

201438140A(1/2)

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

進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した  
放射線治療による新規治療法開発に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 本間 明宏

平成 27 (2015) 年 3 月

別紙 1

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

進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による  
新規治療法開発に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 本間 明宏

平成27（2015）年 3月

様式第18

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人北海道大学が実施した平成26年度「進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による新規治療法開発に関する研究（契約書第1条で定めた委託業務題目）」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による 新規治療法開発に関する研究	1
本間 明宏 （資料）JCOG1212 局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対するCDDPの超選択的 動注と放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験実施計画書	

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. プロジェクトの総合推進及び統括・調整、多施設共同臨床試験	95
藤井 正人	
2. プロジェクトの総合推進及び統括・調整、RADPLATの手技の均てん化	98
林 隆一	
3. RADPLATの手技の均てん化	100
田原 信	
4. RADPLATの手技の均てん化	104
清田 尚臣	
5. 多施設共同臨床試験	109
松浦 一登	
6. 多施設共同臨床試験	110
鬼丸 力也	

III. 学会等発表実績

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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）

進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による新規治療法開発  
に関する研究

業務主任者 本間 明宏 北海道大学大学院医学研究科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野 准教授

#### 研究要旨

上顎洞癌は進行がんで診断される場合が多く、手術可能でも顔面形態や視力に重大な障害がおよび患者の QOL は著しく低下する。加えて、手術不能の場合、予後不良である。また、上顎洞癌は腫瘍の栄養血管の特徴から動注化学療法の良い適応であるが、各施設で多様な方法が取られている。国内年間発症数が約 400 例と希少がんのため治療開発は困難で、過去に動注化学療法の厳密な評価はされていない。

このような背景のもと、新たな標準治療の開発を目指し、局所進行上顎洞原発扁平上皮癌（T4aN0M0、T4bN0M0）を対象にシスプラチン（CDDP）の超選択的動注と放射線同時併用療法（RADPLAT）の用量探索および有効性検証試験（JCOG1212）が開始された。非ランダム化試験であるが、検証的な臨床試験によって、T4aN0M0、T4bN0M0 のいずれについても標準治療を確立できることが期待される。

本研究の JCOG1212 試験では、用量探索相においては、RADPLAT の投与制限毒性発生割合を推定し、CDDP の推奨投与回数を決定する。有効性検証相では、有効性と安全性を評価する。用量探索相においては 18 名を登録し、RADPLAT の投与制限毒性発生割合を推定し、CDDP の推奨投与回数を決定する。有効性検証相では、RADPLAT の有効性と安全性を評価する。Primary endpoint は 3 年生存割合で、登録期間 5 年、追跡期間 5 年（主たる解析は登録終了後 3 年時点で実施）の予定である。予定登録患者数は T4aN0M0 65 人、T4bN0M0 62 人、計 127 名である。

平成 26 年度内に用量探索相を終了する予定であったが、平成 27 年 3 月時点で 10 例の登録で、参加施設の治験審査委員会の承認が遅れ開始できなかった施設が多くあり、そのために用量探索相を 26 年度内に終了できなかった。現在、15 施設で開始できる体制が整ったため、27 年度には用量探索相を終了し、有効性検証相に移行する。

Dose limiting toxicity( DLT)発現状況については、現在までの DLT の患者における有害事象の内訳は、①G3 の肝障害、②G4 の血小板減少、③腎機能障害（CCr 38 ml/min）があったが、①肝障害は一過性で回復しており、用量探索相の目的である CDDP 動注回数は 6/7 回を達成していた。②血小板減少は G4 であるが、詳細に検討したところ偽性血小板減

少症であり、CDDP 動注回数も 7/7 回達成していた。③腎機能障害は一過性であり、快復後は順調に経過し CDDP 動注回数も 7/7 回達成していた。以上より、試験は登録を継続している。

26 年 12 月 18 日には第 1 回動注の手技を評価する中央判定を行った。IVR 医を中心に 30 名が参加し、動注の手技について詳細な部分にまで踏み込んだ議論が行われた。研究責任医師の本間は、26 年度に 10 施設を訪問し、試験の概要を説明し施設の医師と話し合い本治療の理解を深めるよう努めた。また、施設の現状を把握するのに非常に有益であった。

また、本間および IVR 医が 3 施設を複数回訪問し、動注化学療法に立ち会い、直接、施設の医師を指導した。講習会・説明会の理解を深めるのに非常に有益であった。参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けている。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し、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の各種委員会により第三者的監視を受ける。

