

JIVROSG

(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)

JIVROSG-0808 (仮称 RADPLAT Japan, maxillary carcinoma-II)

上顎癌に対する放射線併用シスプラチン(CDDP)動注化学療法

第 II 相臨床試験実施計画書

グループ代表者

荒井保明

国立がんセンター中央病院放射線診断部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511, FAX: 03-3547-6096

e-mail: arai-y3111@mvh.biglobe.ne.jp

研究代表者

吉田大介

北海道大学医学部放射線科

事務局

田中法瑞

久留米大学医学部放射線科

TEL 0942-31-7576, FAX 0942-32-9405

e-mail: nori@med.kurume-u.ac.jp

2009年10月30日 計画書案第1版作成

2009年11月4日 計画書案第2版作成

2010年4月5日 計画書案第3版作成

2010年6月27日 計画書案第4版作成

2010年8月2日 計画書案第5版作成

2011年5月20日 計画書案第6版作成

2011年11月5日 計画書案第7版作成

2012年2月20日 計画書案第8版作成

目次

0. 概要
 - 0.1 目的
 - 0.2 対象
 - 0.3 治療方法
 - 0.4 予定症例数と研究期間
1. 目的
2. 背景と試験計画の根拠
 - 2.1 上顎癌の臨床的特徴
 - 2.2 標準治療
 - 2.3 切除不能症例の治療選択
 - 2.4 動注化学療法
 - 2.5 疾患に対する動注化学療法の本邦における現況
 - 2.6 本試験の設定根拠
 - 2.7 疾患の亜部位を限定した根拠
 - 2.8 エンドポイント設定の根拠
3. 症例選択基準
 - 3.1 適格条件
 - 3.2 除外条件
 - 3.3 適格条件・除外条件で用いる基準・定義
4. 登録
 - 4.1 登録の手順
 - 4.2 登録に際しての注意事項
5. 治療内容
 - 5.1 プロトコール治療の定義
 - 5.2 プロトコール治療の手技
 - 5.3 プロトコール治療の中止基準
6. 併用療法および支持療法
 - 6.1 推奨される併用療法・支持療法
 - 6.2 許容される併用療法・支持療法
 - 6.3 許容されない併用療法・支持療法
 - 6.4 後療法
7. 予想される有害反応と支持療法
 - 7.1 有害反応の評価
 - 7.2 予期される有害反応
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール
 - 8.1 治療前評価
 - 8.2 治療開始時に行う検査

- 8.3 治療期間中に行う検査とその時期
- 8.4 治療終了1週間後に行う検査
- 8.5 画像によるフォローアップ
- 8.6 画像と腫瘍マーカーによるフォローアップ
- 8.7 スタディ・カレンダー
- 9. データ収集
 - 9.1 記録用紙の種類と提出期限
- 10. 有害事象の報告
 - 10.1 報告義務のある有害事象
 - 10.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順, 研究代表者の責務
- 11. 効果判定とエンドポイントの定義
 - 11.1 効果判定
 - 11.2 解析集団の定義
 - 11.3 エンドポイントの定義
- 12. 統計的事項
 - 12.1 予定登録症例数・中間解析・登録期間・追跡期間
 - 12.2 最終解析
- 13. 倫理的事項
 - 13.1 患者の保護
 - 13.2 インフォームドコンセント(Informed Consent)
 - 13.3 プロトコールの遵守
 - 13.4 個人情報保護
 - 13.5 施設の倫理審査委員会またはIRBでの承認
- 14. プロトコール逸脱・違反
- 15. 特記事項
- 16. 研究組織
- 17. 研究結果の発表
- 18. 参考文献
- 19. 付表
 - (付表)説明文書・同意書
 - (付表)ケースレポートフォーム一式
 - (付表)Performance status scale (ECOG)
 - (付表)ヘルシンキ宣言(日本医師会和訳)
 - (付表)シスプラチン添付文書
 - (付表)毒性基準(CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版)

0. 概要

0.1 目的

進行上顎癌に対するセルジンガー法による放射線併用シスプラチン(CDDP)動注化学療法を施行し, 局所効果, 生存率からその有効性の評価を行い, 併せて有害事象についても検討する.

Primary endpoint: 局所制御率

Secondary endpoint: 一次腫瘍縮小効果, 有害事象の発現頻度と程度, 生存率・再発率

0.2 対象

リンパ節転移および遠隔転移を有しない未治療の進行上顎癌症例.

0.3 治療方法

上顎癌を対象にシスプラチンを主な栄養動脈内に投与する. シスプラチンの投与は週1回原則として同じ曜日に, 合計4回行う. 期間を同じくして放射線外照射を施行する.

0.4 予定症例数と研究期間

予定症例数: 44例.

登録期間: 試験開始から2年間. 追跡期間5年間.

1. 目的

進行上顎癌に対するセルジンガー法による放射線併用シスプラチン(CDDP)動注化学療法における有効性の評価, ならびに有害事象の検討.

Primary endpoint: 局所制御率

Secondary endpoint: 一次腫瘍縮小効果, 有害事象の発現頻度と程度, 生存率・再発率

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 上顎癌の臨床的特徴

上顎癌は上顎洞粘膜に発生する悪性腫瘍で, 頭頸部悪性腫瘍の6~7%を占める. また副鼻腔原発の悪性腫瘍の約8割が上顎癌である. 好発年齢は60歳前後で, 男性に多い. 組織学的にはその殆どが扁平上皮癌である. 上顎洞が周囲を骨組織に囲まれているという解剖学的特殊性から, 早期にリンパ節転移や遠隔転移を生じることが少なく, 死因としては局所再発が最も多い. すなわち上顎癌は他の悪性腫瘍に比べ, 治療成績の向上に寄与する局所制御の割合が大きい. とはいえ上顎洞は周囲で口腔や眼窩, 頭蓋底などの重要臓器にも接しており, 上顎部分切除術や上顎全摘術のような, 十分な安全域を確保した病変の一塊切除(en-bloc resection)を行えば, 術後の機能障害や美容面でのQOLの低下は著しいものとなる.

2.2 標準治療

かような病態の特殊性を背景に, 本邦における上顎癌の治療は, 局所制御に重きを置きつつも機能温存や顔面の形態温存にも配慮した選択肢が模索された. 1970年のSatoらの報告以来, 手術による腫瘍の可及的減量と放射線治療, 浅側頭動脈からの動注化学療法を組み合わせた, いわゆる三者併用療法が標準的治療として用いられ, 一定の成果を上げている. しかし上顎癌は早期の症状に乏しく, 病変が進行した状態で医療機関を受診する例が殆どである. こうした進行上顎癌においては三者併用療法をもってしても局所制御と臓器温存の両立が容易でなく, とりわけT4症例の5年累積生存率はいまだ40%前後にとどまっている.

2.3 切除不能症例の治療選択

頭頸部悪性腫瘍の治療法に関する最近のメタアナリシスの結果では, こうした治療切除不能例を対象とした場合, 全身化学療法と放射線療法の同時併用が適応となり, 白金製剤を含むレジメンが一般的となっている^{1) 2) 3)}. この療法では放射線治療単独あるいは放射線治療と手術療法併用群よりも生存率が向上し, とくに放射線治療単独との比較では死亡率が減少したが, いっぽうで有害事象が増加した. これらの系統的レビューからは治療強度を上げることで局所制御率の改善をはかれることが示されたが, 視機能の温存を考慮すると放射線治療の強度には限界があり, 化学療法のさらなる改良が期待された.

