

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.4.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療

登録後 14 日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 15 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

本試験におけるプロトコル治療は以下のとおり。

- 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(RADPLAT)
 - 放射線治療(6.1.1.参照): 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(6.1.2.、6.1.3.参照): 放射線治療と同時併用にて CDDP100 mg/m²/day を週 1回投与する。

本試験は以下の 2 つの相(phase)からなる。

- 用量探索相(Dose finding phase)
- 有効性検証相(Efficacy confirmation phase)

それぞれの相での CDDP の投与回数は、用量探索相では「6.3.1.1) CDDP スキップ規準」に該当しない限り 7 回とし、有効性探索相では用量探索相で決定された推奨投与回数とする(6.1.4.参照)。

使用薬剤

- シスプラチン(CDDP)
 - チオ硫酸ナトリウム(sodium thiosulfate: STS)
- なお、後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用は制限しない。

6.1.1. 放射線治療

1) 線量とスケジュール

1回 2 Gy、1日 1回、週 5回、計 35回、総線量 70 Gy とする。放射線治療の総治療期間(照射開始日から終了日までの日数)は 63 日以下とする。

2) 放射線治療装置

高エネルギー X 線: SAD(Source Axis Distance)100 cm 以上で 4~10 MV のエネルギーを用いる。電子線の使用が必要な場合には、高エネルギー電子線: SSD(Source Surface Distance)100 cm 以上で 4~20 MeV の範囲のエネルギーを用いる。

3) 標的体積(target volume)

①肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

GTVはCT等の画像診断、触診、内視鏡または肉眼で確認される原発巣の範囲とする。内視鏡検査上または視診で、skip lesion がある場合にはこの部分も GTV に含める。輪郭入力に際しては CT で増強効果を示す病変のみならず MRI での異常信号域、FDG-PET における異常集積部位など複数の画像情報を参考にして決定する。

②臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

GTV に対して 5mm のマージンを加え、患側上顎洞を含めたものを CTV とする。さらに腫瘍の存在部位・浸潤程度および画像上の境界の明瞭さに応じて、眼窩・鼻腔・篩骨洞・蝶形骨洞・側頭下窩・翼口蓋窩・頬部軟部組織などの隣接領域内まで CTV のマージンを拡げることを許容する。骨破壊が無い場合は骨外に拡げるマージンの大きさは 5 mm 以下でも許容する。

③計画標的体積(planning target volume: PTV)

PTV は、それぞれ CTV に隣接主要臓器の耐容線量、臓器の生理的移動、セットアップエラー等を考慮して 5 mm 程度のマージンをつけた範囲とする。適切なマージンは、施設毎に実測検討することを推奨し、実測検討した施設のみその結果をもってマージンを 5 mm 未満とすることも許容する。

CTV に対するマージンを設定して、両側眼球の失明や脊髄炎、広範囲の脳壊死など重篤な合併症のリスクがあると判断される場合には、健側眼球・視神経、視交叉、脊髄、脳の方向へのマージンを 1 mm まで小さくすることを許容する。ただし、罹患側眼球の失明のリスクのみではマージンの変更は行わない。また、PTV は必ず GTV を含むこととする。

4)照射方法

PTV に対して通常分割照射(2 Gy × 5 回/週)で 70 Gy を投与する。ウェッジを用いた直交 2 門照射、non-coplanar 照射、field in field 法、ハーフビームの使用も許容する。また、PTV 中心から外れた小照射野を用いた多門照射や線量評価点を複数設定した照射方法も、標的基準点、および標的内の線量均一性の基準を満たせば許容する。本試験では Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT)は用いないが、多くの施設で実施できる体制が整えば、プロトコール改訂を行い導入することを検討する。

5)線量分布計算

a)標的基準点

標的基準点は原則 PTV 中心あるいはその近傍とし、照射野辺縁から 2 cm 以上離れるよう設定する。副鼻腔内の空気や骨など、軟部組織と乖離した電子密度領域からは離れた位置に設定すること。

b)標的内の線量均一性

PTV の 20%以上が処方線量の 110%以上にならないように照射野を設定する。

PTV が皮下直下や鼻腔内の空気および PTV 内部に空気を含む可能性があり、その近傍の線量が不十分となることが予想されるため、最低線量についての規定は設けない。しかし、空気との境界から深部方向のビルドアップ領域を削除した評価用 PTV(PTVeval)を設定した上で、適切なウェッジや field in field 法を使用し、評価用 PTV の 5%以上が処方線量の 90%未満にならないように努力すること。

また、電子線が用いられた部位の均一性の評価は行わない。

c)線量分布図、線量計算(モニターユニット計算)

CT 治療計画を行い、プロトコール治療中の全期間にわたる線量分布図を作成、保存する。不均質補正を行い、アルゴリズムは superposition 法相当のものとする。補正に用いた方法は QA チェックリスト(9.2.1 参照)に記載すること。

電子線を用いた場合も、可能ならば各施設で使用したエネルギー及び照射野の大きさの分布図を作成し保存する。また、ボラスを使用した場合、その厚さと密度を記録・保存する。電子線の標的基準点は最大線量深とし、病巣の深さに応じてエネルギーを選択する。

6)位置決め

CT 画像に基づいた治療計画を行い、同時に照合画像を撮影ないし作成する。放射線治療の再現性の向上および治療中の患者の体動を抑制するためシェルなどの固定具の使用を必須とする。患者の姿勢は仰臥位でやや顎を引き、眼窩底が寝台と垂直になるよう患者を固定することで、前方照射からの脳への被曝を減らす工夫をすること。また可能であればコルク、マウスピース等を用いて舌を下方に圧排し照射野からはずすこと。

腫瘍の縮小により体輪郭が変化した場合には、再度 CT 撮影を行って治療計画を新たに作成することを許容する。その際の CTV は治療開始前の GTV を含む領域として治療計画を作成する。その際は、解剖学的構造の偏位を考慮する。治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。

後述するリスク臓器の線量を含めて、再治療計画を作成した場合は再治療計画前と再治療計画後の各プランの Dose volume histogram(DVH)の合算に基づく線量で評価し、その線量を記録・保存する。

7)リスク臓器—最大線量(処方線量でなく線量分布計算による線量)

