 月 9 日, 広島
- 4) 中村聡明. シンポジウム：喉頭・下咽頭癌 機能温存への挑戦, 化学放射線治療の現状と展望. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会 2014 年 12 月 11 日-13 日, 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
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 伊藤 芳紀（国立がん研究センター中央病院放射線治療科 医長）

研究要旨

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療を化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を評価する Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 1015 臨床第 II 相試験の参加施設として、平成 26 年度は適格規準を満たした 3 例に臨床試験の説明をし、試験参加同意を確認後に登録し、プロトコル治療を施行した。当院から設定どおりの登録をすることができ、本試験の登録促進に貢献できた。放射線治療については、多施設共同臨床試験であるため、治療内容の均一化を目指して、施設間、治療計画医間の格差を最小化する努力が必要であり、本試験は我が国初の頭頸部癌に対する強度変調放射線治療の臨床試験として実践している。

A. 研究目的

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療を化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。強度変調放射線治療により、精度の高い計画標的体積への照射と耳下腺の照射線量低減による口内乾燥割合の軽減を目指す。

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」を適格例に対し、参加施設として実施する。

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)、20 才以上 75 歳以下、PS0-1、未治療の上咽頭癌患者に対し、以下の化学放射線療法のレジメンと補助化学療法のレジメンを実施する。

化学放射線療法：

強度変調放射線治療 70 Gy/35 回/7 週 two-step 法、CDDP 80mg/m² (div), day1, 22, 43

補助化学療法：

放射線治療の最終照射日の翌日を 1 日目として 28 日目に開始し、以下のレジメンを 4 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

5-FU: 700mg/m² (civ), day1-5

CDDP: 70mg/m² (div), day1

(倫理面への配慮)

本臨床試験は、「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に従って遂行している。説明同意文書を作成し、JCOG プロトコール審査委員会と国立がん研究センター倫理委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。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。

JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織しており、本研究も、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受けることを通じて、倫理性の確保に努めている。

C. 研究結果

平成 23 年 5 月に国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、登録可能となった。平成 25 年度までに登録した 5 例において化学放射線療法を予定通り完遂できた。引き続き補助化学療法は 5 例とも 2 コースまで施行した。効果判定は、全例 complete response (CR) となり、再発所見なく現在経過観察中である。また、治療会議後 1 年時点での口内乾燥は 4 例が Gr1 以下で、1 例が Gr2 である。平成 26 年度は、平成 26 年 10 月の登録終了までに未治療上咽頭癌患者は 3 例で、適格条件を満たしたため、本臨

床試験の説明をし、試験参加同意を確認後に登録した。登録例に対し、標的体積設定や計画標的体積・正常組織の線量制約などの放射線治療規定に従い、強度変調放射線治療計画を施行した。その際、上咽頭領域、所属リンパ節領域、正常組織の輪郭の囲みについて、研究事務局がアトラスとして作成した囲みの例を参照して CT 画像の各スライス上で輪郭を囲み、放射線治療内容の均一化に努めた。また、治療計画内容は個人情報をもマスクングの上、研究事務局に提出した。平成 26 年度に登録した 3 例は全例化学放射線療法を完遂した。引き続き補助化学療法は 1 例が 2 コースまで施行できたが、1 例が Gr2 の疲労にて患者拒否で 1 コースまでの施行、1 例が白血球低下のために開始規準を満たせず、施行できなかった。登録した 8 例において、現在までに重篤な急性期および遅発性有害事象は認めていない。

D. 考察

上咽頭癌は希少疾患であるため、これまでの治療実績から本施設からの年間登録予定数は 2 例に設定している。本年度の適格例の 3 例に臨床試験参加登録の同意を得て登録をすることができた。担当医は適格例に対しては必ず本試験の説明をするように努めることを継続し、登録期間 3.5 年で当院からは設定どおりの 8 例の登録ができ、本試験の登録促進に貢献することができたと考える。登録例に対する強度変調放射線治療については、ばらつきが生じやすい上咽頭領域や所属リンパ節領域の輪郭の囲みについて、アトラスによる輪郭の囲みの例

の参照は本施設での治療計画者間の格差の最小化に有用であった。研究事務局に提出した治療計画内容については、班会議で検討され、問題点、留意点を把握することで、次の治療計画に反映することが可能であった。補助化学療法については、6例が2コース目まで施行、1例が1コース目まで施行したが、1例については開始規準を満たせなかったために施行できなかった。補助化学療法については、化学放射線療法期間中の粘膜炎、骨髄抑制、食欲不振、腎機能障害などの有害反応も影響していると考えられる。現在までのところ有効性として、腫瘍縮小効果は良好である。安全性としては、口内乾燥は1年経過した5例のうち、4例はGr1以下であった。Gr2の1例は両側頸部リンパ節転移と左鎖骨上リンパ節転移を認めていたため、治療計画にて耳下腺の線量制約を満たすことが不可能であったことが原因と考えられる。ただし、強度変調放射線治療後には経時的に改善するために、今後もしルミット徴候も含めて遅発性有害事象の評価も正確に行う予定である。

E. 結論

本臨床試験の重要性を認識し、適格例に対しての説明、登録を積極的に行い、予定

通りの登録をすることができた。登録例に対する強度変調放射線治療において、治療内容が均一になるようにプロトコール規定に従った治療計画を行うことが重要である。今後、プロトコールに従って有効性と安全性の評価を継続予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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 in press.