2.4 動注化学療法

頭頸部悪性腫瘍に対する動注化学療法の原点ともいえる報告は1994年のRobbinsらによるものである⁴⁾. これは大腿動脈経由でマイクロカテーテルを用いて腫瘍の栄養動脈から超選択的に大量のシスプラチン(CDDP)を急速に注入するものであるが, 特筆すべきはCDDPの中和剤であるチオ硫酸ナトリウム(STS)を

治療と平行して静脈内投与している点である。CDDPの主な副作用として腎毒性、消化器毒性、聴器毒性あるいは骨髄毒性などがあるが、とりわけ腎毒性は大量投与時や長期投与時に重篤かつ非可逆的な障害をもたらすため、CDDPの容量制限因子(DLF: Dose Limiting Factor)とされている。STSを投与することによってCDDP動注時のsecond pass以降に起こる全身毒性とりわけ腎毒性が軽減し、DLFが緩和される。結果としてCDDPの総投与量を引き上げることが可能となり、腫瘍直近からの動脈内投与の効果と相まって腫瘍内により高濃度のCDDPを分布させ、局所制御率を高めることが期待される。こうした静脈内での中和を併用した超選択的CDDP動注に外照射を併用したプロトコールはRADPLATと呼ばれ、Robbinsらはこれによって頭頸部進行癌において完全奏効率90%、5年生存率38%と、非観血的治療としては際だった成績を報告している。またRobbinsらは第I相試験によって照射下のCDDP動注の最大耐用量(MTD: Maximal Tolerated Dose)が $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4\text{週}$ であることを示し、つづいて頭頸部進行癌(T4N0M0)61症例を対象に、11施設による第II相試験(RTOG 9615, multi-RADPLAT)を行った。この試験では11施設中8施設で動注化学療法の経験が無かったにも関わらずCR率85%、2年生存率63%(無病生存46%)を達成している。

2.5 疾患に対する動注化学療法の本邦における現況

Robbinsらの報告を受け、全身化学療法に比べ少ない副作用で手術に準ずる高い完全奏効率を得られる動注化学療法は本邦においても多くの施設で取り入れられた。上顎癌においては動注化学療法の導入によって救済手術率が従来の治療に比べて少なくなり、特に眼球温存率は90%以上と極めて高い結果が示されている。2002年の日本頭頸部癌学会の調査結果では45施設139症例の上顎癌において40.3%に大腿動脈経路あるいは浅側頭動脈経路で何らかの動注化学療法が施行されており、最近ではこれら動注療法の頻度はさらに増加する傾向にあるとされている。国内での治療の普及、症例数の増加に伴う技術的洗練により各施設の成績も向上しており、2009年のHommaらの報告では上顎癌のT4b症例群に対し5年生存率が61.1%、T3-T4aでも71.1%とRobbinsを上回る結果を示している。また2010年にKanotoらは、23例の進行上顎癌に動注併用放射線治療を行い、その後全例で手術を行い22例(95.7%)で病理学的にCRであったことを示した。

2.6 本試験の設定根拠

前述のごとく動注化学療法は国内の多くの施設で導入されつつある。しかし局所制御率や臓器温存率、生存率といった治療成績、そして脳血管障害や神経障害といった有害事象の発生頻度に目を向けると、個々の施設によって結果に少なからぬ差異が認められている。これは症例の選択基準が異なること、CDDPの動注量や動注回数、動注インターバルなどの治療プロトコールが統一されていないことに原因の一端を求めることができる。また腫瘍栄養血管の同定法や細分枝の選択基準、薬剤集中性を高めるための工夫、有害事象の防止・対応策、脳血管内治療としてのカテーテル操作の熟練度など、より技術的な項目に関しても経験情報の共有が不十分であり、術者の均質化が進んでいない点も寄与していると考えられる。

すなわち動注化学療法は進行頭頸部悪性腫瘍の治療におけるde factoな標準的地位を確立しながら、個々の施設の臨床経験のみが先行し、国内において治療の標準化がなされていない。結果として本法

はいまだ適応症の承認を受けていない。こうした現状を背景として、国内での規格化された動注療法のevidenceの確立を求める昨今の動向を踏まえ、今般本治療法を実践してきた我が国の代表的な施設が中心となって協力し合い、第II相試験として統一プロトコールの有効性、有害事象を評価するため多施設共同試験を立案した。

2.7 疾患の亜部位を限定した根拠

上顎癌はリンパ節転移の頻度が22%と、動注対象となっている他の亜部位に比較して少ない(中咽頭癌65%,下咽頭癌74%)¹⁰⁾。つまり予後規定因子であるリンパ節転移の影響が少ない。そのため上顎癌では他部位に比べ、局所制御率が生命予後により強く関連するという特殊性がある。また顔面周囲の病変であり、眼球を含む臓器温存率が治療に対する患者満足度に大きな影響をおよぼす。従って動注療法の臨床試験を行う上では、米国における口腔、咽頭、喉頭癌を対象とした臨床試験に準ずるよりも、亜部位を特定することが必要であり、かつ動注療法について頭頸部外科も賛同しやすい上顎癌に絞って行うのが適切と考えられた。

2.8 エンドポイント設定の根拠

先に述べたように上顎癌は局所制御こそが予後を決定する枢要であり、それを目的とした本治療における化学療法の役割も、中和を併用して局所作用にのみ注目した、いわばchemosurgeryとでもいうべき立場にある。したがって本治療の成否は腫瘍の縮小の程度ではなく、完全寛解(CR)を達成したか否かで測られるべきものであり、それゆえ本来はPrimary EndpointをCR率に設定するのが妥当である。しかし上顎癌においては放射線化学療法によって臨床上あきらかにCRと判断される症例であっても、画像上は癒痕組織が残存していることが非常に多く、また頭頸部癌の最近の化学放射線療法の大規模臨床試験でも臓器温存治療という基本的考え方から局所制御率をPrimary Endpointとする傾向が主流である。そこで本試験ではRevised RECIST guidelineを援用し、画像上増大傾向が無く、FDG-PETにてCRと判断された病変をconfirmed CRに準じて「局所制御例」と定義づけ、これをPrimary Endpointとすることにした。

3. 症例選択基準

3.1 適格条件

以下の条件を全て満たすもの。

- 1) 組織学的に扁平上皮癌と確認された上顎癌症例。
- 2) T staging of maxillary sinus cancer (UICC 2002)で規定されるT3ないしT4である。
- 3) 同取り扱い規約において規定されるN0かつM0である。
- 4) 初回化学療法例。
- 5) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)の測定可能病変に合致すること。
- 6) 選択的血管造影手技により、支配動脈への選択的造影を行うことが出来、少なくとも内顎動脈、顔面動脈および顔面横動脈については選択的に造影し、CDDPの動注を行うことの出来る症例。
- 7) 原則として外科手術を行わず、放射線治療併用動注化学療法のみで治療する症例。ただし本治療後に残存腫瘍もしくは再発腫瘍に対する救済手術が必要になっても、本適格条件からは外れない。
- 8) 年齢20歳以上、75歳以下。

- 9) 8週間以上の生存が期待できる.
- 10) Performance Status (ECOG)が0, 1, 2である.
- 11) 主要臓器(骨髄, 心, 腎など)機能が十分保持され, 登録前2週間以内の臨床検査で下記の基準を満たす.

① 白血球数	4,000/mm ³ 以上, かつ12,000/mm ³ 以下
② 血小板数	100,000/mm ³ 以上
③ AST(GOT)	施設正常値の3倍以下
④ 総ビリルビン	1.5mg/dl以下
⑤ 血清クレアチニン	1.5mg/dl以下
⑥ 心電図上, 治療を要する異常なし	
- 12) 患者本人から文書による同意が得られている.

3.2 除外条件

以下の条件のいずれかに該当するもの.