脊髄線量は全照射を合算した DVH で 46 Gy を越えないものとする。

以下に他のリスク臓器への全照射を合算したうえでの線量上限を記載するが、この線量を越える場合でも担当医が臨床的に許容されると判断すれば治療を行ってもよい。

- 健側眼球、健側視神経:最大線量で 50 Gy を越えない。
- 視交叉:最大線量で 50 Gy を越えない。
- 健側水晶体:最大線量で 50 Gy を越えない。
- 脳実質:最大線量が 74 Gy を超えない。
- 脳幹:最大線量で 54 Gy、または当該のリスク臓器に少なくとも 1 mm のマージンを設定した計画リスク臓器体積のうち、60 Gy 以上照射される体積が 1 cc を越えない。
- 内耳:少なくとも一側の平均線量が 50 Gy を超えない。

6.1.2. 化学療法

1) 投与量、投与回数

以下のレジメンで 1 週 1 コースとして薬剤の投与を行う(投与法の詳細は「6.1.3. 動注化学療法の手技」に記載)。

用量探索相では、「6.3.1.1) CDDP スキップ規準」に該当しない限り投与回数は 7 回とする。

有効性検証相では、用量探索相で決定された推奨投与回数とする(6.1.4.参照)。

薬剤	投与量	投与法	投与日
CDDP	100 mg/m ²	ia	day 1(1 週 1 コース)
STS	20 g/m ² (デトキソールで 200 mL/m ²)	iv	day 1(1 週 1 コース)

- 本試験では、Robbins の原法²²に従い、STS は CDDP と同時に投与を開始する。
- 放射線治療終了後には CDDP および STS の投与は行わない。
- 体表面積から計算された投与量は、CDDP は 1 mg/body(2 mL)単位で切り捨て、STS は 0.1 g/body(1 mL)単位で切り捨てて決定する。
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えら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。
- 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5 kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

2) 投与のタイミング

- 放射線治療開始日(day 1)と同日に化学療法を開始することが望ましいが、放射線治療開始後 3 日以内(day 4 まで)に化学療法を開始することを許容する。
例: 金曜日に放射線治療を開始した場合、化学療法の開始は翌週月曜日でも可
- 化学療法は、毎週同じ曜日に行うことを原則とするが、祝日や血管造影室の都合等で前後 2 日ずれることは許容する。翌週は当初の予定投与日と同じ曜日に戻して投与を行う。
例: 水曜日に化学療法を行う予定である場合、月曜日、火曜日、木曜日、金曜日になることを許容する。翌週の予定投与日は水曜に戻す。

6.1.3. 動注化学療法の手技

1) 動注化学療法の術者、指導医

本試験における動注化学療法は、「15.1. IVR 担当医」の条件に従って研究代表者より IVR 担当医の認定を受けた医師のみが術者または指導者として実施することができる。IVR 担当医の認定を受けていない場合には、本試験における動注化学療法を行うことは出来ない。施設に IVR 担当医が不在の場合には本試験に患者登録を行うことはできない。ただし、IVR 指導医(「15.1. IVR 担当医」参照)が施設訪問を行って RADPLAT を行う場合には、IVR 担当医が不在であっても、該当する患者を本試験に登録することができる。

2) カテーテルの留置

大腿動脈または上腕動脈穿刺によるセルジナー法にて親カテーテルを外頸動脈に留置し、コアキシャル法でマイクロカテーテルを栄養動脈に選択的に誘導する。この際、親カテーテルとマイクロカテーテルの間は Y コネクターおよび加圧バッグを用いてヘパリン加生理食塩水(生理食塩水 500 mL に対してヘパリン 2000 単位)で持続的に還流し、血栓の形成を予防する。

3) 栄養動脈の決定

患側の顎動脈が主たる栄養動脈で、顔面動脈や顔面横動脈も栄養動脈として関与していることが多いが、それぞれの動脈に留置したマイクロカテーテルから IVR-CT(カテーテル検査の最中に行う CT)や Digital Subtraction Angiography (DSA)を撮像し、関与の度合いを評価する。

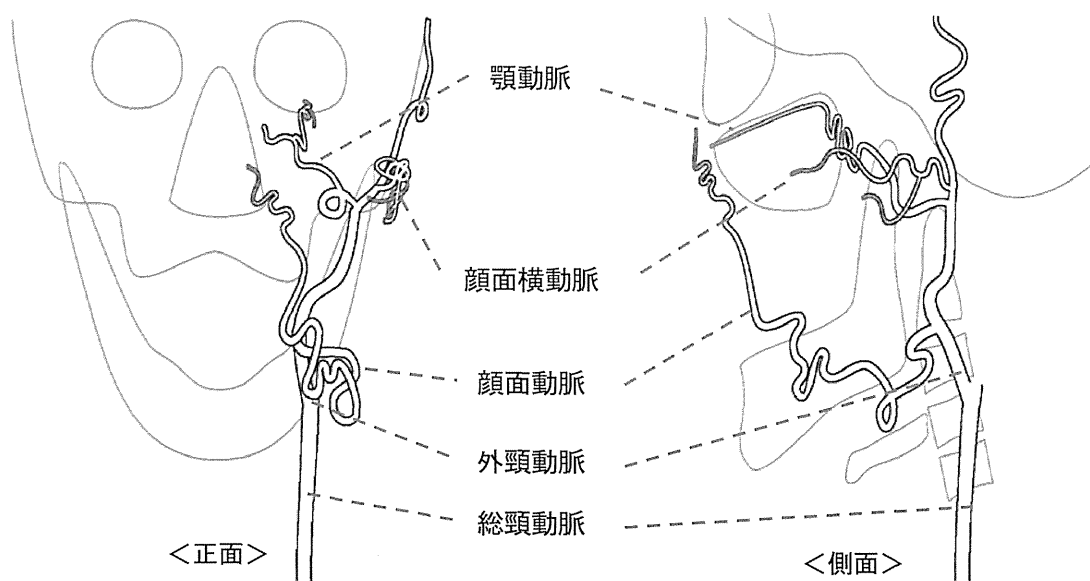


図6.1.3. 想定される栄養血管のシェーマ

4) CDDP の投与量の配分の決定

各々の栄養動脈から投与する CDDP の割合は、IVR-CTによる腫瘍濃染の大きさを参考に決定する。DSAによる腫瘍濃染の評価によって決定してもよい。

5) CDDP の投与

栄養動脈に留置したマイクロカテーテルから、機械式インジェクターを用いて一定速度で CDDP の原液(0.5 mg/mL)を注入する。注入速度は、顎動脈 0.5 mL/sec、顔面横動脈・顔面動脈 0.3 mL/sec を基準に、逆流しない最適な速度に調節する。

