

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

上顎洞は副鼻腔(上顎洞、篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞)の一つで最大の洞である(図 2.1.1.)。上顎洞がんの罹患率は、本邦では全がんの1%以下、全頭頸部がんの3.6%と報告され¹、米国でも全癌の1%以下、全頭頸部癌の約3%と報告されている²。

本邦の人口動態統計によると、1971年、1991年、2011年の上顎洞癌の死亡数(全新生物による死亡数に占める割合)は、1051人(0.82%)、643人(0.28%)、175人(0.05%)と減少している。上顎洞癌の罹患数の減少は、危険因子である副鼻腔炎の減少によると推測されている。現在の上顎洞癌の罹患数は、生存割合を約60%として算出すると年間約440人と推定される。

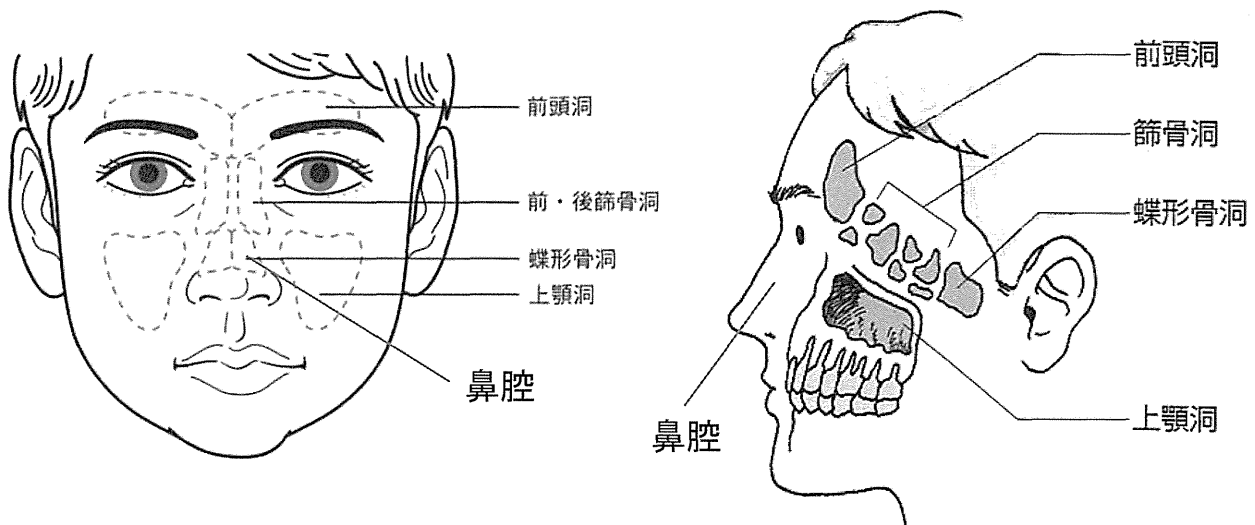


図 2.1.1. 鼻副鼻腔の解剖

2.1.2. 臨床病理

頭頸部悪性腫瘍全国登録(2003年度)¹では、上顎洞癌の組織型の内訳は、扁平上皮癌 77.1%、未分化癌 4.3%、腺様嚢胞癌 6.8%、腺癌 2.6%、粘表皮癌 1.7%、悪性黒色腫 1.7%であった。米国でも扁平上皮癌の占める割合は61.7%と報告されており³、扁平上皮癌が60%以上を占めている。

2.1.3. 病期分類

臨床進行期分類は国際的にUICC分類が用いられており、頭頸部癌取扱い規約もこれを採用しているため、本試験では「頭頸部癌取扱い規約第5版」⁴を用いる。

上顎洞癌は初期の段階では自覚症状がほとんどないため早期発見が難しく、発見時にはすでに局所進行癌(T3以上)であることが多いが、遠隔転移は比較的少ない。

頭頸部悪性腫瘍全国登録(2003年度)¹による上顎洞癌の病期別頻度は、I期:1.7%、II期:10.3%、III期:26.5%、IV期:61.5%である。さらに初診時に頸部リンパ節転移を有していた(III期またはIV期)のは24.7%、遠隔転移(M1)を有していた(IV期)のは4.3%であった。

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

上顎洞癌は、発生数が少ないため国内海外ともに大規模な臨床試験が行われておらず、明確なエビデンスが確立していないが、手術を主体とした治療が標準治療である。

T1、T2の早期であれば上顎部分切除術などが行われる。

T3上顎洞癌(上顎洞外への軽度浸潤あり)の標準治療はNCCN Guidelines Head and Neck Cancers Version 2, 2011(以下:NCCNガイドライン)によれば外科切除+術後補助放射線療法である⁵。一方、本邦では手術に加え、術前の動注化学療法+放射線治療、または術後の放射線治療が広く行われている。動注化学療法が頻用される理由として、上顎は主に顎動脈から栄養されており腫瘍に選択的に動注化学療法を行

しやすいことがある。1960年代から日本では上顎洞癌を中心に、浅側頭動脈から挿入したカテーテルよりフルオウラシル(5-FU)などを動注するとともに放射線治療を行い、その後に洞内の搔爬と上顎を温存する手術(部分切除)を行う集学的治療、いわゆる“三者併用療法”⁶が多くの施設で行われてきた。三者併用療法によりT3では5年生存割合が60-80%程度と良好な予後が報告されている^{7,8}。しかし、三者併用療法の具体的な方法は施設により異なり、治療後の予後も施設による差が大きい。

T4上顎洞癌(上顎洞外への高度浸潤あり)のうち、切除可能(≒T4a)であれば、上顎全摘術または上顎拡大全摘術(眼窩内容を合わせて摘出)が標準治療であるが、顔貌の変化、口蓋・眼窩内容摘出に伴う機能障害が大きい。NCCNガイドラインでは手術+術後放射線治療が推奨されている⁵が、日本ではT3と同様に術前に動注化学療法+放射線治療、または術後の放射線治療が頻用されている。しかし、T3とは異なり三者併用療法の5年生存割合は約40%と不良である^{7,8}。

T4bの切除不能例、T3もしくはT4aの手術拒否例では、海外では静注の化学療法と放射線治療の同時併用療法(IV-CRT: intravenous chemotherapy and radiotherapy)が一般に行われているが、予後は不良である。日本では、IV-CRTのほか、最近では大量シスプラチンの超選択的動注化学療法と放射線治療の同時併用療法(RADPLAT: 本治療を開発したRobbinsが名付けたものでradiotherapyとcisplatinを合わせた造語⁹)が行われることも多くなってきた。

日本の頭頸部癌診療ガイドライン¹⁰では、T4ではR0切除を目指した上顎全摘術あるいはそれ以上の拡大切除を主体とした治療が推奨されており、補助療法(放射線治療、化学療法)はすべてのステージで「±」として記載され、化学療法については、動注・静注が併記されている。このようにガイドライン上も標準治療が一定しない状況であり、JCOG頭頸部がんグループを中心として行われた2006~2007年の2年間のT4(T4a+T4b)上顎洞原発扁平上皮癌の観察研究(以下、JCOG観察研究)でも、遠隔転移のないT4a、T4bには、様々な治療が行われていた(表2.1.4.a)¹¹。

表 2.1.4.a JCOG 観察研究による遠隔転移のないT4a、T4b上顎洞癌の治療内容¹¹

治療内容	T4a	T4b	計
手術(+照射 and/or 化学療法)	32	7	39
部分切除(≒三者併用療法)	16	9	25
RADPLAT	9	13	22
IV-CRT	10	9	19
その他	6	7	13
計	73	45	118

遠隔転移を有する場合は、全身化学療法が行われるが、全身状態が悪い場合が多く、対症療法として放射線治療、緩和療法が行われることがある。

扁平上皮癌以外の組織型に対する治療としては、未分化癌は扁平上皮癌と同様の方針で行われることが多いが再発や転移が多く予後が悪いため、化学療法の強度を高める、より強力な集学的治療の必要性が指摘されている¹²。腺様嚢胞癌、腺癌、粘表皮癌、悪性黒色腫は照射の感受性が扁平上皮癌よりも劣るため、手術を主体とした治療法が選択される。

進行度別の予後については、上顎洞原発の扁平上皮癌に限定した報告は少ないが、上顎洞癌としてT3では5年生存割合は39.8-63.6%、T4では28.9-50%と報告されている(表2.1.4.b)。T4aとT4bを分けた報告はさらに少ないが、JCOG観察研究による遠隔転移のないT4上顎洞原発扁平上皮癌:118人の3年および5年生存割合は、それぞれ59.9%、49.8%(生存例の観察期間中央値は4年4か月)で、T4aおよびT4bにおける3年生存割合はそれぞれ70.9%、42.3%、同じく5年生存割合はそれぞれ65.4%、26.3%であった。また、Hoppeらによる鼻副鼻腔癌39人のT4b(15人(38%)が扁平上皮癌)のまとめによると¹³、5年局所無再発生存割合は21%、5年生存割合は15%と報告されている。北海道大学では本試験とほぼ同様のスケジュールにてRADPLATを上顎洞原発扁平上皮癌41人に行い、5年生存割合は全体で73.6%、サブグループ解析における5年生存割合はT3(n=11):63.6%、T4a(n=19):82%、T4b(n=11):54.6%であった(表2.1.4.b)。

