

頸部食道癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy)を用いた化学放射線療法の多施設共同第 II 相臨床試験

研究代表者 : 西村 恭昌
近畿大学医学部放射線治療科
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
Tel: 072-366-0221 (内線 3132, 3130)
FAX: 072-368-2388
E-mail: ynisih@med.kindai.ac.jp

研究事務局 : 板坂 聡
倉敷中央病院放射線治療科
〒710-8602 岡山県倉敷市美和1丁目1-1
tel 086-422-0210
fax 086-421-3424
E-mail: sitasaka@kchnet.or.jp

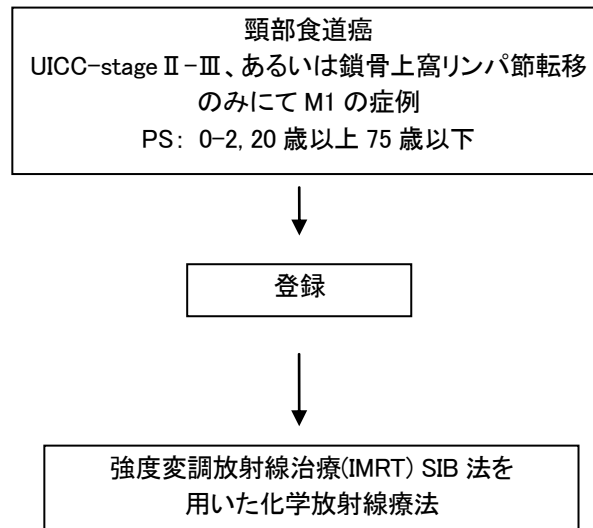
2013年1月9日 プロトコールVer. 1.0 JROSG臨床試験審査委員会審査承認

2013年4月1日 プロトコールVer. 1.1 JROSG臨床試験審査委員会審査承認

2014年10月28日 プロトコールVer. 1.2 JROSG臨床試験審査委員会審査承認

2015年8月26日 プロトコールVer. 1.3 JROSG臨床試験審査委員会審査承認

0. シェーマ



目次

0. シェーマ	2
1. 目的	11
2. 背景と試験計画の根拠	11
2.1. 対象	11
2.1.1. 疫学	11
2.1.2. 臨床病理	11
2.1.3. 病期別の標準治療と予後の概略	11
2.1.4. 再発/増悪形式	11
2.1.5. 予後因子/予測因子	11
2.1.6. 対象集団選択の根拠	11
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.2.1. 手術	12
2.2.2. 頸部食道癌の手術不能患者に対する標準治療	12
2.2.3. 頸部食道癌の手術不能患者・手術拒否患者に対する放射線治療	12
2.3. 治療計画設定の根拠	13
2.3.1. 本試験の治療レジメン	13
2.3.2. 後治療	13
2.4. 試験デザイン	13
2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン(第Ⅱ相試験の場合)	13

2.4.2.	エンドポイントの設定根拠	14
2.4.3.	臨床的仮説	14
2.4.4.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	14
2.4.5.	本試験の意義	14
2.4.6.	附随研究	14
2.5.	登録数設定根拠	14
2.6.	患者登録見込み	15
3.	本試験で用いる規準・定義	15
3.1.	占居部位(TNM-UICC 第7版2009年度版)	15
3.2.	臨床分類(TNM-UICC 第7版2009年度版)	15
3.2.1.	臨床分類(TNM-UICC 第7版2009年度版)	15
3.2.2.	病期分類(TNM-UICC 第7版2009年度版)	17
3.3.	組織型分類	18
3.4.	病変の定義	18
3.4.1.	原発巣	18
3.4.2.	食道壁内転移	18
3.4.3.	上皮内伸展	18
3.4.4.	主病変・副病変	18
4.	患者選択規準	19
4.1.	患者選択規準	19
4.2.	除外規準	19

5. 登録	20
5.1. 登録の手順	20
5.2. 登録に関する注意事項	20
6. 治療計画と治療変更規準	20
6.1. プロトコール治療	20
6.1.1. 化学放射線療法（放射線治療）	20
6.1.2. 化学放射線療法（化学療法）	23
6.1.3. 追加化学療法	24
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	25
6.2.1. プロトコール治療完了の定義	25
6.2.2. プロトコール治療中止の規準	25
6.3. 治療変更規準	25
6.3.1. 化学療法の用量レベル	25
6.3.2. 化学放射線療法・追加化学療法のコース開始規準	26
6.3.3. 化学放射線療法・追加化学療法中止規準	27
6.3.4. 化学放射線療法・追加化学療法の休止・再開規準	27
6.3.5. 化学放射線療法・追加化学療法の減量/中止規準	28
6.3.6. 治療変更に関する相談	29
6.4. 併用療法・支持療法	30
6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法	30
6.4.2. 許容される併用療法・支持療法	30

6.4.3.	許容されない併用療法・支持療法	32
6.5.	後治療	32
7.	予期される有害反応	32
7.1.	個々の薬剤で予期される薬物有害反応	32
7.1.1.	Cisplatin (CDDP) : シスプラチン	32
7.1.2.	5-fluorouracil (5-FU) : フルオロウラシル	32
7.2.	予期される有害反応	32
7.2.1.	化学療法により予期される薬物有害反応	32
7.2.2.	放射線治療により予期される有害反応	32
7.2.3.	本試験の治療レジメンにおいて予期される重大な有害事象	32
7.3.	有害事象/有害反応の評価	33
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	33
8.1.	登録前評価項目	33
8.2.	化学放射線療法・追加化学療法の治療期間中及び、プロトコール治療中止/終了後の安全性評価	
	34	
8.2.1.	化学放射線療法中および、化学放射線療法開始日より 90 日以内の安全性評価	34
8.2.2.	化学放射線療法治療開始日より 91 日以降の安全性評価項目	34
8.2.3.	追加化学療法中および、追加化学療法最終投与日より 30 日以内の安全性評価項目	35
8.2.4.	必要に応じて実施する検査	35
8.3.	プロトコール治療の有効性評価	35
8.3.1.	プロトコール治療中の有効性評価	35
8.3.2.	プロトコール治療中止/完了後の有効性評価	35

8.4.	転帰調査	36
8.5.	スタディカレンダー	37
9.	データ収集	38
9.1.	記録用紙(CRF: Case Report Form)	38
9.1.1.	CRFの種類と提出期限	38
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	38
9.2.1.	用紙、資料の種類と提出期限、送付先	38
	放治チェックリスト	38
10.	有害事象の報告	38
10.1.	報告義務のある有害事象	39
10.1.1.	急送報告義務のある有害事象	39
10.1.2.	通常報告義務のある有害事象	39
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	39
10.2.1.	急送報告	39
10.2.2.	通常報告	40
10.2.3.	医療機関の長に対する報告	40
10.2.4.	その他の報告先に対する報告	40
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	40
10.3.1.	登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断	40
10.3.2.	効果・安全性評価委員会への報告	40
10.3.3.	施設の研究者への通知	40

10.3.4.	定期モニタリングにおける有害事象の検討	40
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	40
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	40
11.	効果判定とエンドポイントの定義	41
11.1.	効果判定	41
11.1.1.	奏功割合	41
11.2.	解析対象集団の定義	41
11.2.1.	全登録例	41
11.2.2.	全適格例	41
11.2.3.	全治療例	41
11.3.	エンドポイントの定義	41
11.3.1.	全生存期間: Overall survival	41
11.3.2.	無増悪生存期間 PFS: Progression-free survival	41
11.3.3.	食道温生存期間	42
11.3.4.	喉頭温生存期間	42
11.3.5.	有害事象(有害反応)発生割合	42
11.3.6.	遅発性有害事象発生割合	42
11.3.7.	重大な有害事象発生割合	42
12.	統計的事項	43
12.1.	主たる解析と判断基準	43
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	43

12.3.	中間解析と試験の早期中止	43
12.4.	Secondary endpoints の解析	43
12.4.1.	安全性の secondary endpoints の解析	43
12.4.2.	有効性の secondary endpoints の解析	43
12.4.3.	最終解析	43
13.	倫理的事項	43
13.1.	患者の保護	43
13.2.	インフォームドコンセント	44
13.2.1.	患者への説明	44
13.2.2.	同意	44
13.3.	個人情報保護と患者識別	45
13.3.1.	ポリシー、法令、規範	45
13.4.	プロトコルの遵守	45
13.5.	プロトコルの内容変更について	45
13.6.	補償について	45
14.	モニタリング	45
14.1.	定期モニタリング	45
14.1.1.	モニタリングの項目	45
14.1.2.	プロトコル逸脱・違反	45
14.2.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	45
15.	研究結果の発表	46

16. 研究組織	46
16.1. 研究グループ代表者/研究代表者/プロトコール作成責任/研究事務局/統計アドバイザー ...	46
16.2. 参加施設.....	47
16.3. 臨床試験審査委員会	47
16.4. 効果安全性評価委員会.....	47
16.5. データセンター	47
17. 参考文献	47

1. 目的

- UICC7 版 cStage II-III、あるいは鎖骨上窩リンパ節転移のみにて M1 の頸部食道癌に対する 60Gy（予防照射領域：48Gy）/30fr.、5-FU+CDDP 同時併用の強度変調放射線療法（IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy）における有効性と安全性を多施設共同第 II 相試験により評価する。
- primary endpoint: 3 年全生存割合
- secondary endpoint: 3 年無増悪生存割合、3 年食道温生存割合、3 年喉頭温生存割合、早期、遅発性有害事象発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

本邦の 2009 年の悪性新生物による死亡数は 344,105 人であり、そのうち食道癌による死亡は 11,713 人で全体の 3.4%を占め（がんの統計 2010 年度版）、がん種別では日本人男性において 7 番目に多い疾患である。年齢調整罹患率（人口 10 万対）は、1975 年度が男性 11.7、女性 2.7、2005 年度が男性 15.5、女性 2.1 であり、年齢調整死亡率（人口 10 万対）は、1975 年度が男性 10.3、女性 2.4、2009 年度が男性 9.2、女性 1.2 であった。近年、罹患率、死亡率ともほぼ横ばいに推移している。食道癌取り扱い規約では、食道癌の発生部位は頸部、胸部上部、胸部中部、胸部下部、腹部に分けられる。頸部食道癌は食道入口部から胸骨上縁までの食道に発生するものを指し、食道学会全国食道癌登録によれば、2003 年度の食道癌占居部位別頻度において頸部食道は全体の 4.3%を占める。

2.1.2. 臨床病理

病理組織分類において頸部食道癌のみの統計はないが、食道癌全体として扁平上皮癌が 92.2%（2003 年）ともっとも多く、他の組織型として腺癌 3.0%、未分化癌 0.6% などがある。

2.1.3. 病期別の標準治療と予後の概略

頸部食道癌の標準治療は確立されていないが、内頸動脈、左鎖骨下動脈あるいは頸椎に浸潤している場合、縦隔気管浸潤のため永久気切孔の造設が不可能な場合を除き、手術が第一選択とされる。頸部食道癌の治療成績は下咽頭癌とともに報告されていることが多く、高い手術合併症率（5-55%）や高い在院死亡率（5-31%）にて 5 年生存割合は 14-16%（1-6）にとどまる。また、頸部食道癌のみを対象とした国内からの報告でも 5 年生存割合は 30%程度（7-8）と満足のものではない。一方、喉頭温存を希望する症例に対しては、化学放射線療法が選択され、5 年生存割合は 37.9-55% と報告されている（9-11）。また、表在性の食道癌に対しては、内視鏡的治療も行われる。

2.1.4. 再発/増悪形式

手術後の再発は局所再発が主体で大幸ら（8）は初回再発のうち 82%が局所、14%が遠隔転移と報告している。化学放射線療法後の再発は局所、遠隔の両方がみられるが、その中で局所非制御、局所再発が食事の通過障害などの QOL の面でとくに問題となる。

2.1.5. 予後因子/予測因子

予後因子としては病期が重要で、大幸ら（8）は T 因子、リンパ節転移、Tribourne ら（1）は T 因子を挙げている。

2.1.6. 対象集団選択の根拠

頸部食道癌は、食道入口部から胸骨上縁までの食道に発生するものと定義され、胸部に発生する食道癌とリンパ節転移の範囲や術式が大きく異なるため、下咽頭癌とあわせて手術治療成績が報告されることも多く、頸部食道癌に限局した手術治療成績の報告は多くない。また化学放射線療法においても、頸部食道癌は食道癌における主要な臨床試験の適格規準から外されているため、臨床成績は各施設からの報告にとどまり頸部食道癌に対する化学放射線療法のエビデンスは確立されていない。胸部食道癌に関しては、種々の臨床試験の結果から病期毎の手術、化学放射線療法の適応が日本食道学会の食道癌治療ガイドラインにおいて明記されている。一方、頸部食道癌については手術治療や化学放射線療法の適応やエビデンスについて明確に確立されていないが、手術が標準的治療方法とされてきた。しかし、食道入口部直下まで病変が浸潤している場合は喉頭温存を図る手術が不可能なことが多く、また患者が喉頭温存を望む場合は化学放射線療法が行われてきた。喉頭及び食道が温存される化学