6) チオ硫酸ナトリウム(STS)の投与

STS は経静脈的に CDDP と同時に投与を開始する(点滴もしくは緩徐に静注)。投与速度は CDDP 50 mg(100 mL)に対して STS 2.5 g (25 mL)以上が投与されるように、CDDP の投与を調節する。具体的には CDDP が 50 mg 投与されても STS 2.5 g が投与されていない場合には、いったん CDDP の投与を休止し、STS が 2.5 g 以上投与されるのを待ってから CDDP の投与を再開する。CDDP の投与がすべて終了した後は、残りの STS を速やかに投与する。

6.1.4. 用量探索相における推奨投与回数(Recommended Cycle: RC)の決定手順

1)患者数

18人の患者で行う。

2)DLT 評価期間

治療開始日から最終放射線治療後 28 日(最終放射線治療日を day 1 として day 28)までとする。ただし、RC の決定に際しては 29 日以降の毒性も参考にする。

3)推奨投与回数(RC)の決定

投与回数の分布と投与回数別の DLT 発現状況から、「許容可能な毒性の範囲での最大投与回数」を総合的に判断して RC とする。「許容可能な毒性」は DLT 発現割合が 3 分の 1 以下であることを目安とする。

具体的には、最頻値の投与回数(n 回)を第 1 候補とし、DLT の発現状況からその投与回数の毒性が許容可能かどうかを検討する。n 回が許容可能と判断された場合、n+1 回の毒性が許容可能かどうかを検討する。n 回が許容可能でないと判断した場合は n-1 回の毒性を検討する。必要に応じて、n-2 回、n-3 回、n+2 回、n+3 回等の毒性も検討に加え、最終的に RC を決定する。

4)CDDP の予定休止の設定に関して

RC が 6 回以下となった場合、連続で n 回の CDDP を投与するか、予定休止を設けて合計 n 回の投与とするかは、各投与回数の DLT の発現状況をみて決定するものとする。

5)DLT (Dose limiting toxicity: 投与制限毒性)

DLT は CDDP もしくは放射線治療に関連する有害事象のうち、以下のように定義する。

DLT 評価期間は、治療開始日から最終放射線治療後 28 日(最終放射線治療日を day 1 として day 28)までとする。

- ① Grade 3 の発熱性好中球減少
- ② Grade 4 の血小板減少($2.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満)
- ③ Ccr(推定値) < 40 mL/min
- ④ Grade 3 以上の非血液毒性(ただし、以下の有害事象は除く)
 - ・ 口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎、放射線性皮膚炎
 - ・ 高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症
 - ・ IVR の手技に伴う Grade 3 の合併症: アレルギー反応、術後出血、血腫、脳卒中、血栓塞栓症(静脈)、血管損傷
- ⑤ 有害事象により放射線治療の休止日から再開日が 15 日以上となった場合
- ⑥ 有害事象により CDDP が 3 回以上連続でスキップされた場合
- ⑦ 治療関連死亡(プロトコール治療との因果関係が definite, probable, possible)

CRF に「DLT 報告用紙」を設け、DLT が出現した場合、担当医は 3 日以内に「DLT 報告用紙」をデータセンターに送付する。連絡を受けたデータセンターの担当データマネージャーは DLT の内容を研究事務局・研究代表者に報告する。報告を受けた研究事務局・研究代表者は、当該患者の治療内容と有害事象を精査し、CDDP スキップ規準変更の必要性の有無を検討する。

なお、試験開始時の想定では、1 回投与量を $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ を越えて増量することは困難と考えているが、もし用量探索相で $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ で CDDP を 7 回投与できた患者が 3 分の 2(12/18 人)以上存在した場合には、1 回投与量を $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ に増量して、さらに用量探索相を継続することを検討する。

6.1.5. 有効性検証相への移行

用量探索相に 18 人の患者が登録された時点で、いったん患者登録を停止する。

登録一時停止のアナウンスが行われる前に複数の未登録患者から試験参加への同意取得が得られている場合、18 人を超えて患者登録を行うことを許容する。その場合には、18 人を超えて登録された患者も用量探索相に含め、推奨投与回数を決定する。

有効性検証相への移行の可否、推奨投与回数の決定については研究事務局が研究代表者と協議の上で

行い、各施設および JCOG データセンターへ周知する。Grade 4 の有害事象や治療関連死亡などの発生数が多く、研究事務局または研究代表者が必要と判断した場合には、JCOG 効果・安全性評価委員会へ審査を依頼する。

用量探索相において DLT の推定および推奨投与回数の決定後、有効性検証相へ移行し、患者登録を再開する。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め、有効性検証相の患者数として T4aN0M0:65 人、T4bN0M0:62 人登録する。

6.1.6. 遺残あるいは頸部リンパ節転移に対する救済手術

RADPLAT にて CR が得られなかったあるいは頸部リンパ節転移が出現した患者は、下記の「1)救済手術実施可能規準」を満たすことを確認の上、救済手術を行う。

以下の 1)の条件をすべて満たす場合、効果判定日から 4 か月以内に救済手術を実施する。

1)の規準を 1 つでも満たさない場合には、プロトコール治療中止とし、後治療自由とする。救済手術を行うにあたっては原則として 2)の規準をすべて満たすことを確認する。

1)救済手術実施可能規準

- ① 原発巣の遺残あるいは頸部リンパ節転移を認める。すなわち、以下のいずれかを満たす。
 - i) 放射線治療終了後 8 週目の効果判定時に総合効果「不変(SD)」、もしくは「増悪(PD)」と判定
 - ii) 放射線治療終了後 8 週目の効果判定時に総合効果「縮小(PR)」と判定され、その 4 週後の効果判定時に「縮小(PR)」、「不変(SD)」、「増悪(PD)」のいずれかと判定
 - iii) 頸部リンパ節転移が出現
 - ※ 救済手術を実施する場合には、生検あるいは細胞診にて腫瘍性病変が遺残あるいは出現していることを確認する。ただし、生検あるいは細胞診にて腫瘍の遺残あるいは出現を確認できない場合でも、臨床的に腫瘍の遺残が強く疑われる場合には救済手術を行うことを許容する。
- ② 残存した腫瘍が切除可能と判断される
- ③ 明らかな遠隔転移を有さない(cM0)