表 2.1.4.b. 上顎洞癌の治療成績(5年生存割合) (SCC:扁平上皮癌、斜体下線は非SCCを含む)

報告者/施設 (対象年)	全体	SCC	T3	T4		備考
				T4a	T4b	
Bhattacharyya N (1988-98) ³	<u>35%</u> (n=650)	29.3% (n=401)	<u>39.8%</u> (n=169)	<u>28.9%</u> (n=335)		全米のデータベース SCC 401/650=62%
Bristol IJ (1969-2002) ¹⁴	<u>(n=146)</u>	49% (n=89)	<u>57%</u> (n=47)	<u>50%</u> (n=77)		主に手術→RT SCC 89/146=61%
Hoppe BS (1990-2006) ¹³					<u>15%</u> (n=39)	SCC 15/39=38% 上顎洞以外の鼻副鼻腔癌も含む
佐々木 (1980-2005) ¹⁵			62.2% (n=40)	59.3% (n=59)	33.3% (n=12)	RT→全摘
北海道大学 (1999-2009)		73.6% (n=41)	63.6% (n=11)	82.0% (n=19)	54.6% (n=11)	全例 RADPLAT
JCOG 観察研究 ¹¹ (2006-2007)				65.4% (n=73)	26.3% (n=45)	T4(T4a+b)全体の5年生存割合は49.8%

2.1.5. 腫瘍関連合併症

腫瘍の進展方向によって様々な症状が出現する(表 2.1.5)。前方、側方に進展すると顔面の腫脹が出現し、上方に進展すると眼球突出、複視、流涙などの眼の症状、内方に進展すると鼻出血、鼻閉などの鼻の症状、下方に進展すると歯肉の腫脹、痛みなどの口腔の症状、後方に進展すると開口障害、三叉神経痛などが出現する。特に、本試験の対象となる T4 患者では、初診時から既にこのような症状を有していることが多い。

表 2.1.5. 上顎洞癌の進展方向と症状

進展方向	症状
前方	頬部腫脹、頬部痛
側方	頬部腫脹
上方	眼球上転、眼球突出、複視、流涙
内方	鼻閉、鼻出血、血性鼻漏、流涙、嗅覚障害
下方	軟口蓋・歯肉腫脹、歯痛、口腔内出血
後方	開口障害、咀嚼困難、三叉神経痛

2.1.6. 再発/増悪形式

上顎洞癌は、頸部リンパ節転移の頻度が他の頭頸部癌(概ね 18~72%)に比べて少なく(約 25%)¹⁾、原発巣再発の頻度が高い。JCOG 観察研究(n=118)では、原発巣再発が 57 人(48.3%)と多く、頸部再発が 10 人(8.5%)、遠隔再発が 4 人(3.4%)に見られた¹¹⁾。

2.1.7. 予後因子/予測因子

全米の 1988 年から 1998 年のデータベースの解析³⁾では、上顎洞癌全体(n=650)の代表的な予後因子として、年齢、T ステージ、N ステージ、tumor grade(分化度)、放射線治療の有無が挙げられ(表 2.1.7.)、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺癌は予後が良い傾向にあると報告されている。

韓国の多施設による 65 人の III-IV 期の上顎洞癌(80%は扁平上皮癌)の観察研究¹⁶⁾によると、5 年生存割合は 64.8%と報告されており、多変量解析による有意な予後因子は、手術の有無(p=0.004、ハザード比(HR)=4.989, 95%CI: 1.646-15.118)のみであった。

表 2.1.7. 上顎洞癌の予後因子³⁾

	ハザード比	95%信頼区間	P 値
年齢	1.034	1.025-1.043	p<0.001
T ステージ(T1/T2/T3/T4)	1.424	1.266-1.602	p<0.001
N ステージ(N0/N1/N2/N3)	1.671	1.349-2.070	p<0.001
Tumor grade(Wel/Mod/Por/Undif)	1.260	1.067-1.489	p=0.006
放射線治療の有無(有 vs. 無)	0.575	0.448-0.736	p<0.001

2.1.8. 対象集団選択の根拠

1) 原発巣を上顎洞とした根拠

局所進行頭頸部癌の治療開発は、発症要因・予後の違いから鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、口腔、喉頭、下咽頭などの原発部位ごとに行われてきた。特に鼻副鼻腔癌は他の頭頸部癌と異なり、局所進行例でも頸部リンパ節転移、遠隔転移の頻度が少なく、局所の治療強度を高める治療の効果がもつとも期待できることから局所治療の開発が積極的に行われてきた対象である。一方、鼻副鼻腔以外の部位の頭頸部癌は頸部リンパ節転移や遠隔転移の制御を念頭に置いた、本試験とは異なる方向の治療開発が必要な対象であることから対象外とした。

鼻副鼻腔癌のうち、上顎洞は主に外頸動脈の枝である顎動脈から栄養されており本試験治療である動注化学療法を行いやすい部位である。一方、篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞が原発である腫瘍は、内頸動脈系から栄養されている場合が多いが、内頸動脈系にカテーテルを挿入し抗癌剤を動注することは失明、脳梗塞、脳壊死が出現するリスクが高くなる¹⁷ため、一般に動注化学療法の対象とはならないことから本試験でも対象外とした。鼻腔粘膜から発生する癌は、静注による化学療法の感受性が比較的良好であることが知られており静注化学療法と放射線治療との同時併用療法の対象となっていることから対象外とした。また、鼻腔を構成する鼻前庭に発生する癌は皮膚由来のことが多く、同じ組織型でも放射線や化学療法の反応が異なるため同じく対象外とした。

頭頸部悪性腫瘍全国登録¹によると、上顎洞癌は鼻副鼻腔癌の70.5%を占め最も頻度が高い。比較的稀な鼻副鼻腔癌の中でも上顎洞癌は、一定の患者数が存在するため臨床試験の対象となりうる。

以上より、上顎洞癌を対象とすることとした。

2) 組織型を扁平上皮癌とした根拠

上顎洞癌の組織型は多彩であるが、本邦では扁平上皮癌が上顎洞癌の77.1%を占め¹、上顎洞癌を含めて頭頸部癌は扁平上皮癌を対象とした治療開発が行われてきたこと、扁平上皮癌以外の組織型は放射線、抗癌剤の感受性が異なることから、扁平上皮癌のみを本試験の対象とした。

3) 頸部リンパ節転移のない(N0)患者を対象とする根拠

上顎洞癌患者のうち頸部リンパ節転移を有する場合(N+)は予後不良である。JCOG 観察研究でも N0(n=96)の5年生存割合53.6%に比べ、N+(n=22)の5年生存割合は29.6%と予後不良な傾向があった(p=0.11, log-rank test)¹¹。N+に対する治療は、JCOG 頭頸部がんグループ内でも治療方針が一定せず、頸部リンパ節転移を照射野に含めるか否か、動注化学療法を行うか否か、頸部郭清を行うか否かについて意見が分かれており、本試験のプロトコル治療と同一の治療の実施は困難と判断した。また、本試験は、動注化学療法と放射線治療の併用療法という原発巣に対する治療の有用性を評価することを目的としており、頸部リンパ節転移例では原発巣の制御の他に頸部リンパ節に対する治療が必要になることから、N+は除外することとした。

4) T4a および T4b を対象とした根拠

局所進行癌は T3 以上と定義されている。T3 については、手術を行っても顔貌の変化はさほど問題とはならず、三者併用療法でも良好な成績が報告されているため、動注の手技の煩雑さ、コストを考えると本試験のプロトコル治療である RADPLAT を行うメリットは少なく、本試験の対象外とした。

T4 は、T4a と T4b に分類され、UICC 分類第 6 版では T4a は切除可能、T4b は切除不能という概念のもとにステージ分類されていた。しかし、手術手技の進歩、施設・術者の技量により切除可能/不能の規準は異なるため、第 7 版では分類自体に変更はないものの T4b は"very advanced"と定義されることになった。しかし、一般的にはやはり T4b は完全切除が難しく、「手術不能か、手術可能かどうかの境界線にある予後不良と考えられるステージ」であることには変わりない⁵。

