

特定非営利法人 日本放射線腫瘍学研究機構
Japanese Radiation Oncology Study Group

JROSG12-2

日本人の頭頸部癌患者における Cetuximab を含む治療の観察研究 実施計画書

**To evaluate the efficacy and safety of combination chemotherapy or
radiotherapy including Cetuximab in patients with SCCHN.**

【研究代表者】

藤井 博文
自治医科大学附属病院 臨床腫瘍科
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
電話 : 0285-58-7546 (医局)
FAX : 0285-40-5669
E-mail : hfujii@jichi.ac.jp

古平 毅
愛知県がんセンター中央病院 放射線治療部
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
電話 : 052-762-6111
FAX : 052-764-2967
E-mail : 109103@aichi-cc.jp

【研究事務局】

太田 陽介
兵庫県立がんセンター 放射線治療科
〒673-0021 兵庫県明石市北王子町 13-70
電話 : 078-929-1151 (代)
FAX : 078-929-2380

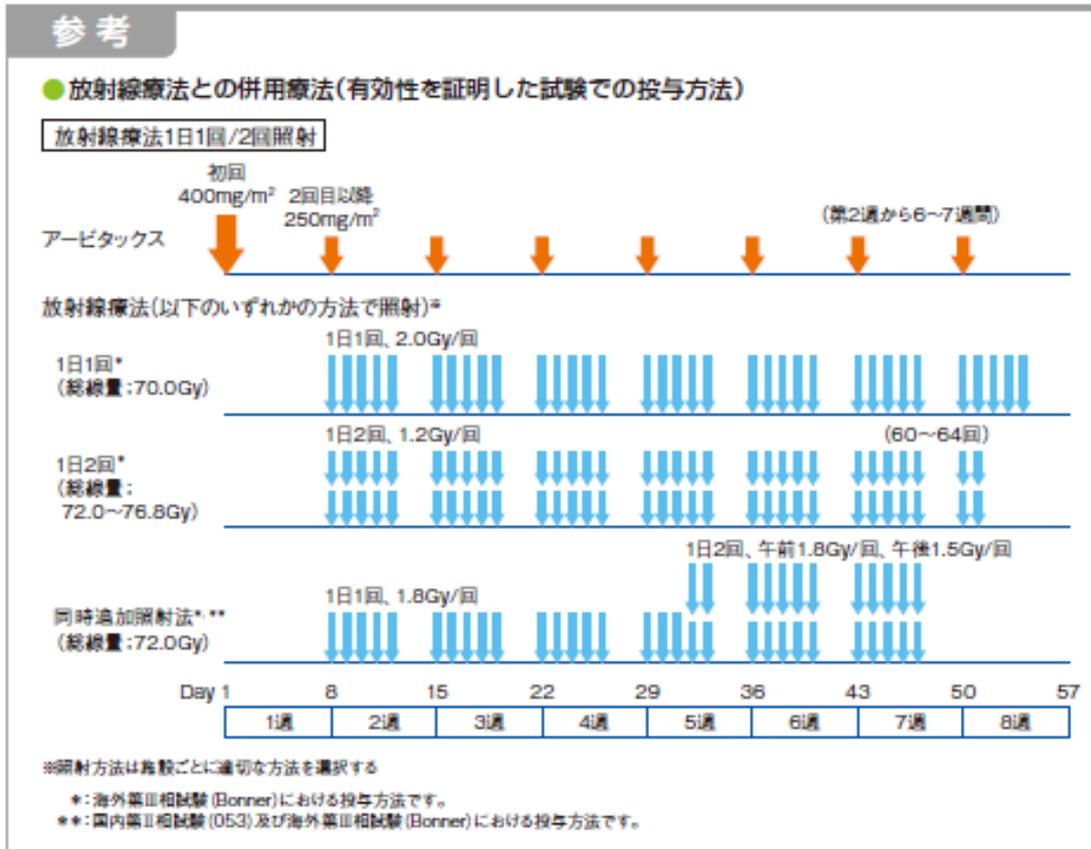
2013年6月20日	臨床試験審査委員会 提出
2013年7月13日	臨床試験審査委員会 承認
2013年7月27日	理事会 承認
2013年9月4日	初版 (理事会 承認版)
2013年12月12日	研究開始日
2014年12月6日	改訂 1.1 版
2015年11月16日	改訂 1.2 版