2)救済手術開始可能な全身状態

救済手術を行うにあたっては原則として以下の条件をすべて満たすことが望ましい(以下の条件をすべて満たさない場合に施設の判断で手術を行った場合も逸脱とはしない)。

- ① 手術可能な全身状態として、下記の規準を満たしている。
 - i) 白血球数 $\geq 3,000 / \text{mm}^3$
 - ii) ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
 - iii) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - iv) AST $\leq 80 \text{ IU/L}$
 - v) ALT $\leq 80 \text{ IU/L}$
 - vi) 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - vii) 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - viii) SpO₂ $\geq 90\%$ (room air)
- ② PS(ECOG)が 0、1、2 のいずれかである

3)切除・再建術式と郭清術

- ① 原発巣にのみ遺残を認めた場合
 - 原発巣の切除を実施する。ただし切除後遊離組織移植を要する場合、移植床の吻合血管を確保するための頸部郭清術は行ってもよい。
- ② 原発巣の残存および頸部リンパ節の再発がみられた場合
 - 原発巣の切除および頸部郭清術を実施する。
- ③ 頸部リンパ節のみに再発を認めた場合
 - 頸部郭清術を実施する。

原発巣切除

上顎洞癌の切除は、以下のいずれかの方法で行う。

- 上顎部分切除術
 - 上顎歯肉部、硬口蓋、上顎洞内側壁、上顎洞外側壁、眼窩下壁など上顎骨の一部を切除する術

式。上顎洞前壁を開放し洞内の腫瘍を掻き出す手術も本術式に含む。また、内視鏡を用いて外鼻孔から腫瘍を切除する手術も本術式に含める。

- 上顎全摘術

上顎骨全体に加え、頬骨・骨周囲に付着する咀嚼筋群・鼻骨・固有鼻腔内容・篩骨蜂巢などの一部を含めて摘出する術式。進展範囲によっては翼状突起も合併切除する。
- 上顎拡大全摘術

上顎全摘術と同時に眼窩内容も合併切除する術式。
- 頭蓋底郭清術

腫瘍浸潤のある前頭洞後壁、篩骨洞天蓋、眼窩天蓋、あるいは蝶形骨小翼大翼など頭蓋底を構成する骨組織を頭蓋外から除去する、あるいは開頭も同時に行い頭蓋内外から頭蓋底を合併切除する術式。腫瘍浸潤のある脳硬膜を合併切除することもある。開頭により頭蓋内外から頭蓋底合併切除を行った場合、前頭蓋底合併切除か、中頭蓋底合併切除あるいは前中頭蓋底合併切除か明記する。