放射線療法は QOL の面から患者さんへの利益が大きく、早期のエビデンスの確立が望まれる領域であるが、希少疾患であるためこれまで多施設での前向き試験の結果はなく、現在進行中の 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy(3DCRT)を用いた化学放射線療法の多施設臨床試験があるのみであり、本試験では IMRT を用いる点が異なる。

本試験で用いる IMRT は、頸部食道癌 I-IV 期のいずれの病期においても適用可能である。しかしながら I 期のうち表在癌では内視鏡単独治療、あるいは放射線治療単独にて根治可能な症例が存在する。またその他の I 期の症例でも従来の 3 次元放射線治療による化学放射線治療にて治療可能な症例も存在するため、IMRT を用いた化学放射線治療を行う根拠に乏しい。これらの理由から I 期は対象外とした。

鎖骨上窩リンパ節転移は UICC 第 7 版では遠隔転移とされるが、UICC 第 6 版までは頸部食道癌では領域リンパ節とされており、また食道癌取扱い規約第 10 版では 2 群と分類されている。また、これまでの手術、放射線治療の報告において根治的治療の対象とされており、本試験においても鎖骨上窩リンパ節転移のみの場合は治療対象とした。一方、下咽頭浸潤症例では、食道癌診断治療ガイドラインにおいて上深頸リンパ節、咽頭周囲リンパ節から、外側咽頭後リンパ節の郭清が推奨されており、下咽頭浸潤のない頸部食道癌と比較して予防照射領域の範囲が大きくなるため本試験の治療対象外とした。

頸部食道の大きい原発腫瘍や、両側頸部リンパ節転移を有する等の症例において、腫瘍と脊髄が近接しているため、通常の 3 次元放射線治療では、脊髄への耐容線量を超えないようにしながら腫瘍へ十分な線量を投与することが技術的に困難なことがしばしばある。脊髄の耐容線量を守ることを優先し、腫瘍への線量投与が不十分な症例もしばしばみられた。しかし IMRT が頭頸部腫瘍に導入されるようになり、不十分な腫瘍への照射線量に留まることは技術的に解決され(12)、頸部食道癌に対する化学放射線療法の真の治療成績を評価できるようになった。

この研究により頸部食道癌に対する化学放射線療法の成績について前向きの評価が可能になり、かつ強度変調放射線治療の頸部食道癌にたいする有効性、安全性を同時に評価可能である。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 手術

頸部食道癌は進行癌での発見の頻度が高く、他臓器浸潤を伴う症例もみられるが、リンパ節転移が頸部に局限していることが多いことから根治手術の適応になる症例が多い。食道癌診断・治療ガイドライン 2007 年によれば、喉頭・気管に浸潤がなく、腫瘍口側が食道入口部より下方にとどまる場合での推奨治療は喉頭温存手術で、胸部食道切除の必要性により、喉頭温存頸部食道切除術あるいは喉頭温存食道全摘術が選択される。腫瘍の進展が喉頭、気管、下咽頭に及ぶ症例、あるいは吻合に十分な頸部食道の温存が困難な症例は咽頭喉頭食道切除術(喉頭合併切除)が推奨され、永久気管瘻が造設される。こちらも胸部食道切除の必要性により頸部食道切除術あるいは食道全摘術が選択される。また、甲状腺および副甲状腺については可能な限りの温存が試みられるが、合併切除されることが多い。内頸動脈、左鎖骨下動脈あるいは頸椎浸潤している場合、縦隔気管に浸潤し縦隔気管瘻造設が不可能と判断される場合は切除不能となる。また、喉頭、咽頭温存割合の向上を目的として術前化学療法や術前化学放射線療法も試みられているが、まだその意義については確立していない。

頸部食道癌のみを対象とした国内からの報告では、5 年生存割合は 31-33%である(7-8)。国立がんセンター東からの報告(8)では頸部食道癌 74 症例(pStage I 6 名、pStage II, 30 名、pStage III, 38 名(T4 19 名))での解析で 3 年全生存割合、5 年全生存割合はそれぞれ 42%、33%であった。久留米大学から頸部食道癌 29 症例(pStage I 1 名、pStage II, 8 名、pStage III, 13 名、Stage IV 7 名)での解析では 5 年の全生存割合は 31%であった。

2.2.2. 頸部食道癌の手術不能患者に対する標準治療

内頸動脈、左鎖骨下動脈あるいは頸椎浸潤している場合、縦隔気管に浸潤し縦隔気管瘻造設が不可能と判断される場合は切除不能となる。手術不能例・手術拒否例に対する標準治療は確立されていないが、臨床では根治的放射線療法が施行される。

2.2.3. 頸部食道癌の手術不能患者・手術拒否患者に対する放射線治療

頸部食道癌の手術では喉頭、咽頭温存できない症例も多数認められる。音声機能の消失は著明な QOL の低下につながるため、標準治療として確立していないが、喉頭、咽頭温存可能な治療として臨床上市しばしば化学放射線療法が選択される。しかしながら希少疾患のため有用性が前向き試験で確認されておらず、至適な化学放射線療法については確立していない。照射線量に関しても下咽頭癌の化学放射線療法においては 66-70Gy が一般に処方

されているが、頸部食道癌に対しての化学放射線療法は 50-70Gy と幅広い処方線量が報告されており標準化されていない。頸部食道癌に対する放射線療法はいくつかの施設からその治療成績について報告がある。2000年、Burmeister ら(9)は 34名(Stage I 4名、Stage II, 27名、Stage III, 3名)に対して平均 61.2Gy の化学放射線療法の成績は 3年生存割合 60%、5年生存割合 55%であったと報告した。天理よろづ相談所病院は(10)、1988年から2002年までに 27名(Stage I 5名、Stage II, 6名、Stage III, 12名、StageIV 4名)に平均 66Gy の根治的放射線治療を施行し、3年生存割合、5年生存割合ともに 37.9%と報告した。千葉大学からは 1997年から2004年までに 21名(内訳として Stage I 1名、Stage II, 5名、Stage III, 8名、StageIV 7名)に対し中央値 64Gy の根治的放射線治療を施行し 2年生存割合は 41%、5年生存割合は 27%、うち T4 症例を除いた 11名では 5年生存割合は 41%であったと報告した。(11) また京都大学での 2000年-2007年3月の放射線治療の成績は 18名(Stage I 2名、Stage II, 4名、Stage III, 11名(T4 8名)、StageIV 1名)に対し中央値 60Gyの放射線治療が施行され、5年生存割合 53%であった。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 本試験の治療レジメン

2.3.1.1. 強度変調放射線治療

強度変調放射線治療は、空間的、時間的に不均一な放射線強度を持つ照射ビームを多方向から照射することにより、病巣部に最適な複雑な線量分布パターンを可能としている。その複雑な線量分布パターンを可能にするため、コンピューター上で目標の線量設定を行い、その設定を達成するように最適化計算をくり返すことにより治療計画を作成する。頸部食道癌では原発巣やリンパ節転移への十分な線量集中が可能となると同時に、脳や脊髄、また唾液腺への線量低下が図られている。Pow らは上咽頭がんにおける IMRT は唾液腺機能を有意に保護することを報告している。(13) また、中下咽頭癌における化学療法併用の IMRT にて治療成績の向上の報告が出始めている。(14)

化学療法の同時併用に加えて、強度変調放射線治療を導入することにより脊髄線量を下げつつ病変部位の十分な線量分布が担保されることから、複雑な形状の頸部食道癌において局所制御率、生存割合ともに向上につながることを期待される。Fenkell らは頸部食道癌に対する IMRT を用いることで 3次元放射線治療に比べて腫瘍の線量分布の改善とともに脊髄の線量低減が可能になることを示した(12)。京都大学ではすでに頸部食道癌に対して強度変調放射線治療を用いた化学放射線療法を開始しており、観察期間は短い、評価可能な 9例の一次効果は全例で CRであった。

頸部食道癌に対しての化学放射線療法は 50-70Gy と幅広い処方線量が報告されており標準化されていないが、当院での初期経験も踏まえ 60Gy/30回(1回 2 Gy)とし、所属リンパ節に対する予防照射領域に対する線量分割は 48 Gy/30回(1回 1.6 Gy)とした。予防照射領域に対する線量は通常の照射では 40Gy/20分割 が一般的に用いられるが、本試験では LQ model にて α/β 比を 10とし、2Gy 分割換算では 46.4Gy 相当となり、1回線量が少なく治療期間も延長することも考慮し採用した。

2.3.1.2. 併用化学療法

頸部食道癌に対する化学放射線療法の併用化学療法については確立していないが、CDDP/5FU が多くの施設で行われている。頸部食道癌に対する 3次元放射線治療を用いた化学放射線療法の臨床試験では CDDP/5FU を用いており、また、本試験への参加予定施設では CDDP/5FU が日常的に使用されている。用量は胸部食道癌での放射線治療 60 Gy(予定休止なし)との組み合わせで実績のある JCOG 9708 で用いられた CDDP 70mg/m²(day1,29)、5-FU 700mgday⁻¹-4,29-32)を採用する。化学放射線療法後の追加化学療法については有効性を否定する根拠もなく、プロトコール治療として規定した。

2.3.2. 後治療

頸部食道癌の再発に対する標準治療は確立していないため、後治療は規定しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザイン(第 II 相試験の場合)

頸部食道癌は稀少な疾患であり、実施可能性から本試験の後に続く第 III 相試験は予定していない。手術不能例・手術拒否例に対する標準治療は確立されていない。しかしながら、化学放射線療法は喉頭、咽頭温存及び食道温存が可能という利点があり、本試験にて前向きに化学放射線療法の成績を評価することは大きな意義があると考え

えられる。本試験において、手術は直接の比較対象にならないが、これまでに報告された手術での生存割合と大きな差異がないことが確認されれば、臓器温存治療として患者に提示可能となる。手術は直接の比較対象にならないため、この試験の検証性は落ちるものの、精度ベースで評価することは意義が認められ、実施可能性からも好ましい。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

手術やこれまでの化学放射線療法との成績の比較のために3年全生存割合をプライマリーエンドポイントとして設定し、QOLの向上につながる喉頭温存率や食道温存率についてもセカンダリーエンドポイントとして設定した。喉頭温存率については治療前の評価で喉頭温存手術が可能か不可能か評価し、それぞれの群で評価を行う。また有害事象は安全性の指標として設定した。

2.4.3. 臨床的仮説

手術不能・手術拒否の頸部食道癌について手術と化学放射線療法との間に大きな治療成績の差がない。

2.4.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

1) 予想される利益

本試験で用いる放射線治療、薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。但し、本試験に参加した場合には日常診療としては行われていない第三者的な品質管理の対象となるため、試験に参加しない場合に比してより高精度なIMRTで治療される可能性がある。

2) 予想される危険と不利益

本試験登録患者には「7. 予期される有害反応」に後述するような有害反応が予想される。また、多施設で行う治療法としては、本試験で行うIMRTの安全性は確立していない。そのため、治療に伴うリスクを最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4. 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、本試験では、IMRTを試験治療として設定した臨床試験であり、多施設での技術的な標準化を確実にするため、「14.2. 放射線治療品質管理・品質保証活動」にあるとおり、品質管理・品質保証プログラムが実施される。本試験では年1回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターし、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には必要な対策が講じられる。

2.4.5. 本試験の意義

手術不能・手術拒否の頸部食道癌に対して食道温存、喉頭温存を可能とする化学放射線療法の有用性が示されれば、臓器温存治療として患者に提示可能となる。

2.4.6. 附随研究

本試験では附随研究は行われたい。

2.5. 登録数設定根拠

放射線療法についての各施設からの報告では3年生存割合は37.9-60%、5年生存割合は27-55%と報告されている(9-11)。また頸部食道癌の手術の国内の標準的治療成績は、指標になるとと思われる国立がんセンター東からの報告(8)で、頸部食道癌74症例での解析では3年全生存割合、5年全生存割合はそれぞれ42%、33%であった。今回、臨床試験に参加する京都大学、近畿大学、愛知がんセンターのStage II-IIIおよび鎖骨上窩LN転移のみにてIV期を含めた症例の検討では、3DCRTにて3年生存割合、5年生存割合はそれぞれ46.2%/57%/46.8%、46.2%/46%/26.8%であった。ステージの分布により治療成績は大きく変わるが、Stage II、III、IVの期待3年全生存割合が60%、40%、20%として、登録される患者の病期割合がStage II、III、IV=1:2:1として期待3年全生存割合40%とする。臓器温存のメリットが化学放射線療法にあるため手術の治療成績を優越する必要はない。3年全生存割合が期待(40%)程度であった場合に、十分な推定精度として90%信頼区間が±15%未満となる症例数を、正規近似に基づく正確な方法で計算すると必要適格症例数は44例となる。

表

		症例数	ステージ(UICC 6th)				2年全生存割合	3年全生存割合	5年全生存割合
			I	II	III	IV			
国立がんセンター	手術	74	6	30	38	0	42	33	

東病院(8)								
久留米大学 (7)		29	1	8	13	7		31
Burmeister (9)		34	4	27	3	0	60	55
天理よろづ (10)	3DCRT	27	5	6	12	4	37.9	37.9
千葉大学 (11)		21	1	5	8	7	41	27

表

		症例数	ステージ(UICC 7th)			1年全生存割合	3年全生存割合	5年全生存割合
			II	III	IV			
京都大学	3DCRT	13	1	11	1	61.5	46.2	46.2
	IMRT	9	2	4	3	66.7	(2年 66.7)	
近畿大学	3DCRT	14	2	6	6	64	57	46
	IMRT	24	0	6	18	71	39	30
愛知がんセンター	3DCRT	34	8	18	8	71.1	46.8	26.8
	IMRT	11	2	8	1	88.9	63.5	

2.6. 患者登録見込み

上咽頭癌に対する IMRT の臨床試験(JCOG1015)の参加施設が参加予定であり、年間登録数の見込み 15 例、予定登録期間 3 年での 44 例登録は可能と見込んでいたが、年間登録数は 10 例程度であり、予定登録期間は 5 年とする。

3. 本試験で用いる規準・定義

本試験では、解剖学的亜部位、臨床分類には「TNM-UICC 第 7 版 2009 年度版」(以下 TNM 分類)を、組織型分類には「食道癌取扱い規約第10 版」(以下 食道癌取扱い規約)を使用する。

3.1. 占居部位(TNM-UICC 第 7 版 2009 年度版)

腫瘍の解剖学的亜部位はTNM 分類に従う。(食道癌取扱い規約とほぼ一致しているが、TNM 分類は食道癌取扱い規約の胸部下部食道と腹部食道を合わせて胸部下部食道としているので注意。)

頸部食道(Ce): 輪状軟骨の下縁から胸郭入口部(胸骨上縁:切歯から約18 cm)まで

胸部食道(Te):

胸部上部食道(Ut): 胸郭入口部から気管分岐部の高さ(切歯から約24 cm)まで

胸部中部食道(Mt): 気管分岐部の高さ(切歯から約24 cm)と食道胃接合部との間の食道を2 等分した上部の1/2 (下縁は切歯から約32 cm)

胸部下部食道(Lt): 気管分岐部の高さ(切歯から約24 cm)と食道胃接合部との間の食道を2 等分した下部の1/2であり、腹部食道を含む。(下縁は切歯から約40 cm)

3.2. 臨床分類(TNM-UICC 第 7 版 2009 年度版)

日本語訳は、日本TNM 分類委員会「UICC TNM 悪性腫瘍の分類 第7 版日本語版」を使用

3.2.1. 臨床分類(TNM-UICC 第 7 版 2009 年度版)

T-原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌/高度異形成

T1 粘膜固有層、粘膜筋板、または粘膜下層に浸潤する腫瘍

T1a: 粘膜固有層または粘膜筋板に浸潤する腫瘍

T1b: 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3 外膜に浸潤する腫瘍

T4 周囲組織に浸潤する腫瘍

T4a: 胸膜、心膜、横隔膜に浸潤する腫瘍

T4b: 大動脈、椎体、気管など他の周囲組織に浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 1-2個の所属リンパ節に転移あり

N2 3-6個の所属リンパ節に転移あり

N3 7個以上の所属リンパ節に転移あり

M-遠隔転移

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

M1 を以下の記号を用いて特定しても良い。

肺:PUL 骨髄:MAR 骨:OSS 胸膜:PLE 肝:HEP 腹膜:PER 脳:BRA 副腎:ADR リンパ節:LYM 皮膚:SKI

その他:OTH

所属リンパ節(TNM分類)と食道癌取扱い規約のリンパ節名との対応表

リンパ節名:(食道癌取扱い規約第10版) ()内はリンパ節コード	所属リンパ節 (TNM-UICC 第7版2009年度版)
頸部・胸部	
頸部食道傍リンパ節(101)	頸部食道傍リンパ節
深頸リンパ節(102-up、102-mid)	
咽頭周囲リンパ節(103)	
鎖骨上リンパ節(104)	
胸部上部食道傍リンパ節(105)	
胸部気管リンパ節 (106-rec、106-pre、106-tb)	縦隔リンパ節
気管分岐部リンパ節(107)	気管分岐部リンパ節
胸部中部食道傍リンパ節 (108)	胸部下部傍食道リンパ節(奇静脈の下方)
主気管支下リンパ節(109)	
胸部下部食道傍リンパ節(110)	
横隔上リンパ節 (111)	縦隔リンパ節
後縦隔リンパ節 (112-ao、112-pul)	
動脈管索リンパ節 (113)	
前縦隔リンパ節 (114)	
腹部	
右噴門リンパ節 (1)	腹腔動脈リンパ節を除く胃周囲リンパ節
左噴門リンパ節 (2)	
小彎リンパ節 (3)	
大彎リンパ節(4)	
幽門上リンパ節(5)	
幽門下リンパ節(6)	
左胃動脈幹リンパ節(7)	腹腔動脈周囲リンパ節を除く胃周囲リンパ節
総肝動脈幹リンパ節(8)	
腹腔動脈周囲リンパ節(9)	腹腔動脈リンパ節

3.2.2. 病期分類(TNM-UICC 第7版2009年度版)

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2	N1	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
IIb	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Any N	M0
	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

3.3. 組織型分類

組織型分類は食道癌取扱い規約第10版に従う。本試験の対象は網掛け部分である。

- I. 上皮性悪性腫瘍 malignant epithelial tumor
 1. 扁平上皮癌 squamous cell carcinoma
 - a. 高分化型 well differentiated type
 - b. 中分化型 moderately differentiated type
 - c. 低分化型 poorly differentiated type
 2. 類基底細胞(扁平上皮)癌 basaloid (-squamous) cell carcinoma
 3. 癌肉腫 carcinosarcoma
 4. 腺癌 adenocarcinoma
 - a. 高分化型 well differentiated type
 - b. 中分化型 moderately differentiated type
 - c. 低分化型 poorly differentiated type
 5. 腺扁平上皮癌 adenosquamous carcinoma
 6. 粘表皮癌 mucoepidermoid carcinoma
 7. 腺様嚢胞癌 adenoid cystic carcinoma
 8. 内分泌細胞腫瘍 endocrine cell tumor
 - a) カルチノイド腫瘍 carcinoid tumor
 - b) 内分泌細胞癌 endocrine cell carcinoma
 9. 未分化癌 undifferentiated carcinoma
 10. その他分類不能の癌腫 others
- II. 非上皮性腫瘍 non-epithelial tumor
 1. 平滑筋性腫瘍 smooth muscle tumor
 2. Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
 3. 神経性腫瘍 neurogenic tumor

神経鞘腫schwannoma、神経線維腫neurofibroma、顆粒細胞腫granular cell tumor
 4. その他 血管腫hemangioma、リンパ管腫lymphangioma、脂肪腫lipoma など
- III. リンパ球系腫瘍 lymphoid tumor

WHO 分類に準ずる。
- IV. その他の悪性腫瘍
 1. 悪性黒色腫 malignant melanoma
 2. その他

3.4. 病変の定義

3.4.1. 原発巣

本試験における原発巣を以下のように定義する。

- 1) 単発病変の場合、主病変
- 2) 多発病変の場合、主病変とすべての副病変

3.4.2. 食道壁内転移

本試験においては、原発巣より明らかに離れた食道壁内に転移巣を認める場合を食道壁内転移と定義する。

3.4.3. 上皮内伸展

本試験においては、原発巣より連続して伸展する、粘膜上皮内病変を上皮内伸展と定義する。

3.4.4. 主病変・副病変

多発病変の場合、臨床診断で最も壁深達度が深いと考えられる病変を主病変、それ以外は副病変と定義する。それぞれ、上皮内伸展を含む。

- ・ 主病変＝主病巣＋上皮内伸展
- ・ 副病変＝副病巣＋上皮内伸展

4. 患者選択規準

4.1. 患者選択規準

- 1) 扁平上皮癌、腺扁平上皮癌の組織学的確診の得られた頸部食道癌。
- 2) 臨床診断で UICC-stage II-III、あるいは鎖骨上窩リンパ節転移のみにて M1 となる症例で臓器温存を希望、あるいは手術適応がない。
 頸部食道癌および一部胸部上部食道まで進展する頸部食道癌。下咽頭浸潤例は除く。
 多発や上皮内進展の有無は問わず、すべての病変が食道入口部から、気管分岐部までに限局する。ただし、cis が当該範囲外にある場合、内視鏡治療可能病変である限りは除外されない。
 リンパ節転移の範囲が舌骨から気管分岐部までに限局する。
 登録前 28 日以内の上部消化管内視鏡(組織診断含む)、頸部・胸部・腹部 CT(スライス幅 10mm 以下、原則造影)により確定される。
- 3) 年齢: 20 才以上、75 才以下である。
- 4) ECOG performance status score にて 0 から 2 である。
- 5) がんに対する化学療法の既往がない。
- 6) 頭頸部および胸部に放射線照射の既往歴がない。
- 7) 登録前 56 日以内に耳鼻咽喉科による重複癌検索および、外科、あるいは耳鼻咽喉科にて手術可能、不能、喉頭温存手術可能、不能の分類を目的とした頭頸部診察を必要とする
- 8) 臓器機能(登録前 14 日以内の臨床検査値)

白血球数	3,000/mm ³ 以上
血小板数	100,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン	10g/dL 以上
クレアチニン	1.2mg/dL 以下
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
GOT,GPT	100IU/l 以下
Ccr(Cockcroft & Gault 式)	60 ml/min/body 以上
PaO ₂	≥ 70torr (room air)
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている
 被験者本人へ文書を用いた説明を行い、本人から文書による同意がある。

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん)を有する。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 38°C以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠中の可能性がある、または授乳中の女性患者
- 5) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 7) 血清 HBs 抗原が陽性である。(登録日から 1 年以内の検査結果を用いる)
- 8) コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 9) コントロール不良の高血圧を合併している。
- 10) 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心性)を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 11) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫、心不全を合併している。
- 12) 6 か月以内に発症した脳血管障害の既往(脳梗塞、脳内出血、一過性脳虚血発作等)がある。
- 13) 膠原病を有する。
- 14) 食道癌の手術歴を有する。

5. 登録

5.1. 登録の手順

試験責任医師あるいは試験分担医師は、対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、下記に示すデータセンターへ登録適格性確認票をFAX送信する。データセンターは、登録番号、登録日等の必要事項を記入し、試験責任医師あるいは試験分担医師にFAXにて送信する。試験責任医師あるいは試験分担医師は、登録日より28日以内にプロトコール治療を開始することとする。

患者登録の連絡先と受付時間

データセンター： 国立病院機構 九州がんセンター 臨床研究センター データセンター

Tel:092-541-3231, Fax:092-562-0385

受付時間：8時30分～17時（土曜、日曜、祝日、年末年始は12/29～1/3を除く）

E-mail: dcinfo@nk-cc.go.jp

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局： 倉敷中央病院

放射線治療科

板坂 聡

Tel: 086-422-0210, Fax: 086-421-3424

E-mail: sitasaka@kchnet.or.jp

5.2. 登録に関する注意事項

- ① 登録適格性確認票の記載内容に不備がある場合は、データセンターから問い合わせが行われる。不備が解決されるまでは、登録完了にはならない。
- ② データセンターで適格性を確認後、登録番号が発行される。これをもって登録完了とし、発行日を登録日とする。
- ③ 「症例登録通知」は、施設において電子媒体もしくは紙媒体で保管すること。
- ④ 一度登録された患者は、登録取り消し（データベースから末梢）されない。重複登録の場合には、いかなる場合も初回の登録情報を採用する。
- ⑤ 誤登録あるいは重複登録が判明した場合は、速やかにデータセンターに連絡すること。