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：JCOG1015 臨床試験の実施

分担研究者 土屋 和彦（北海道大学病院放射線治療科、講師）

研究要旨

当院では 2013 年 4 月より下咽頭癌の根治照射に JCOG1015 試験に準じた形で強度変調放射線治療（IMRT）を導入した。今回は耳下腺線量及び急性期有害事象に関して検討を行った。2013 年 4 月から 2014 年 7 月の期間中に放射線治療を開始した患者を対象とした。IMRT 方は JCOG1015 試験に準じた two step 法。処方線量は原発、転移リンパ節に D95 処方 70Gy/35fr、予防領域は 46Gy/23fr とした。耳下腺線量の目標としては少なくとも片側の平均線量を 26Gy 未満とした。合計 20 例がこの期間に治療されていた。耳下腺線量は 1 例(26.5Gy)を除き線量低減側の平均線量は 26Gy 未満であった。急性期有害事象（皮膚炎、粘膜炎）に関しては Grade 4 は認めず Grade 3 が皮膚炎で 2 例、粘膜炎で 4 例認められた。下咽頭癌に対する IMRT において耳下腺線量は線量低減側でほぼ 26Gy を下回る事が出来た。急性期有害事象も許容範囲内であった。

A. 研究目的

上咽頭癌を対象とした JCOG1015 試験では two step 法 IMRT にて治療を行っている。当院では 2013 年 4 月より下咽頭扁平上皮癌の根治照射に強度変調放射線治療（IMRT）を導入した。IMRT の方法としては JCOG1015 に従い two step 法で治療を行い正常組織の線量規制もそれに習う形とした。今回は線量規制の達成度、耳下腺線量及び急性期有害事象に関して検討を行い下咽頭癌に対する two step 法 IMRT の初期結果に関し検討を行った。

B. 研究方法

2013 年 4 月から 2014 年 8 月の期間中、当院で two step 法 IMRT にて根治的治療を施行し下咽頭癌患者に関し線量規制の達成度、耳下腺線量、急性期有害事象を調べ後ろ向きに検討を行った。IMRT の方法、線量指示等は JCOG1015 試験に準じて行った。

（倫理面への配慮）

国の倫理指針および当院自主臨床研究事務局によって承認された内容を遵守し研究を行った。患者のプライバシーの保護に十分配慮し、個人情報が出ないように細心の注意を払った。

C. 研究結果

この期間に 20 例の患者が IMRT にて治療されていた。内訳は stage が 2 例、stage が 18 例であった。全例放射線治療は完遂できており、平均照射日数は 51 日（中央値 51 日、範囲 49-56 日）であった。20 例中 10 例に TPF を中心とした導入化学療法が施行されており 18 例が weekly CDDP 併用、2 例が Cetuximab 併用で治療されていた。

PTV、OAR の線量規制は全ての症例で満たされていた。耳下腺線量に関しては線量低減側の平均線量が 20.2Gy（16.9-26.5）で 1 例（26.5Gy）を除き 26Gy 未満を達成できており線量低減は比較的良好であった。急性期有害事象は Grade 3 の皮膚炎が 2 例、粘膜炎が 4 例に認められた。Grade 4 の有害事象は認めなかった。

D. 考察

耳下腺線量が上咽頭癌に比べ更に低減できていると思われるがこれは原発の部位、転移リンパ節が上咽頭癌に比べ耳下腺よりも足側にある事が多いため boost である 2nd plan で照射範囲から外れ線量を低減できるためと思われる。この点において照射終了まで常に低線量が照射される SIB 法に

比しメリットが高いと考えられる。

E. 結論

下咽頭癌に対する IMRT において JCOG1015 で用いた two step 法は応用可能であり耳下腺線量低減も良好と思われた。また急性期有害事象も許容範囲内と思われた。治療成績、照射後の口腔内乾燥に関しては今後の経過観察、検討が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表なし
2. 学会発表

・土屋和彦、安田耕一、鬼丸力也、白土博樹、本間明宏、福田諭、清水康、秋田弘俊：当院における下咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の初期経験、第 38 回日本頭頸部癌学会、東京、2014.6.12-13

・土屋和彦、安田耕一、原田八重、鬼丸力也、白土博樹：当院における下咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の初期経験、第 131 回日本医学放射線学会北日本地方会、仙台、2014.10.24-25

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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：JCOG1008 臨床試験での IMRT 実施
分担研究者 清田 尚臣（神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科、助教）

研究要旨

JCOG 頭頸部がんグループにおける JCOG1008 術後照射試験で実臨床に即し強度変調放射線治療（IMRT）の治療が適切な施設ではこれに移行するためワーキンググループを設置し、支援体制を整備、プロトコル改訂を行い、IMRT での試験への参加可能にした。