担当責任者

藤井 正人

国立病院機構東京医療センター  
臨床研究センター 聴覚平衡覚研究部部长

林 隆一

国立がん研究センター東病院 頭頸部外科  
科長

田原 信

国立がん研究センター東病院 頭頸部内科  
科長

清田 尚臣

神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科  
助教

松浦 一登

宮城県立病院機構 宮城県立がんセンター  
頭頸部外科 医療部長

鬼丸 力也

北海道大学大学院医学研究科  
放射線医学分野 准教授

#### A. 研究目的

上顎洞癌は、発生頻度は低いが進行がんで診断される場合が多く、腫瘍は周囲の眼窩や頭蓋底へも浸潤し治療は困難を極める。根治的手術が不可能な場合も多いが、手術可能な場合でも顔面形態や視力に重大な障害がおよび、患者の QOL は著しく低下する。手術可能な T4aN0M0 では、標準治療の手術に有効性が劣らずかつ QOL の高い治療法が、手術不能の T4bN0M0 では、標準治療の静注化学放射線治療より有効性が高い治療が求められている。

上顎洞癌は腫瘍の栄養血管の特徴から動注化学療法の良い適応であるため、わが国では以前から動注療法によって拡大手術を回避して機能と形態を温存する治療が行わ

れてきたが、均てん化はされておらず、実際には各施設で様々な方法が行われている。上顎洞がんのような希少がんを対象に少数施設での新治療の評価は困難であり、多施設共同臨床試験を行う必要がある。

本研究では、上顎洞癌に対して中和剤のチオ硫酸ナトリウムを併用する大量シスプラチン (CDDP) の超選択的動注と放射線治療併用に関する世界初の前向き介入研究を行う。目的は、局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0、T4bN0M0) を対象に、CDDP の超選択的動注と放射線同時併用療法 (RADPLAT) の有効性と安全性を評価し、新たな標準治療の確立を目指す。同時に多施設共同臨床試験を行うことにより、動注化学療法の均てん化と普及も目指す。

## B. 研究方法

### 【研究全体の計画と年次計画】

本試験治療は、CDDP の超選択的動注と放射線治療を同時併用する集学的治療である。

#### 全体計画：

Japan Clinical Oncology Group (JCOG) において、局所進行上顎洞癌に対し RADPLAT の用量探索および有効性検証試験 (JCOG1212) を行う。用量探索相においては 18 名を登録し、RADPLAT の投与制限毒性発生割合を推定し、CDDP の推奨投与回数を決定する。有効性検証相では、RADPLAT の有効性と安全性を評価する。Primary endpoint は 3 年生存割合で、登録期間 5 年、追跡期間 5 年 (主たる解析は登録終了後 3 年時点で実施) の予定である。予定登録患者数は T4aN0M0 65 人、T4bN0M0 62 人、計 127 名である。  
年次計画：平成 26 年度早期に患者登録を開

始し、同年度内には用量探索相を終了し、有効性検証相を開始する。

#### 治療：

放射線治療：1 回 2 Gy、1 日 1 回、週 5 回、計 35 回、総線量 70 Gy。

動注化学療法：放射線と同時併用にて CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>/日を計 7 回行う。なお、CDDP の投与と同時にチオ硫酸ナトリウムを経静脈的に投与し CDDP を中和する。

#### エンドポイント：

用量探索相の Primary endpoint は制限毒性発生割合。Secondary endpoint は有害事象発生割合である。

有効性検証相の Primary endpoint は 3 年生存割合。Secondary endpoints は全生存期間、無イベント生存期間、局所無イベント生存期間、腫瘍消失割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。

#### 登録数設定根拠および予定登録数：

T4aN0M0 については、JCOG 頭頸部がんグループの観察研究による手術群の 3 年生存割合 81.9% を基に期待 3 年全生存割合を 80% と仮定し、閾値 3 年全生存割合を 65%、 $\alpha=0.05$  (片側)、検出力 80% とすると必要解析対象数は 62 人となった。T4bN0M0 については、観察研究の静注化学放射線療法を受けた群の 3 年生存割合 14.3% を基に閾値 3 年生存割合を 20% とし、RADPLAT が 15% 上回っていることを期待して期待 3 年全生存割合を 35%、 $\alpha=0.05$  (片側)、検出力 80% とすると必要解析対象数は 59 人となった。予定登録数は、若干の不適合例や追跡不能例を見込んで、