頸部郭清術

内頸静脈、副神経、胸鎖乳突筋を温存した頸部郭清術が望ましいが、腫瘍の浸潤や癒着の程度により非温存手術も可とする。ただし、少なくとも郭清対側の内頸静脈は温存する。

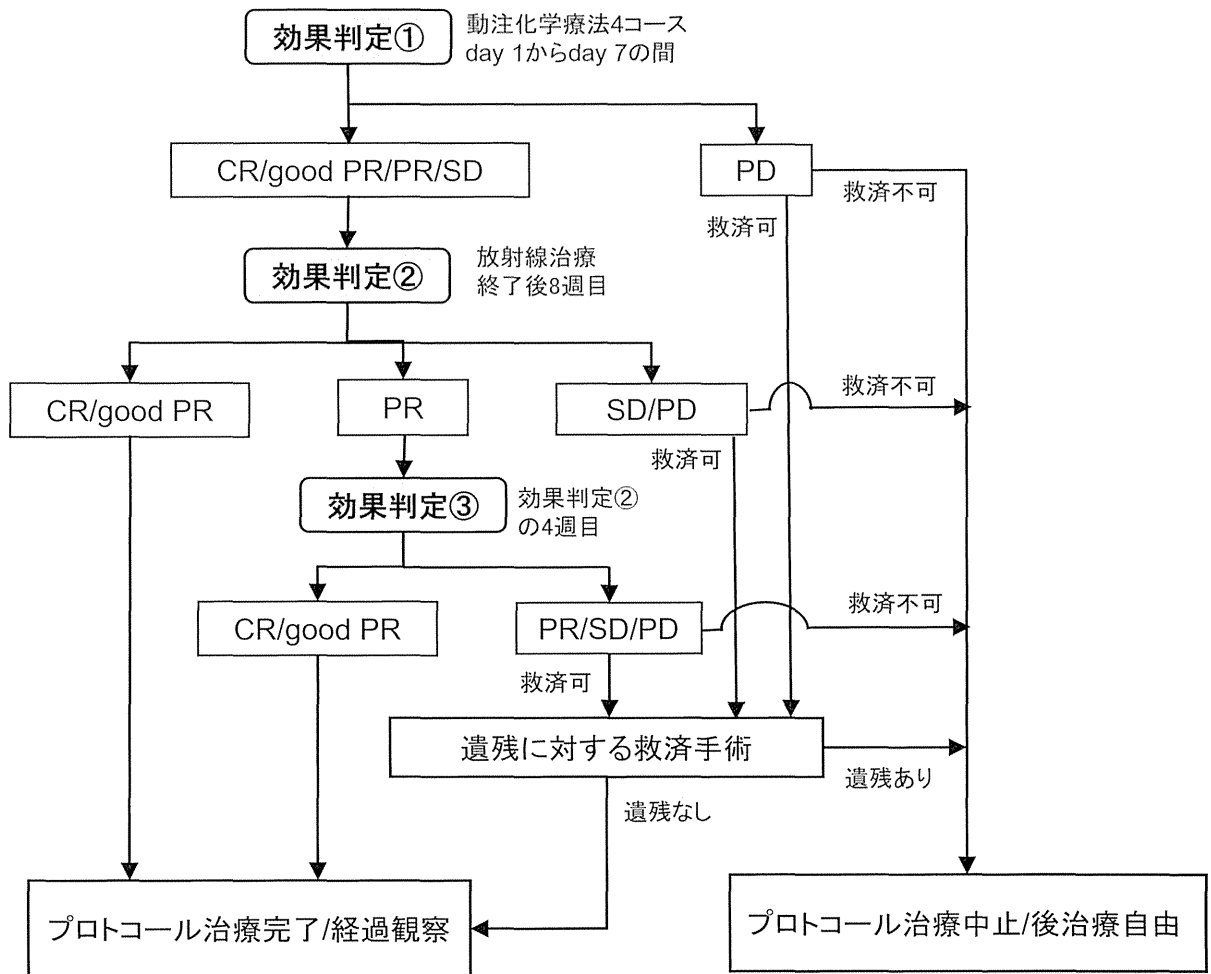
再建術式

上記切除術式に加え、必要な場合は再建手術を行う

- i) 皮弁・筋皮弁は、以下のいずれかの方法で行う。
 - 胸三角皮弁(DP 皮弁)
 - 大胸筋皮弁
 - 頸部皮弁
- ii) 遊離組織移植は、以下のいずれかの方法で行う。
 - 遊離空腸
 - 遊離腹直筋皮弁
 - 遊離前腕皮弁
 - 遊離大腿皮弁
 - 遊離広背筋皮弁

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

3 回行われる効果判定および救済手術とプロトコール治療完了/中止の関係を下図に示す。



- 効果判定①: 動注化学療法 4 コース day 1 から day 7 の間(治療開始から 4 週目)
- 効果判定②: 放射線治療終了後 8 週目(±1 週を許容する)
- 効果判定③: 放射線治療終了後 8 週目の効果判定時に PRと判定された場合は、その 4 週後(±1 週を許容する)

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

本試験におけるプロトコール治療完了とは以下のいずれかと定義する。

プロトコール治療完了日は 1)、2) の場合は最終放射線治療日、3) の場合は救済手術実施日とする。

- 1) 規定の回数の放射線治療が終了し(動注化学療法の回数は問わない)、効果判定②における総合効果が完全奏効(CR)、瘢痕化(good PR)と判定された場合。
- 2) 規定の回数の放射線治療が終了し(動注化学療法の回数は問わない)、効果判定②における総合効果が縮小(PR)となり、かつ、効果判定③で総合効果が完全奏効(CR)、瘢痕化(good PR)と判定された場合。
- 3) 各効果判定に引き続いて行われるプロトコール治療としての救済手術の肉眼所見で、明らかな遺残が認められなかった場合。なお、手術時の肉眼所見にて明らかな遺残を認めず、術後病理所見にて不完全切除であった場合も救済手術実施日をもってプロトコール治療完了とする。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断
 - ① 効果判定①における総合効果が PD(増悪)で救済手術を行わなかった場合
 - ② 効果判定②における総合効果が SD/PD で救済手術を行わなかった場合
 - ③ 効果判定③における総合効果が PR/SD/PD で救済手術を行わなかった場合
 - ④ プロトコール治療としての救済手術を行ったが、手術時の肉眼所見で明らかな遺残を認めた場合
 - ⑤ その他、治療開始後に明らかな原病の増悪が認められた場合

注) 治療継続の可否を決める「治療無効」かどうかの判断は総合的な臨床判断で行う。画像による総合効果(CR/PR/SD/PD)はあくまでも参考とする。
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合。ただし、Grade 4 の「高カルシウム血症」、「低カルシウム血症」、「高ナトリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「高カリウム血症」、「低カリウム血症」、「低マグネシウム血症」、「低リン酸血症」が生じたとしてもプロトコール治療中止とはしない。
(非血液毒性:CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象)
 - ② 放射線治療の総治療期間が 64 日以上となることが明らかとなった場合
 - ③ 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
 - ・プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、6.2.2.5) の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

有害事象の Grading の基準値として以下の用語を用いる。

ULN(upper limits of normal): 施設基準値上限

6.3.1. 治療変更規準

本試験では化学療法よりも放射線治療により強い治療効果を見込んでいるために、可能な限り放射線治療が完遂されることを優先する。そのため、何らかの有害事象が観察された場合、最初に化学療法(CDDP)の延期・休止が行われ、さらに重篤な有害事象が発生した場合には放射線治療を休止する。

1) CDDP スキップ規準

- 2 コース以降の CDDP 投与予定日もしくは前日に表 6.3.2 の「CDDP スキップ規準」を1つでも満たす場合には CDDP の投与をスキップする。
- 放射線治療が終了した場合、放射線治療終了以降の化学療法は行わない。

2) 放射線治療休止・再開規準

- 表 6.3.1 の「放射線治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、放射線治療を休止する。
- 休止後、表 6.3.1 の「放射線治療再開規準」をすべて満たすことを確認し、放射線治療を再開する。
- 放射線治療が休止後に再開されて規定の回数の照射が終了した場合、放射線治療終了後の CDDP 投与は行わない。
- 放射線治療の総治療期間が 64 日以上となることが明らかとなった場合はプロトコール治療中止とする。

表6.3.1. 治療変更規準

有害事象	CDDPスキップ規準 (いずれかに該当)	放射線治療休止規準 (いずれかに該当)	放射線治療再開規準 (すべて満たす)
白血球数	≧ Grade 3 (< 2,000 /mm ³)	Grade 4 (< 1,000 /mm ³)	≦ Grade 3 (≧ 1,000 /mm ³)
好中球	≧ Grade 3 (< 1,000 /mm ³)	Grade 4 (< 500 /mm ³)	≦ Grade 3 (≧ 500 /mm ³)
血小板数	≧ Grade 2 (< 75,000 /mm ³)	Grade 4 (< 25,000 /mm ³)	≦ Grade 3 (≧ 25,000 /mm ³)
AST	≧ Grade 2 (> 3.0 × ULN)		-
ALT	≧ Grade 2 (> 3.0 × ULN)		-
総ビリルビン	> 2.5 mg/dL		-
Ccr(Cockcroft-Gault式 による推定値)	< 50 mL/min		-
口腔咽頭粘膜炎	-	Grade 4* ¹	-
放射線性皮膚炎	-	Grade 4* ¹	-
発熱性好中球減少症	≧ Grade 3	≧ Grade 3	Grade 0
感染* ²	≧ Grade 3	≧ Grade 3	Grade 0
治療当日のG-CSF 使用の必要性	あり	あり	なし
感染を疑わせる38℃以上の発熱	あり	あり	なし

