

- 12) 人権保護  
氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること
- 13) データの二次利用  
JCOG の委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること
- 14) 質問の自由  
担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明
- 15) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について  
治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、医療機関外の医療関係者により参照されること

### 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。

#### 13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり、原則として「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 号)

#### 13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

##### 1) 利用目的

JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。

##### 2) 利用する項目

JCOG が患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知られることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

##### 3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話あるいは FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定する。

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

### 13.3.3. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、JCOG の該当する委員会（プロトコル審査委員会など）の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。

### 13.3.4. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用にあたっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

### 13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より JCOG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医）とする。

### 13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： JCOG データセンター プライバシー保護担当

郵送先 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター

E-mail : JCOG\_privacy@ml.JCOG.jp

FAX : 03-3542-3374

## 13.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

## 13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

### 13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することが、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書をデータセンターに送付する。データセンター/運営事務局は、施設での改変（削除や内容変更）が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

### 13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

各医療機関における、本プロトコルおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、JCOG としては各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

## 13.6. プロトコルの内容変更について

### 13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。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。

JCOG では、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」

とする。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

### 1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

### 2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認を必須とする。

プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

### 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

#### 13.6.2. プロトコル改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコルおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時中止し、承認が得られた施設から順次登録を再開する。改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、説明文書には、試験の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。

#### 13.6.3. CRF の修正(9.1.3.を再掲)

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は医療機関の規定に従う。

---

**13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について**

JCOG の研究に関わる研究者や JCOG 研究を支援する者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において JCOG 研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG 研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、JCOG COI 委員会が管理する。この他、JCOG の効果・安全性評価委員会などの委員や、個々の JCOG 研究に関わる JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

**13.8. 補償について**

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

**13.9. 知的財産について**

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究事務局、グループ代表者、国立がん研究センターの4者に帰属する。具体的な取扱いや配分については4者で協議して決定するものとする。研究代表者、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

## 14.モニタリングと監査

### 14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングを行う。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターは作成した定期モニタリングレポートを、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は各グループの会議で事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況:登録数-累積/期間別/施設別/T 分類別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:施設
- ③ 治療前背景因子
- ④ プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:施設
- ⑤ プロトコール逸脱:施設
- ⑥ 重篤な有害事象:施設
- ⑦ 有害反応/有害事象
- ⑧ 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:全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 14.1.2. 有害事象の許容範囲

本試験と同じ対象を含めた対象に、ほぼ同じ治療法を北海道大学で1999年から2012年5月までに行った188人の解析では治療関連死亡は0名であった。本試験と対象は異なるが、ほぼ同じ治療を行ったオランダの第Ⅲ相試験では治療関連死亡は118人中2人(1.7%)であった<sup>19</sup>。頭頸部癌に対する化学放射線療法において、治療関連死亡の割合は0~4.2%であることが報告されている。その中でも Adelstein らが行った「CDDP 単独を用いた化学放射線療法」では95人が登録され、4人(4.2%)の治療関連死亡が認められた<sup>28</sup>。

本試験では、①プロトコール治療が頭頸部癌に対する標準的な化学放射線療法である「CDDP 単独を用いた化学放射線療法」と毒性のプロファイルは異なるが、本治療が「CDDP 単独を用いた化学放射線療法」よりも治療関連死亡が多いことは許容できない、②サンプル数が少ないために偶然に治療関連死が多めに現れる可能性がある、の2点を踏まえ、「CDDP 単独を用いた化学放射線療法」の結果の4.2%を越える治療関連死亡は許容できないと考えた。したがって、本試験における治療関連死が6人になった時点で、最終的な治療関連死の点推定値が4.2%以上となることが明らかなため、登録を一時停止し、試験継続の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。治療関連死の発生が6人未満の時点では、患者毎に効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られるまでは原則として登録を継続する。