- 1) 骨髄抑制状態.
- 2) 頭頸部領域に重度の感染症を合併している.(註1)
- 3) 重篤な合併症(腸管麻痺, 腸閉塞, 間質性肺炎, 肺線維症, コントロール困難な糖尿病, 心不全, 腎不全, 肝不全)を有する.
- 4) 活動性の重複がんを有する.
- 5) 頭頸部への放射線照射の既往がある. 上顎以外への照射の既往であっても, 除外対象である.
- 6) ヨード造影剤や白金含有製剤に対する過敏症の既往がある.
- 7) 重度の精神障害がある.
- 8) 妊婦もしくは妊娠している可能性のある症例および授乳婦.
- 9) 初めから摘出手術を前提としたstage down目的の動注化学療法を行う症例.
- 10) 動脈硬化その他でカテーテルアクセスが極めて困難であることが予測される症例.
- 11) その他, 担当医が本試験の対象に不相当と判断した症例.

3.3 適格条件・除外条件で用いる基準・定義

註1 重度の感染症とは, 蜂窩織炎等で外科的なデブリードマン, 膿瘍排泄目的のドレナージ手術や, 挿管呼吸管理が必要になるような感染症を指す. 従って, 鼻炎・副鼻腔炎等の保存的加療もしくは抗生物質内服や鼻・副鼻腔洗浄等での対処で治療可能な疾患は除く.

4. 登録

4.1 登録の手順

4.1.1 オンライン登録の手順

担当医は, 対象患者が症例選択規準の適格条件をすべて満たし, 除外条件のいずれにも該当しないことを確認の上, インターネットを介して症例登録センターにアクセスする. 症例登録は, システムの点検やトラブル対処のためのメンテナンス時を除いて, 24時間可能である. JIVROSGの

ウェブ・サイト(<http://jivrosg.umin.jp/>)より, 研究者のみがアクセスできる研究者限定サイトにログインし, 該当する試験の症例登録ページを選択する. 症例登録画面で必要項目を記入またはチェックする.

4.1.2 オンラインでの登録番号の発行

登録画面で適格条件, 除外条件, 必要事項の記入がシステムにより確認されると, 患者固有の症例登録番号が決定される. 症例登録番号が記載された画面の表示をもって, 症例登録完了とする. 登録を行った研究者は, これをプリントアウトしてカルテに保存する. 適格条件, 除外条件に抵触する場合, 記入もれがある場合, 登録は行われない.

4.1.3 登録番号発行の事務局への通知

登録が完了すると, JIVROSGデータセンター担当者, 研究事務局(代表者), 及びグループ代表者へ, それぞれ症例登録番号と登録施設のみを記載したE-mailが送付される.

4.1.4 症例記録用紙(CRF:Case Report Form)の送付

JIVROSGデータセンターでは, 登録通知のE-mailを受信すると症例登録番号を記入したCRFを作成して登録施設へ郵送する. なお, インターネットを介して行うのは症例登録のみであり, これ以降のデータ収集は, CRFをJIVROSGデータセンターにFAXで送信して行う.

4.1.5 オンライン登録ができない場合ならびに症例選択規準に関する問い合わせ

オンライン登録にトラブルが生じた場合, ならびに症例選択規準に関する問い合わせは, 研究事務局に電話連絡する.

研究事務局: 吉田大介

北海道大学医学部放射線科

TEL 011-706-5977, FAX 011-706-7876

e-mail: panacea-hok@umi.net

4.1.6 オンライン登録におけるデータの安全性について

4.1.6.1 患者データの第三者への漏洩

オンライン登録システム(大学病院医療情報ネットワーク:UMINにて開発)は, 暗号通信の使用によりデータを保護している. また, UMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータはすべてファイヤーウォールの中におかれ, 不正なアクセスに対する対策を講じている.

4.1.6.2 登録データの消失

UMINインターネット医学研究データセンターでは, 毎日データのバックアップをとっている. また, 同一のデータをJIVROSGデータセンター, 研究事務局でも保管するため, 全てのデータが消失する可能性はきわめて低い.

4.2 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) 登録よりプロトコール治療開始までの期間は1週間以内とする。
- 3) 登録からプロトコール治療開始までに1週間以上が経過した場合には、直ちにその理由を研究代表者へ電話にて報告する。
- 4) 3)の報告により研究代表者は直ちに当該症例の扱いを判断し、その結果を施設代表者、担当医に伝えるとともに、JIVROSGデータセンターにFAXで連絡する。
- 5) 研究代表者の指示により登録より1週間を経過した後に当該症例に対するプロトコール治療を開始する場合には、再度症例選択規準を満たしていることを確認する。
- 6) 適格条件、除外条件に抵触する場合、記入もれがある場合、登録は行われぬ。
- 7) 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。誤登録、重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡する。

5. 治療内容

5.1 プロトコール治療の定義

本試験における「プロトコール治療」とは、「上顎癌を対象に内顎動脈、顔面動脈および顔面横動脈をはじめとする栄養動脈にマイクロカテーテルを挿入し、ここから規定量の静注用シスプラチン製剤を注入する手技を週に1回、最大4回くり返し、時期を同じくして放射線の外照射を施行する」と定義する。

5.2 プロトコール治療の手技

5.2.1 動注化学療法

5.2.1.1 使用薬剤

使用する抗がん剤は、シスプラチン(CDDP)の単剤とする。

5.2.1.2 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ンガー法にて親カテーテルを外顎動脈へ留置し、コアキシア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500mL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。

5.2.1.3 栄養動脈の決定

動注する栄養動脈は、患側の内顎動脈(IMA: internal maxillary artery)を基本とし、顔面動脈(facial artery)や顔面横動脈(transverse facial artery)の従属的な関与を前提とする。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やDSAを撮像し、関与の度合いを評価する。

5.2.1.4 CDDPの1回投与量の決定

CDDPの1回投与量は体表面積から計算する。動注1回につき腫瘍サイズに応じて、合計 $120\text{mg}/\text{m}^2$ のCDDPを投与する。

5.2.1.5 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を注入する。注入速度は、上顎動脈 $0.5\text{mL}/\text{sec}$ 、顔面横動脈・顔面動脈 $0.3\text{mL}/\text{sec}$ を基準に、CRFに記載のうえ、担当医師の裁量で逆流しない最適な速度に調節できるものとする。

5.2.1.6 動注化学療法の試行回数

動注化学療法は週に1回、合計4回施行する。

動注の回数は原則として4回である。しかし後述するように症例によって3回以内で終了したり、5回以上に追加されたりする例もあり得る。CDDP単剤による動注である限りこれらはすべて許容され、各個に解析対象となる。

5.2.1.7 必須と考えられる支持療法

- 1) 動注時および動注の当日に、中和剤としてチオ硫酸ナトリウム(STS)を持続静注する。STSの量はCDDP 100mgあたり14g(1Aあたり2g/20mlなので7A)とする。投与開始のタイミングはCDDPの動注開始と同時とする。
- 2) 動注化学療法により腎機能障害を生じた場合、補液などにより悪化を予防することが推奨される。
 - ①本剤投与前、1,000-2,000mLの輸液を4時間以上かけて投与する。
 - ②本剤投与时から投与終了後、1,500-3,000mLの輸液を6時間以上かけて投与する。
 - ③本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与する。

5.2.1.8 動注化学療法の延期基準

下記の事象が生じた場合にはCDDPの投与(動注)を延期する。

- 1) 白血球数: $2,000/\text{mm}^3$ 以下(Grade 3以上の白血球減少)。
- 2) 血小板数: $50,000/\text{mm}^3$ 以下(Grade 3以上の血小板減少)。
- 3) 悪心、嘔吐、食欲不振、粘膜炎・口内炎、疲労を除く非血液毒性:Grade 2以上。
- 4) 耐え難い痛みを有する粘膜炎・口内炎:Grade 3以上
- 5) Performance Status (ECOG 版):3以上
- 6) その他、担当医師が延期を必要と認めた場合。

5.2.1.9 動注化学療法の再開基準

CDDPの投与(動注)を延期した場合、以下の基準を満たした場合に投与を再開する。

- 1) 白血球数:3,000/mm³以上.
- 2) 血小板数:75,000/mm³以上.
- 3) 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 粘膜炎・口内炎, 疲労, 脱毛を除く非血液毒性:Grade 1以下
- 4) Performance Status (ECOG 版):0, 1, 2.