T4a は上顎全摘術または上顎拡大全摘術(眼窩内容を合わせて摘出)が標準治療である。JCOG 観察研究でも手術を主体として治療された T4aN0M0 患者 30 人の 3 年生存割合は 81.9%と、部分切除、IV-CRT による 3 年生存割合 57.1%、66.7%よりも良好であった¹¹。一方で、これらの手術では、顔貌の変化、口蓋・眼窩内容摘出に伴う機能障害が大きく、そのため、手術を拒否する患者も少なくない(図 2.1.8.a.b.)。そのため、整容性や機能を温存しつつ予後を改善する治療法の開発は患者にとってのベネフィットとなりうるため、T4a を本試験の対象とした。

また、T4b に対しては、一般的には手術の対象とならず、IV-CRT が一般的に行われているが予後は不良

であり¹⁴、JCOG 観察研究においても T4bN0M0(7例)患者の3年生存割合は14.3%であった。局所進行上顎洞癌の中でも特に予後不良であるT4bの予後改善が急務であり、T4bも本試験の対象とした。

以上より、本試験の対象を T4a+T4b とした。遠隔転移は、化学放射線療法の対象とはならないため、本試験の対象とはしない。すなわち、本試験の対象は、「T4a+T4b」かつ「頸部転移および遠隔転移を有しない」である。

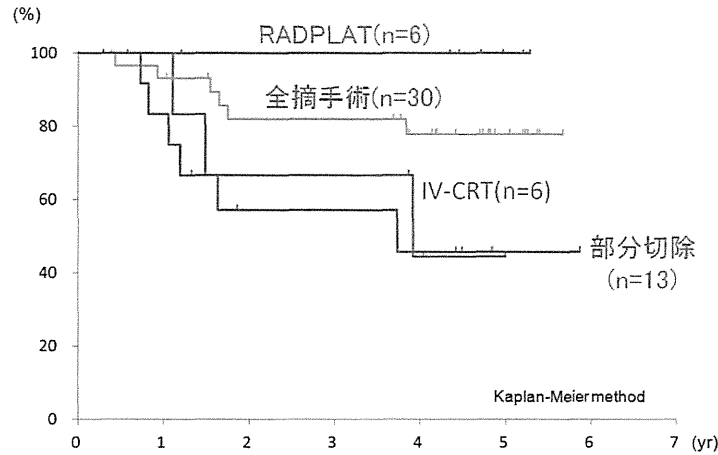


図2.1.8.a.治療法別のT4aN0M0の生存割合曲線(JCOG観察研究)¹¹

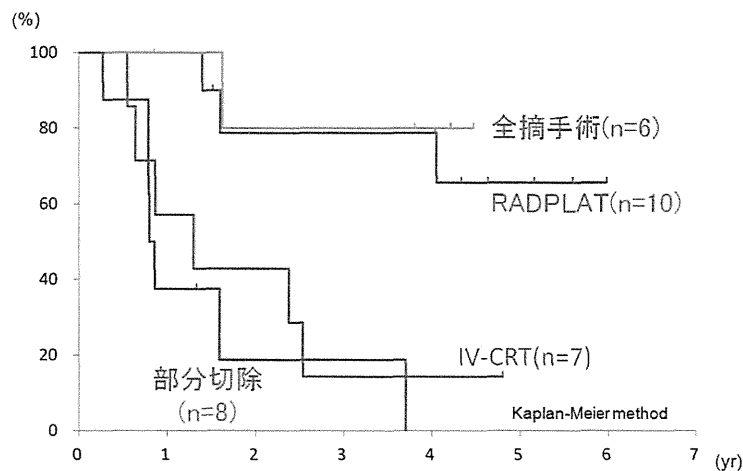


図2.1.8.b.治療法別のT4bN0M0の生存割合曲線(JCOG観察研究)¹¹

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 現在の標準治療に至る治療開発の経緯

表 2.1.4.b に示したように、これまで上顎洞癌に対して行われた前向き介入研究はなく、上顎洞癌に対する報告はすべて観察研究によるものである。日本の頭頸部癌診療ガイドライン¹⁰では、T4では上顎全摘術あるいはそれ以上の拡大切除を主体とした治療が推奨されているものの、補助療法(放射線療法、化学療法)はすべてのステージでオプションになっており、化学療法については、動注・静注が併記されている。結果として、施設毎に様々な治療法が行われているのが実態であり、実際に JCOG 頭頸部がんグループ参加施設で行われている治療の内訳は表 2.1.4.a に示したとおりである。

T4aN0M0 に対しては手術が標準治療である⁵。手術では口蓋の切除を含む上顎全摘術が行われているが、進展範囲によっては、頬部皮膚の切除、眼窩内容の摘出も含むことになる。そのため、手術を希望しない患者も少なくない。また、手術では解剖学的に十分な surgical margin を確保できないため、術前または術後に放射線療法(+化学療法)が行われる。また、施設によっては、動注化学療法と照射の併用療法を行った後に手術治療を行う場合もある。前述のように JCOG 観察研究における T4aN0M0 (n=30) の3年生存割合は81.9%と比較的良好であった。

T4bN0M0 に対しては、一般的には手術の適応とならず、IV-CRT が行われている¹⁴。IV-CRT は、このほか T4a の手術拒否例に対しても行われているが、ほかに良い治療がないために行われているのが実情である。

IV-CRT のレジメンも施設・症例によって異なり、観察研究のデータであるため比較は困難だが IV-CRT を行った際の予後は手術に比べ不良である¹⁴。JCOG 観察研究での T4bN0M0(7 人)の 3 年生存割合は 14.3%であった。また、静岡県立静岡がんセンターからの 2012 年の日本臨床腫瘍学会での上顎洞扁平上皮癌に対する IV-CRT の報告では、T4aN0M0(4 人)の 5 年生存割合は 25%であったと報告されている。

このように T4aN0M0 と T4bN0M0 では、標準治療、予後ともに異なるため、本試験では両者を別々の集団として扱い、T4aN0M0 では手術、T4bN0M0 では IV-CRT をそれぞれヒストリカルコントロールとして、試験治療である RADPLAT の有用性を検証することとする。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 動注化学療法について

局所進行上顎洞癌に対する手術は顔面の変形を伴い、社会生活を営む上での影響が大きい。そのため、臓器・機能温存を目的として、日本では 1960 年代から三者併用療法として動注化学療法+手術が広く行われてきた。頭頸部悪性腫瘍全国登録(2003 年度)¹によれば、登録された上顎洞癌患者の 44%に対して、何らかの動注化学療法が行われていた。しかし、従来の浅側頭動脈から逆行性にカテーテルを挿入し動注する方法は、栄養血管が複数存在する場合がある、栄養血管に正しくカテーテルが留置できない場合がある、といった理由により薬剤が期待通りに病巣に到達しない場合もあり、治療効果のばらつきが大きかった。そのため結果として T3 では 5 年生存割合が 60-80%程度と比較的良好な予後が報告されたものの、T4 では 5 年生存割合は 40%程度と十分な治療効果を示せていなかった^{7,8}。

その後、1990 年代の Robbins⁹ の報告以来、動注化学療法が、“超選択的動注療法”として再び注目されるようになった。その方法は、カテーテルを選択的に腫瘍の栄養血管に挿入し、そこから大量のシスプラチン(CDDP)(150 mg/m²)を動注し、その CDDP をチオ硫酸ナトリウム(sodium thiosulfate:STS)を静脈投与することで中和し副作用を軽減しつつ毎週動注を行うというものである。Robbins らは、動注に放射線治療を同時併用(RADPLAT)することにより口腔(6 人)、中咽頭(14 人)、喉頭(5 人)、下咽頭(2 人)、鼻腔(1 人)、外耳道(1 人)の進行例のうち評価可能であった 24 人中 23 人(96%)に CR が得られたと報告している。

日本でも横山¹⁸が 19 人の頭頸部進行扁平上皮癌(上顎洞 9 人、口腔 6 人、中咽頭 2 人、下咽頭 1 人、頸部 1 人)に CDDP 100 mg/m²を 2 週連続で動注し、その後に手術または動注と放射線治療の同時併用療法を行った結果を報告している。手術を行った 10 人全てで病理学的に腫瘍は消失し、動注と放射線治療の同時併用療法を行った 9 人中 6 人に CR、3 人に PR が得られ、Grade 3 以上の有害事象は認めなかったと報告している。横山らの行った治療レジメンは厳密には本試験のプロトコル治療とは異なるが、大量 CDDP の超選択的動注化学療法が日本人に対しても安全に行えたことから、それ以来、日本の多くの施設でも RADPLAT が行われるようになった。