0. 概要

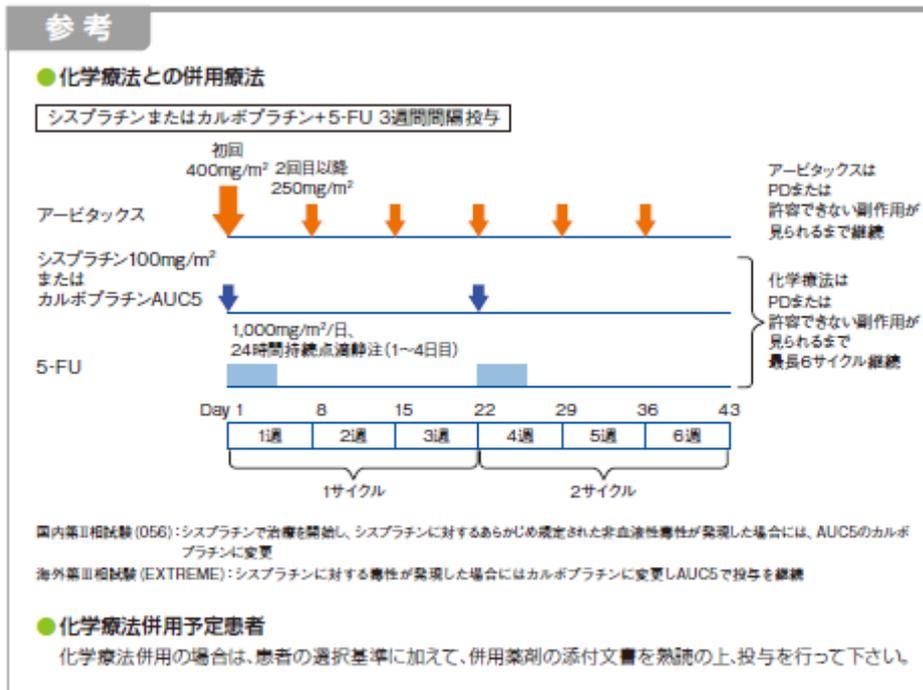
0.1. シェーマ

本研究は、頭頸部扁平上皮癌（以下、「SCCHN」とする）に対して日常診療範囲内で行われた Cetuximab を含む治療法の実態および有効性・安全性を評価するため、診療情報を収集・集計して行う観察研究である。

0.1.1. 放射線療法との併用療法（参考）



0.1.2. 化学療法との併用療法（参考）



0.2. 目的

日本人の SCCHN に対する Cetuximab を含む治療の有効性および安全性を検討する。

0.2.1. 主要評価項目（Primary endpoint）

- (1) 局所進行性の頭頸部扁平上皮癌（以下、「LA-SCCHN」とする）における Bio-radiation Cetuximab の投与を起点とした 1 年無増悪生存割合
- (2) 再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌（以下、「RM-SCCHN」とする）における多剤併用療法 Cetuximab の投与を起点とした 1 年全生存割合

0.2.2. 副次評価項目（Secondary endpoints）

- (1) LA-SCCHN における Bio-radiation
 - 1年局所無増悪生存割合
 - 治療完遂割合
- (2) RM-SCCHN における多剤併用療法
 - 奏効割合
- (3) 共通の副次評価項目
 - 有害事象発症割合

0.3. 対象

日本人のSCCHN患者において、適格規準のすべてを満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例で、2013年1月1日以降にCetuximabを含む治療が開始された患者を対象とする。但し、他の治験や臨床試験に登録されている患者も登録可能とする。