6. 治療計画と治療変更規準

6.1. プロトコール治療

- 1) 登録後 21 日以内にプロトコール治療を開始する。
なんらかの理由で開始が登録後22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。また、治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」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、プロトコール治療を中止するかどうかは担当医が判断する。
- 2) プロトコール治療は以下のとおり。
化学放射線療法(6.1.1.及び6.1.2.)
追加化学療法(6.1.3.)
- 3) 化学放射線療法中の化学療法を順に「化学放射線療法1 コース」、「化学放射線療法2 コース」、追加化学療法を順に「追加化学療法1 コース」、「追加化学療法2 コース」とする。
- 4) CDDP の投与時は入院の上、十分な補液を行う。補液を必要としない期間は外来治療も可とする。

6.1.1. 化学放射線療法（放射線治療）

1) 開始時期と休止期間など

放射線治療は化学療法1 コース目のday 1 に開始する。予定休止期間は設けない。祝祭日や機器のメンテ

ナンスなどにより照射が不可能となった場合は翌治療日に順延するが、線量は変更しない。

放射線治療を休止した場合、1週間の照射日が5日未満の場合には、土日、祝祭日の照射を許容する。ただし、1週間の最大照射回数は5日までとする。1日2回照射は許容しない。

2) 線量と分割法

1日1回、週5日、計30回、標的体積内同時ブースト (Simultaneous Integrated Boost: SIB)-IMRTを用い、放射線照射総線量は計画標的体積 (planning target volume: PTV) に対しては $2\text{Gy} \times 30\text{回} = 60\text{Gy}$ 、予防照射領域 (PTVsubclinical) に対しては $1.6\text{Gy} \times 30\text{回} = 48\text{Gy}$ 、総治療期間42日間。

3) 放射線治療装置

4-10 MV のX線発生装置を用いる。

4) 標的体積 (target volume)

1) 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)

- GTVprimary: 原発巣については上部消化管内視鏡、X線CTおよび食道透視で描出される腫瘍のレベルの食道全周とする。上部消化管内視鏡所見で上皮内伸展巣が認められる場合にはこれもGTVprimaryに含む。
- GTVnode: 転移リンパ節については、CTにて長径1cm以上あるいは短径5mm以上に描出されるものをFDG-PET所見も参考にして決定する。

2) 臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)

- CTVprimary: 原発巣についてはsubclinical extensionを考慮しGTVprimaryの頭尾側方向の食道2cmをマージンとして加え、その後側方向2次元的に0.5cmマージンを加える。臨床上、椎体、気管、肺浸潤が見られない場合は、それぞれ椎体、気管、肺に重なる部分はカットする。解剖学的、臨床腫瘍学的特性を考慮した上でCTVを設定する。
- CTVnode: 転移リンパ節についてはsubclinical extensionを考慮しGTVnodeに0.5cmマージンを加えたものとする。皮膚外にCTVnodeが設定されかつ皮膚浸潤のない場合、体表面から3mm程度カットする。臨床上、椎体、気管、肺浸潤が見られない場合は、それぞれ椎体、気管、肺に重なる部分はカットする。解剖学的、臨床腫瘍学的特性を考慮した上でCTVを設定する。
- CTVsubclinical: 所属リンパ節に対する予防照射領域はCTVsubclinicalとし、その範囲は下記の通りとする。(取扱規約第10版参照)。舌骨下縁以下のLevel III、level IVから気管分岐部までとなる。
 - 頸部食道傍リンパ節 (101)
 - 深頸リンパ節 (102mid, 102up)
 - 咽頭周囲リンパ節 (103)
 - 鎖骨上リンパ節 (104)
 - 胸部上部食道傍リンパ節 (奇静脈より頭側) (105)
 - 胸部気管リンパ節 (106-rec, 106-pre, 106-tb)
 - 気管分岐部リンパ節 (107)

3) 計画標的体積 (planning target volume: PTV)

- PTV: CTVprimaryおよびCTVnodeに3次元的に0.5cm程度のマージンを加えPTVを作成する。皮膚浸潤のない場合は、体表面から3mm程度カットする。
- PTVsubclinical: CTVsubclinicalに3次元的に0.5cm程度のマージンを加えたvolumeから、PTVに重なる部分をカットしたvolumeをPTVsubclinicalとする。体表面に重なる場合は体表面より3mm程度カットする。

5) 線量分布計算

1) 線量評価

IMRTにおける線量評価としては、D95処方 (PTVの95%体積が処方線量以上となる)を採用する。したがってIMRTの線量基準点を必ずしも明示する必要はない。PTVについては60Gy/30回 (1回2Gy)、

PTVsubclinical については48Gy/30回(1回1.6Gy) のSIB法を用いる。

Mean dose, D_{50} についても記載する。

2) 標的内の線量均一性

治療計画の最適化計算は逆方向プランニング (inverse planning) で行う。PTVの線量が可能な限り均一になるように最適化計算を繰り返す。線量体積ヒストグラム (dose volume histogram: DVH) による治療計画の目標は、表6.1.1.1に示すが、PTV の98% ($D_{98\%}$) が処方線量の93%を超える、10%体積の線量 ($D_{10\%}$) が処方線量の110%未満、PTV の2% (D_2) が処方線量の120%未満、PTV の50% ($D_{50\%}$) が105%未満 (通常103-104%) となり、なおかつリスク臓器に対する線量制約を満たすように治療計画を行う。

3) 線量分布図、線量計算

線量分布計算では、治療計画用単純CT あるいは造影CT をもとに、各施設で利用可能な不均質補正を行う。不均質補正のアルゴリズムはAAA, superposition法相当以上とする。マトリックスサイズは2.5 mm 以下を用いる。また、義歯やインプラントなどでCT 画像でのアーチファクトが強い場合は同スライスにおけるアーチファクト部位の水電子密度への変更を許容する。使用したアルゴリズムによる計算で線量分布図を作成、保存する。PTV およびリスク臓器のDVH パラメータを求め、表6.1.1.1の各項目について記録する。

6) リスク臓器 (Planning organ at risk volume: PRV) の線量制限—最大線量 (処方線量でなく線量分布計算による線量)

リスク臓器として脊髄、肺を評価する。脊髄に対してはC1頭側からTh12下縁レベルまでの範囲脊柱管に対して3mm マージンを加え、PRV cordとして評価する。それぞれ表6.1.1.1の目標を満たすようにする。甲状腺線量についても記録する。

7) 位置決め

1) 治療体位と固定方法

治療計画用画像の撮影、治療時の体位は、背臥位にて頭部を軽度後屈させ、肩をおろした状態とする。専用の固定具を用いて適切に固定し、セットアップエラーや治療中の体動の抑制を図る。放射線治療中の照射中心位置の固定精度が±3 mm以内に収まるような固定方法とする。

2) 治療計画用画像

治療計画にはCT シミュレーションを行う。治療装置に付属したMegavolt (MV)-CT を用いた治療計画は許容しない。

3) 照合

治療装置による照合写真は治療開始時に必ず撮影し、それ以降も必要に応じて適宜撮影する。直交する2方向のリニアックグラフィまたは直交する2方向のEPID (electronic portal imaging device) を撮影し、治療計画時の照準写真と位置照合を行う。治療装置に付属したOBI (On-Board Imager; Varian Medical Systems社)、megavolt (MV)-CT、あるいはCT を用いた照合も許容する。

表 6.1.1

構造	指標	目標	許容範囲
PTV	D98%	> 55.8 Gy (93%)	> 90 %
	D95%	60 Gy (100%)	> 98 %
	D50%	< 63 Gy (105%)	< 107 %
	D10%	< 66Gy (110%)	< 115 %
	D2%	< 72 Gy (120%)	
PTVsubclinical	D98%	> 45.9 Gy (76.5%)	> 43.8 Gy (73%)
	D95%	48 Gy (80%)	> 46.8 Gy (78%)
	D50%	< 51 Gy (85%)	< 55.8 Gy (93%)
	D2%	< 60 Gy (100%)	< 64.2 Gy (107%)
すべての照射体積	3Dmax dose	< 125 %	< 130 %
脊髄 (PRV)	Dmax	< 50 Gy	< 52 Gy
	D2%	< 46 Gy	< 50 Gy
肺 (両肺)	V5Gy	-	
	V10Gy	< 50%	
	V15Gy	< 40%	
	V20Gy	< 25%	
甲状腺	Mean dose	-	

6.1.2. 化学放射線療法(化学療法)

1) 使用薬剤

- ① 5-FU:フルオロウラシル(協和:5-FU) 250 mg/5 mL/vial
- ② CDDP:シスプラチン(ブリストルマイヤーズ・スクイブ:ブリプラチン、日本化薬:ランダ、ヤクルト:シスプラチン注「マルコ」) 10 mg/20 mL/vial、25 mg/50 mL/vial、50 mg/100 mL/vial

2) 抗がん剤の投与方法及び放射線照射

下記のシエマに示すとおり、放射線照射に化学療法(5-FU + CDDP:4週1コースとして2コース行う)を(60 Gy/30 fr/6w)を同時併用する。

表 6.1.2. 化学放射線療法

投与量	投与方法	投与日(day)
5-FU 700 mg/m ² /day civ		←→ (day 1-4) ←→ (day 29-32)
CDDP 70mg/m ² div		↓ ↓
RT 60Gy/30fr/6weeks		↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓

- ① 2 コース目の化学放射線療法を行う場合、6.3.2.のコース開始規準を満たすことを確認した上で開始する。
- ② 1 コースday 1 は、放射線治療と5-FU とCDDP を同日に併用する。
- ③ 5-FU: day1~4、day29~32 にそれぞれ4 日間の連続投与を行う(投与が終了するのはday5、day33 と なる)

- ④ CDDP: 各コース開始日(day 1、29)に70 mg/m²を2時間かけて点滴静注する。投与に際しては、CDDP 投与日は2,000 mL/day 以上、投与翌日は1,500 mL 以上の十分な利尿を維持する。
- ⑤ 体表面積から計算された投与量は、5-FU は50 mg/body(1 mL)単位で切り捨て、CDDP は1mg/body(2 mL)単位で切り捨てて決定する。
- ⑥ 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±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg 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。
- ⑦ 2 コース目の化学療法開始が遅延された場合、化学療法の開始が放射線照射後となることを許容する。

6.1.3. 追加化学療法

1) 使用薬剤

5-FU、CDDP: 6.1.2.を参照

2) 追加化学療法の適応

① 追加化学療法1 コース目の適応

化学放射線療法終了後4~6 週目(放射線最終照射日と5-FU 最終投与日の遅い方を起算日として4~6 週目)に行われる1 回目の効果判定で総合効果が「PD」ではないと判定され、「6.3.2.コース開始規準」を満たすことを確認の上、追加化学療法1 コースを開始する。「PD」と判定された場合はプロトコル治療中止とする。

② 追加化学療法2 コース目の適応

「6.3.2.コース開始規準」を満たすことを確認の上、追加化学療法2 コースを開始する。

3) 追加化学療法の開始時期

① 追加化学療法1 コース

化学放射線療法の効果判定日より2 週以内(効果判定の日をday 1 としday 15 を含む)。効果判定日より2 週を超えて(day16 以降に)追加化学療法を行うことは許容するが、CRF に遅れた理由を詳細に記載すること。ただし、効果判定日より 4 週以内に追加化学療法が行えなかった場合は追加化学療法を中止する。

② 追加化学療法2 コース

追加化学療法1 コースday 29 以降に追加化学療法2 コースを開始することは許容するが、2 週を超えて(2 コース開始後16 日目以降に)遅れた場合は、CRF に遅れた理由を詳細に記載すること。ただし、day 29 より4 週以内(追加化学療法1 コース治療開始日をday 1 とし、day 57 を含む)に開始できない場合は追加化学療法を中止する。

4) 追加化学療法の投与方法

1 コース4 週×2 コースの以下のスケジュールで実施する。

表 6.1.3. 追加化学療法(1 コース、2 コース)

投与量	投与方法	投与日(day)
5-FU 700 mg/m ² /day civ	(day1~5)	←→ (day 1-5)
CDDP 70mg/m ² div		↓ (day 1)

- ① 各コース開始日をday1 とする。
- ② 5-FU とCDDP を同日に開始する。
- ③ 5-FU: day 1~5 に5 日間の連続投与を行う。(投与が終了するのはday 6 となる。)
- ④ CDDP:各コース開始日に70 mg/m²を2時間かけて点滴静注する。投与に際しては、CDDP 投与日は2,000 mL/day 以上、投与翌日は1,500mL 以上の十分な利尿を維持する。
- ⑤ 体表面積から計算された投与量は、5-FU は50 mg/body(1 mL)単位で切り捨て、CDDP は1mg/body (2 mL)単位で切り捨てて決定する。
- ⑥ 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±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg 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。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

60 Gy の放射線照射が行われ、かつ、以下に定義する補助化学療法完了の条件をいずれも満たした場合、プロトコール治療完了とする。プロトコール治療完了日は補助化学療法完了日とする。

1) 化学放射線療法完了の定義

化学放射線療法開始日より60 日以内(治療開始日をday1 としday60 を含む)に60Gy の照射が終了した場合。5-FU 最終投与日、放射線最終照射日のいずれか遅い日を化学放射線療法完了日とする。

2) 追加化学療法完了の定義

追加化学療法2 コース目において、5-FU のday 5 投与が終了した場合。追加化学療法5-FU の day 5投与が終了した日を追加化学療法完了日とする。

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
原病の増悪と臨床的に判断された場合
- 2) 以下の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
 - ②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
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のみこの分類を用いる。
- 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

プロトコール治療中止は、5)の場合は死亡日、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
- ・ 延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。
- ・ 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

6.3.1. 化学療法の用量レベル

6.3.3.、6.3.5.に示す毒性による治療変更規準に従い、CDDP、5-FU の投与量を変更する。

1) 5-FU の用量レベル

投与レベル	用量
レベル 0	700 mg/m ² civ
レベル 1	500 mg/m ² civ

投与レベル 用量

2) CDDP の用量レベル

投与レベル	用量
レベル 0	70 mg/m ² div
レベル 1	50 mg/m ² div

6.3.2. 化学放射線療法・追加化学療法のコース開始規準

1) 化学放射線療法開始時

- ① 化学放射線療法1 コースの開始にあたっては表6.3.2 の「コース開始規準」を適用しない。
- ② 化学放射線療法2 コースのコース開始予定日または前日に、表6.3.2 の「コース開始規準」をすべて満たすことを確認し、5-FU とCDDP の投与を開始する。
- ③ 「コース開始規準」を1 つでも満たさない場合は投与を日単位で延期する。
- ④ 延期後14 日以内に「コース開始規準」をすべて満たす場合は投与を開始する。
- ⑤ 延期後14日を超えても開始できない場合は、残りの化学療法をすべてスキップし放射線治療のみを継続する。
- ⑥ コース開始規準を満たさず、化学療法が開始出来なかった場合も、放射線治療は「表6.3.4. 治療休止：プロトコール治療休止規準」に該当しない限り継続する。

2) 追加化学療法 1 コース、2 コース開始時

- ① 6.1.3.2)「追加化学療法の適応」を満たし、かつ、追加化学療法のコース開始予定日または前日に、表6.3.2 の「コース開始規準」をすべて満たすことを確認し、追加化学療法を開始する。
- ② 「コース開始規準」を1 つでも満たさない場合は日単位で投与を延期する。
- ③ 追加化学療法1 コースが、化学放射線療法の効果判定日より 4 週以内に開始できなかった場合は追加化学療法を中止する。
- ④ 追加化学療法2 コースが、追加化学療法1 コースday57 までに開始できなかった場合は追加化学療法を中止する。

表6.3.2. コース開始規準

有害事象	コース開始基準 (すべて満たす)
白血球数	$\geq 2,000/\text{mm}^3$ (\leq Grade 2)
好中球数	$\geq 1,000/\text{mm}^3$ (\leq Grade 2)
血小板数	$\geq 75,000/\text{mm}^3$ (\leq Grade 1)
AST (GOT)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
ALT (GPT)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
総ビリルビン	$\leq 2.5 \text{ mg/dL}$
Cr	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
肺臓炎	\leq Grade 1
口腔粘膜炎	\leq Grade 2
下痢	Grade 0
斑状丘疹状皮疹	\leq Grade 2
胆道感染	Grade 0
気管支感染	Grade 0
カテーテル関連感染	Grade 0
感染性心内膜炎	Grade 0
感染性小腸結腸炎	Grade 0
胆嚢感染	Grade 0
肺感染	Grade 0
髄膜炎	Grade 0
敗血症	Grade 0
上気道感染	Grade 0
尿路感染	Grade 0
照射予定日のG-CSF 使用	なし※
体温(腋窩温)	$< 38^\circ\text{C}$

※:G-CSF を使用した場合のみでなく、使用する必要があると判断した場合も該当する。

6.3.3. 化学放射線療法・追加化学療法中止規準

以下のいずれかに該当する場合には、化学放射線療法・追加化学療法ともに中止する。

- ① Grade 4 の非血液毒性*を認めた場合は、以後の5-FU、CDDP、放射線治療ともに中止する。ただし、以下の有害事象を除く。「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」
- ② 食道瘻孔形成を認めた場合(食道瘻 grade1 以上)、以後の5-FU、CDDP、放射線治療ともに中止する。
- ③ Grade 2 以上の放射線肺臓炎を認めた場合は、以後の5-FU、CDDP、放射線治療ともに中止する。

*「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「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」

6.3.4. 化学放射線療法・追加化学療法の休止・再開規準

1) 化学放射線療法・追加化学療法共通

化学療法実施中に化学療法休止規準(表6.3.4.)に該当した場合、化学療法を休止する。同コース内では化学療法を再開しない。次コース開始時にコース開始規準を満たしていることを確認した上で、投与を継続する。

2) 化学放射線療法

本レジメンでは、化学療法よりも放射線治療の方が原発巣に対してより強い効果が見込まれるために、可能な限り放射線治療が完遂されることを目的とする。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(5-FU とCDDP)を休止し、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 放射線治療中に表6.3.4.「プロトコール治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、放射線治療及び化学療法をすべて休止する。
- ② 休止後、表6.3.4.「放射線治療再開規準」を満たすことをそれぞれ確認した後に、放射線治療を再開する。
- ③ 放射線治療を休止した場合でも、2 コース目の化学療法開始日は変更しない。

表6.3.4. 治療休止・再開規準

有害事象	化学療法休止規準 (いずれか該当)	プロトコール治療 休止規準 (いずれか該当)	放射線治療 再開規準 (すべて満たす)
白血球数	< 1,000/mm ³ (Grade 4)	< 1,000/mm ³ (Grade 4)	≥ 1,000/mm ³ (≤ Grade 3)
好中球数	< 500/mm ³ (Grade 4)	< 500/mm ³ (Grade 4)	≥ 500/mm ³ (≤ Grade 3)
血小板数	< 25,000/mm ³ (Grade 4)	< 25,000/mm ³ (Grade 4)	≥ 25,000/mm ³ (≤ Grade 3)
AST(GOT)	> 100 IU/L	-	-
ALT(GPT)	> 100 IU/L	-	-
総ビリルビン	> 2.5 mg/dL	-	-
Cr	> 1.5 mg/dL	-	-
肺臓炎	≥ Grade 2 が疑われる	≥ Grade 2 が疑われる	≤ Grade 1
口腔粘膜炎	Grade 3	-	-
下痢	Grade 3	-	-
斑状丘疹状皮疹	Grade 3	-	-
胆道感染	Grade 3	Grade 3	Grade 0
気管支感染	Grade 3	Grade 3	Grade 0
カテーテル関連感染	Grade 3	Grade 3	Grade 0

感染性心内膜炎	Grade 3	Grade 3	Grade 0
感染性小腸結腸炎	Grade 3	Grade 3	Grade 0
胆嚢感染	Grade 3	Grade 3	Grade 0
肺感染	Grade 3	Grade 3	Grade 0
髄膜炎	Grade 3	Grade 3	Grade 0
敗血症	Grade 3	Grade 3	Grade 0
上気道感染	Grade 3	Grade 3	Grade 0
尿路感染	Grade 3	Grade 3	Grade 0
照射予定日のG-CSF 使用	あり*1	あり*1	なし
Grade4 の非血液毒性*2	中止	中止	
食道瘻	≥Grade 1 で中止	≥Grade 1 で中止	

*1: G-CSF を使用した場合のみでなく、使用する必要があると判断した場合も該当する。

*2: ただし、以下の有害事象を除く。「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」

6.3.5. 化学放射線療法・追加化学療法の減量/中止規準

以下に定める規準に従って、次コースの投与量の減量を行う。減量したコースにおいて毒性が軽度であった場合でも、その後のコースでの再増量は行わない。

- ① コース開始時点で1 つの薬剤について2 つ以上の減量規準に合致する場合であっても、減量は1 レベルにとどめる。
- ② いずれかの薬剤で、投与レベルがレベル-1 となった後に、さらに減量する必要がある場合は、その薬剤の投与を中止する。
- ③ 化学放射線療法中に化学療法が中止となった場合でも、化学放射線療法休止規準あるいはプロトコール治療中止規準に該当する有害事象がない限りは、放射線治療を継続しプロトコール治療中止とはしない。
- ④ 追加化学療法中にCDDP のみ投与中止となった場合は、5-FU のみの投与を行う。
- ⑤ 追加化学療法中に5-FU が投与中止となった場合は、追加化学療法を中止する。
- ⑥ 化学放射線療法中に、CDDP 投与量の減量が行われた場合、減量したレベルのCDDP 投与量をもって補助化学療法を開始する。(化学放射線療法中にCDDP の投与量がレベル-1 に減量された場合、補助化学療法におけるCDDP の投与量もレベル-1 より開始する)
- ⑦ Grade 4 の非血液毒性を認めた場合は、以後の5-FU、CDDP、放射線治療ともに中止する。ただし、以下の有害事象を除く。「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」
- ⑧ 食道瘻孔形成を認めた場合(食道瘻 grade1以上)は、以後の5-FU、CDDP、放射線治療ともに中止する。

1) 血液毒性による変更規準

前コース中に以下のいずれか1 つ以上が認められた場合、次コースより5-FU、CDDP とも1レベル減量する。減量後も再び以下のいずれか1 つ以上が認められた場合、化学療法を中止する。

- ① 白血球数 < 1,000/mm³ (Grade 4)
- ② 好中球数 < 500/mm³ (Grade 4)
- ③ 血小板数 < 25,000/mm³ (Grade 4)

2) 非血液毒性による変更規準

① 感染

前コース中に以下のいずれか1 つ以上が認められた場合、次コースより5-FU、CDDP とも1レベル減量する。減量後も再びいずれか1 つ以上が認められた場合、化学療法を中止する。

- a) Grade 3 の「胆道感染」
- b) Grade 3 の「気管支感染」
- c) Grade 3 の「カテーテル関連感染」
- d) Grade 3 の「感染性心内膜炎」

- e) Grade 3 の「感染性小腸結腸炎」
- f) Grade 3 の「胆嚢感染」
- g) Grade 3 の「肺感染」
- h) Grade 3 の「髄膜炎」
- i) Grade 3 の「敗血症」
- j) Grade 3 の「上気道感染」
- k) Grade 3 の「尿路感染」

② 粘膜炎、食道炎

前コース中に以下の異常が認められた場合、次コースより5-FU を1 レベル減量する。減量後も再び以下の異常が認められた場合は5-FUの投与を中止する。

- a) Grade 3 の「口腔粘膜炎」

③ 神経毒性

- a) 前コース中にGrade 2 の「末梢性感覚ニューロパチー」が認められた場合、次コースよりCDDP を1 レベル減量する。減量後も再びGrade 2の「末梢性感覚ニューロパチー」が認められた場合はCDDP 投与を中止する。
- b) 前コース中にGrade 3 の「末梢性感覚ニューロパチー」が認められた場合は、CDDP 投与を中止する。

④ 肝障害

前コース中に以下のいずれか1 つ以上が認められた場合は、次コースより5-FU を1 レベル減量する。減量後も再び以下のいずれか1 つ以上が認められた場合は、5-FUの投与を中止する。

- a) AST(GOT) \geq 200 IU/L
- b) ALT(GPT) \geq 200 IU/L
- c) 総ビリルビン \geq 3.0 mg/dL

⑤ 下痢

- a) Grade 2以上の「下痢」が出現した場合は、止痢剤ロペラマイド2capの服用を開始し、消失するまで2 時間毎に服用することを推奨する。(化学療法休止規準 下痢Grade 3 に該当しなければ5-FU 投与は続行する)
- b) 前コースでGrade 3 の「下痢」が出現した時は、次コースより、5-FU を1 レベル減量する。
- c) 減量後に、止痢剤の服用をおこなってもGrade 3 の下痢が出現したときは、5FU 投与を中止する。

⑥ 難聴

- a) 前コースでGrade 2 の「聴覚障害(成人で評価プログラムを用いない場合)」が出現した場合は、次コースよりCDDP を1 レベル減量する。減量後も再びGrade 2 の「聴覚障害(成人で評価プログラムを用いない場合)」が出現した場合は、CDDP 投与を中止する。
- b) Grade 3 の「聴覚障害(成人で評価プログラムを用いない場合)」が出現した場合は、CDDP 投与は中止する。