*1 プロトコール治療中止に該当する。

*2 感染: CTCAEv4.0-JCOG 感染症および寄生虫症のうち以下の有害事象

胆道感染、膀胱感染、気管支感染、カテーテル関連感染、感染性心内膜炎、感染性小腸結腸炎、胆

嚢感染、肺感染、髄膜炎、腹膜感染、敗血症、上気道感染、尿路感染

6.3.2. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

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

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

6.3.3. 放射線治療に関する相談

放射線治療に関する疑問点がある場合は、「16.7.放射線治療研究事務局」に問い合わせる。

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

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

1) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

i) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化がおり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、エンテカビルの予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版(日本肝臓学会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

①検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

HBV-DNA 定量は、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。

②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

- ・ 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (プリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前(できるだけ早い時点)からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後も 12 か月間以上継続する。化学療法終了 12 か月後以降、エンテカビル投与中止の条件※1、2 を満たす場合は、エンテカビルの投与を中止してもよい。ただし、エンテカビル投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。なお、エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「③モニタリング」に定めた間隔で HBV-DNA 定量を継続する。また、エンテカビル投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

※1 エンテカビル中止の必要条件: 以下をすべて満たす

1. エンテカビル投与開始後 2 年以上経過している
2. HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 未満
3. HBe 抗原が陰性

※2 患者背景の必要条件: 以下のすべてを満たす

1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

(B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版(日本肝臓学会)より改変して転載)

- 用法: 空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に服用する。
- 用量:

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	0.5 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に 1 回
10 未満	0.5 mg を 7 日に 1 回

- 副作用(全グレードの発現割合):ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査:AST(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アマラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【重大な副作用(頻度は不明)】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

③モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)

エンテカビル投与中:

4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。

エンテカビル投与中止後:

エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、エンテカビル投与中止後 1 年間は 4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。エンテカビル投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

ii)化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行い、2.1log copies/mL 以上になった時点で核酸アナログの投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後の HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。

①モニタリング:HBV-DNA 定量(リスクに応じてモニタリング間隔を検討する)

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも 12 か月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」に従い、直ちにエンテカビルの投与を開始する。核酸アナログ(エンテカビル)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2)の i)化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合」の支持療法に準じてエンテカビルの投与を行う。いったんエンテカビルの投与を開始した後に、エンテカビルの投与を中止する

場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

6.4.2. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

1) G-CSF

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。また、放射線照射日、抗がん剤投与日には G-CSF の投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数 1,000 / mm³未満で発熱(原則として 38℃以上)がみられた時点 ・好中球数 500 / mm³未満が観察された時点 ・前コースで好中球数 1,000 / mm³未満で発熱(原則として 38℃以上)がみられた場合や、好中球数 500 / mm³未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球数 1,000 / mm³未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000 / mm³以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球数が 2,000 / mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する。

2) 好中球減少時の発熱に対する対処

- ① 好中球数が 500 / mm³未満、または 1000 / mm³未満で 48 時間以内に 500 / mm³未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5℃以上(口腔内温 38℃以上)の場合、速やかにリスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。
- ② リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム^{※1}を参考にし行う。
- ③ 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血球計算、腎機能(BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能(トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ)検査、抗菌薬開始前に 2 セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部 X 線写真検査を行う。
- ④ 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有する β ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行ったうえで適切な場合には外来治療も可とする。
- ⑤ 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が 500 / mm³以上に回復するまで抗菌薬を継続する。
- ⑥ 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
- ⑦ 好中球数 100 / mm³以下が 7 日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
- ⑧ 発熱性好中球減少症の発症リスクが 20%以上の患者、および、発症リスクが 10-20%で、かつ、①65 歳以上の高齢者、②病期分類で進行期に該当する患者、③抗菌薬を予防投与されていない患者のいずれかの患者では、G-CSF の予防投与が推奨される。発症リスクが 10%未満の患者では、重篤な経過が予測される場合にのみ推奨される。
- ⑨ 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症(FN)が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄

色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。

- ⑩ 手指衛生、医療従事者の感染標準予防策、患者病原体隔離予防策等を行って感染予防策を実施する。

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム
(発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、あるいは造血管腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60 歳未満	2

スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク、20 点以下を高リスクとする

※2 本試験では 20 歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]原著から「16 歳未満には適用しない」を削除した。

3) 十分な補液と利尿剤の使用・CDDP 投与当日の注意

CDDP 投与中及び投与当日は 100 mL/h を目安に尿量確保に努めることが、腎障害の予防に重要とされており、CDDP 投与に伴う低ナトリウム血症の予防のためにも生理食塩水もしくは細胞外液を主体に補液を行うことが望ましい。以下に宮城がんセンターの補液の例を示す(表 6.4.2.a)。

<補液量の目安>

以下はあくまで、目安であり、その投与量や期間は状況により判断する。

- 当日: 3,500-4,000 mL、2 日目: 2,000 mL、3 日目から 5 日目: 1,000 mL
- 総補液量が多くなるため、in-out balance および体重の増減に注意しつつ、適宜利尿剤(フロセミド・マンニトールなど)を使用して尿量確保すること。
- CDDP 投与当日は、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイド系抗炎症薬を投与しない。
- 腎不全に陥った場合は注意深い水分管理と電解質補正を行い、必要な場合は血液透析を行いながら尿量の回復を待つ。尿量が回復した後はしばしば利尿期になるので重ねて注意する。

表6.4.1.a 宮城がんセンターの補液の例

	補液
day 1	ラクテック 500mL × 2(入室まで 2 時間で) ラクテック 500 mL + アスパラカリウム 10mg (2h) ラクテック 500 mL + ラシックス 20mg (2h) ラクテック 500 mL + アスパラカリウム 10mg (2h) ラクテック 500 mL × 2(夜間キープ)
day 2	ラクテック 500 mL × 2 ラクテック 500 mL + アスパラカリウム 10mg + ラシックス 20mg ラクテック D 500 mL
day 3	ラクテック D 500 mL × 2