A. 研究目的

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療（IMRT）の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。JCOG1008 臨床試験での IMRT 実施への取り組みの中で、本治療法の普及と標準化に与する臨床研究を行う。

B. 研究方法

JCOG1008 試験は以下の経過で実施されている。

2012 年 10 月：国立がん研究センター倫理審査委員会承認

2012 年 10 月：登録開始

2014 年 3 月：参加 18 施設すべてから登録あり。このため、京都大学医学部、埼玉県立がんセンターを追加。

2014 年 6 月：さらに、東京大学医学部、岩手医科大学を追加し 22 施設となる。

2014 年 7 月：参加 22 施設における IMRT 実

施状況と術後照射における IMRT の標準化を目指して IMRT 対応プロトコル（ver.1.2）作成

2015 年 2 月：Phase II 部分（66 例）終了。規定の完遂割合を満たしており、引き続き Phase III 部分へ移行し現在に至る。

(2) 倫理面への配慮

JCOG1008 試験プロトコルに記載されているように倫理面への配慮を行いつつ臨床試験を進めている。以下に抜粋して記載する。

13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会誌）1）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）2）に従って本試験を実施する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書（付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、詳しく説明する。

13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOGは、個人情報およ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、「JCOG 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。詳細については、JCOG ホームページ (<http://www.JCOG.jp/>) 参照。

C. 研究結果

JCOG1008 試験は、「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する3-Weekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法とWeekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第Ⅰ相試験」であり、2012年10月

より登録開始している。現在も登録中の試験であり、研究結果の発表・報告は現時点では行うことはできない。しかし、実施経過にも記載したような進捗改善策（参加施設追加、IMRT対応プロトコル作成）を講じると共に、Phase II部分が終了した。

・参加施設追加：本試験参加18施設すべての登録があり、京都大学医学部、埼玉県立がんセンター、東京大学医学部、岩手医科大学を追加し22施設に試験実施体制を拡大

・参加22施設におけるIMRT実施状況と術後照射におけるIMRTの標準化を目指してIMRT対応プロトコル（ver.1.2）作成

・2015年2月にPhase II部分（66例）終了。3-Weekly CDDP+RT及びWeekly CDDP+RTの各治療群において、規定の治療完遂割合を満たしており、引き続きPhase III部分へ移行することが決定した。

D. 考察

Phase II部分は各治療群のfeasibility及び安全性を確認するために設定した。3-Weekly CDDP+RT群の治療完遂の定義は、「総線量66Gy/33Frの放射線治療が66日以内に終了し、かつ、放射線治療中もしくは放射線治療終了日から14日以内にCDDPを3コース中2コース投与できた場合」であり、Weekly CDDP+RT群の治療完遂の定義は、「総線量66Gy/33Frの放射線治療が66日以内に終了し、かつ、放射線治療期間中にCDDPを7コース中5コース投与できた場合」と定義されている。

各治療群の閾値治療完遂割合を50%、期待治療完遂割合を80%、 $\alpha=2.5\%$ （片側）検出力90%とすると、二項分布に基づく正

確な方法による必要適格例数は 30 例となるため、若干の不適格例を見込んで予定登録数を各群 33 例、両群合計 66 例と本試験では設定している。現在、詳細な有害事象の状況などは解析中であるが、規定の閾値完遂割合 50%を棄却できることが確認されたため、本試験は Phase III 部分に移行した。

また、現在入手できている定期モニタリングレポートにおいて、両群において治療関連死亡など本試験の継続に影響を与える重篤な有害事象は報告されていない。

IMRT 対応プロトコールが作成され、2014 年 7 月より実施されている。この実施状況の詳細に関しては本業務項目のもう一人の担当である愛知県がんセンター中央病院部長 古平毅医師より報告される。

E. 結論

JCOG1008 試験は、2016 年 2 月に Phase II 部分を終了し規定の統計学的設定を満たした。また、本試験を IMRT 対応のプロトコールに改訂することで、本邦における術後照射の IMRT 標準化に向けて大きく前進したと考えられる。

F. 研究発表

1 .論文発表 (研究課題に関係するもの)

Kiyota N, Tahara M, Fujii M.

Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2015 Jan;45(1):2-6.

Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, Kodaira T, Hayashi R, Ishikura S, Mizusawa J, Nakamura K, Fukuda H, Fujii M; Head and

Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase II/III trial of post-operative 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 Aug;44(8):770-4.

Singer S, Araújo C, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Brokstad Herlofson B, Castro Silva J, Chie WC, Fisher S, Guntinas-Lichius O, Hammerlid E, Elisa Irarrázaval M, Jensen Hjermstad M, Jensen K, Kiyota N, Licitra L, Nicolatou-Galitis O, Pinto M, Santos M, Schmalz C, Sherman AC, Tomaszewska IM, Verdonck de Leeuw I, Yarom N, Zotti P, Hofmeister D; on behalf of the EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III. Head Neck. 2014 May 15. doi: 10.1002/hed.23762. [Epub ahead of print]

2 .学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし