

感染による全身状態の悪化や経口摂取の低下により低栄養状態に至る症例も経験される。このことから、毒性管理が非常に重要であり、治療中の支持療法が不十分なことによる治療成績の低下が問題となっている。その対策の一つとして胃瘻 (PEG) の増設の積極的に推進する動きがあり、JCOG 試験では全例に推奨している。PEG の増設は照射範囲が広く、嚥下障害が予測される場合や全身状態不良で CRT のリスクが高い症例、高度進行癌、再発・転移で緩和ケアの可能性がある場合などにおいて、特に勧められる。これらを含め CRT を安全に施行するための技術向上を目的として、現在、頭頸部がん支持療法研究会が組織されており、平成 25 年度からは年 1 回は日本頭頸部癌学会に合わせ開催される運びとなっている。

E 結論

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。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

1. 藤井正人 海外の臨床試験からみた頭頸部癌化学療法 JOHNS 30, 1031-1034, 2014
2. Fujii M Recent multidisciplinary approach with molecular targeted drugs for advanced head and neck cancer Int J Clin Oncol 19(2)220-229, 2014
3. Naomi Kiyotal, Makoto Tahara, Masato Fujii Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma Jpn J Clin Oncol 45(1)2-6, 2014

2 学会発表

1. 藤井正人 分子標的薬を用いた頭頸部癌治療 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2014/5/16 福岡市
2. 藤井正人 頭頸部がんに対する集学的治療の進歩—化学放射線療法を中心に— 第 25 回日本頭頸部外科学会 2015/1/29 大阪市

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業)

委託業務成果報告(業務項目)

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：プロジェクトの総合推進及び統括・調整、RADPLATの手技の均てん化

担当責任者 林 隆一 国立がん研究センター東病院 頭頸部外科 科長

研究要旨

【RADPLATの手技の均てん化】日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)頭頸部がんグループの班会議で検討会を行い、動注の手技について議論し、レベルアップおよび均てん化を目指す。および、各種学会や実施施設にて講習会を行うなどにて動注の手技について啓蒙活動を行う。

A. 研究目的

進行上顎洞癌に対するシスプラチン(CDDP)の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法(RADPLAT)の有効性と安全性を評価する。

B. 研究方法

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌症例を対象に投与制限毒性の発生割合を推定し、推奨投与回数を決定し、その後、有効性と安全性を評価する。

(倫理面への配慮)

説明文章に個人の人権及び個人情報の保護について明記した。研究対象となる患者には担当医が説明文章を用いて説明を行い、十分に考える時間を与え、患者から書面による同意を得る。登録においては連結可能匿名化を行う。

C. 研究結果

現在、症例集積を行っている。〇歳〇性、上顎洞がん, TXNXMX、〇歳〇性、上顎洞がん, TXNXMXの2例(?)の登録を行った。集積を進める過程で手技の向上がみられる。中和剤であるチオ硫酸ナトリウムの投与においては、投与経路である末梢静脈の閉塞が多いため、中心静脈ポートの利用に着目している。

D. 考察

症例集積を継続するとともに班会議の検討会で手技とともに中心静脈ポート使用等についても議論していく必要がある。

E. 結論

多施設共同研究については現在症例集積中である。引き続き手技の向上を図るとともに中心静脈ポートの有用性については今

後の議論が必要である。

F. 健康危険情報

委託業務成果報告（総括）に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

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：RADPLATの手技の均てん化

担当責任者 田原 信 独立行政法人国立がん研究センター東病院 頭頸部内科 科長

研究要旨

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上顎洞癌の標準治療は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。T4上顎洞癌のうち、切除可能であれば、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。本邦では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。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）が一般に行われているが、予後は不良である。本邦では、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）が行われ、後方視的検討ではあるが、良好な治療成績が報告されている。

しかし、他施設共同の前向き試験が実施されていないことから、各施設での治療レジメンも異なり、エビデンスに乏しい治療と認識されている。また、上顎洞癌に対する動注の手技に精通したIVR医も少ないことから、限られた施設のみで実施されている。

上記の問題点を解決すべく、我々はJCOGにおける多施設共同臨床試験として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）を計画し、実施している。

本試験を実施するに当たっては、まずRADPLATの手技を均てん化が必須であり、定期的に手技に関する講演会、またRADPLATに精通したIVR医を本試験に患者登録した施設に訪問して、直接指導も行った。

本研究は上顎洞癌に対するRADPLATのエビデンス構築につながり、また上顎洞癌全体に対する治療の体制整備に大きく貢献することが期待できる。

試験参加患者の保護として、本試験に関係するすべての研究者は「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に従って試験を実施する。本試験は2014年4月から患者登録が開始されており、2015年2月28日現在9例が登録された。予定登録数：18人（用量探索相）T4aN0M0：65人、T4bN0M0：62人（有効性検証相）。登録期間5年、追跡期間3年の予定である。

A. 研究目的

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。

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。

B. 研究方法

JCOG1212 試験：

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌

（T4aN0M0、T4bN0M0）を対象に以下のRADPLATを実施する。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/m²/dayを計7回投与する。

臨床的仮説と予定登録数：

本試験の臨床的仮説は、「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。3 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。

研究実施施設：JCOG 頭頸部がんグループ 17 施設

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、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する。

C 研究成果

①JCOG1212 試験：

本試験は 2014 年 4 月から患者登録が開始されており、2015 年 2 月 28 日現在 9 例が登録された。現時点では生命を脅かす重篤な有害事象は報告されておらず、副作用の管理も十分できている。

定期的に手技に関する講演会、また RADPLAT に精通した IVR 医を本試験に患者登録した施設に訪問して、直接指導も行った。

D. 考察

定期的に手技に関する講演会、により、上顎洞癌に対する動注療法の手技が均てん化されている。RADPLAT に精通した IVR 医の直接指導により、各施設の IVR 医の手技の向上にもつながっている。RADPLAT による副作用管理も習熟できている。RADPLAT 実施可能施設が増えるよう支援を継続していきたい。

E. 結論

本試験は 2014 年 4 月から患者登録が開始

されており、安全に実施中である。JCOG1212 試験実施にて、RADPLAT に精通した医師の増加、RADPLAT の副作用管理の習熟、さらに RADPLAT 実施可能施設の増加に貢献した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kiyota N, Tahara M, Fujii M. Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology* 2015; 45(1): 2-6
- 2) Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M et al. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology* 2014.
- 3) Yoshida M, Suzuki S, Enokida T, Tahara M et al. [Evaluation of aprepitant as a prophylactic antiemetic in the Cisplatin split regimen combined with radiation for patients with head and neck cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* 2014; 41(9): 1103-6
- 4) Tahara M, Onozawa Y, Fujii H, et al. Feasibility of cisplatin/5-fluorouracil and panitumumab in Japanese patients with squamous cell

- carcinoma of the head and neck. *Japanese journal of clinical oncology* 2014; 44(7): 661-9.
- 5) Shinozaki T, Hayashi R, Miyazaki M, Tahara M et al. Gastrostomy Dependence in Head and Neck Carcinoma Patient Receiving Post-operative Therapy. *Japanese journal of clinical oncology* 2014; 44(11): 1058-62.
 - 6) Machiels JP, Licitra LF, Haddad RI, Tahara M, Cohen EE. Rationale and design of LUX-Head & Neck 1: a randomised, Phase III trial of afatinib versus methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who progressed after platinum-based therapy. *BMC cancer* 2014; 14: 473.
 - 7) Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, et al. Randomized phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). *Japanese journal of clinical oncology* 2014; 44(8): 770-4.
 - 8) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Kiyota N, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372(7): 621-30.
 - 9) Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Fujii M et.al, Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). *Cancer Science* in press.
2. 学会発表
 - 1) Tahara M, Kiyota N, Muro K, et.al, Lenvatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer : Results of the Phase 3 trial (SELECT trial) 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 福岡
 - 2) Tahara, M., et al. Comprehensive analysis of serum biomarker and tumor gene mutation associated with clinical outcomes in the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). in ESMO 2014. Madrid.
 - 3) Tahara, M., Hasegawa Y, Ando Y, et.al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A Subgroup analysis of the Phase 3 DECISION trial 第26回日本内分泌外科学会、名古屋、2014年5月.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得：なし
 2. 実用新案登録：なし
 3. その他：なし

厚生労働省科学研究補助金(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: RADPLAT の手技の均てん化、適格例の登録・治療・評価