0.3.1. 適格規準

- 1) 口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭のいずれかが原発である
- 2) 病理学的に扁平上皮癌であることが確認されている
- 3) LA-SCCHN において Stage が III または IV A と IV B、および局所療法が適応とならない RM-SCCHN
- 4) 以下の何れかの併用療法を受ける患者である
 - ① 局所進行例に対する放射線療法：LA-SCCHN
「放射線治療期間中、週に1回以上 Cetuximab が投与され、放射線照射量 60 Gy 以上照射されている」
 - ② 再発転移例に対する化学療法：RM-SCCHN
「なんらかの化学療法と Cetuximab が併用されている」
- 5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS : 0-2
- 6) 日本人である（日本国籍を有する）
- 7) 年齢 20 歳以上である
- 8) 症例登録時、本研究への参加について本人から文書で同意を取得している
- 9) 避妊への同意（妊娠の可能性のある女性、生殖能力のある男性）が得られている
- 10) 2013 年 1 月 1 日以降、Cetuximab を含む治療が開始された患者である
 - ・ 他の治験や臨床試験に登録している患者も登録可能とする
 - ・ 当該施設と JROSG との施設契約完了時点で Cetuximab 投与中の症例も登録可能（ただし、投与開始時に症例選択規準を満たしていること）

0.3.2. 除外規準

- 1) 2012 年 12 月 31 日以前に Cetuximab による治療歴がある
- 2) アービタックス®注射液 100 mg の成分に対して、重篤な過敏症（National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Event ver. 4(CTCAE) Grade 3 または 4）の既往歴がある
- 3) 頭頸部癌以外に生命予後に影響を及ぼす合併症を有する
- 4) Cetuximab 投与開始時から 3 年以内の活動性重複癌を有する。ただし、局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- 5) HBsAg（B 型肝炎ウイルス表面抗原）陽性で適切な抗ウイルス薬による処置が行えていない
- 6) 妊婦または授乳婦
- 7) その他、担当医師が本研究への参加を不相当と判断している

0.4. 治療

アービタックス[®]注射液 100 mg の添付文書（最新版）の記載に従い、Cetuximab を投与する。

0.4.1. 添付文書の抜粋

【用法及び用量】

通常、成人には週 1 回、Cetuximab（遺伝子組換え）として、初回は 400 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m²（体表面積）を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(3) 頭頸部癌では、本剤は放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

0.5. 予定登録数と研究期間

0.5.1. 予定登録数

300 例（LA-SCCHN：180 例、RM-SCCHN：120 例）

0.5.2. 研究期間

- 研究期間：本試験開始から 4 年間
- 症例登録期間：本試験開始から 3 年間

0.6. 問い合わせ

- 適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの：研究事務局（表紙、19.5.）
- 登録手順、記録用紙（CRF）記入など：データセンター（8.2、12.）
- 有害事象の報告：データセンター（13.）

【目次】

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	3
0.3. 対象	4
0.4. 治療	5
0.5. 予定登録数と研究期間	5
0.6. 問い合わせ	5
1. 目的	9
1.1. 主要評価項目 (Primary endpoint)	9
1.2. 副次評価項目 (Secondary endpoint)	9
2. 背景	10
3. 試験デザイン	11
4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益	11
5. 本研究の意義	11
6. 本研究で用いる規準・定義	12
6.1. 進行度 (Stage)	12
6.2. 全身状態について	12
6.3. 有害事象判定規準	13
6.4. 効果判定規準	13
7. 選択規準	14
7.1. 適格規準	14
7.2. 除外規準	14
8. 登録	15
8.1. 施設登録及び研究実施契約	15
8.2. インフォームド・コンセント	16
8.3. 登録の手順	16
9. 治療計画	17
9.1. 治療	17
9.2. 治療終了の理由	17
9.3. 研究の終了	17
10. 予期される有害事象	18
10.1. 用語の定義	18
10.2. 予期される有害反応	18
10.3. 有害事象/副作用の評価	21
11. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	22
11.1. 登録時 (Cetuximab 投与前) 評価項目	22

11.2.	治療期間中（Cetuximab 投与中）評価項目	23
11.3.	治療後評価項目	24
12.	データ収集	25
12.1.	記録用紙	25
13.	有害事象の報告	27
13.1.	急送報告（重篤な有害事象）の手順	27
13.2.	通常報告（非重篤な有害事象）の手順	27
14.	効果判定とエンドポイントの定義	28
14.1.	効果判定	28
14.2.	解析対象集団の定義	30
14.3.	評価項目の定義	31
15.	統計的事項	32
15.1.	主たる解析と判断基準	32
15.2.	予定登録例数	32
15.3.	目標症例数の設定根拠	32
15.4.	研究期間・登録期間	33
15.5.	中間解析	33
15.6.	Secondary endpoints の解析	33
15.7.	最終解析	33
16.	倫理的事項	35
16.1.	患者（研究対象者）の保護	35
16.2.	患者（研究対象者）への同意取得	35
16.3.	個人情報保護と患者識別	35
16.4.	研究実施計画書の遵守	36
16.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	36
16.6.	研究実施施設の対応	36
16.7.	研究実施計画書の内容変更について	37
16.8.	研究費用および補償	39
17.	モニタリングと監査	40
17.1.	効果・安全性評価委員会	40
17.2.	定期モニタリング	40
17.3.	モニタリング項目	41
17.4.	本研究の逸脱・違反	41
17.5.	施設訪問監査	42
18.	特記事項	43
18.1.	研究に関する資料等の記録の保存と廃棄	43
19.	研究組織	44
19.1.	研究運営機関	44
19.2.	研究代表者	44

19.3.	運営委員 (Steering Committee)	44
19.4.	統計解析責任者	45
19.5.	効果・安全性評価委員会	45
19.6.	研究事務局	45
19.7.	データセンター	45
19.8.	研究参加施設	45
20.	研究結果の発表	46
20.1.	研究成果の帰属	46
20.2.	研究結果の公開	46
21.	付表 Appendix	47

1. 目的

日本人の頭頸部扁平上皮癌（以下、「SCCHN」とする）に対する Cetuximab を含む治療の有効性及び安全性を検討する

1.1. 主要評価項目 (Primary endpoint)

1.1.1. 局所進行頭頸部扁平上皮癌（以下、「LA-SCCHN」とする）における Bio-radiation（以下、「BRT」とする）

Cetuximab の投与を起点とした 1 年無増悪生存割合

1.1.2. 再発・転移頭頸部扁平上皮癌（以下、「RM-SCCHN」とする）における多剤併用療法

Cetuximab の投与を起点とした 1 年全生存割合

1.2. 副次評価項目 (Secondary endpoint)

1.2.1. LA-SCCHN における BRT

- 1年局所無増悪生存割合
- 治療完遂割合

1.2.2. RM-SCCHN における多剤併用療法

- 奏功割合 (Response Rate ; 以下、「RR」とする)

1.2.3. 共通の副次評価項目

- 有害事象発症割合

2. 背景

頭頸部癌の組織型は90%以上が扁平上皮癌（以下、「SCCHN」とする）であることから、SCCHNを中心に治療法の開発が行われてきた。放射線療法（以下、「RT」とする）とシスプラチン（以下、「CDDP」とする）を主体とした化学療法（以下、「CT」とする）との併用療法（化学放射線療法：chemoradiotherapy；以下、「CRT」とする）は、RT単独療法と比較してLA-SCCHNの予後、局所制御の向上、術後補助療法としての有用性、さらに喉頭温存などの機能温存を向上させてきたが、これらの約半数は再発し、早期・晩期の反応も問題があり、改善を目指した治療開発を進めていく必要がある。

SCCHNの80-90%において、上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor；EGFR）の過剰発現が認められており、前癌病変から浸潤癌に移行するに伴ってその発現頻度が上昇することが報告されている¹⁾。またEGFRの過剰発現は、腫瘍サイズの増大、Stageの進行、再発のリスク増加、放射線療法低感受性、予後不良にも関与している²⁻⁴⁾。そのためEGFRは頭頸部癌の薬物治療の重要な標的分子となっており、様々なEGFR関連薬剤（分子標的薬剤）が開発され、臨床試験が行われてきた。