また、本治療は、カテーテルを大腿動脈あるいは上腕動脈から挿入し、総頸動脈を経て腫瘍の栄養血管に挿入し、そこから動注するため、カテーテル操作に起因する脳血管障害はRADPLATで特に懸念される重篤な有害事象であり、治療関連死亡と同様に慎重にモニタリングを行う必要がある。単施設ではあるものの最も解析対象数の多い報告<sup>39</sup>によると、脳血管障害(Grade 3以上)は213人中7人(3.3%)に出現したと報告されており、多施設共同試験では61人中5人(8.2%、Grade 3以上)<sup>29</sup>、118人中8人(6.8%、Grade 2以上)<sup>19</sup>に発生したと報告されている。これらの報告を考慮すると、本試験では、脳血管障害(脳卒中 Grade 2以上)が5%を超えることは許容されない。つまり7人以上(127×5%=6.4)を越える脳血管障害は許容できないと考えた。したがって、本試験におけるGrade 2以上の脳卒中が7人になった時点で、最終的なGrade 2以上の脳卒中の発生割合の点推定値が5%以上となることが明らかなため、登録を一時停止し、試験継続の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。Grade 2以上の脳卒中の発生が7人未満の時点では、患者毎に効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られるまでは原則として登録を継続する。

**14.1.3. 適格性(適格・不適格)**

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2)事後不適格、9)登録時不適格と 99)違反登録を「不適格例」とする。

**1) 適格**

プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

**2) 事後不適格**

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報がプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① stage II-IIIが対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して stage IVと診断。プロトコル治療中止となった。
- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

**9) 登録時不適格**

プロトコルで規定された方法(全例で施行)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例)規定どおり登録前に行っていた CT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

**99) 違反登録**

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

**14.1.4. プロトコル逸脱・違反**

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

**1) 違反 violation**

担当医/施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

**2) 逸脱 deviation**

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例:年末年始による延期、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

※ 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱（臨床的に妥当）」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。ただし、安全性以外の意図で行われた逸脱（有効性を高めることを期待しての抗がん剤の増量、プロトコル規定外の治療期間の短縮など）は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

### 3) 許容範囲(の逸脱) acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

## 14.2. 施設訪問監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名する JCOG 内の研究者（監査担当者）が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書（SOP）に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じてグループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

## 14.3. 放射線治療の品質管理・品質保証活動

全登録例に対し放射線治療終了後の段階で、放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。この評価は各施設での実際の治療がプロトコル規定に従って行われたかどうかを確認するとともに、その後に登録される患者の治療にフィードバックすることを目的とする。

評価は「9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの」で規定した資料を用いて、放射線治療研究事務局が放射線治療支援センターの協力を得て行う。

なお、各施設から送付する「放治 QA チェックリスト」で用いる個人識別情報は「13.3. 個人情報の保護と患者識別」に従って取り扱う。送付用紙・送付資料・電子化された資料のコピーは、放射線治療支援センターで保管され公開されることはない。評価の結果は当該施設の施設放射線治療責任者、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通じて、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会、グループ代表者に報告される。放射線治療委員会またはグループ代表者以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

## 15.特記事項

### 15.1. IVR 担当医

本試験では、あらかじめ 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動注療法を実施できる。IVR 担当医の認定にあたっては、以下の経験を有していること(自己申告制)とし、研究代表者が認定し、各担当医に認定証を発行する。認定証は、研究代表者から施設研究責任者に送付し、各施設で保管する。研究事務局は、認定された IVR 担当医の名簿の管理を行う。

以下の①、②のいずれかを満たす医師を本試験の IVR 担当医と認定する。これらの条件を満たさない場合には、条件を満たした後に IVR 担当医として認定する。IVR 担当医が存在しない施設は本試験に患者登録はできない。

- ① 以下のうちいずれかの専門医資格を有し、RADPLAT 経験の条件\*を満たす
  - 日本医学放射線学会専門医(診断専門医)
  - 日本 IVR 学会専門医
  - 日本脳神経血管内治療学会専門医
  - 日本脈管学会認定脈管専門医
- ② IVR の経験症例数が年間 40 例以上、かつ、そのうち第 1 術者として 10 例以上の経験があり、RADPLAT 経験の条件\*を満たす

※ RADPLAT 経験の条件(以下のいずれかを満たす)