その後、オランダで口腔、中・下咽頭、喉頭癌を対象として、放射線治療との併用療法として CDDP の動注と静注を比較する第 III 相試験が行われた¹⁹。Locoregional control、disease free survival、overall survival は両群に差がなく(表 2.3.1.a)、grade 2 以上の有害事象は、腎障害が動注群に少なく、神経障害が動注群に多いと報告された(表 2.3.1.b)。有効性のエンドポイントで差が出なかった原因は、もともと化学療法・照射の感受性が高い中咽頭が多く含まれる(63%)のために両者に効果の差が現れにくかったこと、両側から動注した例が 57%と半数以上あり、技術的な理由で外頸動脈本幹から動注した例も多かったことなど、対象の選択、動注血管の選択性の問題があるのではないかと考えられた²⁰。しかし、サブグループ解析によると、腫瘍体積が 30 cc 以上で、片側に限局した腫瘍では動注群の方が local control が有意に良好であった(HR: 0.14; 95% CI: 0.03-0.72)²¹。サブグループ解析であること、local control では遠隔転移や死亡などが打ち切りと扱われていることから、これらはあくまで探索的な結果であるが、T4 上顎洞癌は、腫瘍体積は 30 cc 以上あり、多くは片側に限局しており、RADPLAT のメリットを発揮できる部位であると期待される。

表 2.3.1.a. オランダの CDDP の動注と静注の第 III 相試験¹⁹(いずれも 3 年時点での生存割合)

	動注(n=118)	静注(n=118)
Local control (%)	76%	70%
Locoregional control (%)	63%	65%
Disease-free survival (%)	44%	47%
Disease-specific survival (%)	69%	71%
Distant metastasis-free survival (%)	66%	69%
Overall survival (%)	51%	47%

None of the differences are statistically significant.

表 2.3.1.b. オランダの第 III 相試験における Grade 2 以上の有害事象¹⁹

	動注(n=118)	静注(n=118)
腎障害	1%	9%
血液毒性	52%	42%
粘膜障害	50%	54%
聴覚障害(>5 dB)	53%	58%
心毒性/肺毒性	4%	8%
神経毒性	7%	1%

JCOG 観察研究¹¹では、T4aN0M0 の手術群(n=30)での 3 年生存割合は 81.9%で、RADPLAT 群(n=8)での 3 年生存割合は 100%(ただし担癌生存が 2 人あり)と、手術と RADPLAT は、患者数は少ないもののほぼ同等の生存割合が得られている。一般的には手術の対象とならない T4bN0M0 に対して RADPLAT が 10 人に行われ、3 年生存割合は 78.8%であり、IV-CRT(n=7)の 3 年生存割合 14.3%に比べて極めて良好な結果であった。観察研究の結果であるため、患者選択等にバイアスが入っている可能性はあるが、T4aN0M0、T4bN0M0 のいずれにおいても、RADPLAT は promising な結果が示されたと言える。

JCOG 観察研究でも IV-CRT や部分切除の予後は RADPLAT に比べて著しく不良であり、T4 上顎洞癌に対して RADPLAT は最も promising な治療法と考えられ、これを試験治療に設定した。

2.3.2. 薬剤

1) シスプラチン (CDDP)

CDDP は重金属プラチナの錯イオン体で、重金属アルキル化剤類似薬として分類されている。抗腫瘍効果は主に DNA 鎖の架橋反応による。さらに、放射線増感効果を有し頭頸部癌の key drug と認識されている。また、CDDP は STS を併用することにより中和され毒性が軽減されるため、CDDP の短時間での動注を毎週行うことが可能である²²。STS を併用することで高用量を原発巣に短期間に投与することができるという利点があるため、CDDP を本試験でも採用した。他にフルオロウラシル(5-FU)、ブレオマイシン(BLM)、ドセタキセル(DOC)などを動注する方法、または複数の薬剤を組みわせる方法もあるが、5-FU、BLM、DOC には STS のような中和剤はなく、動注した領域に CDDP よりも強い粘膜障害が出現する欠点があるため本試験では採用せず、CDDP 単独での動注化学療法を行う。

2) チオ硫酸ナトリウム(sodium thiosulfate(STS): デトキソール®)

チオ硫酸ナトリウム(STS: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)はヒ素、シアン化水素など種々の金属中毒の解毒剤として広く用いられている薬剤である。CDDP も重金属プラチナの化合物であり、STS により CDDP の毒性を軽減できることが 1980 年代から報告されている^{38,39}。機序は STS が血漿中で CDDP と反応し $\text{Pt}[(\text{S}_2\text{O}_3)_4]^{6-}$ を形成し、抗腫瘍活性および毒性を失うことによると考えられている²³。また、 $\text{Pt}[(\text{S}_2\text{O}_3)_4]^{6-}$ は水溶性のため腎から排泄されやすいこと、STS は腎で濃縮されることも CDDP による腎障害の予防に何らかの役割を果たしていると推測されている²⁴。STS で CDDP を中和することによりはじめて CDDP の短時間での動注を毎週行うことが可能であるため²²、STS を本試験で用いることは必須である。

2.3.3. 放射線治療

上顎洞癌を含む鼻副鼻腔癌に対する放射線治療の晩期障害として白内障、緑内障、放射線網膜症、角膜

炎、視神経障害、脳壊死、骨壊死などが起きうる。T4b のように切除不能である場合や、患者が手術を希望しない場合には、根治的な放射線治療を行うと、眼球や脳などのリスク臓器への高線量が避けられないことも多い。このような場合には、患側の晩期毒性としての視力障害が問題となる。しかし、手術を行えば眼窩内容摘出が必要であったり、顔貌の大きな変化が避けられない場合も多く、整容面での放射線治療のメリットを考えれば少なくとも患側の視力障害は許容されると考えられている。

1999～2010 年に北海道大学にて RADPLAT を行った上顎洞原発扁平上皮癌 T4aN0M0 および T4bN0M0 の計 30 人における晩期障害は以下のとおりである。照射方法は、2006 年 5 月までは 1 回線量 2.5 Gy、1 日 1 回、週に 4 回、計 65 Gy で行っていたが、それ以降は、1 回線量 2 Gy、1 日 1 回、週に 5 回、計 70 Gy の照射を行っている。3 人に上顎骨壊死(いずれも保存的治療にて軽快)、1 人に脳壊死が出現(症状なし)した。Grade 3-4 の患側の眼球/視覚障害は、2 年以上経過観察できた 25 人のうち 11 人に出現している。内訳は、手術を行うとした場合に眼窩内容摘出が必要と考えられた 18 人のうち 9 人(50%)、眼窩内容温存可能と考えられた 7 人のうち 2 人(28.6%、ただし 1 人は視力は温存されている)であった。健側の眼に障害が起きた患者はいなかった。

なお、海外では頸部リンパ節転移が存在しない場合であっても、頸部領域に予防的放射線治療を行っている施設があるが^{14,25} 本試験では行わない。T4aN0M0 60 人、T4bN0M0 35 人の計 95 人を対象とした JCOG 観察研究では、頸部の予防的放射線治療が行われた患者は存在しなかった。にもかかわらず、対象となった 95 人のうち、後に頸部リンパ節転移が出現したのは 6 人(6.3%)のみであり、そのうち 5 人は救済手術により R0 切除が可能であった。また、北海道大学で RADPLAT を行った上顎洞扁平上皮癌 T4aN0M0 および T4bN0M0 の計 30 人のうち、後に頸部リンパ節転移が出現したのは 3 人(10%)であり、1 人は遠隔転移を伴っていたため救済手術の機会がなかったが、残りの 2 人は救済手術により R0 切除がなされていた。以上より、上顎洞癌 N0 患者の後発頸部転移が出現する可能性は 10%以下であり、再発した場合も救済手術を実施できる割合が高い。予防的に頸部に放射線治療を行うことで治療中の粘膜炎、および治療後の口腔乾燥の重症化は必発であり、本試験では予防的に頸部に放射線治療は行わない。

また、最近強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy:IMRT)も普及してきている。現在までの報告では、上顎洞癌について、日本での主流である三次元原体照射(3DCRT)に比べて局所制御割合、生存割合の向上に寄与したとの報告はない^{26,27} 本邦では、普及し始めてはいるが IMRT を実施している施設はまだわずかであり本試験では通常の 3DCRT で行う。しかし、理論的に IMRT は 3DCRT に比べて線量分布が良好であり、リスク臓器への線量を下げることが期待されることから、今後 IMRT が普及し多くの施設で実施できる体制が整えば、導入を検討する。

2.3.4. 本試験の試験治療レジメン

1) CDDP の用量、用法

RADPLAT では、Seldinger 法にて腫瘍の栄養血管に選択的にカテーテルを挿入し、そこから CDDP を動注する。

① 本試験に先行する第 I、II 相試験

1990 年代に Robbins らは RADPLAT の第 I 相試験を行った²²。まず、4 週間毎に CDDP の 1 回投与量を 120、160、185、200 mg/m² と増量して計 4 回投与したところ、Grade 3/4 の有害事象は認められなかった(n=10)ため、続いて 1 回投与量を 200 mg/m² に固定して 2 週間毎に計 4 回投与したが、6 人中 1 人に Grade 3 の耳毒性が出現したのみであった。そこで次に、1 回投与量 200 mg/m² を 1 週間毎の計 4 回投与としたところ、17 人中 9 人に重篤な有害事象が出現し、4 人に Grade 4(3 人は悪心・嘔吐)の有害事象が出現した。6 人は治療を予定通り行えなかった。そこで、1 回投与量を 150 mg/m² に減らして 1 週間毎に計 4 回投与したところ、9 人全てで治療が完遂でき、Grade 3/4 の有害事象は認められなかった。