T4aN0M0 患者 65 人、T4bN0M0 患者 62 人とした。

用量探索相の予定登録数は T4aN0M0、T4bN0M0 の計 18 人とし、CDDP の実投与回数が推奨投与回数以下であった患者を有効性検証相の解析対象に含めて有効性と安全性を解析する。

#### 【研究体制】

JCOG 頭頸部がんグループの 14 施設による多施設共同試験として実施する。研究代表者は、本研究が円滑に遂行できるように統括し、研究分担者および研究協力者は、患者登録を行い、Case Report Form にてデータを提出する。試験の問題点を研究代表者ともに解決し、本研究が円滑に遂行できるよう努める。

本試験では、RADPLAT の有効性と患者の安全性を確保するため、CDDP 動注を行う IVR 担当医を認定制とし、十分な技術と経験を有する IVR 専門医のみが RADPLAT を行う。また、RADPLAT 実施時の血管造影画像と IVR-CT 画像を収集して中央判定を行い、治療手技の妥当性の向上と施設間のバラツキの最小化を図る。放射線治療に関しても JCOG 標準の品質管理を行う。

また、JCOG では登録中/追跡中のすべての試験に対して JCOG データセンターによる年 2 回の中央モニタリングが行われており、本試験も同様である。モニタリングレポートには、登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等がモニタリングされ、問題点が参加施設にフィードバックされる。重篤な有害事象および予期されない有害事象は JCOG 効果・安全性評価委員会に報告され審査を受け、グループ班会議での対策の議論と参加施設への

周知により登録患者のリスクの最小化が図られる。

なお、JCOG では JCOG 監査委員会による施設訪問監査が年間 10～15 医療機関に対して順次行われており、本試験の参加施設も平成 26 年度以降、順次監査の対象となる。

#### 【JCOG バイオバンク】

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加し、バンキングへの同意が得られた患者の全血と日常診療における保存病理組織を収集し、将来の試料解析研究に備える。

#### （倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、半年に一度の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに臨床試験に参加する各医療機関への問題点のフィードバックを行っていることから、試験参加による不利益は最小化される。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し、JCOG の各種委員会により第三者的監視を受ける。

### C. 研究結果

#### 【現在までの研究】

RADPLAT は、上顎洞癌原発巣の栄養血管に IVR 技術を用いて超選択的に CDDP を動注すると共に中和剤のチオ硫酸ナトリウムの経静脈的投与で CDDP の毒性軽減を図り、1 回投与量 100mg/m<sup>2</sup> の高用量の毎週投与を可能としたユニークな集学的治療



である。JCOG 頭頸部がんグループの観察研究では、RADPLAT が有望であるとの結果が得られた。

研究代表者の本間は本試験治療の経験が豊富で、本試験治療の結果を報告している (Br J Cancer 2013)。研究分担者の松浦が所属する施設は日本で初めて本治療を行った施設で、日本有数の治療経験を有している。

本試験は JCOG1212 として JCOG 内で 26 年 2 月に研究実施計画書 (添付資料) が承認され、4 月から患者登録が開始している (UMIN-CTR: UMIN000013706)。27 年 3 月時点で 15 施設で登録可能であり、10 名の患者が登録されている。予定よりも登録患者が少ないが、施設の治験審査委員会での承認に時間を要した施設が多数あったためと思われる。

Dose limiting toxicity(DLT)発現状況は、現在までの DLT の患者における有害事象の内訳は、①G3 の肝障害、②G4 の血小板減少、③腎機能障害 (CCr 38 ml/min) があったが、①肝障害は一過性で回復しており、用量探索相の目的である、CDDP 動注回数は 6/7 回を達成していた。②血小板減少は G4 であるが、詳細に検討したところ偽性血小板減少症であり、CDDP 動注回数も 7/7 回達成していた。③腎機能障害は一過性であり、快復後は順調に経過し CDDP 動注回数も 7/7 回達成していた。以上より、試験は登録を継続している。

26 年 12 月 18 日には第 1 回動注の手技を評価する中央判定を行った。IVR 医を中心に 30 名が参加し、動注の手技について詳細な部分にまで踏み込んだ議論が行われ、動注の手技の評価、およびその標準化に役立