担当責任者 清田 尚臣 神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科 助教

研究要旨

進行上顎洞癌の中でも T4 症例の予後は不良であり新たな治療方法の開発が望まれている。しかし、罹患数も少なくランダム化試験などの大規模な検証的治療開発研究は困難な分野でもある。その中で、超選択的動注化学療法の有効性が注目されており、前向きにその治療効果を検証する JCOG1212 試験を開始した。これまで超選択的動注化学療法はその IVR 手技の普及・均てん化が困難であっただけでなく、使用するシスプラチンの動注化学療法の至適投与量及び投与回数は前向きに検討されたことはないため非常に意義のある研究と考えられる。

このため、我々は JCOG1212 試験の用量探索相でシスプラチン動注の至適投与回数を決定する用量探索相 (N=18) を開始し、ここで決定した推奨投与回数にて有効性の検証を引き続き行うことにした。現時点で、10 名登録されており、DLT が 3 名に認められているが、いずれも毒性から回復しており、安全に 6-7 回のシスプラチン投与が行われている。このため、この 3 名の DLT にてシスプラチン投与のスキップ規準を変更する必要はなく引き続き用量探索相における患者登録を行うこととした。

A. 研究目的

- 1) JCOG1212 試験において、CDDP の超選択的動注と放射線同時併用療法の至適投与量・至適投与回数を用量探索相で決定し、有効性検証相では決定した至適投与量・投与回数による有効性を確認する。
- 2) 用量探索相における毒性の情報を収集解析し、安全性の検討を行うと共に、その情報を他の研究者にフィードバックすることで、RADPLAT 手技の安全な施行と均て

ん化を図る。

B. 研究方法

- 1) 平成 27 年度は用量探索相における毒性の情報を詳細に解析することとする。投与制限毒性にあたる毒性の収集とその解析による至適投与回数の決定を行う。また、RADPLAT 手技に特有な毒性が出現していないかを慎重に検討し、より安全に有効性探索相に移行しての研究が進められるように毒性情報の収集と解析を行う。

- 2) (倫理面への配慮) 参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、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する。

C. 研究結果

- 1) 登録状況: JCOG1212試験は現在までに10例の登録があり、用量探索相の予定登録数18例まで、あと8例の状況である。
- 2) DLT発現状況: 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)
- 3) DLT評価: 上記の3例のDLTに関しては、
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。

D. 考察

- 1) 推奨投与回数決定及び治療変更規準などの再考必要性に関して: 上記のDLT発現状況を鑑みれば、毒性の出現パターンは様々であり、いずれも回復している。さらに、本用量探索相の目的であるCDDP動注回数も6-7/7回達成されている。以上より、用量探索相の予定登録数18例を目指して症例集積を継続する判断とした。

E. 結論

- 1) 本年度のJCOG1212試験の目標は用量探索相の進捗である。これに関しては10/18例まで終了し、DLT出現を3例に認めたものの回復しており安全にCDDP動注回数も6-7/7回達成できていた。今後引き続き症例集積を重ねて、次年度中に推奨投与回数の決定を行う予定である。

F. 健康危険情報(分担研究報告書であり割愛)

G. 研究発表

論文発表

1. 論文発表

英文

- 1) Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Nakamura K, Hayashi R, Akimoto T, Hasegawa Y, Iwae S, Monden N, Matsuura K, Fujii H, Onozawa Y, Homma A, Kubota A, Fukuda H, Fujii M.

Cancer Sci. 2015 Mar 17. doi:

10.1111/cas.12657. [Epub ahead of print]

- 2) Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO,

- Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI.
N Engl J Med. 2015 Feb 12;372(7):621-30. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
- 3) Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma.
Kiyota N, Tahara M, Fujii M.
Jpn J Clin Oncol. 2015 Jan;45(1):2-6. doi: 10.1093/jjco/hyu195. Epub 2014 Nov 19. Review
- 3) Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of controlled-release oral oxycodone in cancer patients.
Fujiwara Y, Toyoda M, Chayahara N, Kiyota N, Shimada T, Imamura Y, Mukohara T, Minami H.
PLoS One. 2014 Aug 14;9(8):e104215. doi: 10.1371/journal.pone.0104215. eCollection 2014.
- 4) Randomized phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008).
Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, Kodaira T, Hayashi R, Ishikura S, Mizusawa J, Nakamura K, Fukuda H, Fujii M; Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.
Jpn J Clin Oncol. 2014 Aug;44(8):770-4. doi: 10.1093/jjco/hyu067. Epub 2014 May 19.
- 5) Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III.
Singer S, Araújo C, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Brokstad Herlofson B, Castro Silva J, Chie WC, Fisher S, Guntinas-Lichius O, Hammerlid E, Elisa Irrarrázaval M, Jensen Hjermstad M, Jensen K, Kiyota N, Licitra L, Nicolatou-Galitis O, Pinto M, Santos M, Schmalz C, Sherman AC, Tomaszewska IM, Verdonck de Leeuw I, Yarom N, Zotti P, Hofmeister D; on behalf of the EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups.
Head Neck. 2014 May 15. doi: 10.1002/hed.23762.

- 6) Prognostic value of FDG PET imaging in patients with laryngeal cancer.
Kitajima K, Suenaga Y, Kanda T, Miyawaki D, Yoshida K, Ejima Y, Sasaki R, Komatsu H, Saito M, Otsuki N, Nibu K, Kiyota N, Minamikawa T, Sugimura K.
PLoS One. 2014 May 12;9(5):e96999.
doi: 10.1371/journal.pone.0096999.
eCollection 2014.

和文

- 1) 当院における再発・転移頭頸部がんに対するドセタキセル・シスプラチン併用(DC)療法の遡及的解析(原著論文)
島田 貴信, 清田 尚臣, 今村 善宣, 森本 浩一, 齋藤 幹, 西村 英輝, 大月直樹, 佐々木 良平, 丹生 健一
頭頸部癌 (1349-5747)40 巻 4 号
Page490-496(2014.12)
- 2) 頭頸部進行がんに対する治療戦略 進行期(Stage III/IV)喉頭癌・下咽頭癌の治療戦略(原著論文)
大月 直樹, 四宮 弘隆, 小松 弘和, 森本 浩一, 齋藤 幹, 清田 尚臣, 佐々木良平, 丹生 健一
頭頸部癌 (1349-5747)40 巻 4 号
Page406-411(2014.12)
- 3) 清田尚臣 分子標的薬の適正な使用のために 分子標的薬の特徴を理解する
頭頸部癌 38 巻 4 号
Page399-402(2012.12)
- 4) 島田 貴信, 清田 尚臣, 西村 英輝, 大月直樹, 佐々木 良平, 丹生 健一

切除不能頭頸部癌に対する Sequential therapy の安全性に関する後向き研究
頭頸部癌 (1349-5747)38 巻 3 号
Page374-379(2012.10)

- 5) 頭頸部がん治療医の養成の現状と今後の方向について 腫瘍内科医の立場から
清田 尚臣
頭頸部癌 (1349-5747)40 巻 3 号
Page294-296(2014.10)

2. 学会発表

- 1) Tahara M , Kiyota N, Muro K, et.al, Lenvatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer : Results of the Phase 3 trial (SELECT trial) 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 福岡
- 2) Tahara, M., Kiyota N et al. Comprehensive analysis of serum biomarker and tumor gene mutation associated with clinical outcomes in the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). in ESMO 2014. Madrid.
- 3) 清田尚臣ほか:頭頸部がん治療医の養成の現状と今後の方向について 腫瘍内科医の立場から. 第38回日本頭頸部癌学会、東京、2014年6月.
- 4) 清田尚臣ほか:甲状腺がんに対する分子標的薬の適正使用と副作用管理について. 第47回日本甲状腺外科学会、福岡、2014年10月.
- 5) 清田尚臣ほか:進行性甲状腺癌(放射性ヨウ素治療抵抗性の分化癌, 髄様癌, 未

分化癌) に対するレンバチニブの第2相
試験. 第47回日本甲状腺外科学会、福岡、
2014年10月.