4) 悪心・嘔吐への対応

CDDP は高度催吐性の代表的な抗がん薬である。このため、悪心・嘔吐に関しては、各種ガイドラインに記載されているように 5HT3 拮抗薬・NK1 受容体拮抗薬・ステロイド薬などの制吐薬の予防的投与及び追加投与を積極的に行う。また、予測性の悪心・嘔吐にはロラゼパムなどのマイナートランキライザーを投与する。

以下に、適切な制吐薬の予防投与を行っても吐気・嘔吐を生じた場合(Breakthrough Emesis)における追加投与薬の処方例を参考までに示す(表 6.4.2.b)。

表6.4.1.b Breakthrough Emesis に対する追加投与薬の例

追加投与薬	薬剤及び投与量	考慮すべき状況の例示
抗不安薬	ロラゼパム 0.5 mg 内服 アルプラゾパム 0.4 mg 内服	予測性 吐気に対する強い不安
吐気に対する強い不安	メクロプラミド 10-40 mg 内服、静注	吐気・嘔吐一般に対して
抗精神病薬	ハロペリドール 1-2 mg 内服、点滴静注 オランザピン 2.5-5 mg 内服	吐気が強く眠れないような場合
抗ヒスタミン薬	ヒドロキシジン 25 mg 点滴静注 ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン内服	乗り物酔いの既往 動くと吐気をする
5HT3 拮抗薬	各種5HT3 拮抗薬内服、静注	24 時間以内に生じた吐気・嘔吐

5) ハチアズレ等の含嗽薬

粘膜炎増悪予防目的に、歯牙、歯周の洗浄とハチアズレ等の含嗽薬を使用する。

6) モルヒネを含めた鎮痛剤

粘膜炎、咽頭炎による疼痛が強い場合は、アセトアミノフェンやモルヒネなどの鎮痛剤を使用する。非ステロイド系抗炎症薬は CDDP による腎機能障害を増悪させる可能性があり、CDDP 投与中、投与後も使用しない。

7) 気管切開術

喉頭浮腫あるいはそれ以外の原因による気道の狭窄が生じた場合には、気管切開術を速やかに行うことを推奨する。

6.4.3. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

胃瘻造設、経鼻胃管

粘膜炎による摂食障害および栄養障害への対策として経管栄養の有用性を示唆する報告もあるため、経鼻胃管、経皮胃瘻などによる経管栄養を許容する。ただし、経鼻胃管は、治療中の粘膜炎に悪影響を及ぼす可能性があり、さらに咽頭・喉頭の違和感、嚥下障害、誤嚥性肺炎が起こりやすく、長期間の経管栄養には不向きである。また、胃瘻造設は、経皮内視鏡的、CT ガイド下あるいは開腹手術のいずれの方法で胃瘻を造設するかは問わない。経鼻胃管、胃瘻造設の適応については施設ごと、患者ごとに慎重に検討することとする。

6.4.4. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコール治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤
- 2) プロトコール治療以外の放射線治療
- 3) 免疫療法、手術療法(救済手術は除く)、温熱療法
- 4) 放射線照射日、抗がん剤投与日の G-CSF の投与

プロトコール治療完了または中止後も、増悪や再発を認めるまでは以下の治療は行わない。

- 1) 抗がん剤、放射線治療の追加
- 2) 免疫療法、手術療法(救済手術は除く)、温熱療法

6.5. 後治療

プロトコール治療完了後は、原発巣または頸部リンパ節転移の再発、あるいは遠隔転移の出現が明らかになるまでは、後治療は行わない。

プロトコール治療中止後の後治療の内容は規定しない。ただし、プロトコール治療完了/中止後に、原発巣または頸部リンパ節に再発が生じた場合は、「6.1.6.1) 救済手術実施可能規準」を参考に、可能な場合には後治療として「再発に対する救済手術」を行うことが推奨される。後治療として救済手術を行った場合は、追跡調査の際に、登録時に配布した救済手術に関する CRF に詳細を記載して、追跡調査用紙とともにデータセンターに送付する。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合(63 日を超えて放射線治療を行うのが臨床的に適切と判断される場合など)は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネータ

一を通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

7. 予期される有害事象

7.1. 薬剤で予期される薬物有害反応

薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

7.2.1. 動注により予期される有害反応・合併症

下線を引いた有害事象は重篤となりうる。

- 1) 術中合併症: 術中動脈損傷、術中神経系損傷、術中眼損傷、頭蓋内出血、脳血管虚血、脳卒中、一過性脳虚血発作、血栓塞栓症
- 2) 術後早期合併症: 顔面神経障害、頭蓋内出血、脳血管虚血、脳卒中、一過性脳虚血発作、血栓塞栓症
- 3) 術後晚期合併症: 頭部軟部組織壊死、頸部軟部組織壊死、顎骨壊死、開口障害、中枢神経系壊死、脳血管虚血、脳卒中、一過性脳虚血発作、血栓塞栓症

7.2.2. 放射線治療により予期される有害反応

下線を引いた有害事象は重篤となりうる。

- 1) 早期合併症(早期有害反応)
 - 悪心、食欲不振、口腔および咽頭粘膜炎:嚥下時疼痛、味覚低下、嚥下困難、潰瘍、出血、
 - 皮膚炎、疼痛、潰瘍、表皮はく離、皮膚感染、脱毛
 - 外耳道炎、耳管狭窄、難聴、中耳炎、顎下腺炎、角膜炎
- 2) 晚期合併症(遅発性放射線反応)
 - 粘膜炎、嚥下困難、軟部組織壊死、潰瘍、食道咽頭狭窄、瘻孔形成、色素沈着、皮膚繊維化
 - 発熱
 - 慢性唾液分泌障害による口腔内乾燥、味覚障害、嚥下困難、顎骨壊死、開口障害、歯牙う蝕、軟骨壊死
 - 耳管狭窄、難聴、中耳炎、甲状腺機能低下、白内障、結膜炎、角膜潰瘍、眼瞼機能障害、緑内障、角膜炎、視神経障害、網膜剥離、網膜裂孔、網膜炎、硝子体出血、末梢神経障害、脊髄横断症状、頭部軟部組織壊死、頸部軟部組織壊死、顎骨壊死、開口障害、中枢神経系壊死、脳血管虚血、脳卒中、一過性脳虚血発作