った。

研究責任医師の本間は、26 年度に 10 施設を訪問し、試験の概要を説明し施設の医師と話し合い本治療の理解を深めるよう努めた。また、施設の現状を把握するのに非常に有益であった。また、本間および IVR 医が 3 施設を複数回訪問し、動注化学療法に立ち会い、直接、施設の医師を指導した。講習会・説明会の理解を深めるのに非常に有益であった。27 年 5 月 16 日には、第 2 回中央判定、および講習会を開催する予定である。

#### D. 考察

##### 【本研究の特色・独創的な点】

動注化学療法は頭頸部がんにおいて有効性を示したエビデンスがないが、上顎洞癌は支配血管が明瞭であるため解剖学的に動注化学療法に適している。本研究では集学的な体制の下、動注手技等の均てん化および品質管理を徹底することで多施設共同試験実施上の困難を最小化する計画を立案し、上顎洞癌への動注化学療法の臨床的有用性を検証する世界初の臨床試験である。

わが国では、頭頸部がん治療に対する適切な多施設共同臨床試験が行われてこなかったことから、施設ごとに治療法が異なり、エビデンスの乏しい治療が行われてきた。その中でも特に上顎洞癌は施設ごとの治療法の違いが非常に大きい。また、世界的にも上顎洞癌の治療は新たな治療開発の動きがないため、本試験により、わが国から世界的な標準治療のエビデンスを発信することが期待できる。

本試験は、非ランダム化試験であるが検証的な試験として実施し、本試験の結果を

もって T4aN0M0、T4bN0M0 のいずれについても標準治療を確立することを意図している。本試験により、T4aN0M0 の患者を対象に、RADPLAT が手術に対して 3 年生存割合で劣らないことが検証されれば、整容性や機能性に優れた RADPLAT が新たな標準治療として確立される。また、手術不能の T4bN0M0 を対象に、RADPLAT が静注化学放射線療法に対して 3 年生存割合で上回ることが検証されれば、有効性の高い RADPLAT が新たな標準治療として確立され、いずれの場合も社会に大きく貢献できる。もし、仮説が検証されなかったとしても、日常診療として既にいくつかの施設で行われている RADPLAT が有用でないというエビデンスを確立することができ、今までエビデンスがないまま、日本で広く行われている本治療に警鐘を鳴らす意義があり、いずれの結果においても本試験において RADPLAT の臨床的な有用性を明らかにすることができる。

また、RADPLAT は IVR 技術を用いた超選択的動注と放射線治療を併用する集学的治療であり、その適切な実施と患者の安全性確保には、IVR 専門医、放射線治療医、頭頸部外科医（耳鼻咽喉科医）の 3 領域の専門医の緊密な連携と情報共有が不可欠である。本試験では、IVR 手技と放射線治療に関する品質管理を全登録例に対して実施するとともに、JCOG の標準的な年 2 回の中央モニタリングとグループ班会議での議論を通じて、診断から治療方針の決定、有害事象に応じた適切な治療変更（減量、休止、延期）、適切な効果判定と治療継続の是非の決定など、一連の診療プロセスを多施設で情報共有することにより日常診療とし

ての上顎洞癌治療の最適化にも繋がること期待される。

こうした多施設共同試験における作業そのものが、希少がんである上顎洞癌の診療の質の向上と均てん化に繋がることが期待され、「がん対策推進基本計画」における「希少がん」に関する「取り組むべき施策」のひとつである「患者が安心して適切な医療を受けられるよう、専門家による集学的医療の提供などによる適切な標準的治療の提供体制、情報の集約・発信、相談支援、研究開発等のあり方について検討する」に直結する。

#### E. 結論

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する CDDP の超選択的動注と放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験（JCOG1212）も平成 26 年度に開始し、各施設の治験審査委員会の承認も得られ、登録も進んできており、軌道に乗りつつある。今後、さらに登録を進めていき、試験治療の安全性・有効性を評価する。また、他施設共同で行うこと、動注の手技の中央判定、研究代表者が各施設を訪問したことにより、治療の均てん化も同時に進んでいる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. **Homma A**, Hatakeyama H, MD, Mizumachi T, Furusawa J, Kano S, Sakashita S, Fukuda S  
Lymph node metastasis in the suprasternal space from thyroid papillary cancer.