H. 知的財産権の出願・登録状況
予定なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

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：多施設共同臨床試験

担当責任者 松浦 一登 地方独立行政法人宮城県立病院機構
宮城県立がんセンター 頭頸部外科 医療部長

研究要旨

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において、多施設共同臨床試験を担当し、患者登録ならびに臨床試験を遂行した。

A 研究目的

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。

B 研究方法

プロトコールに従い、RADPLAT の用量探索および有効性検証試験の用量探索相を行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に従い研究を遂行する。

C 研究結果

現在、当科において1例の症例登録が成され、治療を完遂した。

D 考察

臨床試験続行中であるが、現時点で安全性について問題となる事象は生じていないと考える。

E 結論

臨床試験続行中であり、結論は得ていない。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

なし

2 学会発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

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：多施設共同臨床試験

担当責任者 鬼丸 力也 国立大学法人北海道大学大学院医学研究科
放射線医学分野 准教授

研究要旨

JCOG 頭頸部がんグループの施設による多施設共同試験を行う。日常診療としての RADPLAT 治療の最適化・標準化を目指す。担当責任者は本研究における放射線治療の品質管理を行う。

A. 研究目的

多施設共同試験では、行われる治療内容に各施設間で大きな差があった場合には、結果の解釈に支障を来す。特に放射線治療は裁量の化学療法と比較して治療内容の均質化が難しく、参加施設間での治療内容の品質管理を行うことは試験結果の解釈のみならず、治療成績向上のためにも重要である。このため、RADPLAT 治療における放射線治療の品質管理を行う。

B. 研究方法

特定非営利活動法人放射線治療支援センターに委託し、参加施設から登録症例の放射線治療品質管理に関する資料の提出を行う。資料のレビューを行い、ターゲット設定の問題点やリスク臓器の線量について検討し、班会議にて参加施設に報告を行う。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシ

ンキ宣言」（日本医師会訳）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

4 例のレビューを行った。各症例ともターゲット設定の問題点はなく、リスク臓器の線量についても問題はなかった。以上を班会議にて報告した。

D. 考察

本試験での放射線治療では、ターゲット設定において患側の眼球・視神経の放射線障害を避けようと微視的に腫瘍が存在する部位を小さくしたり、逆に健側の視神経の線量が高くなり健側の失明が起きるリスクが高まったりする懸念があったが、大きな問題はなかった。

E. 結論

現在までレビューした症例では、試験結

果に重大な影響を与えかねない放射線治療
上の問題点はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目

「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」

機関名 国立大学法人北海道大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Outcomes of cases with simultaneous resection of the thoracic esophageal cancer with other head and neck cancer resection followed by free flap reconstruction (ポスター)	林 隆一	5th World Congress - IFHNOS and AHNS 2014 Annual Meeting	2014年7月27日	国外
Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of controlled-release oral oxycodone in cancer patients. (口頭発表)	Fujiwara Y, Toyoda M, Chayahara N, <u>Kiyota N.</u> Shimada T, Imamura Y, Mukohara T, Minami H.	ASCO2014	2014年5月30日	国外
A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). (口頭発表)	Schlumberger M, <u>Tahara M.</u> Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, <u>Kiyota N.</u> Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI.	ASCO2014	2014年5月30日	国外
超選択的動注化学療法の実際と今後の展望（口頭発表・特別講演）	本間 明宏	頭頸部がん化学療法症例検討会	2015年3月4日	国内
頭頸部がんに対する集学的治療の進歩－化学放射線療法を中心に－（口頭発表）	藤井 正人	第25回日本頭頸部外科学会	2015年1月29日	国内

進行頭頸部がんに対する治療戦略（口頭発表・特別講演）	本間 明宏	第3回北摂頭頸部がん治療研究会	2014年12月4日	国内
甲状腺がんに対する分子標的薬の適正使用と副作用管理について（口頭発表）	清田尚臣	第47回日本甲状腺外科学会	2014年10月30日	国内
進行性甲状腺癌（放射性ヨウ素治療抵抗性の分化癌，髄様癌，未分化癌）に対するレンパチニブの第2相試験（口頭発表）	清田尚臣	第47回日本甲状腺外科学会	2014年10月30日	国内
頭頸部がん治療医の養成の現状と今後の方向について腫瘍内科医の立場から（口頭発表）	清田尚臣	第38回日本頭頸部癌学会	2014年6月12日	国内
分子標的薬を用いた頭頸部癌治療（口頭発表）	藤井 正人	第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会	2014年5月16日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Multi-institutional retrospective study for the evaluation of ocular function-preservation rates in maxillary sinus squamous cell carcinomas with orbital invasion.	Sakashita T, <u>Hayashi R</u> , <u>Homma A</u> , <u>Matsuura K</u> , Kato K, Kawabata K, Monden N, Hasegawa Y, Onitsuka T, Fujimoto Y, Iwae S, Okami K, Matsuzuka T, Yoshino K, <u>Fujii M</u>	Head Neck	Epub ahead of print	国外
Early and long-term morbidity after minimally invasive total laryngo-pharyngo-esophagectomy with gastric pull-up reconstruction via thoracoscopy, laparoscopy and cervical incision.	<u>Homma A</u> , 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	Eur Arch Otorhinolaryngol	Epub ahead of print	国外