CetuximabはEGFRに特異的に結合するIgG1キメラ抗体であり、頭頸部扁平上皮癌とEGFRとの密接な関係から治療成績の向上を期待され開発が開始された。LA-SCCHNに対してもRTとの併用となるBRTとしての有用性が確認され⁵⁾、2006年に欧州のEuropean Medicines Agency (EMA)および米国のFood and Drug Administration (FDA)をはじめ、世界88か国において承認されている。また、プラチナ製剤を含む化学療法に無効となったRM-SCCHNに対する単独療法として米国を含む19か国で承認され、さらにRM-SCCHNに対する従来の標準的化学療法であったPt製剤5-FUとの併用療法で生存における上乗せ効果が認められ⁶⁾、RM-SCCHNに対するPt製剤を含むCTとの併用療法としてEUおよび米国を含む89か国で承認されている（2012年1月現在）。そして米国National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドライン（2012年）⁷⁾で、CetuximabはLA-SCCHNにもRM-SCCHNにも治療選択肢の一つとして記載されるようになった。

本邦においてCetuximabはEGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の治療薬として2008年に上市された。海外からのLA-SCCHNおよびRM-SCCHNに対する有効性の報告から、本邦の頭頸部扁平上皮癌に対する2つの治験（第II相臨床試験）が行われ^{8,9)}、安全性と有効性が確認された後、2012年12月に頭頸部癌に対して適応拡大が承認された。しかし、これらの治験は、LA-SCCHN対象のBRTにおける放射線照射方法が海外の報告のサブ解析で最も上乗せ効果が高いも本邦の日常臨床ではほとんど実施されていない同時追加照射（Concomitant Boost）であり⁸⁾、RM-SCCHN対象の化学療法におけるCDDPと5-FUはこれも本邦では汎用されていないそれぞれ100 mg/m²と1000 mg/m²/day x 4 daysの投与量を3週毎に行うものであった⁹⁾。従って市販後の日常臨床では、LA-SCCHNに対しては同時追加照射ではない照射方法でのRTが、RM-SCCHNに対してはこれよりも低用量のCDDPや5-FU、taxane類、経口抗がん薬などとの併用が行われることが予想される。

本邦の治験に登録された被検者数も、LA-SCCHN 症例 22 例⁸⁾、RM-SCCHN 症例 33 例⁹⁾と少ないため情報量は限られており、日本人の頭頸部扁平上皮癌患者における副作用発現状況の把握としては不十分であると思われる。このような背景があるため、日本人の頭頸部扁平上皮癌患者に対する本邦の実臨床における Cetuximab の使用状況および有効性と安全性を把握し、適正使用を促すために本観察研究を実施する。

3. 試験デザイン

- 観察研究
- 多施設共同

本研究は、頭頸部癌患者を対象とした介入を行わない日常診療実態下の多施設共同の観察研究である。したがって、治療や検査はすべて通常診療であり、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

本研究で用いられる薬剤を含め、治療はいずれも保険適応承認が得られているものであり、日常保険診療として行われる治療行為である。また、研究参加患者の研究期間中の薬剤費等の診療費は全て患者の保険および患者の自己負担により支払われる。よって、本研究と日常保険診療には差異はないと考えられ、本研究による特別な診療上、経済上の利益はなく、また、危険と不利益は生じない。