- Int Canc Conf J.* 4(1):57-60.2015
2. **Homma A**, Nakamura K, Matsuura K, Mizusawa J, Onimaru R, Fukuda H, Fujii M. Dose-finding and efficacy confirmation trial of superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for patients with locally advanced maxillary sinus cancer (JCOG1212, RADPLAT-MS). *Jpn J Clin Oncol.* 45(1):119-22. 2015
  3. Sakashita T, Hayashi R, **Homma A**, Matsuura K, Kato K, Kawabata K, Monden N, Hasegawa Y, Onitsuka T, Fujimoto Y, Iwae S, Okami K, Matsuzuka T, Yoshino K, Fujii M. Multi-institutional retrospective study for the evaluation of ocular function-preservation rates in maxillary sinus squamous cell carcinomas with orbital invasion. *Head Neck.* (Epub ahead of print)
  4. **Homma A**, Nakamaru Y, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Sakashita T, Shichinohe T, Ebihara Y, Hirano S, Furukawa H, Hayashi T, Yamamoto Y, Fukuda S. Early and long-term morbidity after minimally invasivetotal laryngo-pharyngo-esophagec tomy with gastric pull-up reconstruction via thoracoscopy, laparoscopy and cervical incision. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* (Epub ahead of print)
  5. Morita S, Nakamaru Y, **Homma A**, Sakashita T, Masuya M, Fukuda S. Hearing Preservation after Lateral Temporal Bone Resection for Early-Stage External Auditory Canal Carcinoma. *Audiol Neurotol.* 19(6):351-7. 2014
  6. Sakashita T, **Homma A**, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Iizuka S, Hoshino K, Hatanaka KC, Oba K, Fukuda S. The potential diagnostic role of the number of ultrasonographic characteristics for patients with thyroid nodules evaluated as bethesdaI-v. *Front Oncol.* 2014 Sep 23;4:261.doi:10.3389/fonc.2014.00261.eCollection 2014. PubMed PMID: 25295229; PubMed Central PMCID: PMC4172018.
  7. Sakashita T, **Homma A**, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Suzuki F, Fukuda S. Salvage operations for patients with persistent or recurrent cancer of the maxillary sinus after superselective intra-arterial infusion of cisplatin with concurrent radiotherapy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 52(4):323-328. 2014
  8. Sakashita T, **Homma A**, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. The incidence of late neck recurrence in

- N0 maxillary sinus squamous cell carcinomas after superselective intra-arterial chemoradiotherapy without prophylactic neck irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271(10):2767-2770 .2014
9. **Homma A**, Hayashi R, Matsuura K, Kato K, Kawabata K, Monden N, Hasegawa Y, Onitsuka T, Fujimoto Y, Iwae S, Okami K, Matsuzuka T, Yoshino K, Nibu K, Kato T, Nishino H, Asakage T, Ota I, Kitamura M, Kubota A, Ueda T, Ikebuchi K, Watanabe A, Fujii M. Lymph node metastasis in T4 maxillary sinus squamous cell carcinoma: Incidence and treatment outcome. *Ann Surg Oncol* .21(5):1706-1710. 2014
10. Kano S, Hayashi R, **Homma A**, Matsuura K, Kato K, Kawabata K, Monden N, Hasegawa Y, Onitsuka T, Fujimoto Y, Iwae S, Okami K, Matsuzuka T, Yoshino K, Fujii M. Effect of local extension sites on survival in locally advanced maxillary sinus cancer. *Head Neck*. 36(11):1567-1572.2014
2. 学会発表
1. 本間 明宏:進行頭頸部がんに対する治療戦略. 第3回北摂頭頸部がん治療研究会. 平成26年12月4日(木)大阪市
2. 本間明宏:超選択的動注化学療法の実際と今後の展望. 頭頸部がん化学療法症例検討会. 平成27年3月4日(水)前橋市
- 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

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-21  
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」班

# JCOG1212

## 局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する CDDP の超選択的動注と 放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験実施計画書 ver1.0

Dose finding and confirmatory trial of superselective intra-arterial infusion of cisplatin and  
concomitant radiotherapy for patients with locally advanced maxillary sinus cancer