- ・ 頭頸部悪性腫瘍の動注化学療法(大腿動脈または上腕動脈穿刺によるセルジンガー法にてカテーテルを栄養動脈に選択的に誘導する)を過去 2 年間に 2 例以上行った経験がある。
- ・ JCOG 頭頸部がんグループが認定する IVR 指導医(IVR 担当医とは別に、RADPLAT の経験が豊富な医師を「IVR 指導医」として研究代表者が認定する)が行う頭頸部悪性腫瘍の動注化学療法を実際に 2 例以上見学した経験がある。

※ IVR 指導医が施設訪問を行って RADPLAT を行う場合には、IVR 担当医が存在しない施設であっても、該当する患者を本試験に登録可能

### 15.2. 動注療法の品質管理

本試験は、動注化学療法の手技の品質管理が重要となる。そのため、本試験実施前に、動注療法を担当する医師を対象とした研修会を開催し、手技の統一を図る。

また、試験の際には、血管造影のデジタルサブトラクション血管撮影(DSA)、IVR-CT(選択的に挿入したカテーテルから造影剤を動注して CT を撮影できる装置)の画像による「動注化学療法の妥当性に関する中央判定」と、さらに血管造影のビデオを用いた「ビデオによる動注化学療法の手技の検討」にて動注化学療法の手技の品質管理を行う。

#### 1) 動注化学療法の妥当性に関する中央判定

- ・ 動注化学療法が正確に行われていることを確認するための中央判定を行う。時期:半年毎
- ・ 対象:全登録患者のうち、中央判定の時点で DSA、IVR-CT の画像が回収されている患者
- ・ 方法:登録施設において術中に撮影された DSA、IVR-CT の画像を回収し、グループ代表者が指名する 2 名以上の動注化学療法の手技の中央判定委員により判定を行う
- ・ 中央判定の結果は、研究事務局から各施設の IVR 担当医にフィードバックされる

※ 血管造影の DSA、IVR-CT の画像撮影および中央判定は原則全例に実施するが、各施設での登録患者が概ね 5 例を超えた時点で、それまでの中央判定結果を検討し、動注化学療法が適切に行われていることが確認出来た場合には、中央判定の対象をサンプリングなどの方法により減らすことを検討する。

#### 研究事務局へ送付する資料・用紙の種類と提出期限と送付先

- ・ 登録患者の初回の動注療法を行った際の DSA、IVR-CT の画像(DICOM 形式、あるいは JPEG(jpg)形式)と、毎回の動注療法のレポート(各施設の様式に従い、様式は問わない。各回のレポートを A4 用紙 1-2 枚で作成)を研究事務局に放射線治療終了あるいは中止後 4 週以内に提出する。
- ・ 送付するデータ、写真には患者氏名、カルテ番号、イニシャルなど、個人が特定できる情報が含まれ



ないように留意する。研究事務局への連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

- 送付先

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目  
北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
研究事務局:本間 明宏 宛

## 2)ビデオによる動注化学療法の手技の検討

動注化学療法の手技の品質管理を目的に、血管造影のビデオによる手技の検討を行う。

- 時期:半年毎
- 対象:全登録例のうち、毎回グループ代表者が指名した2-3施設から各1例
- 方法:指名された施設は、登録患者の初回の動注療法を行った際の血管造影の無編集のビデオを班会議前に上記の研究事務局に送付する。動注化学療法の手技の中央判定委員が事前に画像を確認し班会議にて供覧する。班会議の場で手技に関して議論を行うことによって手技の細部の統一を図る。動注化学療法が適切に行われていることが確認出来た場合には、手技の検討の回数を減らすことを検討する。

### 15.3. 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。

対象:本試験への参加に同意した患者のうち、バンキングへの同意が得られた患者

試料:

#### 1)全血

採血は、原則として本試験のプロトコール治療開始前に行う。ただし、プロトコール治療開始後の採血も許容する。JCOG バイオバンクプロジェクト専用の EDTANa 入り採血管(血算用)を用いて 7 mL×2 本(計 14 mL)の静脈血を採血し、試料搬送・処理業者に手渡すまで各施設で 4°Cにて保管する(詳細は「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」参照)。

#### 2)病理組織

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。

従って、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、「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」の改訂を行い、詳細を定めたくうえで開始する。

## 16.研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment)ではなく、改訂 (Revision)とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