5.2.1.10 動注化学療法の中止基準

- 1) 動注の延期は最大で2週間まで可能とし, 3週間目に治療再開の基準を満たさなかった場合は, 動注を中止とする.
- 2) 抗がん剤に起因すると思われるアレルギー反応, あるいは抗がん剤に特異的な重大な有害事象が発現した場合, 動注化学療法は再開せず中止とする.
- 3) 血管撮影にて, 腫瘍への供血が内頸動脈系主体であると判明した場合.
- 4) 血管撮影にて, 外頸動脈系と内頸動脈系との間に危険と考えられる血管吻合が判明した場合. 特に内頸動脈系と眼動脈との吻合が認められる場合.
- 5) 栄養動脈へのマイクロカテーテル留置が技術的に困難と判明した場合.
- 6) IVR手技中に重篤な有害事象が発生した場合.

5.2.1.11 CDDPの減量基準

CDDP120mg/m²を用いた動注化学療法では血液毒性の出現は一般に1回目・2回目では軽度であり3回目以降から進行をみる. したがって本療法の開始早期から血液毒性が高度に出現し, 治療の延期を挟んでも完遂が望めないと予測される場合は, CDDPの投与量を100mg/m²に減量することができる. 具体的には以下の場合に減量が許容される.

- 1) 1回目の治療後, 2回目の治療前にCTCAE Grade 3以上の血液毒性が出現した場合
- 2) 2回目の治療後, 3回目の治療前にCTCAE Grade 4以上の血液毒性が出現した場合
- 3) その他, 担当医師が減量を必要と認めた場合

5.2.1.12 IVR手技に関する相談

吉田大介(北海道大学病院放射線科)

TEL 011-706-5977, FAX 011-706-7876, e-mail: panacea-hok@umin.net

松本恒(宮城県立がんセンター放射線科)

TEL 022-384-3151, FAX 022-381-1168, e-mail: mcc-infcto@pref.miyagi.jp

中里龍彦(岩手医科大学放射線科)

TEL 019-651-5111(内線3689), FAX 019-651-7071, e-mail: nakasato@iwate-med.ac.jp

田中法瑞(久留米大学放射線科)

TEL 0942-31-7576, FAX 0942-32-9405, e-mail: nori@med.kurume-u.ac.jp

5.2.2 放射線治療

5.2.2.1 照射線量とスケジュール

放射線治療装置は原則として4-6MVのLinacX線装置を用いる。放射線外照射は原発巣に対して、1日1回1.8Gyから2.0Gy、週5回の通常分割法にて35回(7週間)、総線量63から70Gyとする。頸部予防域への照射は行わない。原発巣への照射範囲の縮小は適宜これを行うことができる。なお本プロトコールでIMRTの使用は許容されない。

患者固定には頭頸部用シェルを使用し、CTシミュレータによる治療計画を行う。標的体積は以下のごとくとする。

GTV: 視診, 神経学的所見, CT, MRI上で認められる原発腫瘍。

CTV: GTVおよびGTVに隣接し微視的な腫瘍浸潤の可能性が考えられる領域。具体的には微視的浸潤方向を考慮してGTVに1~2cmマージンとする。予防的頸部リンパ節領域はCTVに含めない。眼球と涙腺は極力遮蔽するよう治療計画する。

PTV: CTVにセットアップマージンとして0.5~1cmを加えた範囲とする。

X線エネルギーは4~6MV以下のX線を用いる。PTVのisocenterを線量評価点として一回線量1.8~2Gy、総線量60~70Gyとする。照射方法は前方と側方からの直交二門照射,あるいはこれに多少の交差角をつけた二門照射を基本とし,病変の進展範囲によっては三門照射なども用いる。PTV内の線量均等化をはかるため,くさび形フィルタを用いる。水晶体,視神経,視交叉,涙腺,唾液腺,脳脊髄等をリスク臓器とし,可能な限り照射線量が耐容線量を超えぬように留意する。治療による腫瘍退縮に伴い適宜照射野縮小も検討する。

5.2.2.2 放射線治療の延期基準

以下の事象が生じた場合には放射線治療を延期する。

- 1) 白血球数:1,000/mm³未満(Grade 4以上の白血球減少)。
- 2) 血小板数:25,000/mm³未満(Grade 4以上の血小板減少)
- 3) 悪心,嘔吐,食欲不振,粘膜炎・口内炎,疲労の非血液毒性:Grade 3以上
- 4) 耐え難い痛みを有する粘膜炎・口内炎:Grade 3以上
- 5) Performance Status (ECOG 版):3以上
- 6) その他,担当医師が延期を必要と認めた場合。

5.2.2.3 放射線治療の再開基準

放射線治療を延期した場合,以下の基準を満たした場合に治療を再開する。

- 1) 白血球数:1,000/mm³以上
- 2) 血小板数:25,000/mm³以上
- 3) 悪心,嘔吐,食欲不振,粘膜炎,疲労の非血液毒性:Grade 2以下
- 4) 耐え難い痛みを伴わない粘膜炎・口内炎:Grade 2以下

5) Performance Status (ECOG 版):0, 1, 2

5.2.2.4 放射線治療の中止基準

放射線治療の延期は最大で2週間まで可能とし、3週間目に治療再開の基準を満たさなかった場合は、放射線治療を中止とする。

5.2.3 動注化学療法と放射線治療とのタイミング

動注化学療法は放射線治療の期間に同時併用で、週1回、原則として4回行うこととする。放射線治療の期間は通常7週間であるから、最初の4週間は動注化学療法を併用し、それに続く3週間は外照射単独となる。

5.3 プロトコール治療の中止基準

以下の状況を認めた場合は、プロトコール治療が中止されたものと判断する。

- 1) 登録後治療開始前に不適格性が判明した場合。
- 2) プロトコール治療開始後に以下の状況を認めた場合。
 - A) 動注化学療法が3回未満しか行われずに中止された場合。
 - B) 放射線治療が総線量63Gy未満しか照射されず中止された場合。
 - C) プロトコール治療違反が判明した場合。
- 2) その他、術者が中止すべきと判断した場合。

6. 併用療法および支持療法

6.1 推奨される併用療法・支持療法

- 1) G-CSF(Granulocyte-Colony Stimulating Factor)製剤
Grade 4の好中球減少(白血球減少)時あるいは38°C以上の発熱を伴うGrade 3の白血球減少時には、G-CSF製剤を保険適応に従って、通常の用法、用量にて、適宜これを使用することが推奨される。予防投与は行わない。
- 2) 制吐剤
動注化学放射線治療に起因する悪心・嘔吐、食欲不振に対し、選択的5-HT₃受容体拮抗薬(カイトリル®、ナゼア®、ゾフラン®、セロトーン®など)、NK1受容体拮抗薬(イメンド®)、ドーパミン受容体拮抗薬(プリンペラン®など)、コルチコステロイド、補液などは症状の悪化を防止するために適宜組み合わせ使用することが推奨される。
- 3) ステロイドの動脈内投与
動注を行う栄養動脈の径が細く、動注によって血管炎を生じる可能性がある場合には、シスプラチン動注後に血管炎予防のためにステロイドを動注することが推奨される。
- 4) 血小板輸血
25,000/mm³未満の血小板減少(Grade 4)が出現した場合には、血小板輸血を行い、血小板が50,000/mm³以上になるまで輸血を行う。25,000/mm³以上でも腫瘍からの出血または動注、血管造影の手技で出血が予想される場合には血小板輸血を行う。

6.2 許容される併用療法・支持療法

1) pH補正

CDDPは酸性薬剤であり、動注する動脈径が細い場合に血管炎や血管痛を惹起することがある。この症状を緩和し、同時に尿中pHを調節する目的で7%炭酸水素ナトリウム(メイロン®)20mLをCDDPに混和して使用することは許容される。

2) 壊死組織切除術 necrotomy

動注、放射線治療前に犬歯窩に上顎洞試験開洞術を行い治療中に壊死組織切除(necrotomy)を行うことは許容される。またプロトコール治療の進行中に生検目的で犬歯窩からの開窓も許容される。

6.3 許容されない併用療法・支持療法

1) シスプラチン以外の抗がん剤の動注、いかなる全身化学療法(TS-1の内服、5-FUの全身投与など)、分子標的薬剤、免疫療法などの併用は許容されない。ただしプロトコール治療前のTS-1やUFTの内服は許容される。

2) 治療終了時に原発腫瘍の残存が疑われた場合の、上顎洞部分切除、上顎洞全摘、眼摘などの救済手術は許容される。

3) プロトコール治療の終了後に他の抗癌剤や分子標的治療薬、免疫療法を用いた後療法を行うことは、許容されない。

6.4 救済治療の判断について

1) 救済手術

本研究の目的は、動注化学放射線治療でどれだけ進行上顎癌の局所制御が可能か、を明らかにする点にある。実際の臨床的判断として最も問題となるのは、プロトコールを終了した時点で画像的、内視鏡的に残存が疑われた場合、これを経過観察するのか、salvage surgeryに行くのかの判断基準をプロトコールで規定することが困難である点にある。この判断は各施設に任せられる。しかしここで、salvage surgeryに行った患者群を検討対象に入れなければ、動注化学放射線治療の局所制御の成績を算出することはできなくなる。この場合、salvage surgeryで病理学的診断により腫瘍細胞が活動性の形で残存していたかどうかの追跡が不可欠になる。salvageに行っても摘出組織に腫瘍細胞が認められなければ動注化学療法で経過観察して再発が認められなかった群と同様に局所制御された患者群に含められるべきであり、salvage surgeryで残存腫瘍が認められた患者群については局所制御失敗群に含めて局所制御率を算出しなければならない。

2) 動注の追加

残存腫瘍の存在が疑われた場合、5回目以降の動注を追加する事は許容される。ただしタキソテル等、CDDP以外の抗腫瘍剤を用いた追加動注は許容されない。

7. 予想される有害反応と支持療法

7.1 有害反応の評価

有害事象／有害反応の評価にはCTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版(付表)を用いる。有害事象の

Gradingに際しては、それぞれGrade 0～5の定義内容に最も近いものにGradingする。

「治療後評価」で規定された有害事象については、「治療経過報告書(付表)」に、発現日・最悪のGrade・最悪のGradeの発現日・転帰・転帰確認日をそれぞれ記載する。転帰は、転帰確認日において、Grade 0に回復した場合を「消失」、Grade 0までは回復しないが最悪のGradeより低下した場合を「軽快」、最悪のGradeのまま変化がない場合を「不変」とする。その他の毒性についてはGrade 3以上が観察された場合のみ「治療経過報告書(付表)」の自由記入欄に同様に記載する。

観察期間は治療終了後4週までとする。ただし、4週間以上経過しても有害反応からの回復が見られない場合は、回復または軽快を認めるまで、あるいは症状の固定を確認するまで観察を継続する。

7.2 予期される有害反応

7.2.1 化学療法による有害反応(シスプラチンによる有害反応)

7.2.1.1 重大な薬物有害事象

- ・ 急性腎不全
- ・ 血液毒性：汎血球減少，白血球減少，貧血，血小板減少
- ・ ショック症状
- ・ アナフィラキシー症状：呼吸困難，胸内苦悶，血圧低下，うつ血性心不全，うつ血乳頭，球後性視神経炎，皮質盲，脳梗塞
- ・ 脳神経障害

7.2.1.2 その他の薬物有害事象

- ・ 消化器：悪心，嘔吐，食欲不振，口内炎，腹痛，腹部膨満感，便秘，イレウス
- ・ 過敏症：掻痒感，発赤，発疹，紅潮
- ・ 聴覚障害：聴覚障害：耳鳴り，難聴
- ・ 肝臓：AST，ALT，ALP上昇などの肝機能障害
- ・ 循環器：動悸，頻脈，心房細動，心電図異常，レイノー現象
- ・ 電解質：電解質異常，テタニー，抗利尿ホルモン分泌異常症候群
- ・ その他：脱毛，全身倦怠感，眩暈，発熱，全身浮腫，血圧低下，吃逆，高尿酸血症

7.2.2 カテーテル操作，血管造影に伴う有害事象

7.2.2.1 重大な有害事象

- ・ 脳梗塞
- ・ 圧迫止血部の血栓形成に起因する肺梗塞

7.2.2.2 その他の有害事象

- ・ 穿刺部の血腫，発熱，感染，などの血管造影検査一般に伴う有害事象

7.2.3 放射線治療による有害事象

7.2.3.1 急性放射線有害事象

- ・ 皮膚：発赤，赤斑，びらん，浮腫，脱毛，粘膜炎
- ・ 眼窩，眼球：結膜炎，角膜炎
- ・ 中枢神経：脳壊死

7.2.3.2 晩期有害事象

- ・ 皮膚：色素沈着，毛細血管拡張，皮下組織の繊維化，硬結，赤斑，萎縮，潰瘍，壊死
- ・ 眼窩，眼球：白内障，角膜潰瘍
- ・ 中枢神経：脳壊死
- ・ 脊髄：Lhermitte's症候群，知覚異常，運動障害

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1 治療前評価(治療前2週間以内)

- 1) 一般所見：視触診，身長，体重，Performance Status(ECOG版)，体温，脈拍，血圧
- 2) 画像検査：頭頸部造影MRI，撮像できない場合は造影CTで代用可。
FDG-PET，頸動脈超音波検査，胸部X線単純写真
- 3) 血液検査：血算(RBC, Hb, Ht, WBC, PLT, WBC分画)
生化学(TP, Alb, T.Bil, AST, ALT, γ -GTP, Na, K, Cl, BUN, Cr, 24hr CCr)
凝固(PT-INR)，尿(蛋白，等)，腫瘍マーカー(SCC)
- 4) 生理検査：心電図，聴力検査

8.2 治療開始時に行う検査

血液検査： 血算(RBC, Hb, WBC, PLT)
生化学(AIB, T.Bil, Al-p, AST, ALT, LDH, γ -GTP, Na, K, Cl, BUN, Cr)

8.3 治療期間中に行う検査とその時期

- 1) 毎日：体温，脈拍，血圧
- 2) 週1回以上
 - ・ 体重
 - ・ Performance Status(ECOG版)
 - ・ 有害事象(CECAE v3.0)：悪心・嘔吐，下痢，口内炎・咽頭炎，発熱性好中球減少，Grade 3～4の好中球減少を伴う感染，好中球減少を伴わない感染，疲労(嗜眠，倦怠感，無力)
 - ・ 血液検査
血算(RBC, Hb, WBC, PLT)
生化学(AIB, T.Bil, Al-p, AST, ALT, LDH, γ -GTP, Na, K, Cl, BUN, Cr)
- 3) 2週に1回：胸部X線写真
- 4) 治療開始3週目(動注化学療法3回目の終了後)
頭頸部造影MRI，撮像できない場合は造影CTで代用可。
腫瘍の容積減少に伴い，動注する動脈の再検討，照射範囲の再設定を目的とする。

8.4 治療終了1週間後に行う検査

- 1) 一般所見： 視触診, 体重, Performance Status(ECOG版), 体温, 脈拍, 血圧
- 2) 血液検査： 血算(RBC, Hb, Ht, WBC, PLT, WBC分画)
 生化学(TP, Alb, T.Bil, AST, ALT, γ -GTP, Na, K, Cl, BUN, Cr, 24hr CCr)
 凝固(PT-INR), 尿(蛋白, 等), 腫瘍マーカー(SCC)
- 3) 生理検査： 心電図, 聴力検査

8.5 画像によるフォローアップ

以後, 病変の明らかな増悪がなければ, 画像によるフォローアップを継続する.