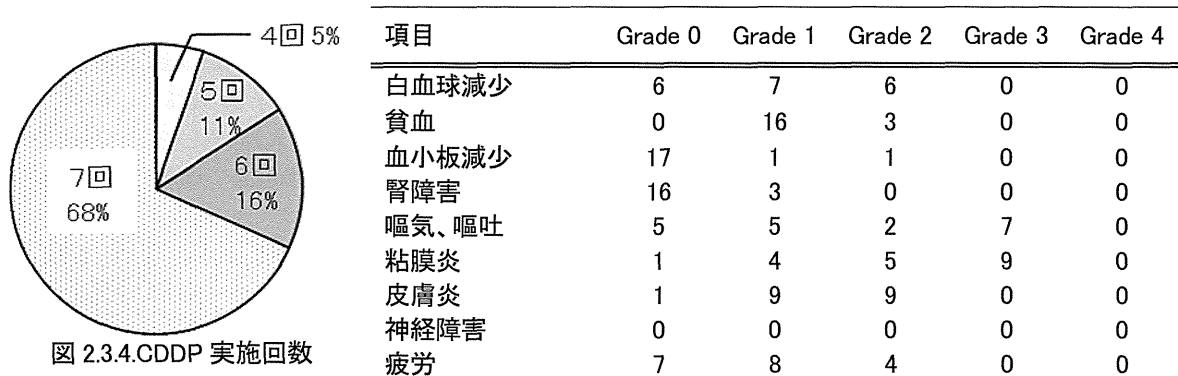
次いで、Robbins らは CDDP 150 mg/m² を 1 週間毎に計 4 回投与し、放射線治療 70 Gy(1 回 2 Gy、週 5 回、計 35 回)を同時併用する第 II 相試験を未治療の頭頸部癌ステージ IV(n= 29)を対象として行った⁹。カテーテルに起因すると考えられる中枢神経系の合併症が 2 人に出現したが、2 人とも回復した。Grade 3/4 の有害事象は消化器毒性が 4 人、血液毒性が 9 人、神経毒性が 1 人、粘膜炎が 12 人(41%)に認められた。評価可能であった 24 人の CR 割合は 96%(23/24)であり、残り 1 人は PR であった。以上より、CDDP 150 mg/m² の 1 週間毎の計 4 回投与による RADPLAT は忍容性が十分に高く、また従来の IV-CRT の報告による CR 割合 40-50%²⁸ に比べて高い CR 割合が示されたため、本レジメンを用いて米国で多施設共同での第 II 相試験²⁹、

オランダで IV-CRT と比較する第 III 相試験¹⁹が行われた。しかし、いずれも鼻副鼻腔癌を含まない頭頸部癌の試験であり、上顎洞癌を含めた鼻副鼻腔癌での多施設共同試験はこれまでのところ行われていない。

② 日本における報告

一方本邦では、宮城県立がんセンターで、2008 年から 2012 年までに上顎洞癌 T4(T4a と T4b をいずれも含む)19 人に、本試験と同様に CDDP の動注を 7 回行うことを意図して治療を行った結果、CDDP の実投与回数は 7 回が 13 人(68%)、6 回が 3 人(16%)、5 回が 2 人(11%)、4 回が 1 人(5%)であり、有害事象も十分許容できる範囲のものであった(表 2.3.4)。ただし、1 回投与量は 150-200 mg/body で、体表面積に換算すると 93-145mg/m² (平均 121 mg/m²)の幅で行われていた。

表 2.3.4. 宮城県立がんセンターでの CDDP の実施回数と急性期有害事象



③ 本試験における CDDP 投与量、投与回数

CDDP の量は Robbins の原法では 150 mg/m²であるが、本邦では有害事象の出現を危惧し導入当初より 100 mg/m²が用いられており、良好な治療効果が報告されたため^{18,30}、日常診療でも増量せずに CDDP 100 mg/m²が広く用いられている³¹。吉崎³²は、CDDP の量として 100 mg/body (総量: 450 mg 以下)と 150 mg/body (総量: 600 mg 以上)を比較し、統計学的な有意差はないものの生存割合、無増悪生存割合ともに後者が良好であったこと、上顎洞癌は腫瘍体積が大きいことより、大量の CDDP の投与が必要であると考察している。日本人の平均的な体表面積を考えると、100 mg/m²であれば 150 mg/body 以上の投与量になると考えられる。

Robbins の原法⁹の投与スケジュールは、照射開始日に CDDP 150 mg/m²を動注し、その後、週に 1 回、計 4 回行うが、放射線治療の後半では動注が併用されないという欠点がある。そのため、本試験では、CDDP の 1 回投与量を日本で多く行われている 100 mg/m²として、照射期間内により多くの回数の動注を行えるよう推奨投与回数(Recommended Cycle: RC)を決定する用量探索試験を行うこととした。なお、Robbins の原法による動注(CDDP 150 mg/m²)を 4 回行った場合の CDDP の総投与量は 600 mg/m²であり、動注(CDDP 100 mg/m²)を 7 回行った場合の CDDP の総投与量は 700 mg/m²と原法よりも多くなるものの、CDDP の 1 回投与量は少なく、毒性が管理しやすいというメリットがある。また、CDDP の投与回数が増えることは CDDP の放射線増感効果が得られる機会が増えることにもなり、動注(CDDP 150 mg/m²)を 4 回行う原法よりも毒性が少なく、同等もしくはより高い効果が得られることが期待される。なお、CDDP 100 mg/m²以上に増やした場合には毒性が強くなり、7 回投与することが難しい可能性が高い。ただし、用量探索相で動注(CDDP 100 mg/m²)を 7 回完遂できた患者が 3 分の 2(12/18 人)以上であった場合には、1 回投与量を 120 mg/m²に増量し、さらに用量探索相を継続することを検討する。

2) チオ硫酸ナトリウム(sodium thiosulfate(STS): デトキソール®)

STS は CDDP を中和するために、CDDP の動注と同時に静注にて投与する。Robbins の原法^{22,29}は、動注(CDDP 150 mg/m²)と同時に STS: 9 g/m²を 3-5 分で静注し、その後 12 g/m²を 6 時間で静注する方法である。STS は 1 アンプル(2g)で 493 円と安価であり、かつ、増量による副作用はほとんどないことから、本試験では Robbins の原法の約 1.5 倍、つまり CDDP: 100 mg に対して STS: 20 g を静注する。また、原法と異なり、CDDP の動注とあわせて STS を速やかに全量静注する方法を用いる。これは、先述の宮城県立がんセンターで行われている方法であり、宮城県立がんセンターにおける十分な CDDP 投与回数と低い有害事象発生割合に寄与している可能性がある。

2.3.5. 救済手術

1) 救済手術の適応

化学放射線療法後に原発巣の遺残がある場合は、原発巣切除、すなわち「遺残に対する救済手術」が唯一の根治可能な治療法である。「遺残に対する救済手術」が困難な場合には、全身状態が良好であれば化学療法、全身状態が不良であれば緩和療法が行われている。

頸部リンパ節に再発した場合は、転移リンパ節が切除可能と判断されれば頸部郭清術が第一選択として行われている。本試験の対象において、約 10%に頸部リンパ節転移の形で再発が出現すると予想されるが、上顎洞を含めた頭頸部原発扁平上皮癌における頸部リンパ節転移巣に対する(化学)放射線療法の効果は、原発巣のそれと比較して低い場合が多いため、切除可能であれば、頸部郭清術が第一選択である。

2) 救済手術の報告

上顎洞扁平上皮癌に対する(化学)放射線療法後の救済手術に関するまとまった報告はない。類似疾患では、副鼻腔癌の初回治療後に再発した 95 人のうち、34 人(上顎洞/篩骨洞: 29 人/5 人、扁平上皮癌/非扁平上皮癌: 29 人/5 人、前治療が放射線治療/放射線治療+手術: 27 人/7 人)に対して救済手術を行い、2 年および 5 年生存割合が、それぞれ 44%、22%であったという報告があり、この報告では救済手術後の予後は必ずしも良好ではない³³。