### 16.1. 本試験の主たる研究班(資金源)

- 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 主任研究者:伊藤芳紀(国立がん研究センター中央病院)  
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」

### 16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費の7つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる(<http://www.jcog.jp/>)。なお、23-A-16 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- 23-A-17 主任研究者:飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)  
「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-18 主任研究者:田村友秀(国立がん研究センター中央病院)  
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-19 主任研究者:島田安博(国立がん研究センター中央病院)  
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-20 主任研究者:渋井壮一郎(国立がん研究センター中央病院)  
「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-21 主任研究者:伊藤芳紀(国立がん研究センター中央病院)  
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-22 主任研究者:奥坂拓志(国立がん研究センター中央病院)  
「難治性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-16 主任研究者:福田治彦(国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター)  
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

- 16.3. JCOG 代表者**  
田村 友秀 国立がん研究センター中央病院
- 16.4. 研究グループとグループ代表者**  
JCOG 頭頸部がんグループ  
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  
〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1  
TEL: 03-3411-0379  
FAX: 03-3411-0185  
E-mail: fujiimasato@kankakuki.go.jp  
グループ事務局: 田原 信  
国立がん研究センター東病院 頭頸部内科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1  
TEL: 04-7133-1111  
FAX: 04-7131-4724  
E-mail: matahara@east.ncc.go.jp
- 16.5. 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: 03-3411-0379  
FAX: 03-3411-0185  
E-mail: fujiimasato@kankakuki.go.jp
- 16.6. 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  
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
- 16.7. 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

## 16.8. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコール改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2014年2月現在)

下記の JCOG 頭頸部がんグループのうち、本試験への参加施設は行頭に○印の付いた 14 施設である。

	医療機関名	科名 (施設名)	研究責任者	コーディネーター	施設放射線 治療責任者	年間登録 数見込み
○	北海道大学病院	耳鼻咽喉科	本間 明宏	加納 里志	土屋 和彦	5
○	東北大学病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	小川 武則	東 賢二郎	松下 晴雄	1-2
○	宮城県立がんセンター	頭頸科	松浦 一登	浅田 行紀	和田 仁	3
○	自治医科大学	臨床腫瘍科	藤井 博文	藤井 博文	仲澤 聖則	1-2
○	国立がん研究センター東病院	頭頸部内科	田原 信	田原 信	全田 貞幹	5
○	国立病院機構東京医療センター	耳鼻咽喉科	藤井 正人	島田 貴信	萬 篤憲	1
×	東京慈恵会医科大学附属病院	耳鼻咽喉科学教室	加藤 孝邦	岡野 晋	小林 雅夫	-
○	がん研究会有明病院	頭頸科	川端 一嘉	福島 啓文	利安 隆史	1-2
×	東海大学医学部	耳鼻咽喉科	大上 研二	酒井 昭博	玉井 好史	-
○	静岡県立静岡がんセンター	頭頸部外科	鬼塚 哲郎	小野澤 祐輔	西村 哲夫	2-3
○	愛知県がんセンター中央病院	頭頸部外科	長谷川 泰久	長谷川 泰久	古平 毅	1-2
×	名古屋大学医学部	耳鼻いんこう科	藤本 保志	安藤 雄一	伊藤 善之	-
○	近畿大学医学部	内科学腫瘍内科部門	中川 和彦	田中 薫	西村 恭昌	2
○	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	耳鼻咽喉科(頭頸部外科)	吉野 邦俊	藤井 隆	手島 昭樹	1-2
○	神戸大学医学部	腫瘍・血液内科	清田 尚臣	清田 尚臣	上 蘭 玄	2-3
○	兵庫県立がんセンター	頭頸部外科	岩江 信法	米澤 宏一郎	太田 陽介	1
○	奈良県立医科大学	耳鼻咽喉・頭頸部外科	太田 一郎	岡本 英之	玉本 哲郎	2
×	国立病院機構四国がんセンター	頭頸科	門田 伸也	三浦 直一	片岡 正明	-

計 28 人(試験開始時)

## 16.9. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。本プロトコールの審査は以下の○印の委員および審査員が担当した。

(委員の構成・所属は承認時のもの 更新なし)