頭頸部造影MRI: 治療終了1ヶ月後, 3ヶ月後, 6ヶ月後, 1年後, 2年後

撮像できない場合は造影CTで代用可.

頸胸部造影CT: 治療終了6ヶ月後

FDG-PET: 治療終了6ヶ月後

8.6 画像によるフォローアップに併せ, 腫瘍マーカーによるフォローアップを行う.

腫瘍マーカー(SCC): 治療終了3ヶ月後, 6ヶ月後, 1年後, 2年後

8.7 スタディ・カレンダー

検査項目	登録前	治療中			治療終了後					
	2週間以内	毎週	隔週	3週目	1週間以内	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	1年	2年
一般所見	○				○					
有害事象	○	○			○					
体重	○	○			○					
P.S.	○	○			○					
末梢血	○	○			○					
生化学	○	○			○					
凝固	○				○					
血清	○				○					
尿	○				○					
心電図	○				○					
聴力検査	○				○					
胸部X線	○		○							
腫瘍マーカー	○				○		○	○	○	○
造影MRI	○			○		○	○	○	○	○
造影CT	○							○		

FDG-PET	○							○		
---------	---	--	--	--	--	--	--	---	--	--

9. データ収集

9.1 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form: CRF) と提出期限は以下のとおり。

- ① 「登録適格性確認票」: 症例発生後直ちに、インターネットを介して JIVROSG のウェブ・サイト (<http://jivrosg.umin.jp/>) より JIVROSG の症例登録センターにアクセスして登録。
- ② 「治療開始時報告書」: 治療開始後2週間以内に JIVROSG データセンターに FAX にて送付。
- ③ 「IVR 治療実施報告書」: 治療後2週間以内に JIVROSG データセンターに FAX にて送付。
- ④ 「治療経過報告書」: 各観察時期終了後2週間以内に JIVROSG データセンターに FAX にて送付。
- ⑤ 「効果判定報告書」: 各規準判定毎に2週間以内に JIVROSG データセンターに FAX にて送付。
- ⑥ 「追跡調査報告書」: 追跡調査依頼から3週間以内に JIVROSG データセンターに FAX にて送付。

(注意) 症例登録後、データセンターより試験番号-症例登録番号がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後5日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なため、JIVROSG データセンターに FAX で連絡すること。また、追跡調査用紙は、JIVROSG データセンターより最終解析の時期に合わせて郵送される。

10. 有害事象の報告

「重篤な有害事象」もしくは「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局または研究代表者へ報告する。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全報告」や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行う。

10.1 報告義務のある有害事象

10.1.1 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は48時間以内の報告が必要な急送報告の対象となる。

- 1) プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡。プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。
- 2) 予期されない CTCAE v3.0 における grade 4 の非血液毒性 (血液/骨髄区分以外の有害事象)。

10.1.2 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は15日以内の報告が必要な通常報告の対象となる。

- 1) プロトコール治療日から31日以降で、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡: 治療関連死の疑いのある死亡が該当し、明らかな原病死は該当しない。
- 2) 予期される CTCAE v3.0 における grade 4 の非血液毒性 (血液/骨髄区分以外の有害事象)。

- 3) 予期していないCTCAE v3.0 におけるgrade 2, 3の有害事象.
- 4) その他重大な医学的事象: 9.1.1 の 1), 2), 9.1.2 の1)~3) のいずれにも該当しないが, 研究代表者・研究グループ内で共有すべき重要な情報と判断されるもの.

10.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順, 研究代表者の責務

10.2.1 急送報告

- 1) 急送報告の対象となる有害事象が発生した場合, 施設代表者は48時間以内に研究代表者(もしくはグループ代表者)へ電話, FAXまたはE-mailにより報告する.
- 2) つづいて, 施設代表者は有害事象発生から72時間以内に有害事象の内容を「重篤な有害事象の急送報告書」にて研究代表者へFAXにより報告する. 剖検がなされた場合は剖検報告書も添付する.
- 3) 研究代表者は文書による報告を受けてから48時間以内に, これをグループ代表者に報告する.
- 4) グループ代表者は直ちにこれを効果・安全性評価委員会に報告し, その後の対応を協議する. また, 有害事象の発生ならびに対応について全施設代表者に報告する.

10.2.2 通常報告

- 10.2.2.1 通常報告の対象となる有害事象が発生した場合, 施設代表者は「重篤な有害事象の通常報告書」に所定事項を記入し, 有害事象発生を知ってから15日以内に研究代表者へ郵送またはFAXにより報告する.
- 10.2.2.2 施設代表者から報告を受けた研究代表者は, これをグループ代表者に報告する.
- 10.2.2.3 グループ代表者は研究代表者と協議の上, 報告内容の緊急性, 重要性, 影響の程度等を判断し, 必要に応じて参加施設への緊急連絡等の対策を講じる.

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1 効果判定

治療効果判定はRevised Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guideline, version 1.1 (RECIST) に準じ, 以下の手順にて行う.

11.1.1 検査モダリティ

- 1) 上顎癌の測定には, 原則として造影MRIを用いる. 患者側の問題で造影MRIが撮像できない場合は, 単純MRIないしは造影CTにてこれを代用することができる. ただし, 個々の症例で評価にもちいるモダリティや, 撮像パラメータは統一されている必要がある.
- 2) 再構成スライス厚は5mmとし, 軸位断像(横断像)で評価を行う.

11.1.2 評価対象

治療前2週間以内に撮像された上顎部を含む画像をベースラインと定め, プロトコル治療終了後に撮像された同一モダリティのフォローアップ画像群との比較を行う.

11.1.3 腫瘍縮小効果の判定

11.1.3.1 標的病変の効果判定規準

- CR (complete response): 完全奏効
標的病変が消失した場合.
なお以下の2条件を満たした場合も, CRとみなすことができる.
 - 標的病変が残存しているが, 瘢痕組織と考えられる.
 - 標的病変が, FDG-PETで陰性(SUV<3)を示す. 閉塞性副鼻腔炎を合併している症例では, 遅延相を適宜併用するなどして炎症性のFDG集積を除外することが望ましい.
- PR (partial response): 部分奏効
modified RECISTに準拠.
- PD (progressive disease): 進行
modified RECISTに準拠.
- SD (stable disease): 安定
PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない.
- NE (not evaluable): 評価不能
何らかの理由で検査が行えない場合, またはCR, PR, SD, PDいずれとも判定できない場合.

$$\text{最長径の縮小率} = \frac{\text{治療前の最長径} - \text{評価時の最長径}}{\text{治療前の最長径}} \times 100\%$$

$$\text{最長径の増大率} = \frac{\text{評価時の最長径} - \text{最小の最長径}}{\text{最小の最長径}} \times 100\%$$

11.1.3.2 総合効果(Overall Response)

総合効果は標的病変の腫瘍縮小効果と新規病変の有無の組み合わせから, 以下の表に従って治療終了1ヶ月後と3ヶ月後に判定する. ただし, 標的病変がNEの場合は総合効果もNEとする.