略称: RADPLAT-MSC

グループ代表者: 藤井 正人

国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科

研究代表者: 藤井 正人

国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

TEL: 03-3411-0111

FAX: 03-3411-0185

E-mail: fujiimasato@kankakuki.go.jp

研究事務局: 本間 明宏

北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外  
科

〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

TEL: 011-706-5958

FAX: 011-717-7566

E-mail: ak-homma@med.hokudai.ac.jp

研究事務局: 松浦 一登

宮城県立病院機構宮城県立がんセンター 頭頸科

〒981-1293 宮城県名取市愛島塩手字野田山 47-1

TEL: 022-384-3151 (内)8866

FAX: 022-381-1174

E-mail: matsuura-ka447@miyagi-pho.jp

放射線治療研究事務局: 鬼丸 力也

北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野

〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

TEL: 011-706-5977

FAX: 011-706-7876

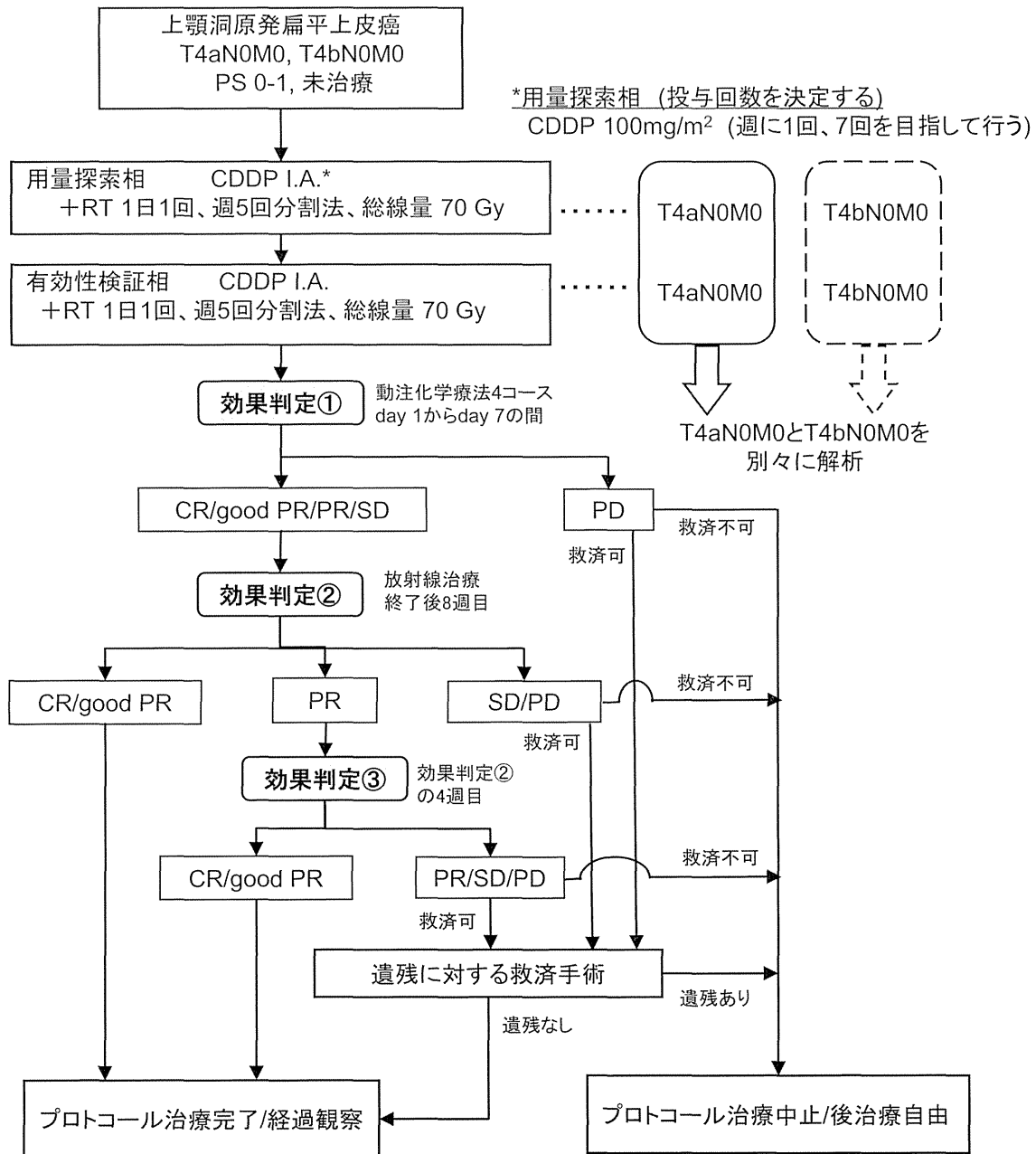
E-mail: ronimaru@pop.med.hokudai.ac.jp

2013 年 3 月 16 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1212)