最新のものとはホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html> 参照)

委員長	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がん研究センターがん対策情報センター
副委員長	久保田 馨	日本医科大学
委員	伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院
	軒原 浩	国立がん研究センター中央病院
	佐治 重衡	京都大学大学院医学研究科
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	○仁保 誠治	国立がん研究センター東病院
	加藤 健	国立がん研究センター中央病院
	黒川 幸典	大阪大学
	鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター
	丸山 隆志	東京女子医科大学
	山崎 健太郎	静岡県立静岡がんセンター
	○上野 秀樹	国立がん研究センター東病院
	劔持 広知	静岡県立静岡がんセンター
	設楽 紘平	国立がん研究センター東病院
	○徳永 正則	静岡県立静岡がんセンター
	丸山 大	国立がん研究センター中央病院
	上野 誠	神奈川県立がんセンター
	滝沢 耕平	静岡県立静岡がんセンター
	横田 知哉	静岡県立静岡がんセンター
	○山口 拓洋	東北大学病院
	山中 竹春	国立がん研究センター東病院
	森田 智視	横浜市立大学大学院医学研究科
	田中 司朗	京都大学大学院医学研究科
	小原 泉	自治医科大学
	植田 いずみ	東海大学医学部
	笹山 洋子	静岡県立静岡がんセンター
	○笠井 宏委	京都大学医学部附属病院
審査員	○竹内 洋司	大阪府立成人病センター
	○坂中 克行	京都大学医学部附属病院
	○並川 健二郎	国立がん研究センター中央病院
	○福田 治彦	国立がん研究センター/JCOG データセンター
事務局長	片山 宏	国立がん研究センター/JCOG 運営事務局
事務局	村上 智美	国立がん研究センター/JCOG 運営事務局

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局  
 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター  
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
 TEL: 03-3542-2511(内線 2407)  
 FAX: 03-3547-1002

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

**16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会**

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコル改訂審査など)を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。)

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2403)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

**16.11. JCOG 監査委員会**

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先: JCOG 監査委員会事務局

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2403)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

**16.12. データセンター/運営事務局**

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

E-mail: jcogdata@mljcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2407)

FAX: 03-3547-1002

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門

水澤 純基

DM 部門

相原 千賀子

JCOG 運営事務局

研究支援部門

中村 健一/江場 淳子/片岡 幸三

**16.13. 放射線治療品質管理・品質保証支援組織**

特定非営利活動法人 放射線治療支援センター

担当: 石倉 聡

〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15 浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号

TEL: 03-6802-9304

FAX: 03-6802-9314

E-mail: s\_ishikura@rtsupport.jp

**16.14. プロトコール作成**

プロトコール作成

北海道大学大学院医学研究科 本間 明宏

宮城県立病院機構宮城県立がんセンター 松浦 一登

北海道大学大学院医学研究科 鬼丸 力也

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当) 水澤 純基

DM 部門(CRF 作成) 甲木 博美

JCOG 運営事務局

研究支援部門 中村 健一

研究支援部門(IC 文書担当) 木村 綾

## 17.研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表者や研究事務局等による、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

原則として、研究結果の主たる公表論文(primary endpoint の結果を初めて公表する論文)の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、モダリティ別研究事務局(著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が最終的に決定する)とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者はグループ代表者(または研究代表者)とする。研究支援部門の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文(Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など)の著者は、研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

主たる学会発表(primary endpoint の結果の初めての学会発表)の筆頭演者は原則として研究事務局とする。その他の学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、モダリティ別の研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。