標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	なし	CR
PR	なし	PR
SD	なし	SD
PD	問わない	PD
問わない	あり	PD

11.1.3.3 最良総合効果(Best Overall Response)

プロトコール治療終了1ヶ月後および3ヶ月後の造影MRIまたはCTによって総合効果を判定する。CRまたはPRが得られた場合は、効果の確定として治療終了6ヶ月後の造影MRIまたはCTによって最良総合効果を判定する。

- CR (complete response): 完全奏効

4週(28日)以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合、2回目の総合効果CRが確認され最良総合効果CRが確定した日を「CR確定日」とする。

- PR (partial response): 部分奏効

4週(28日)以上の間隔で連続2回以上のPR以上の総合効果(CRもしくはPR)が得られた場合、2回目のPR以上の総合効果が確認され最良総合効果PRが確定した日を「PR確定日」とする。

- SD (stable disease): 安定

最良総合効果のCRもPRも得られなかったが、治療後3ヶ月後まで総合効果がPDでなく、かつ総合効果が1回以上SD以上である場合。

- PD (progressive disease): 進行

CR, PR, SD, NEのいずれにも該当しない場合。

- NR (not evaluable): 評価不能

プロトコール治療4週間後、3ヶ月後いずれも総合効果がNEであった場合。

11.1.3.4 救済手術症例の効果判定について

救済手術が行われた症例については、病理学的に残存腫瘍についての効果判定を行う。この判定には、「大星・下里の分類」に従い、下記のように判定する。

Grade	Histologic characterization	効果判定
0	No therapeutic effects observed	
1	Degenerative changes in tumor cells but no destruction of tumor nests	
2	Destruction and disappearance of tumor nests but viable cell remain	
2a	Viable cells occupy large areas (>1/3)	
2b	Viable cells occupy small areas (<1/3)	
3	Tumor cells remains but appear noninvasive	CR
4	No tumor cells remain	CR

Grade 0,1,2a, 2bについては、救済手術直前の画像評価を効果判定とする。

11.2 解析集団の定義

本試験に登録した症例は以下の規準に従い分類される。

- 1) 全登録例: 登録の手順に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた症例。
- 2) 不適格例: 全登録例のうち、登録規準に合致していない、または後に合致していないことが判明した症例。
- 3) 全治療例: プロトコール治療の一部以上を施行した症例。
- 4) 全治療完了例: プロトコール治療完了規準を満たした症例。
- 5) 全中止例: 全治療例のうち、治療中止規準に従って治療を中止した症例。
但し、プロトコール違反により中止した場合は違反例として扱う。
- 6) 違反例: 全治療例のうち、本プロトコールに違反した症例。

11.3 エンドポイントの定義

本試験では探索的に、局所制御率、上顎病巣の腫瘍縮小効果、有害事象の発現頻度と程度、生存率・再発率を検討する。

11.3.1 Primary Endpoint: 局所制御率の定義

Primary endpointは、全治療例(本プロトコール手技の一部以上が施行された全症例)における「有効性評価の方法」に基づき、最良総合効果の判定基準に則ってCRの確定が行われた症例の割合と定義する。

11.3.2 Secondary Endpoint:

有害事象(有害反応)の発現頻度と程度については、本プロトコール手技の一部以上が施行された全症例を分母とし、観察された有害事象について、その発生頻度と個々の症例の最悪のgradeに基づくgrade別の発生頻度を求める。

11.3.2.1 有害事象発生率

有害事象(有害反応)発現頻度と程度:適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が施行された患者数を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれCTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版による全コース中最悪のGradeの頻度を求める。

血液/骨髄: ヘモグロビン, 白血球, 好中球, 血小板

全身症状: 発熱, 体重減少

皮膚: 脱毛

胃腸: 食欲不振, 便秘, 脱水, 下痢, 口内炎/咽頭炎, 悪心・嘔吐

肝臓: ビリルビン, 低アルブミン血症, AST(GOT)・ALT(GPT)上昇

感染/発熱性好中球減少: 発熱性好中球減少, Grade3~4の好中球減少を伴う感染, 好中球減少を伴わない感染

神経学: 神経障害(感覚性)

肺：呼吸困難, 肺臓炎／肺浸潤

腎/泌尿生殖器：血清クレアチニン上昇

上記以外の有害事象(毒性)については, 血液毒性(血液/骨髄区分)以外のGrade 3以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過報告書に記載するため, 特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

11.3.2.2 重篤な有害事象の発生割合

適格・不適格を問わず, プロトコル治療の一部以上が施行された患者数を分母とし, 以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された症例を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- ・ プロトコル治療期間中, あるいは最終化学療法日から30日以内の全ての死亡。(死因は治療との因果関係を問わない)
- ・ 最終化学療法日から31日以降ではあるが, 治療との因果関係を否定できない死亡。
- ・ Grade4の非血液毒性(血液/骨髄区分の有害事象を除く)。

11.3.2.3 一次縮小効果

奏効率(奏効割合) Response rate (Response proportion)を用い, 全適格例のうち, 上顎病巣に対する最良総合効果がCR, PRのいずれかである症例の割合を奏効率とする。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

11.3.3 化学療法開始条件を満たさない症例の取り扱い

「化学療法開始条件」を満たさないために化学療法が開始されなかった症例, および内頸動脈動注の技術的要因により1コース目の途中でプロトコル治療が中止された症例は, Primary endpointの解析対象から除外する。

12. 統計的事項

12.1 予定登録症例数・中間解析・登録期間・追跡期間

12.1.1 必要症例数

本試験はPrimary Endpointを局所制御率においている。治療の侵襲性を考慮し有効率の下限を30%, 上限を50%, 危険率(α)を0.01, 検出力(Power, $1-\beta$)を0.9に設定し, Southwest Oncology Group(SWOG)のstandard designに基づいて算定すると, 必要症例数は40例となる。

12.1.2 中間解析

20例が集積された段階で中間解析を行い, 局所制御例が4例以下の場合是对立仮説「真の局所制御率が30%以上である」が棄却され, 「本治療で期待される効果が得られる見込みはない」と判断し, 試験終了とする。20例が集積された段階で局所制御例が5例以上認められる場合には, 合

計40例まで試験を継続する。

12.1.3 第二段階の解析

試験終了時点で局所制御例が40例中22例以上の場合、帰無仮説「真の局所制御率が30%未満である」が棄却できるので、本治療を有効と判断する。

12.1.4 予定登録症例数と登録期間

プロトコル逸脱例のほか、5年後の再発率・生存率まで検討する場合の脱落症例も含め10%の脱落を見込み、予定登録症例数は44例とする。参加施設数と過去の実績から、予定登録期間は2年とする。

12.2 最終解析

最終登録症例に対する6ヶ月間の追跡期間終了後、すべての症例に対する最終調査を行い、データを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、安全性・効果判定委員会ならびに厚生労働省に提出する。安全性・効果判定委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表)に従って本試験を実施する。

13.2 インフォームドコンセント(Informed Consent)

13.2.1 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に各施設の倫理審査委員会もしくは機関審査委員会(IRB: Institutional Review Board)の承認が得られた説明文書(付表)の説明文書または施設で改変を加えた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名および病状
- 2) 本試験は臨床試験であること: 臨床試験(Clinical Trial)と一般診療(Clinical Practice)との違い。
- 3) 本試験の必要性和目的
- 4) プロトコル治療の内容: 薬品名, 投与方法, 投与量, 観察期間など。
- 5) 本試験のデザイン
- 6) プロトコル治療により期待できる効果
- 7) 予想される有害反応(副作用)
- 8) 費用負担と補償
- 9) 代替治療法: 現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容, 効果, 毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益。

- 10) 試験への参加による利益と不利益: 試験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益. 代替治療を選択した場合の利益と不利益.
- 11) 同意拒否と同意撤回: 試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと. 参加後の同意撤回は自由であること.
- 12) 試験結果を知る権利: 患者, 家族, あるいは患者が指名した者が, 試験結果を知る権利があること.
- 13) 人権保護とデータの二次利用: 氏名や個人情報は守秘されること. ただし監査に際して当該医療機関外の研究者がカルテ等の診療記録を直接閲覧する可能性があること. 施設IRBが承認した場合に限り, データが他の研究結果との比較などのために2次利用される可能性があること.
- 14) 質問の自由: 担当医の連絡先のみでなく, 施設の研究責任者, 試験の研究代表者(もしくは研究事務局)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.