7.2.3. 本試験の治療レジメンにおいて予期される有害反応

宮城県立がんセンターで、2008年から2012年までに本試験治療と同様のRADPLATが行われた上顎洞癌T4(T4a&T4b)症例19例における有害事象を以下に示す(表7.2.3.a)。

表 7.2.3.a. 宮城県立がんセンターにおけるRADPLATの有害事象(n=19)

項目	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少	6	7	6	0	0
貧血	0	16	3	0	0
血小板減少	17	1	1	0	0
腎障害	16	3	0	0	0
嘔気、嘔吐	5	5	2	7	0
粘膜炎	1	4	5	9	0
皮膚炎	1	9	9	0	0
神経障害	0	0	0	0	0
疲労	7	8	4	0	0

また、CDDPを動注した場合の有害反応は、CDDPを静注した場合よりも軽度であることが予想されるが、有害反応の内容は共通すると考えられる。対象の部位は異なるが、国立がん研究センター東病院を中心に行われたCDDP 100mg/m²を併用したIV-CRTの第II相試験(頭頸部扁平上皮癌術後再発リスク群に対する術後補助化学放射線療法の実施可能性試験)で認められた有害反応を以下に示す(表7.2.3.b)。

表 7.2.3.b. IV-CRT の第 II 相試験における有害事象 (n=25)

血液毒性	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3/4 (%)	Any Grade (%)
白血球減少	4	9	12	0	48	100
好中球減少	5	11	8	0	32	96
ヘモグロビン低下	5	11	6	3	36	100
血小板減少	14	4	0	0	0	72
非血液毒性	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3/4 (%)	Any Grade (%)
吐き気	4	17	4	0	16	100
嘔吐	13	6	0	0	0	76
食欲不振	1	11	10	0	40	88
嚥下困難	4	13	7	0	28	96
粘膜炎	2	12	11	0	44	100
皮膚炎	9	10	6	0	24	100
難聴	1	2	0	0	0	12
味覚障害	7	18	-	-	-	100
口腔乾燥	7	18	0	0	0	100
低ナトリウム血症	15	-	8	0	32	92
クレアチニン上昇	8	7	1	0	4	64
発熱性好中球減少	-	0	0	0	0	0
感染	0	1	5	0	20	24

7.2.4. 救済手術により予期される有害反応、手術合併症

厚生労働省がん研究助成金(計画研究17-4)「喉頭機能を温存した頭頸部癌の標準的治療法の確立に関する研究」班(吉野班)による「中・下咽頭癌、喉頭癌に対する化学放射線療法後の救済手術の検討」による救済手術後の合併症の頻度を以下に示す(表7.2.4)。

表 7.2.4. 救済手術後の亜部位別の合併症の頻度

部位	患者数	創部合併症	感染	壊死	瘻孔	出血	リンパ漏	その他
喉頭	58	14	4	4	6	2	1	2
中咽頭	43	18	9	5	5	3	1	0
下咽頭	49	17	5	7	6	3	2	2

上顎洞癌での救済手術の報告はないが、北海道大学でRADPLAT後に残存/再発し救済手術を行った9例のうち、Grade 3以上の手術合併症は2例(22.2%)に発生し、その内訳は敗血症と深部静脈血栓症(血栓塞栓症)であった。上顎洞の場合は、中・下咽頭癌、喉頭癌の場合と異なり、咽頭瘻孔は生じないため、重篤な創部合併症の頻度は少ないと予期される。しかし、頭蓋底郭清術を行った場合には、髄膜炎が出現する可能性がある。

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0-JCOG)」を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレーナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決まる)「8.2. 治療期間中の検査と評価」、「8.3. 治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該

当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

8.1.1. 登録までに行う検査(登録前であれば時期を問わない)

HBs 抗原、HBs 抗体[※]、HBc 抗体[※]、HCV 抗体

※HBs 抗体、HBc 抗体の少なくとも 1 つ以上が陽性の場合は治療開始前に HBV-DNA も測定する(6.4.1 参照)。

8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 頭頸部造影 MRI^{※1※2※3} (スライス厚 5mm 以下)
- 2) 頭頸部造影 CT^{※1※2} (スライス厚 5mm 以下)
- 3) 胸部から骨盤部造影 CT^{※2}(スライス厚 10 mm 以下):大腿動脈からカテーテルのアクセスが可能かどうかの検索のため骨盤部まで撮像する。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
- 4) 頸動脈超音波検査:頸部動脈の狭窄の有無、不安定プラークの有無を評価する
- 5) 脳 MRI(スライス厚 10 mm 以下)^{※3}
- 6) 骨シンチ(臨床的に骨転移が疑われる場合のみ。FDG-PET 検査での代用を許容する)
- 7) 安静時 12 誘導心電図
- 8) 呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC
- 9) 歯科/口腔外科受診:
齲歯、歯周病等のチェックを受ける。抜歯や観血的口腔処置を要した場合、歯科医/口腔外科医に本試験治療の開始を延期する必要があるかどうかを相談する。
- 10) 眼科受診
眼球運動障害、白内障、緑内障等の有無のチェックを受ける。

※1 治療計画時の参照画像あるいは融合画像作成用に利用可

※2 造影剤に対するアレルギーのある場合は単純でも可

※3 閉所恐怖症や体内金属等で MRI を施行できない患者では、CT での評価を許容する

8.1.3. 登録前 14 日以内に行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、LDH、カルシウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、CRP、FBS(空腹時血糖)
- 4) クレアチニン・クリアランス(Cockcroft-Gault 式による推定値)

8.2. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

8.2.1. コース開始前評価項目

動注化学療法のコース開始予定日または前日に以下に示す評価を行う

- 1) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC)、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、BUN、血清クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム(アルブミン補正[※])、マグネシウム、CRP、FBS、クレアチニン・クリアランス(Cockcroft-Gault 式による推定値)

※カルシウムのアルブミン補正:

$$\text{補正カルシウム (mg/dL)} = \text{血清カルシウム値 (mg/dL)} + (4 - \text{血清アルブミン値}) \times 0.8$$

- 3) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 4) 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - ・ 免疫系障害: アレルギー反応