## 18.参考文献

1. 日本頭頸部癌学会による頭頸部悪性腫瘍全国登録(2003年度、登録患者3219名) Report of Head and Neck Cancer of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2003. Japan Society for Head and Neck Cancer Registry Committee. Jpn J Head Neck Cancer 2007;33(suppl).
2. Grant RN. Cancer statistics 1970. Ca Cancer J Clin 1970;8:6-20.
3. Bhattacharyya N. Factors affecting survival in maxillary sinus cancer. J Oral Maxillofac Surg 2003 Sep;61(9):1016-21.
4. 頭頸部癌取扱い規約 第5版. 日本頭頸部癌学会(編). 東京: 金原出版; 2012.
5. NCCN Guidelines Head and Neck Cancers Version 2, 2013  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf)
6. Sato Y, Morita M, Takahashi HO, Watanabe N, Kirikae I. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinusitis. Cancer 1970;25:571-9.
7. 安松隆治, 中島寅彦, 綾田寅之進, 白土秀樹, 藤賢史, 小宗静男. 当科における上顎洞癌症例の臨床的検討. 頭頸部癌 2009;35:257-60.
8. 宮崎 眞和, 篠崎 剛, 林 隆一. 上顎洞扁平上皮癌 T3、T4 症例における手術の位置付け-当院治療例の検討-. 耳鼻と臨床 2012;58(補 1):S44-51.
9. Robbins KT, Vicario D, Seagren S, Weisman R, Pellitteri P, Kerber C, et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. Am J Surg 1994;168:419-422.
10. 頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版. 日本頭頸部癌学会(編). 東京: 金原出版; 2013.
11. 本間明宏, 林 隆一, 松浦一登, 加藤健吾, 川端一喜, 門田伸也, 他. 上顎洞原発扁平上皮癌T4症例の多施設による後ろ向き観察研究. 頭頸部癌 2013;39(3):310-6.
12. Chen AM, Daly ME, El-Sayed I, Garcia J, Lee NY, Bucci MK, et al. Patterns of failure after combined-modality approaches incorporating radiotherapy for sinonasal undifferentiated carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Feb 1;70(2):338-43.
13. Hoppe BS, Nelson CJ, Gomez DR, Stegman LD, Wu AJ, Wolden SL, et al. Unresectable Carcinoma of the Paranasal Sinuses: Outcomes and Toxicities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Nov 1;72(3):763-9.
14. Bristol IJ, Ahamad A, Garden AS, Morrison WH, Hanna EY, Papadimitrakopoulou VA, et al. Postoperative radiotherapy for maxillary sinus cancer: long-term outcomes and toxicities of treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Jul 1;68(3):719-30.
15. 佐々木徹, 川端一嘉. 【頭頸部腫瘍診療における論点 耳鼻口腔咽頭編】上顎洞扁平上皮癌 T3-4 症例に対する治療法の選択は? 一塊切除による上顎全摘術の立場より. JOHNS 2009;25:1476-8.
16. Kang JH, Cho SH, Pyeong-Kim J, Kang KM, Cho KS, Kim W, et al. Treatment Outcomes Between Concurrent Chemoradiotherapy and Combination of Surgery, Radiotherapy, and/or Chemotherapy in Stage III and IV Maxillary Sinus Cancer: Multi-Institutional Retrospective Analysis. J Oral Maxillofac Surg 2012 Jul;70(7):1717-23.
17. 松本 恒, 松浦 一登, 加藤 健吾, 西條 茂. 進行上顎洞癌に対して眼動脈経由動注療法を施行した 3 症例. 頭頸部癌 2010;36:9-15.
18. 横山純吉, 志賀清人, 西條 茂, 松本 恒, 小川芳弘. 二経路投与法による超選択的動注療法. 頭頸部腫瘍 1998; 24:18-24.
19. Rasch CR, Hauptmann M, Schornagel J, Wijers O, Buter J, Gregor T, et al. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. Cancer 2010;116:2159-65.
20. Robbins KT, Howell SB, Williams JS. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: is there a verdict? Cancer 2010 May 1;116(9):2068-70.
21. Rasch CR, Hauptmann M, Balm AJ. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: is there a verdict? Cancer 2011 Feb 15;117(4):874.
22. Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, Vicario D, Seagren S, Shea M, et al. Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 1994 Oct;12(10):2113-20.
23. Ishizawa M, Taniguchi S, Baba T. Protection by sodium thiosulfate and thiourea against lethal toxicity of