⑦ 皮疹

- a) Grade 3 の「斑状丘疹状皮疹」が出現した場合は、次コースより5-FU を1 レベル減量する。
- b) 減量後も再びGrade 3 の「斑状丘疹状皮疹」が出現したときは、5-FUを中止する。

⑧ 腎毒性

次コース化学療法開始時には、コース開始予定日または前日のクレアチニン値が $1.2 \text{ mg/dL} \leq \text{Cr} \leq 1.5 \text{ mg/dL}$ であるとき、CDDP を1 レベル減量する。化学放射線療法開始後に1 度でも $\text{Cr} \geq 2.0 \text{ mg/dL}$ が観察された場合は、CDDP 投与を中止する。

⑨ 上記以外の非血液毒性

上記①～⑧以外の非血液毒性にて減量が必要と思われる場合は、減量を行う前に「研究事務局」に問い合わせる。

6.3.6. 治療変更に関する相談

研究事務局連絡先： 倉敷中央病院
放射線治療科 板坂 聡

Tel: 086-422-0210, Fax: 086-421-3424

E-mail: sitasaka@kchnet.or.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 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 は次表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球1,000 / mm³未満で発熱(原則として38°C以上)がみられた時点 ・好中球500 / mm³ 未満が観察された時点 ・前コースで好中球1,000 / mm³未満で発熱(原則として38°C以上)がみられた場合や、好中球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、本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、本剤の中止、減量を検討する。

2) CDDP 投与当日の注意

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。併用する際は慎重に投与を行う。

3) 放射線肺臓炎

咳嗽、発熱などから放射線肺臓炎を疑った場合には、直ちに胸部X 線写真撮影、血液ガス分析などを行う。その結果、Grade 2 以上の放射線肺臓炎と診断したときは、治療を中止するとともに、ステロイド剤の投与を開始するなどの適切な処置を講じる。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

1) 下痢

脱水を伴う場合は十分な輸液を行い、Grade 2 以上の「下痢」にはロペラマイドの投与を推奨する。下痢の発現は白血球減少を伴うことが多く、下痢の重症化は重症感染症の引き金となるので早期の対応が必要である。

2) 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐に対しては、制吐剤の予防的投与を含めて積極的に行う。また、予測性の悪心・嘔吐にはジアゼパムなどのマイナートランクライザーを投与する。

3) 血管外漏出

抗がん剤の血管外漏出に対しては、5-FU、CDDP の点滴を直ちに中止し、患者の血液3-5 mL を含めて点滴ライン内の薬液をすべて吸引・拔出し、アクリノール湿布、ステロイド局注などによる適切な処置を行う。

4) 食道炎

食道炎に対しては、違和感が出現した場合には粘膜保護剤を投与する。疼痛が強くなり、嚥下に支障が出るような場合には、腎機能に留意した上で、ポンタールシロップなどの消炎鎮痛剤を投与する。

これらの薬剤でも疼痛コントロールに難渋する場合には、オピオイドの使用を積極的に検討する。内服可能な場合には、経口で投与し、内服困難な場合には、通常の補液とともに静注あるいは持続的に皮下注を行う。高度の摂食障害が見られる場合は、胃ろうや中心静脈栄養などの支持療法を行う。

5) 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

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 の再活性化が起こり、重症肝炎が発症することが報告されている。

このため、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(主任研究者:坪内博仁)」および

「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究(主任研究:熊田 博光)」による「免疫抑制・化学療法により発症するB 型肝炎対策ガイドライン」に基づき、化学療法開始前に以下の検査を行い、検査結果に従って以下の支持療法を行うことを推奨する。エンテカビル投与に際しては、肝臓専門医にコンサルトすることを強く推奨する。

① 化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量

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。より検出感度の高いリアルタイムPCR 法が望ましい。

② 化学療法開始前の時点で、HBV-DNA 定量が検出感度以上の場合

HBs 抗原陽性例と同様にエンテカビルを投与する。

i)検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後のエンテカビル投与終了後12 ヶ月までは、4 週毎にHBV-DNA 定量を行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつHBV-DNA 定量で検出感度未満の場合は、外来通院の期間を考慮し、検査間隔を延長しても良い。

HBe 抗原およびHBe 抗体の検査も、適宜行うことを推奨する。

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

下記の用法用量に従い、化学療法開始1 週間以上前からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後、少なくとも12 か月間継続する。化学療法終了12 ヶ月後以降、エンテカビルの投与を終了する場合は、HBV-DNA 定量で検出感度未満であることを確認の上で、肝臓専門医と相談し、終了時期を決めること。エンテカビル投与終了後にも再活性化があり得ることを念頭におき、慎重にHBV-DNA 定量により経過観察を行うこと。

・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)に経口投与する。

・用量:

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
50以上	0.5mgを1日に1回
30以上50未満	0.5mgを2日に1回
10以上30未満	0.5mgを3日に1回
10未満	0.5mg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%)、血中アミラーゼ増加(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 化学療法前の時点で、HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合

HBV-DNA 定量または肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを行う。

i)検査:HBV-DNA 定量、または肝機能(AST、ALT)

厚生労働省研究班ガイドラインでは、化学療法中および化学療法後12 ヶ月間は4 週間ごとのHBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。しかし、同ガイドラインは、リツキシマブ併用化学療法などHBV 再活性化ハイリスク例のデータをもとに作成されており、固形腫瘍を対象としたエビデンスは限られているため、再活性化リスクが低いことが予想される化学療法例においては、費用対効果の面で検討の余地がある。

定期的なHBV-DNA 定量モニタリング以外の方法として、慎重に肝機能(AST、ALT)をモニタリングし、異常が見られた場合は適宜HBV-DNA 定量を行う対策法が選択肢として挙げられる。ただし、HBV 再活性化による肝障害・肝炎が起こってから抗ウイルス薬を投与しても、救命できなかった(劇症肝炎による死亡)との報告もあるため慎重なモニタリングが必要である。

以上の背景、および、用いる化学療法によるHBV 再活性化リスクを勘案し、本試験では、HBV-DNA 定量、あるいは肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを強く推奨する。

HBV-DNA 定量で検出感度以上となった場合、上記②の用法・用量に準じて直ちにエンテカビルの投与

を開始する。

6.4.3. 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化学療法、免疫療法、手術療法
- 2) 放射線照射日のG-CSF の投与

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、縦隔、腹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、無治療で経過観察する。プロトコール治療中止後の治療内容は規定しない。

7. 予期される有害反応

7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.1.1. Cisplatin(CDDP) : シスプラチン

商品名: ブリプラチン(ブリストル・マイヤーズ株式会社)、ランダ(日本化薬株式会社)、シスプラチンマルコ(株式会社ヤクルト本社)、シスプラメルク(メルク・ホエイ株式会社)、プラトシン(協和発酵工業株式会社)、
剤形・用量: 注10 mg、25 mg、50 mg

7.1.2. 5-fluorouracil(5-FU) : フルオロウラシル

商品名: 5-FU(協和発酵工業株式会社)
剤形・用量: 注250 mg/5 mL (pH 8.5)

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. 化学療法により予期される薬物有害反応

薬剤別の薬物有害反応については添付文書の最新版を参照のこと。ただし、添付文書の「警告」及び「使用上の注意」に記載された各項目は、すべてが予期される薬物有害反応となりうる。

7.2.2. 放射線治療により予期される有害反応

1) 急性有害反応

- ・ 食道炎: 嚥下時疼痛、嚥下困難、潰瘍、出血、狭窄、穿孔、瘻孔形成
- ・ 喉頭浮腫
- ・ 皮膚炎: 紅斑、乾性落屑、湿性落屑
- ・ 肺臓炎: 咳嗽、発熱、労作時息切れ、呼吸困難、呼吸不全、低酸素血症
- ・ 心臓: 心外膜炎(発熱、胸痛、心嚢水貯留)、心筋炎、うっ血性心不全、狭心症、心電図異常

2) 遅発性放射線反応

- ・ 食道炎: 狭窄、嚥下困難、嚥下時疼痛、潰瘍、穿孔、瘻孔形成
- ・ 喉頭浮腫、気道狭窄
- ・ 肺臓炎: 咳嗽、発熱、労作時息切れ、呼吸困難、呼吸不全、低酸素血症
- ・ 肺: 胸水貯留
- ・ 心臓: 心外膜炎(発熱、胸痛、心嚢水貯留)、心タンポナーデ、心筋炎、うっ血性心不全、狭心症、心電図異常
- ・ 脊髄: レールミッテ徴候、知覚障害、運動障害

7.2.3. 本試験の治療レジメンにおいて予期される重大な有害事象

1) 5-FU

下痢、出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎、汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少等の骨髓機能抑制、ショック、アナフィラキシー様症状、白質脳症、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、急性腎不全、間質性肺炎、肝機能障害や黄疸、肝不全、消化管潰瘍、口内炎、急性膵炎、意識障害を伴う高

アンモニア血症、手足症候群、嗅覚障害、嗅覚脱失、劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血、食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、倦怠感、味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血、蛋白尿、色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、痒痒感、紅潮、発疹、発熱、頭痛、口角炎、舌炎、胸やけ、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常、BUN 上昇、クレアチンクリアランス低下、めまい、末梢神経障害(しびれ、知覚異常等)、爪の異常、光線過敏症、心電図異常(ST 上昇、T逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶、流涙、結膜炎、カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成、糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

2) CDDP

急性腎不全、汎血球減少等の骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー様症状、聴力低下・難聴、耳鳴、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、一過性脳虚血発作、溶血性尿毒症症候群、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症、悪心、嘔吐、食欲不振、脱毛、全身倦怠感、下痢、口内炎、末梢神経障害(しびれ、麻痺等)、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇、血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、発熱、イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎、発疹、ほてり、言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミット徴候、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇、動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状、テタニー様症状、痒痒、色素沈着、紅斑、眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

3) 放射線治療

食道炎、食道狭窄、嚥下困難、嚥下時疼痛、食道潰瘍、食道穿孔、瘻孔形成、喉頭浮腫、気道狭窄、皮膚炎、肺臓炎、胸水貯留、心外膜炎(発熱、胸痛、心嚢水貯留)、心タンポナーデ、心筋炎、うっ血性心不全、狭心症、心電図異常、レールミット徴候、知覚障害、運動障害

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)の日本語訳)」を用いる。有害事象のgrading に際しては、それぞれGrade 0~4 の定義内容に最も近いものに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。

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

登録前28 日以内に行う検査

- 1) TSH、FT3、FT4
- 2) 腫瘍マーカー: SCC、CEA
- 3) 尿検査(随時尿): 尿蛋白定性、尿糖定性
- 4) 上部消化管内視鏡検査(病理組織検査を含む)
- 5) 頸部・胸部・腹部CT(スライス幅10mm 以下、原則造影)
- 6) 安静時 12 誘導心電図
- 7) 胸部単純 X-P(2 方向)

登録前56 日以内に行う検査

- 1) 耳鼻咽喉科・頭頸部外科による、重複癌検索および外科、あるいは耳鼻咽喉科・頭頸部外科喉頭温存手術可能かの判定を目的とした頭頸部診察

登録前1 年以内に行う検査

- 1) 感染症: HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体

登録前14 日以内に評価する項目

- 1) 全身状態: PS(ECOG)、身長、体重
- 2) 末梢血算: 白血球、好中球(ANC)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP、FBS(空腹時血糖)、Cockcroft-Gault 式によるCcr

8.2. 化学放射線療法・追加化学療法の治療期間中及び、プロトコール治療中止/終了後の安全性評価

8.2.1. 化学放射線療法中および、化学放射線療法開始日より90 日以内の安全性評価

化学療放射線療法中および化学放射線療法開始日より90 日までは、以下の間隔にて、1)~4)の評価を行う。ただし、該当する週にコース開始日が含まれる場合は、各コースの治療開始前日または当日に下記の安全性評価を行う。化学療放射線療法開始日から開始日より90 日までは、有害事象(化学放射線療法との因果関係を問わない)を全て報告すること。

評価間隔

化学放射線療法中: 1 週間に1 回以上

化学放射線療法完了/中止後~化学放射線療法開始日以降90 日まで: 2 週間に1 回以上

- 1) 全身状態: PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算: 白血球、好中球(ANC)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 自他覚所見(CTCAE v4.0 日本語訳)
 - ① 免疫: アレルギー反応
 - ② 心臓: 低血圧、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎、心房細動、洞性頻脈、心臓障害-その他(心室性期外収縮)
 - ③ 全身症状: 発熱、体重減少
 - ④ 皮膚: 脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、放射線性皮膚炎
 - ⑤ 胃腸: 食道穿孔、食道狭窄、食道出血、食道痛、食欲不振、嚥下障害、消化不良、便秘、下痢、食道炎、食道瘻、口腔粘膜炎症、悪心、嘔吐
 - ⑥ 呼吸器: 咽喉頭疼痛、低酸素症、誤嚥、肺臓炎、胸水、呼吸困難、咳嗽
 - ⑦ 感染: 胆道感染、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、敗血症、上気道感染、尿路感染