一方、本邦では北海道大学にて RADPLAT が行われ原発巣が残存あるいは再発した上顎洞扁平上皮癌 12 人のうち 9 人に救済手術が行われ、7 人が原発巣の再発なしに経過している(1 人は原発巣の再発はなく遠隔転移により死亡)。RADPLAT 後には原発巣が限局的に残存あるいは再発する場合があります。治療前に切除不能な場合でも、RADPLAT 後に救済手術が可能となる場合があった。術後合併症(≥Grade 2)は 1 人に創部感染、敗血症、1 人に深部静脈血栓症が出現したが致命的な合併症は生じなかった³⁴。少数例の報告ではあるが、上顎洞癌において原発巣が遺残した場合には救済手術が唯一の根治可能な治療法であることを考えると、本試験でもプロトコール治療として救済手術を実施することが妥当と考えられる。

頸部リンパ節再発については、北海道大学にて RADPLAT が行われた後に頸部リンパ節再発した上顎洞扁平上皮癌(RADPLAT 開始前は N0)の 4 人のうち 3 人に対して救済手術として頸部郭清術を行い、いずれも無病生存している。残りの 1 人は遠隔転移を伴っていたため頸部リンパ節郭清は行われなかった³⁵。頸部リンパ節再発については、切除可能であれば手術を行うことにより根治が期待され、本試験でも救済手術として頸部リンパ節郭清を行うこととした。

ただし、頭頸部癌の化学放射線療法後に救済手術を行った場合には、創傷治癒が遅延するリスクがあることや、未治療患者と比べて全身状態が不良であることを原因として、ひとたび合併症を生じると患者に非常に大きな負担を強いることも予想される。したがって、救済手術の適応は十分検討を行った上で決定すべきである。そのため、本試験では救済手術実施可能規準(6.1.6.1 参照)を定めて、救済手術の適応を慎重に検討することとした。

なお、「遺残に対する救済手術」はプロトコール治療の一連の治療経過の中で行われるのに対し、「再発に対する救済手術」は手術が行われる時期が不明であり、両者の治癒切除割合や有害事象発生割合も異なることが予想される。そのため両者を区別し、それぞれの治療経過や有害事象の情報収集を行うこととする。

以上から、本試験において RADPLAT 終了後に原発巣の腫瘍残存がある場合にはプロトコール治療として「遺残に対する救済手術」を実施することとした。また、RADPLAT 終了時点で原発巣の消失が見られ、その後に原発巣に再発を来した場合は、後治療として「再発に対する救済手術」を実施することとした。頸部リンパ節転移に対する救済手術も同様に、RADPLAT 終了後に頸部リンパ節転移を認めた場合はプロトコール治療として、プロトコール治療完了あるいは中止後に頸部リンパ節転移を認めた場合は後治療として、それぞれ頸部リンパ節郭清を行う。

2.3.6. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ

T4aN0M0 の標準治療は手術である。手術では、顔貌の変化、口蓋・眼窩内容摘出に伴う機能障害は必発であり、これらは手術を行う大きなデメリットであると言える。それに対して RADPLAT では整容性、機能性が温存できるというメリットを有する一方で、放射線治療の晩期障害として白内障、緑内障、放射線網膜症、角膜炎、視神経障害、脳壊死、骨壊死などが起きうる。また、RADPLAT の経験が少ない施設も存在することから、RADPLAT による急性期有害事象(特に動注化学療法特有の有害事象である脳血管障害)、晩期有害事象(骨壊死、脳壊死、視力低下などの眼科的合併症)が生じうるというデメリットがある。

T4bN0M0の標準治療はIV-CRTであり、腎障害がIV-CRTのデメリットとして挙げられる。IV-CRTはCDDP 100mg/m²を3週毎に3回投与する方法が標準的であり、この投与方法では、Grade 3/4の腎障害は多くはないが、臨床でCDDPの減量や中止を考慮する必要があるGrade 2以上の腎障害の頻度は30-32%と多い^{36,37}。一方、RADPLATは、CDDPをSTSで中和するため、宮城がんセンターのデータでもGrade 2以上の腎障害は1人も観察されなかった。RADPLATの放射線治療の線量、照射野はIV-CRTの場合と同様なので、放射線治療関連のデメリットはIV-CRTに対するものと同様である。

手術、IV-CRT、RADPLATのメリット、デメリットをまとめると表2.3.5のようになる。

表 2.3.5. 手術、IV-CRT、RADPLATの長所・短所

ステージ	治療法	治療成績	整容性	腎障害	治療の難易度	晩期毒性
T4aN0M0	手術	最も良好	不良	なし	高い	なし
	RADPLAT	良好	良好	少ない	高い	あり
T4bN0M0	IV-CRT	著しく不良	良好	多い	容易	あり
	RADPLAT	良好	良好	少ない	高い	あり

2.3.7. 後治療

原発巣の再発、頸部リンパ節転移が出現した場合には、可能な限り救済手術を行う。

救済手術の適応とならないような原発巣及び頸部リンパ節転移の再発が認められた場合、遠隔転移が出現した場合は、多くの場合は全身化学療法の適応となる。全身化学療法としてはCDDP+5-FU+セツキシマブなどが行われることが多いが、本試験では具体的なレジメンは規定しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

切除可能なT4aN0M0に対しては、手術が標準治療であるが、手術とRADPLATを比較するランダム化第Ⅲ相試験は、治療法および治療後の整容性、機能が大きく異なるためにランダム化の同意を患者から得ることは困難であると考えられる。

また、切除不能のT4bには、明確なエビデンスはないもののIV-CRTが世界的には最もよく行われている治療である。しかし、T4bではIV-CRTの治療成績は極めて不良であることが過去のデータより明らかであるため、少なくとも本試験において期待された通りの3年生存割合がRADPLATで得られれば、多くの施設でRADPLATが標準治療として受け入れられると予想される。また、JCOG 頭頸部がんグループ全体でもT4bN0M0の年間登録数は10人あまりと予想され、大規模なランダム化比較試験は実現困難である。そのため、T4aN0M0、T4bN0M0ともに本試験の後にランダム化比較試験は行わず、本試験をもってRADPLATの有効性を検証し、RADPLATを標準治療に位置づけることを目指す。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

1) 用量探索相

用量探索相のprimary endpointはDLT発生割合である。

Robbinsの原法であるCDDP 150mg/m²を1週間隔で計4回のみ動注する方法は、放射線治療の後半部分で動注療法が併用されないことが欠点と考えられるため、本試験では、1回投与量を本邦における一般的な量である100mg/m²として、照射期間中にCDDPを投与する回数を増やし放射線増感効果が得られる機会を増やす方法を採用する。

宮城県立がんセンターにおいてCDDP 7回投与を目指してRADPLATが行われ、有害事象発生割合は許容範囲内であったことから(図2.3.4、表2.3.4参照)、動注化学療法のスキップ規準を設けることで最初からCDDPを7回投与する規定としても安全性は担保できると考えられるが、多施設での安全性および実施可能性を確認するため、用量探索相で、推奨投与回数(RC)を決定してから有効性検証相へ進むこととした。Secondary endpointは有害事象発生割合とした。

2) 有効性検証相

局所進行頭頸部扁平上皮癌のtrue endpointは全生存期間(Overall Survival: OS)であり、本試験においてもこれをprimary endpointと設定した。ヒストリカルコントロールとの比較のため3年生存割合の点推定値により「2.4.3 臨床的仮説と登録数設定根拠」に示すdecision ruleを設定する。

Secondary endpoints は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、年次局所無イベント生存割合、有害事象発生割合とした。

局所進行頭頸部癌の治療において、局所制御の向上が生存に寄与することが示唆され、CR が最も良い予後予測因子であることも報告されている。国立がん研究センター東病院における根治切除不能な局所進行頭頸部癌に対する化学放射線療法の retrospective なデータにおいて、CR、nonCR の 3 年生存割合がそれぞれ 61%、18% ($p=0.0021$) であり、治療効果が CR となることが長期生存を予測するサロゲートマーカーとなることが示唆されたことから、プロトコール治療が終了した時点で腫瘍が消失している割合 (腫瘍消失割合) を secondary endpoint と設定した。

ただし、ここで問題となるのは頭頸部癌の化学放射線療法において癌が消失しても瘢痕化した組織が残ることが多く、このような場合は厳密には RECIST における CR に該当しないことである。しかし実際には、これまでの臨床試験ではこのような頭頸部癌の化学放射線療法後に癌が消失している瘢痕化組織も含めて明確な規準なしに CR と評価されてきた。RECIST は臨床試験における新薬開発の評価を主目的とした規準であり、本試験治療のように根治を目指す治療に用いることを想定していないため、化学放射線療法後の瘢痕組織に関する記載がない。このため、本試験では RECIST の定義を一部変更し、癌が消失している瘢痕化組織も RECIST における CR に準じることを想定した腫瘍縮小効果判定規準を用いることにする。この腫瘍縮小効果判定は、「11.1.効果判定」の定義による「消失(CR)」、「瘢痕化(good PR)」、「縮小(PR)」、「不変(SD)」、「増悪(PD)」、「評価不能(NE)」の効果の分類を用い、「消失(CR)」もしくは「瘢痕化(good PR)」が得られる割合を「腫瘍消失割合」とする。この「腫瘍消失割合」が従来の頭頸部癌の化学放射線療法の臨床試験における「CR 割合」に相当するものと考えられるため、本試験では「瘢痕化(good PR)」も分子に含める「腫瘍消失割合」を求める。