Management for squamous cell carcinoma of the nasal cavity and ethmoid sinus: A single institution experience.	<u>Homma A</u> , Nakamaru Y, Sakashita T, <u>Onimaru R</u> , Terasaka S, Tsuchiya K, Yoshida D, Yasuda K, Hatakeyama H, Furusawa J, Mizumachi T, Kano S, Shirato H, Fukuda S	Auris Nasus Larynx	2015年3月	国外
Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer.	Schlumberger M, <u>Tahara M</u> , Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, <u>Kiyota N</u> , Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI.	N Engl J Med.	2015年2月12日	国外
Hearing Preservation after Lateral Temporal Bone Resection for Early-Stage External Auditory Canal Carcinoma.	Morita S, Nakamaru Y, <u>Homma A</u> , Sakashita T, Masuya M, Fukuda S	Audiol Neurotol	2014年11月	国外
Effect of local extension sites on survival in locally advanced maxillary sinus cancer.	Kano S, <u>Hayashi R</u> , <u>Homma A</u> , <u>Matsuura K</u> , Kato K, Kawabata K, Monden N, Hasegawa Y, Onitsuka T, Fujimoto Y, Iwae S, Okami K, Matsuzuka T, Yoshino K, <u>Fujii M</u> .	Head Neck	2014年11月	国外

<p>The incidence of late neck recurrence in NO maxillary sinus squamous cell carcinomas after superselective intra-arterial chemoradiotherapy without prophylactic neck irradiation.</p>	<p>Sakashita T, <u>Homma A.</u> Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, <u>Onimaru R.</u> Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S</p>	<p>Eur Arch Otorhinolaryngol</p>	<p>2014年10月</p>	<p>国外</p>
<p>The potential diagnostic role of the number of ultrasonographic characteristics for patients with thyroid nodules evaluated as bethesda-v.</p>	<p>Sakashita T, <u>Homma A.</u> Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Iizuka S, Hoshino K, Hatanaka KC, Oba K, Fukuda S</p>	<p>Front Oncol</p>	<p>2014年9月</p>	<p>国外</p>
<p>Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of controlled-release oral oxycodone in cancer patients</p>	<p>Fujiwara Y, Toyoda M, Chayahara N, <u>Kiyota N.</u> Shimada T, Imamura Y, Mukohara T, Minami H.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>2014年8月14日</p>	<p>国外</p>
<p>TYRO3 as a potential therapeutic target in breast cancer.</p>	<p>Ekyalongo RC, Mukohara T, Funakoshi Y, Tomioka H, Kataoka Y, Shimono Y, Chayahara N, Toyoda M, <u>Kiyota N.</u> Minami H.</p>	<p>Anticancer Res</p>	<p>2014年7月1日</p>	<p>国外</p>

<p>Lymph node metastasis in T4 maxillary sinus squamous cell carcinoma: Incidence and treatment outcome.</p>	<p><u>Homma A</u>, <u>Hayashi R</u>, <u>Matsuura K</u>, 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, <u>Fujii M</u>.</p>	<p>Ann Surg Oncol</p>	<p>2014年5月</p>	<p>国外</p>
<p>Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III</p>	<p>Singer S, Araújo C, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Brokstad Herlofson B, Castro Silva J, Chie WC, Fisher S, Guntinas- Lichius O, Hammerlid E, Elisa Irarrá zaval M, Jensen Hjermstad M, Jensen K, <u>Kiyota N</u>, Licitra L, Nicolatou- Galitis O, Pinto M, Santos M, Schmalz C, Sherman AC, Tomaszewska IM, Verdonck de Leeuw I, Yarom N, Zotti P, Hofmeister D</p>	<p>Head and Neck</p>	<p>2014年5月15日</p>	<p>国外</p>