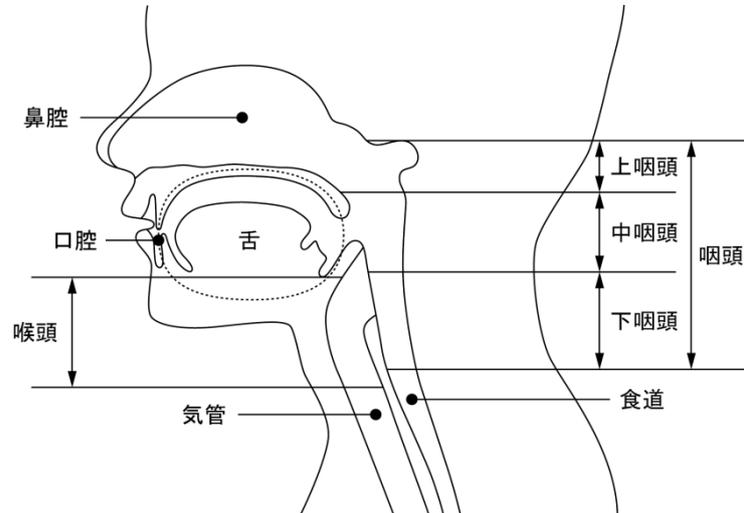
5. 本研究の意義

本研究の意義として下記を挙げる。

- 1) 頭頸部扁平上皮癌に対するCetuximab併用の国内臨床試験で使用された放射線療法は、海外臨床試験のサブ解析で上乗せ効果が高かった同時追加照射法であるが、本邦では同時追加照射法は一般的ではなく実施可能施設は限定的である。従って、本邦の日常診療において汎用されている照射方法との併用による治療効果や有害事象の情報を得ることができる。
- 2) 国内臨床試験での併用化学療法であるCDDP100 mg/m²と5-FU1000 mg/m²の併用療法は海外の用法用量であり、本邦の実臨床ではおおよそ70-80% 量で4週毎に行われているのが一般的であり、それへのCetuximab の併用が実施されることがまず予想される。また経口フッ化ピリミジン、taxane 類などの化学療法も行われており、Cetuximab を上乗せしての検討も予想されるため、本邦で行われている頭頸部扁平上皮癌化学療法とCetuximab 併用における治療効果や有害事象の情報を得ることが可能となる。
- 3) 患者背景と有効性・安全性との関連性について多様なデータを得ることができる。特に、本剤の頭頸部癌に対する国内臨床試験のデータは極めて少ないため、日本人の治療効果や有害事象の情報を得ることができると考えられる。
- 4) Cetuximabは皮膚障害が問題となる薬剤であり、また放射線療法や化学療法は頭頸部領域に大きな障害を来す治療であるため、これらを併用した際に起こる頭頸部領域の皮膚症状・粘膜炎の管理実態データを収集して解析することは、今後の本邦の医療機関における皮膚症状と粘膜炎の管理に情報提供していく面で有用であると考えられる。

6. 本研究で用いる規準・定義

本研究においては、臨床病期分類は「TNM 分類（UICC 第 7 版）」、喉頭、中咽頭、下咽頭、口腔の定義は「頭頸部癌取扱い規約（第 5 版）」に従う。



6.1. 進行度 (Stage)

進行度 (Stage) の分類には「UICC TNM 分類（第 7 版）」を用いる。

6.2. 全身状態について

全身状態の指標については ECOG PS (0-4) を用いる。局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

表 3.2. ECOG Performance Status score

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6.3. 有害事象判定規準

有害事象共通用語規準 v 4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 ; 以下、「CTCAE v4.0」とする) を用いる。

6.4. 効果判定規準

測定可能病変を持つ症例について、腫瘍縮小効果を判定する。

判定方法は固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1 (以下、「RECIST ver. 1.1」とする) に従う。

7. 選択規準

7.1. 適格規準

- 1) 口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭のいずれかが原発である
- 2) 病理学的に扁平上皮癌であることが確認されている
- 3) LA-SCCHN において Stage が III または IV A と IV B、および局所療法が適応とならない RM-SCCHN
- 4) 以下の何れかの併用療法を受ける患者である
 - ① 局所進行例に対する放射線療法：LA-SCCHN
「放射線治療期間中、週に 1 回以上 Cetuximab が投与され、放射線総照射量 60 Gy 以上照射されている」
 - ② 再発転移例に対する化学療法：RM-SCCHN
「なんらかの化学療法と Cetuximab が併用されている」
- 5) ECOG PS : 0-2
- 6) 日本人である（日本国籍を有する）
- 7) 年齢 20 歳以上である
- 8) 症例登録時、本研究への参加について本人から文書で同意を取得している
- 9) 避妊への同意（妊娠の可能性のある女性、生殖能力のある男性）が得られている
- 10) 2013 年 1 月 1 日以降、Cetuximab を含む治療が開始された患者である
 - ・ 他の治験や臨床試験に登録している患者も登録可能とする
 - ・ 当該施設と JROSG との施設契約完了時点で Cetuximab 投与中の症例も登録可能（ただし、投与開始時に症例選択規準を満たしていること）