局所再発や局所増悪が起きた場合、顔貌の変化や嚥下障害、疼痛などが生じるために、その他の遠隔転移よりも患者の QOL を著しく低下させる。また、局所増悪がなくとも、RADPLAT により腫瘍消失へ至らず救済手術が行われた場合にも、侵襲の大きな手術や顔貌の変化により患者の QOL は著しく低下する。そのため、本試験の対象集団では局所増悪 (局所再発を含む) や救済手術がないことが重要な患者のベネフィットであると考えられることから、これらをイベントとした局所無イベント生存期間を secondary endpoint とした。また、頸部リンパ節転移では頸部郭清術、遠隔転移によっても全身化学療法が必要となるため患者のベネフィットは損なわれることから、局所増悪や、頸部リンパ節再発、遠隔転移、救済手術をイベントに含める無イベント生存期間も secondary endpoints のひとつとした。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の T4aN0M0 に対する臨床的仮説は、「試験治療 (RADPLAT) 群の 3 年生存割合が標準治療 (手術) 群に対して非劣性である」とする。この仮説が検証された場合、RADPLAT は手術と比べて整容性、機能性で優れることは明らかであるため、RADPLAT を T4aN0M0 に対する新たな標準治療と位置づける。また、本試験の計画当初、副次的な仮説として「試験治療 (RADPLAT) 群の 3 年生存割合は、手術拒否例に対して行われている IV-CRT 群を上回る」を置くことを想定していたが、詳細な検討の結果、本試験では主たる仮説の非劣性マージンの設定と副次的な仮説に対する閾値の設定とが一致することとなった。すなわち、主たる仮説に関する判断と副次的な仮説に関する判断とが同一のものとなることから、副次的な仮説に対する判断規準を別立てでは設けないこととした。

また、T4bN0M0 に対する主たる臨床的仮説は、「試験治療 (RADPLAT) 群の全生存期間が標準治療 (IV-CRT) 群を上回る」であり、この仮説が検証された場合、RADPLAT を T4bN0M0 に対する新たな標準治療であると位置づける。

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。

用量探索相の予定登録数は T4aN0M0、T4bN0M0 合計 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として有効性と安全性を解析する。

JCOG 観察研究では、T4aN0M0 の手術群 ($n=30$) の 3 年生存割合は 81.9% で、RADPLAT 群 ($n=8$) の 3 年生存割合は 100% (ただし担癌生存が 2 人) である。T4bN0M0 では IV-CRT ($n=7$) 3 年生存割合: 14.3%、RADPLAT ($n=10$) の 3 年生存割合: 78.8% であった。

T4aN0M0 については、JCOG 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% と設定し、非劣性マージンを 15%、 $\alpha=0.05$ (片側)、検出力 80% とすると、二項分布に基づく正確な方法によ

る必要解析対象数(適格例数)は 62 人となる。なお、本試験計画当初予定していた副次的な仮説に対応した設定は、JCOG 観察研究における T4aN0M0 の IV-CRT 群の 3 年生存割合 66.7%をもとに、閾値 3 年生存割合を 65%とすると、これに対して RADPLAT の上回る大きさが 15%という条件になり、これは主たる仮説に対する設定と同一のものであることから、副次的な仮説に対して別途判断規準の設定・登録数設定を行うことはしない。以上を踏まえ、若干の不適格例や追跡不能例を見込んで T4aN0M0 患者の予定登録数を 65 人とする(表 2.4.3.)。

T4bN0M0 については、JCOG 観察研究の IV-CRT 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(適格例数)は 59 人となる。若干の不適格例や追跡不能例を見込んで予定登録数を 62 人とする。

なお、T4aN0M0 と T4bN0M0 は標準治療および有効性検証相における仮説が異なり、予定登録数も別々に設定しているため、両サブグループで患者登録終了のタイミングが異なることが予想される。そのため、いずれかのサブグループの予定登録数に達した時点で該当するサブグループの患者登録は終了し、もう一方のサブグループのみ予定登録数に達するまで患者登録を継続することとする。これに伴い、主たる解析のタイミングも、偶然両サブグループの登録終了が同時期とならない限り、サブグループ毎に別々の時期に行う。なお、主たる解析における T4aN0M0 と T4bN0M0 の区別は登録時の情報に基づいて行い、登録後に T 因子の修正があったとしても主たる解析における T4aN0M0 と T4bN0M0 の区分は変更しない。

表 2.4.3. 二項分布に基づく正確な方法での必要解析対象数

		観察研究データによる比較対照の 3 年生存割合(3yOS)	RADPLAT の閾値 3yOS	RADPLAT の期待 3yOS	$\alpha=0.05$	
					検出力 70%	検出力 80%
T4aN0M0	手術との比較	81.9%	65%	80%	52 例	62 例
	IV-CRT との比較	66.7%				
T4bN0M0	IV-CRT との比較	14.3%	20%	35%	50 例	59 例

2.4.4. 患者登録見込み

JCOG 観察研究の登録状況より、各施設年間 3~7 人(T4aN0M0、T4bN0M0 は 1 施設につきそれぞれ平均 2.1 人、1.3 人)の登録が見込めると判断される。10 施設以上の参加を得、本試験に参加を希望する患者を参加施設に集約することにより、1 年間で T4aN0M0 は 20 人、T4bN0M0 は 13 人の登録は可能と考えられる。そのため予定登録期間である 5 年以内に登録完了することが可能と判断した。

予定登録数:T4aN0M0:65 人、T4bN0M0:62 人(用量探索相は 18 人)

予定登録期間:5 年、追跡期間:登録終了後 5 年

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験治療は通常の保険診療として行われる。しかし、CDDP の超選択的動注療法のおよび安全性・有効性に関する十分な情報がなく、多施設で行う方法としては、本試験で行う CDDP の超選択的動注療法と放射線同時併用療法の安全性は確立していない。本試験登録患者には「2.3.6.標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ」および「7. 予想される有害事象」に記述するような有害反応の出現が予想される。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の意義

本試験は希少がんである上顎洞癌に対する動注を検証する日本で初めての前向き介入研究である。

本試験を行うことにより、T4aN0M0 の患者を対象に、RADPLAT が手術に対して 3 年生存割合で非劣性であることが証明されれば、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。同時に手術を希望しない T4aN0M0 の患者に対して RADPLAT が第一選択の治療として勧められる根拠を確立することができる。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、将来有用でない治療法を受ける患者を減らすことができる。

T4bN0M0 において RADPLAT が従来の IV-CRT よりも 3 年生存割合で優れていることが示されれば、やはり T4bN0M0 に対して新たな標準治療が確立されることになる。期待した成績を下回る結果であれば、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 の臨床的な有効性を明らかにすることができる。

2.7. 附随研究

本試験では計画されていない。

2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

JCOG バイオバンクプロジェクトは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。

収集する試料は全血と日常診療における保存病理組織である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。また、手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も収集予定であるが、当該患者の診療に支障なく提供可能な保存組織の有無の判断や、病理組織の種類、標本作製方法および組織量等、また収集の時期・方法等の具体的運用方法は現時点では未定である。したがって、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、後述の JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書の改訂を行い、詳細を定めたいうえで開始する。

試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」に定められている。JCOG バイオバンクプロジェクトに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

なお、将来 JCOG バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成のうえ、JCOG プロトコル審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

3. 本試験で用いる規準・定義

本試験では、病期分類、病理組織分類、上顎洞(副鼻腔)、頸部リンパ節の部位の定義は「頭頸部癌取り扱い規約(第5版)⁴⁾」に従う。頸部リンパ節領域の定義については、AJCC分類(第7版)も同様であるが、「頭頸部癌取り扱い規約(第5版)」の方がより詳細に記載されており理解しやすい。領域の名称については、海外はもちろん本邦でもAJCC分類で記載されることが多いため、表3.1.2のAJCCの名称を採用する。

なお、本試験ではAJCC分類の頸部リンパ節の区分レベルIをレベルIAとIBに分けて記載する。レベルIBには本試験の対象となる上顎洞癌では転移を来たすことが多いが、IAに転移することは少ないこと、IAとIBは触診および画像診断で分けることは容易であるためである。一方、「頭頸部癌取り扱い規約(第5版)」ではレベルIIとVもAとBに細分されているが、レベルIIは臨床的にAとBを分けることが困難な場合があること、レベルVは上顎洞癌では転移を来たすことは稀であるため、レベルIIとVはAとBに分けて記載しない。