8.2.2. 化学放射線療法治療開始日より91 日以降の安全性評価項目

化学放射線療法開始日より91 日以降は、以下の間隔にて、1)~5)の評価を行う。化学放射線療法開始日より91 日以降は有害反応(化学放射線療法と因果関係あり)の報告のみで良い。

追加化学療法を行った場合は、「8.2.3.追加化学療法投与日より30 日以内の安全性評価項目」と重複する期間があるが、この期間は8.2.3.に従い安全性評価を行うこと。

評価間隔

化学放射線療法開始日より91 日以降~1 年後まで: 3 か月毎

化学放射線療法開始日より1 年後~3 年後まで: 6 か月毎

化学放射線療法開始日より3 年後以降: 12 か月毎

評価項目

- 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、血小板数
- 3) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、クレアチニン、カルシウム(アルブミン補正)、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 血液検査(甲状腺機能): TSH, FT3, FT4 化学放射線療法開始日より1年後から評価開始
- 5) 自他覚症状(CTCAE v4.0 日本語訳)
 - ① 胃腸: 食道炎、食道瘻、食道狭窄

- ② 呼吸器:呼吸困難、肺臓炎、胸水
- ③ 心臓:心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎

8.2.3. 追加化学療法中および、追加化学療法最終投与日より30日以内の安全性評価項目

追加化学療法中および、追加化学療法最終投与日より30日以内は、少なくとも2週間に1回、1)~4)の評価を行う。ただし、該当する週にコース開始日が含まれる場合は、各コースの治療開始前日または当日に下記の安全性評価を行う。追加化学療法最終投与日より30日以内は、有害事象(化学放射線療法との因果関係を問わない)を全て報告すること。

評価項目

- 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、血小板数
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、クレアチニン、カルシウム(アルブミン補正)、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 自覚症状(CTCAE v4.0 日本語訳)
 - ① 耳:聴覚障害(成人で評価プログラムを用いない場合)
 - ② 全身症状:疲労、発熱
 - ③ 心臓:心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎、心房細動*、洞性頻脈*、心臓障害-その他(心室性期外収縮)*、*症状がなければGrade 0と判断し、心電図の施行は必須とはしない
 - ④ 皮膚:脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、放射線性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹
 - ⑤ 胃腸:食欲不振、便秘、下痢、食道炎、食道瘻、食道狭窄、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
 - ⑥ 感染:胆道感染、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、敗血症、上気道感染、尿路感染
 - ⑦ 呼吸器:肺臓炎、呼吸困難、胸水
 - ⑧ 神経:末梢性感覚ニューロパチー

8.2.4. 必要に応じて実施する検査

- 1) 一般血液検査(末梢血算・血液生化学)は適宜行う。
- 2) 呼吸困難がみられた場合
 - ① 動脈血液ガス:PaO₂、PaCO₂
 - ② 胸部単純X-P(2方向)
- 3) 不整脈がみられた場合
 - ① 安静時12誘導心電図

8.3. プロトコール治療の有効性評価

8.3.1. プロトコール治療中の有効性評価

プロトコール治療中は、以下の時期に①~③の検査を行い、局所領域の増悪の有無について評価する。

- 1) 評価時期
 - 1 回目:化学放射線療法中止/完了後4~6週の間:放射線最終照射日と5-FU 最終投与日の遅い方を起算日として4~6週後。
 - 2 回目:追加化学療法2コース中止/完了後4週目。追加化学療法2コースが開始できなかった場合は、1回目の評価から、4週目とする。
- 2) 評価項目
 - ① 頸部・胸部・腹部造影CT*(スライス厚10mm以下)
 - ② 上部消化管内視鏡
 - ③ 腫瘍マーカー:CEA、SCC

*登録後に発現した造影剤アレルギー、腎障害等により、造影CTが行えない場合は単純CTも許容する

8.3.2. プロトコール治療中止/完了後の有効性評価

プロトコール治療中止/完了後は、増悪(再発を含む)と判定されるまで、以下の評価間隔にて検査を行う。
評価間隔

プロトコール治療中止/完了後、CR確認まで： 3 か月毎
CR確認後～化学放射線療法開始日より3 年後まで： 6 か月毎
化学放射線療法開始日より3 年後以降： 12 か月毎
評価項目

- ① 上部消化管内視鏡検査
- ② 頸部・胸部・腹部造影CT(スライス厚10 mm 以下)
- ③ 腫瘍マーカー：CEA、SCC

登録後に発現した造影剤アレルギー、腎障害等により、造影CT が行えない場合は単純CT も許容

8.4. 転帰調査

「8.3.2. プロトコール治療中止/完了後の有効性評価」に記載した評価間隔にて調査を行う。また、最終症例登録から3年の時点で、全症例の転帰調査を行う。

8.5. スタディカレンダー

	登録前	化学放射線療法 1, 2コース			追加化学療法 1, 2コース			プロトコ ール治療 終了
		開始 前	コース 中	終了 後	開始90日 以内	開始前	コース中	終了後
全身状態								
理学所見	○*1	○	●	◎	○	◎		○※2
体重、PS	○*1	○	●	◎	○	◎		○※2
臨床検査								
末梢血算	○*1	○	●	◎	○	◎		○※2
生化学、CRP	○*1	○	●	◎	○	◎		○※2
Ccr	○*1							
CEA, SCC	○*2		○				○	○※2
TSH, FT3, FT4	○*2							○※2
尿検査	○*2							
HBs抗原、HCV抗体	○*3							
12 誘導心電図	○*2		△			△		
画像・効果判定								
胸部X線写真	○*2		△			△		
頸部・胸部・腹部造 影CT	○*2		○	△			○	○※3
上部消化管造影	○*2							
上部消化管内視鏡 検査	○*2		○※1	△			○※1	○※1※3
毒性評価								
自覚症状チェック		○	●	◎	○	◎		○※2
他覚症状チェック		○	●	◎	○	◎		○※2
CRF提出								
登録適格性確認票	□							
治療開始前報告		□						
経過記録報告			◇				◆	
有効性評価報告			□※4				□※4	□※3
治療終了報告								▲
追跡調査用紙								□※2
放射線治療支援セ ンターへの資料送 付			■					

○:実施、●:1週間に1回以上実施、△:必要に応じて実施、◎:2週間に1回以上実施、

□:提出、■:放射線治療終了後7日以内に提出、◇:化学放射線療法終了/中止後の2週間以内に提出、◆:追加化学療法終了後6週間以内に提出、▲:プロトコール治療完了/中止後2週間に1回以内に提出

*1:登録日前14日以内に実施、*2:登録日前28日以内に実施、*3:登録日前1年以内に実施

※1:内視鏡所見で明らかに増悪と判断される場合を除き生検を必須とする、

※2:化学放射線療法開始日より91日以降~1年後まで:3か月毎、化学放射線療法開始日より1年後~3年後まで:6か月毎、化学放射線療法開始日より3年後以降:12か月毎

※3:プロトコール治療中止/完了後、CR確認まで:3か月毎、CR確認後~化学放射線療法開始日より3年後まで:6か月毎、化学放射線療法開始日より3年後以降:12か月毎

※4:化学放射線療法中止後/追加化学療法終了後の効果判定は、効果判定実施後2週間に1回以内に送付

9. データ収集

9.1. 記録用紙(CRF: Case Report Form)

9.1.1. CRF の種類と提出期限

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

- 1) 登録適格性確認票: データセンターにFAXする。
- 2) 治療開始前報告: 登録後2週間以内。
- 3) 経過記録報告(化学放射線療法): 化学放射線療法終了/中止後の2週間以内。
- 4) 経過記録報告(追加化学療法): 追加化学療法終了後6週間以内。
追加化学療法終了後30日以内の自他覚症状の調査を含めて提出。
- 5) 有効性評価報告: 効果判定後2週間以内。
- 6) 治療終了報告:
 - ① プロトコール治療終了の場合: プロトコール治療終了後、2週間以内。
化学放射線療法終了後～追加化学療法の開始日までに発現した自他覚症状について調査の上、提出。
 - ② プロトコール治療中止の場合
 - ・ 化学放射線治療中にプロトコール治療を中止した場合: 化学放射線治療開始日より90日経過後、2週間以内に提出(化学放射線療法終了後～化学放射線療法治療開始日より90日までに発現した自他覚症状について調査の上、提出)。
 - ・ 追加化学療法中にプロトコール治療を中止した場合: 中止日より2週間以内に提出(化学放射線療法終了後～追加化学療法開始前までに発現した自他覚症状については、「追加化学療法」の症例報告書に記載)。
- 7) 追跡調査報告: 安全性評価の実施日より2週間以内
安全性評価は、「8.2.2化学放射線療法開始日より91日以降の安全性評価項目」に示す評価間隔に従い実施する。但し「追跡調査書/転帰調査」については、最終症例の登録の後、3年経過した後にデータセンターより一斉に調査を実施する。

「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めデータセンターから各施設に配布される。

「2)治療前記録～7)追跡調査報告」は、登録後、データセンターより記録用紙がe-mailにて送付される。登録後1日経過しても送付されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話などで連絡すること。

「7)追跡調査報告」の「追跡調査書/転帰調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターよりe-mailにて送信される。

9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの

9.2.1. 用紙、資料の種類と提出期限、送付先

放治チェックリスト

治療開始前のCT,(DICOM あるいは jpeg 形式)、内視鏡レポートのコピー

治療計画装置より出力されたプランファイル(CT,輪郭、線量分布): DICOM-RT 形式

標的、各リスク臓器の DVH

照射録のコピー

提出期限: 放射線治療終了後 7 日以内

資料の送付先

研究事務局: 倉敷中央病院

放射線治療科 板坂 聡

Tel: 086-422-0210, Fax: 086-421-3424

10. 有害事象の報告

“重篤な有害事象”または“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/研究代表者へ

報告する。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX: 03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、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 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、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こと。

10.1. 報告義務のある有害事象

MDS、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

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急送報告の対象とする。

- ① プロトコール治療中または最終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。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象とする。(「30日」とは、最終プロトコール治療日をday 0とし、その翌日から数えて30日を指す)
※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。
- ② 予期されないGrade 4の有害事象
「7.予期される有害反応」に「重大な有害反応」として記載されていないGrade 4の有害事象。
プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下の①～④についてプロトコール治療との因果関係に関わらず通常報告の対象とする。

- ① プロトコール治療日から31日以降の死亡
治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。
- ② 予期されるGrade 4の非血液毒性※
「7.予期される有害反応」に「重大な有害反応」として記載されているGrade 4の非血液毒性。
予期されていても重大な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。
※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。
「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」
- ③ 予期されないGrade 3の有害事象
「7.予期される有害反応」に記載されていないGrade 3相当の有害事象。
- ④ その他重大な医学的事象
10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1 次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内に「有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へFAX送付および電話連絡を行う。

2 次報告:

さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから15日以内に両者を研究事務局へ郵送またはFAX送付する。剖

検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ郵送またはFAX送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.3. 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されないGrade 3の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

10.2.4. その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告：

薬事法第77条の4の2第2項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者（グループ代表者）に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書（FAX・郵送・電子メール・手渡しいずれか）による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者（グループ代表者）に相談した上で、有害事象の発生を知ってから15日以内に効果・安全性評価委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「有害事象報告書」および「有害事象詳細報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）などを記載した意見書を添える。また、10.1.1 ①の30日以内の死亡、10.1.2 ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2.②予期されるGrade 4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書（電子メール可）にて通知する。効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書（電子メール可）にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表者/研究事務局は、追跡調査用紙等で有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 参加施設（当該施設を含む）の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されないGrade 3の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

10.5. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、研究代表者から報告された急送報告、通常報告内容を審査・検討し、登録継続の可

否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に勧告する。研究代表者より少なくとも年1回の定期モニタリングの報告を受け、臨床試験がプロトコルに従い安全に実施されデータが正確に収集されていることを確認する。

11.効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

11.1.1. 奏功割合

本試験では、奏功割合の算出を目的とした効果判定は行わない。

局所領域および遠隔再発の有無の評価は「8.3.1. プロトコル治療中の有効性評価」、「8.3.2. プロトコル治療中止/完了後の有効性評価」に従って行う。

11.2. 解析対象集団の定義

11.2.1. 全登録例

「5.1.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集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかは研究事務局が決定してよい。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間: Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可)。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.2. 無増悪生存期間 PFS: Progression-free survival

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「増悪progression」は画像上のPD(進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えばPD となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。同様に、効果判定規準に従えばPD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日