- cis-diamminedichloroplatinum (II) in bacteria and mice. *Jpn J Pharmacol*. 1981 Dec;31(6):883-9.
24. Shea M, Koziol JA, Howell SB. Kinetics of sodium thiosulfate, a cisplatin neutralizer. *Clin Pharmacol Ther*. 1984 Mar;35(3):419-25.
  25. Hinerman RW, Indelicato DJ, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW, Vaysberg M, et al. Radiotherapy With or Without Surgery for Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma: Should the Clinical N0 Neck be Treated? *Am J Clin Oncol* 2011 Oct;34(5):483-7.
  26. Daly ME, Chen AM, Bucci MK, El-Sayed I, Xia P, Kaplan MJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan 1;67(1):151-7.
  27. Madani I, Bonte K, Vakaet L, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Feb 1;73(2):424-32.
  28. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003 Jan 1;21(1):92-8.
  29. Robbins KT, Kumar P, Harris J, McCulloch T, Cmelak A, Sofferman R, et al. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* 2005;23:1447-54.
  30. Homma A, Furuta Y, Suzuki F, Oridate N, Hatakeyama H, Nagahashi T, et al. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27:65-71.
  31. Homma A, Oridate N, Suzuki F, Taki S, Asano T, Yoshida D, et al. Superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy in patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a single institution experience. *Cancer* 2009;115:4705-14.
  32. 吉崎智一, 塚谷才明, 脇坂尚宏, 室野重之, 近藤悟, 高仲強, 他. 急速動注化学療法による上顎洞癌治療 CDDP投与量との関連について. *頭頸部癌* 2007;33:434-8.
  33. Curran AJ, Gullane PJ, Waldron J, Irish J, Brown D, O'Sullivan B, et al. Surgical salvage after failed radiation for paranasal sinus malignancy. *Laryngoscope* 1998 Nov;108(11 Pt 1):1618-22.
  34. 本間宏明, 折館伸彦, 鈴木清護, 鈴木章之, 畠山博充, 加納里志, 他. 切除可能T3、T4上顎洞扁平上皮癌における手術の位置付け 当院における治療戦略. *耳鼻と臨床* 2012;58:S52-6.
  35. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano K, Mizumachi T, Furusawa J, et al. 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* (in press)
  36. Zenda S, Onozawa Y, Tahara M, Kawashima M, Shikama N, Sasaki S, et al. Feasibility study of single agent Cisplatin and concurrent radiotherapy in Japanese patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary results. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Oct;37(10):725-9,
  37. Kiyota N, Tahara M, Okano S, Kawashima M, Matsuura K, Onozawa Y, et al. Phase II feasibility trial of adjuvant chemoradiotherapy with 3-weekly cisplatin for Japanese patients with post-operative high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 2012 Oct;42(10):927-33.
  38. 日本脳神経超音波学会・栓子検出と治療学会合同ガイドライン作成委員会. 頸部血管超音波検査ガイドライン. *神経超音波医学* 2006;19(2):49-67.
  39. Robbins KT, Kumar P, Wong FS, Hartsell WF, Flick P, Palmer R, et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head Neck* 2000, 22:687-93.

## 19.付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE v4.0-JCOG)
- CRF 一式
- JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書
- JCOG バイオバンクプロジェクト説明文書・同意書

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）

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

業務項目：プロジェクトの統合推進及び統括・調整、多施設共同臨床試験

担当責任者 藤井 正人 独立行政法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 部長

#### 研究要旨

頭頸部癌に対する集学的治療として、放射線治療と化学療法の同時併用による化学放射線療法（CRT）は、進行癌に対する高いエビデンスが証明されている。この結果をもとに進行頭頸部癌の治療では CRT が標準治療として認識されており、放射線治療と併用する化学療法としては CDDP 単独併用が最も生存に寄与するとされている。今回は上顎洞癌に対して CDDP の超選択的動注療法と放射線治療の併用を行う。様々な臨床試験によって、CRT は進行頭頸部癌の治療において手術と並ぶ標準治療の一つとして認識されている。CRT は、根治切除不能な場合のみならず、臓器機能温存を目的とした治療における主要な位置を占めている。今後は、上顎洞癌に対する化学放射線療法として超選択的動注療法の有用性が JCOG1212 によって明らかになると考えられる。そして長期予後の改善を目指すことに加えて、臓器の温存による真の機能温存が評価され、治療後の QOL を高める治療法の開発が期待される。