13.2.2 同意

試験についての説明を行った翌日以降に, 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)の同意書もしくは施設で定められた書式の同意書を用い, 説明をした医師名, 説明を受け同意した患者名, 同意を得た日付を記載し, 医師, 患者各々が署名する.

同意文書は2部コピーし, 1部は患者本人に手渡し, 1部は施設代表者が保管する. 原本はカルテに保管する.

13.3 プロトコールの遵守

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において本研究実施計画書を遵守する.

13.4 個人情報保護

本試験では, 試験の科学的信頼性を維持するためオンライン登録(4.1.登録の手順)時に患者のイニシャル・生年月日・年齢・カルテ番号・施設名, 担当医名を使用するが, CRFはすべて試験番号一症例登録番号のみで運用されるため, CRFによる患者データの通信に際し患者の個人情報が漏洩する可能性はない. オンライン登録時に使用された患者個人情報は不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内(4.1.6.オンライン登録におけるデータの安全性について)に保存される. この保存されたデータへのアクセス権限は, 本試験グループの代表者1名, グループ代表者が任命するグループ内のUMIN担当者1名, データセンター代表者1名, 研究代表者1名の計4名, ならびにUMIN内JIVROSG担当者1名のみが有す. 本アクセスによる症例登録番号と患者個人情報との照合は, アクセス権を有する者が試験の遂行上必須と判断した場合にのみ行い, そのアクセスについても記録され確認が可能である.

13.5 施設の倫理審査委員会またはIRBでの承認

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、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会もしくはIRBで承認されなければならない。

IRB承認が得られた場合、各施設の施設代表者はIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は施設代表者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

13.5.2 プロトコール改訂時の承認

試験中に本研究実施計画書もしくは患者への説明文書の改訂(試験に参加する患者の安全性もしくは試験治療の有効性に関連する変更)がなされた場合は、改訂された研究実施計画書および説明文書が効果・安全性評価委員会および各施設の倫理審査委員会(もしくはIRB)で承認されなければならない。}

改訂に対するIRB承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は施設代表者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

14. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

プロトコール逸脱は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

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。「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。

- a) 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- b) 担当医/施設に原因がある
- c) 故意または系統的
- d) 危険または逸脱の程度が著しい
- e) 臨床的に不適切である

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。

3) 許容範囲 acceptable deviation

事前または事後的に、研究グループが協議の上設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

15. 特記事項

中間解析及び最終解析における原発巣の直接治療効果及び奏効割合の評価は、全治療例を対象に中央判定により行う。方法は、効果判定に必要なすべての画像診断フィルム(もしくはそのレプリカ、コピー)を用い、該

当症例の登録施設以外の施設からグループ代表者が指名した2名以上の効果判定委員により判定を行い、その判定を効果・安全性評価委員1名以上の承認を得て確定する。

16. 研究組織

1) 研究グループ代表者: 荒井保明

国立がんセンター中央病院放射線診断部
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
TEL: 03-3542-2511, FAX: 03-3547-6096
e-mail: arai-y3111@mvh.biglobe.ne.jp

2) 研究代表者及び研究事務局: 吉田大介

北海道大学医学部放射線科
〒060-8648 札幌市北区北4条西5丁目
TEL 011-706-5977, FAX 011-706-7876
e-mail: panacea-hok@umin.net

3) 参加施設および施設代表者

北海道大学病院放射線科(吉田大介)
岩手医科大学放射線科(中里龍彦)
総合南東北病院血管内治療センター(今井茂樹)
宮城県立がんセンター放射線科(松本恒)
国立がんセンター放射線診断部(荒井保明)
奈良県立医科大学放射線科(中川裕之)
産業医科大学放射線科(興梶征典)
久留米大学放射線科(田中法瑞)

4) 効果・安全性評価委員会

5) JIVROSGデータセンター

国立がんセンター中央病院放射線診断部 担当: 渡部泰子
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
TEL: 03-3542-2511(内線2257), FAX: 03-3547-6096
e-mail: jivrosgoffice@ml.res.ncc.go.jp

17. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での班会議で決定されたポリシーに従う。主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者と

し, 以下グループ代表者, 登録数の多い順に施設代表者の順とする. 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.

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため, グループ代表者がグループ内協議の結果をまとめ, 指名した者が行う.

18. 参考文献

- 1) Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995;71:83-91.
- 2) Forastiere AA, Maor M, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: A phase III trial to Preserve the Larynx. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; (abstr 5517)
- 3) Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *JCO* 2006; 24:3693-704.
- 4) Robbins KT, Vicario D, Seagren S, et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg.* 1994;168:419-22.
- 5) Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, et al : Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12: 2113-2120, 1994.
- 6) Robbins KT, Vicario D, Seagren S, et al : A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 168: 419-421, 1994.
- 7) Robbins KT, Kumar PJ, Harris J, 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* 23: 1447-1454, 2005.
- 8) Robbins KT, Hoffman RM : "Decadose" Effects of Cisplatin on Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract. I. Histoculture Experiments. Candidate's Thesis. *Laryngoscope.* 106: 32-36, 1996.
- 9) Robbins KT, Storniolo AM, Hryniuk WM, et al : "Decadose" Effects of Cisplatin on Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract. II. Clinical Studies. Candidate's Thesis. *Laryngoscope.* 106: 37-42, 1996.
- 10) Report of head and neck cancer registry of Japan clinical statistics of registered patients, 2003. *Jpn J Head and Neck Cancer*, 2006.32:suppl
- 11) Doweck I, Denys D, et al : Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. *Laryngoscope.* 112:1742-1749, 2002.
- 12) 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* 31: 883-889, 1981.
- 13) Nagai N, Hotta K, Yamamura H, et al : Effects of sodium thiosulfate on the pharmacokinetics of unchanged cisplatin and on the distribution of platinum species in rat kidney: protective mechanism against cisplatin nephrotoxicity. *Cancer chemother Pharmacol* 36: 404-410, 1995.
- 14) Sato Y, Morita M, Takahashi H, et al: Combined surgery, radiotherapy and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinus. *Cancer* 25: 571-579, 1970.
- 15) Paulino AC, Marks JE, Bricker P, et al : Results of treatment of patient with maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 83: 457-465, 1998.
- 16) Homma A, Oridate N, Suzuki F, et al : Superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant

radiotherapy in patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 115 : 4705-4714, 2009.

- 17) Report of head and neck cancer registry of Japan clinical statistics of registered patients, 2002. 頭頸部癌学会 32(suppl), 2006.
- 18) 松本恒 : 頭頸部悪性腫瘍に対する動注療法, *Interventional Radiology—手技, 合併症とその対策—* (改訂版) Medical View社, 東京, 2005, p38-45.
- 19) 横山純吉 : 超選択的動注療法による頭頸部進行癌治療時におけるCT-アンギオの有用性の検討. *癌と化学療法* 29: 2302-2306, 2002.
- 20) Kanoto M, Oda A, Hosoya T, et al. Impact of superselective transarterial infusion therapy of high-dose cisplatin on maxillary cancer with orbital invasion. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:1390-1394, 2010