2014 年 2 月 10 日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

用量探索相

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌(T4aN0M0、T4bN0M0)を対象に、シスプラチン(CDDP)の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の投与制限毒性(DLT)発生割合を推定し、推奨投与回数(Recommended Cycle:RC)を決定する。

Primary endpoint: DLT 発生割合

Secondary endpoint: 有害事象発生割合

有効性検証相

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌(T4aN0M0、T4bN0M0)を対象に、用量探索相にて RC 以下の回数が行われた患者は有効性検証相の解析に含め、CDDP の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の有効性(T4aN0M0 および T4bN0M0 に分けて)と安全性を評価する。

Primary endpoint: 3 年生存割合

Secondary endpoints: 全生存期間、無イベント生存期間、局所無イベント生存期間、腫瘍消失割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

### 0.3. 対象

- 1) 原発巣が上顎洞に存在する。
- 2) 原発巣からの生検で組織学的に扁平上皮癌と診断されている。
- 3) 登録前 28 日以内に行う頭頸部造影 CT、胸部・腹部・骨盤部造影 CT(全身 PET/CT を胸部・腹部・骨盤部造影 CT の代わりとしてもよい)、および頭頸部造影 MRI、脳 MRI にて以下のすべてを満たす上顎洞癌であると診断される。
  - ① T4a または T4b である。
  - ② 頸部リンパ節転移、および遠隔転移を認めない。
    - ※ CT および MRI は造影剤を使うことを原則とする。造影剤アレルギー、そのほか気管支喘息などで造影剤を使用できない場合は、単純可。
    - ※ 閉所恐怖症や体内金属等で MRI を施行できない場合は、CT のみも許容する。
- 4) 登録前 28 日以内の頸動脈超音波検査にて、以下のいずれにも該当しない。
  - ・ 内頸動脈の中等度以上(NASCET 法\*で 50%以上)の狭窄。
  - ・ 内頸動脈の軽度(NASCET 法で 30-49%)狭窄に不安定性プラークを合併。
  - ※ プラークの有無の判断は日本脳神経超音波学会の頸部血管超音波ガイドライン<sup>36</sup>に準じ、潰瘍形成、エコー輝度(低輝度の有無)、可動性などの評価に基づいて行う。
  - \* NASCET; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である(用量探索相)。  
登録日の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である(有効性検証相)。
- 6) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 7) 上顎洞癌に対する治療の既往がない。
- 8) 頭頸部および脳への放射線治療の既往がない。
- 9) 他のがん種に対する治療を含めて化学療法の既往がない(ホルモン療法の既往は許容する)。
- 10) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
  - ① 白血球数  $\geq 4,000/\text{mm}^3$  かつ  $\leq 12,000/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン  $\geq 9.5 \text{ g/dL}$  (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
  - ③ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ AST(GOT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑥ ALT(GPT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑦ 血清クレアチニン  $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
  - ⑧ クレアチニン・クリアランス(Ccr)  $\geq 60 \text{ mL/min}$ 
    - ※ Ccr は Cockcroft-Gault 式による推定値で 60 mL/min 以上であること。
    - 男性:  $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
    - 女性:  $\text{Ccr} = 0.85 \times \text{男性 Ccr}$
    - ※ 推定値で 60 mL/min 未満の場合、eGFR(mL/min)で 60 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。院内システムで eGFR が(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の単位で表示されている場合には、表示の値に[個人体表面積/1.73m<sup>2</sup>]をかけて体表面積あたりの eGFR(mL/min)を算出し、その値が 60 mL/min 以上であれば適格とする。
- 11) 登録前 28 日以内の安静時 12 誘導心電図で正常、または治療を必要とする異常が認められない(登録日の 4 週間前の同一曜日は許容する)。
- 12) カテーテルのアクセスが可能であると判断される。
- 13) 放射線治療医が以下の規定を遵守して放射線治療が可能と判断している(コンサルテーションの記録をカルテに記載すること)。
  - ① 健側の視力が確保できる(健側眼球、視神経の線量規制を守る)。
  - ② 脊髄、脳幹、視交叉の線量規制が守れる。



14) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

#### 0.4. 治療

##### 放射線治療

1回2 Gy、1日1回、週5回、計35回、総線量70 Gy。

##### 動注化学療法

放射線と同時併用にて CDDP100 mg/m<sup>2</sup>/day を計7回投与する。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:18人(用量探索相)