#### A 研究目的

本研究では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を行うわけであるが、本治療は化学放射線療法であり現在頭頸部進行癌に対して行われている化学放射線療法についてそのエビデンスなどを検討した。

#### B 研究方法

化学放射線療法のエビデンスについて文献的に考察して今後、上顎洞癌に対して超

選択的動注を併用した化学放射線療法を行うときの準備とした。

#### C 研究結果

CRT のエビデンスとわが国での現状

頭頸部癌に対する集学的治療として、放射線治療と化学療法の同時併用による CRT は、2000 年と 2009 年に報告された Pignon らの大規模なメタアナリシスから、補助化学療法や導入化学療法などと比較して生存期間を延長することが示され、進行癌に対

する高いエビデンスが証明されている。この結果をもとに進行頭頸部癌の治療では CRT が標準治療として認識されており、放射線治療と併用する化学療法としては CDDP 単独併用が最も生存に寄与するとされている。

わが国では 1994 年の第 18 回日本頭頸部腫瘍学会（現日本頭頸部癌学会）で初の化学放射線療法シンポジウムが開催されたのを機会に、プラチナ製剤を中心とした CRT が考慮され、現在では多くの施設で CRT が施行されている。われわれはその現状を把握するため、わが国での中咽頭癌および下咽頭癌に対する集学的治療の実態について調査した。

中咽頭癌については 2005 年 4 月から 2 年間に全国 12 施設で治療を受けた中咽頭癌新鮮例 523 例を対象に調査した。その結果、病期は Stage IVA が全体の 50.3% を占めた。病期別の治療内容では、病期の進行とともに放射線を主体とする治療の比率が高くなり、Stage IV では全体の 61.9%（放射線治療 20.7%、CRT 41.2%）で選択されていた。

これらについて、62 歳を境とした年齢、性別、亜部位、T 分類、N 分類について matched-pair 解析を行った。その結果、手術施行例と CRT 施行例が各々 93 例選択された。これらの全体生存率は 5 年で手術群 69.8%、CRT 群 71.4% ( $p=0.762$ ) と有意差は認められなかった。さらに無増悪生存率は手術群と CRT 群で各々 51.0%、54.4% ( $p=0.531$ )、局所制御率も 75.2%、80.3% ( $p=0.399$ ) と手術と CRT で治療成績に差は認められなかった。一方、下咽頭癌については 2006 年 4 月から 2 年間に JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）頭頸部がんグルー

プ 18 施設で治療を受けた下咽頭癌初回治療症例 982 例を対象とした。病期は Stage IVA が 48.8% を占めた。治療内容を 815 例で解析した結果、病期の進行とともに放射線を主体とする治療の比率が高くなり、Stage IVA では放射線を主体とする症例が 55%（放射線治療 14%、CRT 41%）、手術 45% であった。Stage IVA 症例における 5 年粗生存率を CRT と手術で比較すると、両群に差は認められなかった（CRT 47% vs. 手術 51%、 $p=0.1964$ ）。以上から、進行病期中・下咽頭癌に対し CRT は手術療法と同等の治療成績が期待できる可能性が示唆された。現在、CRT の標準的適応と考えられるのは、Stage III 以上の中咽頭癌・下咽頭癌・咽頭癌と Stage II 以上の上咽頭癌で、根治切除不能症例はもとより、切除可能例でも臓器機能温存を目指して行われる。今後は Stage III 以上の上顎癌や口腔癌での適応が検討課題とされており、特に上顎洞癌に対しては、動注療法のよい適応であるため動注療法と放射線治療との併用が期待される。

#### D 考察

CRT の問題点としては、こうして CRT の発展がみられる一方で、その問題点として、①高齢者の増加、②副作用に対する支持療法の必要性、③晩期毒性・機能障害・栄養障害の問題、④CRT 後の遺残・再発に対する救済手術、などが挙げられる。このうち、高齢者の問題に関しては、Pignon らによるメタアナリシスでは 71 歳以上の症例での CRT による生存の上乗せ効果は証明されておらず、CRT の意義については今後の検討課題となっている。また、CRT では化学療法と放射線治療それぞれの副作用が被ることで、