また、内頸動脈の狭窄率はNASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)法により評価する。

3.1. 解剖学的事項

3.1.1. 副鼻腔の解剖

鼻副鼻腔は鼻腔と副鼻腔から構成され、上顎洞は副鼻腔(上顎洞、篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞)の一つで最大の洞である(図3.1.)。

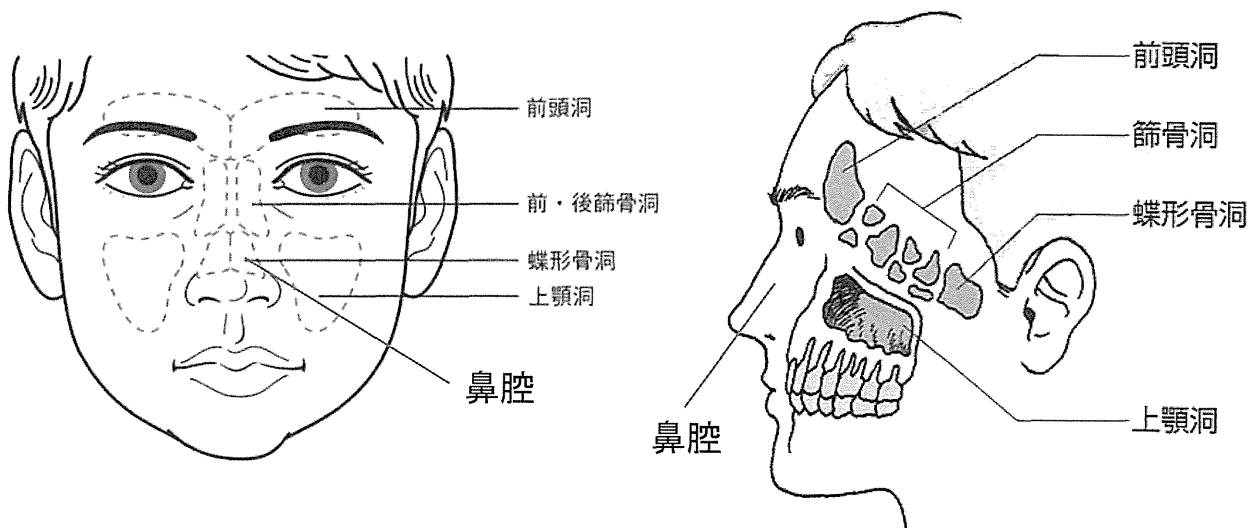


図 3.1.1. 鼻副鼻腔の解剖

3.1.2. 頸部リンパ節の区分

頸部リンパ節の部位の定義は「頭頸部癌取り扱い規約(第5版)⁴⁾」に従う。

表 3.1.2.a 頸部リンパ節区分

AJCC 分類	頭頸部癌取り扱い規約
レベル I	オトガイ下リンパ節(レベル IA) 顎下リンパ節(レベル IB)
レベル II	上内深頸リンパ節
レベル III	中内深頸リンパ節
レベル IV	下内深頸リンパ節
レベル V	外深頸リンパ節

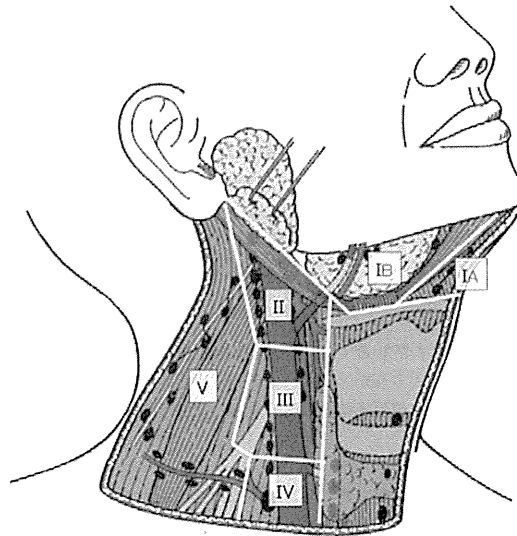


図 3.1.2.b. 頸部リンパ節区分(「頭頸部癌取扱い規約(第 5 版)」⁴)を改変(ローマ数字は AJCC 分類のレベル)

3.2. 病期分類規準

病期分類には「頭頸部癌取扱い規約(第 5 版)」⁴を用いる。

T-原発腫瘍(上顎洞癌)

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌

T1: 上顎洞粘膜に限局する腫瘍、骨吸収または骨破壊を認めない

T2: 骨吸収または骨破壊のある腫瘍、硬口蓋および/または中鼻道に進展する腫瘍を含むが、上顎洞後壁および翼状突起に進展する腫瘍を除く

T3: 上顎洞後壁の骨、皮下組織、眼窩底または眼窩内側壁、翼突窩、篩骨洞のいずれかに浸潤する腫瘍

T4a: 眼窩内容前部、頬部皮膚、翼状突起、側頭下窩、篩板、蝶形洞、前頭洞のいずれかに浸潤する腫瘍

T4b: 眼窩尖端、硬膜、脳、中頭蓋窩、三叉神経第二枝以外の脳神経、上咽頭、斜台のいずれかに浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm 以下

N2: 以下に記す転移:

N2a: 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm を超えるが 6 cm 以下

N2b: 同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6 cm 以下

N2c: 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が 6 cm 以下

N3: 最大径が 6 cm を超えるリンパ節転移

M-遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

病期分類

	T	N	M
0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
	T1、T2、T3	N1	M0
IVA期	T1、T2、T3	N2	M0
	T4a	N0、N1、N2	M0
IVB期	T4b	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N3	M0
IVC期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

R-治療後の遺残腫瘍の有無

RX: 遺残腫瘍の存在が評価できない

R0: 遺残腫瘍なし

R1: 顕微鏡的遺残腫瘍あり

R2: 肉眼的遺残腫瘍あり

3.3. 病理組織分類

病理組織分類には「WHO 国際疾病分類(第3版)」を用いる。※本試験の対象は網掛け部分
上皮性新生物

癌腫

- 上皮内扁平上皮癌, NOS
- 癌腫, NOS
- 扁平上皮癌, NOS
- 疣状癌, NOS
- 紡錘形細胞癌, NOS
- 癌肉腫, NOS
- 移行上皮癌, NOS
- リンパ上皮癌, NOS
- 腺癌, NOS
- 粘表皮癌
- 腺房細胞癌
- 腺様嚢胞癌
- 腺扁平上皮癌
- 多形性腺腫内癌
- 癌腫, 未分化, NOS

3.4. 内頸動脈の狭窄度

NASCET 法*により、狭窄部位と内頸動脈の遠位端との内腔の比で計測する。

* North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

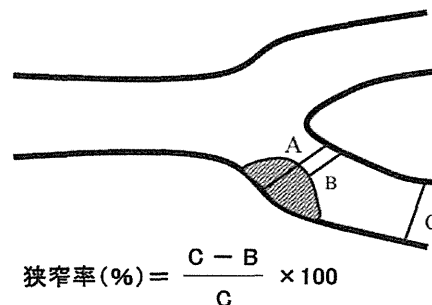


図 3.4.NASCET 法による計測

プラーク(plaque 粥腫)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³⁸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。

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 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³⁸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: $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン}(\text{mg/dL})\}$
 - 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/1.73m²)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/1.73m²]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。
 - 男性: $\text{eGFR} = 194 \times \text{血清クレアチニン}[\text{mg/dL}]^{-1.094} \times \text{年齢}[\text{歳}]^{-0.287} \times [\text{個人体表面積}/1.73\text{ m}^2]$
 - 女性: $\text{eGFR} = 194 \times \text{血清クレアチニン}[\text{mg/dL}]^{-1.094} \times \text{年齢}[\text{歳}]^{-0.287} \times 0.739 \times [\text{個人体表面積}/1.73\text{ m}^2]$
- 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れる)。

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。

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に腋窩温で38°C以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性ある、産後28日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 7) コントロール不良の糖尿病を合併。
- 8) コントロール不良の高血圧症を合併。
- 9) 不安定狭心症(最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 10) HBs 抗原陽性。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

患者登録 JCOG Web Entry System
URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録および JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先
JCOG データセンター
TEL: 03-3542-3373
平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)
E-mail: JCOGdata@mljcog.jp

患者選択規準に関する問い合わせ先
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
TEL: 011-706-5958
FAX: 011-717-7566
E-mail: ak-homma@med.hokudai.ac.jp
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
TEL: 022-384-3151 (内線 8866)
FAX: 022-381-1174
E-mail: matsuuraka447@miyagi-pho.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1. の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- ⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- ⑧ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ⑨ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。