T4aN0M0:65人、T4bN0M0:62人(有効性検証相)。用量探索相の推奨投与回数以下の回数が行われた患者を含む。

予定登録期間:5年、追跡期間:登録終了後5年(主たる解析は登録終了後3年時点で実施する)、総研究期間:10年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.12.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)

## 目次

0. 概要	2
1. 目的	8
2. 背景と試験計画の根拠	9
2.1. 対象	9
2.2. 対象に対する標準治療	13
2.3. 治療計画設定の根拠	14
2.4. 試験デザイン	19
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	21
2.6. 本試験の意義	22
2.7. 附随研究	22
2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト	22
3. 本試験で用いる規準・定義	23
3.1. 解剖学的事項	23
3.2. 病期分類規準	24
3.3. 病理組織分類	25
3.4. 内頸動脈の狭窄度	25
4. 患者選択規準	26
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	26
4.2. 除外規準	27
5. 登録・割付	28
5.1. 登録の手順	28
6. 治療計画と治療変更規準	29
6.1. プロトコール治療	29
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	36
6.3. 治療変更規準	38
6.4. 併用療法・支持療法	39
6.5. 後治療	43
7. 予期される有害事象	45
7.1. 薬剤で予期される薬物有害反応	45
7.2. 予期される有害反応	45
7.3. 有害事象/有害反応の評価	46
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	48
8.1. 登録前評価項目	48
8.2. 治療期間中の検査と評価	48
8.3. 治療終了後の検査と評価項目	50
8.4. スタディカレンダー	52
9. データ収集	53
9.1. 記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	53
9.2. 放射線治療の品質管理・品質保証に関するもの	54
10. 有害事象の報告	56

10.1.	報告義務のある有害事象	56
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	57
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	57
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	58
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	58
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義</b>	<b>59</b>
11.1.	効果判定	59
11.2.	解析対象集団の定義	61
11.3.	エンドポイントの定義	61
<b>12.</b>	<b>統計的事項</b>	<b>65</b>
12.1.	主たる解析と判断規準	65
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	66
12.3.	中間解析と試験の早期中止	66
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	66
12.5.	最終解析	67
12.6.	探索的解析	67
<b>13.</b>	<b>倫理的事項</b>	<b>68</b>
13.1.	患者の保護	68
13.2.	インフォームドコンセント	68
13.3.	個人情報の保護と患者識別	69
13.4.	プロトコルの遵守	70
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	70
13.6.	プロトコルの内容変更について	70
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	72
13.8.	補償について	72
13.9.	知的財産について	72
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査</b>	<b>73</b>
14.1.	定期モニタリング	73
14.2.	施設訪問監査	75
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	75
<b>15.</b>	<b>特記事項</b>	<b>76</b>
15.1.	IVR 担当医	76
15.2.	動注療法の品質管理	76
15.3.	JCOG バイオバンクプロジェクト	77
<b>16.</b>	<b>研究組織</b>	<b>78</b>
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源)	78
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	78
16.3.	JCOG 代表者	79
16.4.	研究グループとグループ代表者	79
16.5.	研究代表者	79
16.6.	研究事務局	79
16.7.	放射線治療研究事務局	79
16.8.	参加施設	80
16.9.	JCOG プロトコル審査委員会	81
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会	82

---

16.11.	JCOG 監査委員会 .....	82
16.12.	データセンター/運営事務局.....	82
16.13.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織.....	83
16.14.	プロトコール作成.....	83
17.	研究結果の発表.....	84
18.	参考文献.....	85
19.	付表 APPENDIX.....	86

## 1. 目的

### 用量探索相

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌(T4aN0M0 および T4bN0M0)を対象に、シスプラチン(CDDP)の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の投与制限毒性(DLT)発生割合を推定し、推奨投与回数(Recommended Cycle:RC)を決定する。

Primary endpoint: DLT 発生割合

Secondary endpoint: 有害事象発現割合

### 有効性検証相

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌(T4aN0M0 および T4bN0M0)を対象に、用量探索相にて RC 以下の回数が行われた患者は有効性検証相の解析に含め、CDDP の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の有効性(T4aN0M0 および T4bN0M0 に分けて)と安全性を評価する。

Primary endpoint: 3 年生存割合

Secondary endpoints: 全生存期間、無イベント生存期間、局所無イベント生存期間、腫瘍消失割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合