を、臨床再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

・ 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

・ SCC などの腫瘍マーカーの上昇は増悪としない。

11.3.3. 食道温存生存期間

登録日を起算日とし、食道切除を行った日もしくはあらゆる理由による死亡日のうち早い方までの期間。

・ 食道切除を受けていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

・ 増悪、内視鏡的な救済治療、二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りとしない。

・ 二次がんとして発生した下咽頭がんに対する咽喉食摘術や噴門部がんに対する噴門側胃切除の際に、一部の胸部食道が切除された場合についてもイベントとも打ち切りとしない。

11.3.4. 喉頭温存生存期間

登録日を起算日とし、喉頭切除を行った日もしくはあらゆる理由による死亡日のうち早い方までの期間。

・ 喉頭切除を受けていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

・ 増悪、内視鏡的な救済治療、二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りとしない。

二次がんとして発生した下咽頭がんに対する咽喉食摘術の場合についてはイベントとも打ち切りとしない。

11.3.5. 有害事象(有害反応)発生割合

1) 化学放射線療法開始日より 90 日以内の有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、化学放射線療法開始日より90日以内に起こった下記の有害事象(毒性)についてそれぞれCTCAE v40 日本語訳JCOG 版による最悪の Grade の頻度を求める。

- ① 血液/臨床検査:白血球数、好中球数、血小板、ヘモグロビン
- ② 臨床検査:ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、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、
- ③ 免疫:アレルギー反応
- ④ 耳/迷路:聴覚障害(成人で評価プログラムを用いない場合)
- ⑤ 全身症状:疲労、発熱、体重減少
- ⑥ 心臓:低血圧、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎、心房細動、洞性頻脈、心臓障害-その他(心室性期外収縮)
- ⑦ 皮膚:脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、放射線性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹
- ⑧ 胃腸:食欲不振、嚥下障害、消化不良、便秘、下痢、食道炎、食道瘻、食道穿孔、食道狭窄、食道出血、食道痛、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
- ⑨ 感染:胆道感染、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、敗血症、上気道感染、尿路感染
- ⑩ 呼吸器:咽喉頭疼痛、低酸素症、誤嚥、肺臓炎、呼吸困難、胸水、咳嗽
- ⑪ 神経:末梢性感覚ニューロパシー

11.3.6. 遅発性有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、化学放射線療法開始日より91日以降に起こった下記の有害事象(毒性)についてそれぞれCTCAE v4.0 日本語訳JCOG版による最悪の Grade の頻度を求める。

- ① 胃腸:食道炎、食道瘻、食道狭窄
- ② 呼吸器:呼吸困難、肺臓炎、胸水
- ③ 心臓:心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性以外のGrade 3 以上の有害反応が観察された場合のみ追跡調査用紙に記載するため、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。

11.3.7. 重大な有害事象発生割合

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(全治療患者)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患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から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)
- 2) 最終プロトコル治療日から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。
- 3) Grade 4 の非血液毒性。

12.統計的事項

12.1. 主たる解析と判断基準

本試験の主たる目的は、「本試験で得られた 3 年全生存割合の 90%信頼区間上限が、期待 3 年全生存割合 40 % を下回らない」を検証することである。本試験の試験治療である IMRT は既存の治療法の精度を向上させたものであり、治療効果が存在しないことは想定しがたいこと、および、対象となる手術不能・手術拒否例では標準治療が確立しておらず、かつ希少疾患であることも鑑み、精度ベースで本試験治療の評価を行い、前向きに治療成績を推定する。

Primary endpoint である3 年全生存割合について、「2.5. 登録数設定根拠」で述べたとおり、試験の対象では、病期によって予後が異なることが予想されており、登録された病期の分布によって全生存割合が変化すると考えられるため、これらを考慮しない限り、試験結果を適切に解釈することが困難となる。稀少疾患であることを考慮し、Stage II、III、IVの期待3年全生存割合が60%、40%、20%として、登録される患者の病期割合がStage II、III、IV=1:2:1 として期待3年全生存割合40%とする。

Primary endpoint の解析における推定に用いる信頼係数は有意水準片側 $\alpha=0.05$ に対応する両側90%とし、その他のエンドポイント集計の際も同様に両側90%とする。生存曲線、生存期間中央値、年次全生存割合の推定はKaplan-Meier 法を用いて行い、年次全生存割合の信頼区間を算出する際には、打ち切りを適切に考慮するためにKaplan-Meier 法による3 年全生存割合に対してGreenwood の公式を用いる。

参考として、病期毎の 3 年全生存割合を算出する。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数は 44 例、登録期間 5 年、追跡期間 3 年とする。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

中間解析は行わない。

12.4. Secondary endpoints の解析

12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントはIMRT 開始後1 年、2 年、3 年時点でのGrade 2 以上の有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1. 定期モニタリング」)。

12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、①無増悪生存期間(3 年無増悪生存割合)、②食道温存割合(3 年食道温存生存割合)、③喉頭温存割合(3 年食道温存生存割合)であり、これらは最終解析においてのみ解析する。全適格例を対象として Kaplan-Meier 法を用いて推定する。年次生存割合の信頼区間は Greenwood の公式を用い、両側 95%信頼区間を求める。③増悪型式は、各型式の頻度を提示する。

12.4.3. 最終解析

本試験では登録期間終了後3年間の追跡期間終了時点でデータを確定し、すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

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<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)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

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書（付表の説明文書または医療機関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、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本研究が臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 4) プロトコール治療の内容
放射線照射法、照射線量、照射回数、薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
- 5) プロトコール治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性など
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 9) 予想される利益と可能性のある不利益について
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 10) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回（下記②、③）を意味し、プロトコール治療継続の拒否（下記①）とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンターに連絡すること。
① 患者拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否（フォローアップは続ける）
② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること
③（すべてのデータの研究利用を含む）同意撤回：研究参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること
- 11) 人権保護
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 12) データの二次利用
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
- 13) 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
- 14) 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、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意日の日付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。原本はカルテに

保管する。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

13.3.1. ポリシー、法令、規範

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)

本試験ではカルテ番号、生年月日を用いて個人識別を行う。

13.4. 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、本プロトコールを遵守する。

13.5. プロトコールの内容変更について

試験中に本プロトコー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ールおよび説明文書は効果・安全性評価委員会によるプロトコール改訂審査と各医療機関の承認を得なければならない。

13.6. 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。

14. モニタリング

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が行われる。

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行われる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。研究期間中は効果・安全性評価委員会によるモニタリング審査を受ける。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数-累積/期間別、施設別
- 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、無増悪生存期間、食道温生存期間、喉頭温生存期間: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. プロトコール逸脱・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。

14.2. 放射線治療の品質管理・品質保証活動

本試験の放射線治療品質管理・品質保証プログラムとして、参加施設には、頭頸部IMRT 用人体模擬ファントムを用いた線量分布計算精度の確認や、模擬症例を用いた治療計画の練習(ダミーラン)等を行う。また全登録例を対象に、提出された放射線治療に関する資料に基づき治療内容のレビューを実施する。

全登録例に対し放射線治療開始後早期の段階と、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。治療開始早期の評価は各施設での放射線治療計画がプロトコール規定通りになされたかどうかを確認し、問題点を早期にフィードバックすることを目的とする。治療終了後の評価は、実際の治療がプロトコール

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。

15. 研究結果の発表

本試験で得られた成果は、研究代表者、および試験実施医療機関に帰属する。本試験で得られた成果を論文または学会にて発表する場合は、研究代表者、および試験実施医療機関の研究責任者等が協議の上取り決める。

16. 研究組織

- 16.1. 研究グループ代表者/研究代表者/プロトコール作成責任/研究事務局/統計アドバイザー
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(H26-革新的がん一般-090)
班研究代表者:西村恭昌 近畿大学医学部放射線治療科
「頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究」

JROSG 消化器腫瘍委員会
西村 恭昌 近畿大学医学部放射線治療科

研究代表者:西村 恭昌 近畿大学医学部放射線治療科

プロトコール作成者: 板坂 聡 倉敷中央病院放射線治療科

研究事務局: 倉敷中央病院
放射線治療科 板坂 聡
tel 086-422-0210 fax 086-421-3424

化学療法研究事務局: 京都大学大学院医学研究科
腫瘍薬物治療学講座 武藤 学
Tel:075-751-4592, Fax: 075-751-4594

統計アドバイザー
金沢大学附属病院先端医療開発センター
吉村 健一

16.2. 参加施設

施設名(医療機関)	科名	研究責任者	年間登録数 見込み
近畿大学	放射線治療科	西村恭昌	3例
京都大学	放射線治療科	坂中克行	2例
北海道大学	放射線治療科	土屋和彦	1例
愛知県ガンセンター中央病院	放射線治療部	古平 毅	3例
国立がん研究センター中央病院	放射線治療科	伊藤芳紀	3例
がん研究会有明病院	放射線治療科	小口正彦	1-2例
大阪府立成人病センター	放射線治療科	手島 昭樹	3例
札幌医科大学	放射線治療科	中田健生	1例
広島大学	放射線治療科	村上祐司	2例
国立がん研究センター東病院	放射線治療科	秋元哲夫	1-3例
東北大学	放射線治療科	神宮 啓一	3例
群馬大学	放射線治療科	野田 真永	1-2例
昭和大学病院	放射線治療科	加賀美芳和	1例
兵庫県立がんセンター	放射線治療科	太田陽介	1例
滋賀県立成人病センター	放射線治療科	山内智香子	1例
倉敷中央病院	放射線治療科	板坂 聡	1例
香川大学	放射線科	柴田 徹	1例
京都府立医科大学	放射線治療科	中村聡明	1例
埼玉県立がんセンター	放射線治療科	齋藤吉弘	1例
計			31-35例

16.3. 臨床試験審査委員会

本プロトコルは参加施設のIRB 審査への提出に先立ちJROSG プロトコル審査委員会の審査承認を得たものである。

委員の構成はJROSG ホームページ参照のこと。(http://www.jrosg.jp/iinkai/rinsyou.html)

16.4. 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、モニタリング審査、プロトコル改訂審査など)を受ける。

委員の構成は JROSG ホームページ参照のこと。(http://www.jrosg.jp/iinkai/kouka.html)

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直接加わらない。

16.5. データセンター

国立病院機構 九州がんセンター 臨床研究センター データセンター

データセンター長 一瀬 幸人

Tel:092-541-3231, Fax:092-562-0385

17. 参考文献

- 1. Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, et al. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: Analysis of 209 cases. Arch Surg 2001;136:1164-1170.
- 2. Wang HW, Chu PY, Kuo KT, et al. A reappraisal of surgical management for squamous cell carcinoma in the pharyngoesophageal junction. J Surg Oncol 2006;93:468-476.
- 3. Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, et al. Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. Int Surg 2002;87:38-44.
- 4. Laterza E, Mosciaro O, Urso US, et al. Primary carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: Evolution of surgical therapy. Hepatogastroenterology 1994;41:278-282.
- 5. Mendenhall WM, Parsons JT, Vogel SB, et al. Carcinoma of the cervical esophagus treated with radiation

therapy. *Laryngoscope* 1988;98:769-771.

- 6. Pearson JG. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer* 1977;39: 882-890.
- 7. Fujita H, et al. *World J. Surg.*23 486-491
- 8. Daiko H, Hayashi R, Saikawa M, Sakuraba M, Yamazaki M, Miyazaki M, Ugumori T, Asai M, Oyama W, Ebihara S. Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus. *J Surg Oncol.* 2007 Aug 1;96(2):166-72.
- 9. Burmeister BH, Dickie G, Smithers BM, Hodge R, Morton K. Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Feb;126(2):205-8.
- 10. Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, Okuno Y, Nakajima T, Kusumi F, Takakuwa H, Matsusue S. Treatment results of radiotherapy for carcinoma of the cervical esophagus. *Acta Oncol.* 2006;45(8):1120-5.
- 11. Uno T, Isobe K, Kawakami H, Ueno N, Shimada H, Matsubara H, Okazumi S, Nabeya Y, Shiratori T, Kawata T, Ochiai T, Ito H. Concurrent chemoradiation for patients with squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. *Dis Esophagus.* 2007;20(1):12-8.
- 12. Fenkell L, Kaminsky I, Breen S, Huang S, Van Prooijen M, Ringash J. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus. *Radiother Oncol* 2008; 89: 287-91
- 13. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, Leung WK. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Nov 15;66(4):981-91.
- 14. Rothschild S, Studer G, Seifert B, Huguenin P, Glanzmann C, Davis JB, Lütolf UM, Hany TF, Ciernik IF. PET/CT staging followed by Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) improves treatment outcome of locally advanced pharyngeal carcinoma: a matched-pair comparison. *Radiat Oncol.* 2007 Jun 9;2:22.