7.2. 除外規準

- 1) 2012 年 12 月 31 日以前に Cetuximab による治療歴がある
- 2) アービタックス®注射液 100 mg の成分に対して、重篤な過敏症（CTCAE Grade 3 または 4）の既往歴がある
- 3) 頭頸部癌以外に生命予後に影響を及ぼす合併症を有する
- 4) Cetuximab 投与開始時から 3 年以内の活動性重複癌を有する。ただし、局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- 5) HBsAg（B 型肝炎ウイルス表面抗原）陽性で適切な抗ウイルス薬による処置が行えていない
- 6) 妊婦または授乳婦
- 7) その他、担当医師が本研究への参加を不適當と判断している

8. 登録

8.1. 施設登録および研究実施契約

本試験の開始に先立ち、参加施設はデータセンターへの施設登録、および JROSG との研究実施契約を締結する。施設倫理審査委員会（IRB）の試験参加承認後に施設登録と研究実施契約の手続きへと進む。症例の登録開始は施設契約手続きの完了後となる。

また本研究の参加施設登録とは別に、JROSG 参加施設認定を受けていない施設は JROSG に対して参加施設認定の申請を行う。施設の JROSG 参加承認を経て研究参加施設登録へと進むこと。

8.2. インフォームド・コンセント

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 27 年 4 月 1 日施行）」の既存試料・情報の提供を受けて実施する研究に該当し、研究対象者に対して危険を含まず、データは匿名化して取り扱い、対応表は各研究実施施設で管理されるため、研究対象者の不利益とはならないことから、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないと判断される。

しかしながら、当該観察研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する必要があるとともに、データの二次利用の可能性もあるため、研究責任医師または研究分担医師は研究対象者が含まれる集団に対し、本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分に説明し、本研究への参加は自由意思である旨を伝え、同意を被験者本人から文書で得る。

文書による同意を得る際、説明を行った研究責任医師または研究分担医師は、被験者が説明文書の内容を十分理解した上で同意していることを確認する。研究責任医師または研究分担医師は、同意書に説明日を記入し、記名捺印または署名する。被験者は説明文書の内容を十分理解した上で同意し、同意書に同意日および記名捺印または署名する。

研究責任医師または研究分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に渡し、同意書原本は当該医療機関で保管する。

本研究への参加継続の意思決定に係る事項があった場合、研究責任医師または研究分担医師は説明文書を改訂し、研究参加中の被験者に対しては改訂後の説明文書を用いて再度説明し、本研究参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る。

研究参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載する。

8.3. 登録の手順

本研究において、登録方法は Web による方法と紙媒体を用いた方法があり、いずれかの方法により登録を行う。何れの手段による場合においても、登録に先立ち、研究責任医師または研究分担医師は、各施設において連結可能匿名化を行い、[対応表]を作成する。[対応表]には、個人情報（氏名、カルテ番号など）を記載するとともに研究対象者に「被験者識別番号」を付すこととする。登録完了後、各施設において登録センター発行の「登録番号」を[対応表]に記録し、施設内で厳重に管理する。

8.3.1. Web による登録

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は、研究対象者が適格規準に該当し、かつ除外規準に該当しないことを確認した後、「被験者識別番号」等の症例情報を Web 上に全て入力する。
- 2) オンライン上で症例の適格性について判定される。適格と判定された場合は、「登録番号」が発行される。「登録番号」の発行により登録完了とし、本試験の登録日は、症例登録番号が発行された日とする。登録完了後に[登録票受領連絡書]が、登録センターより電子メールにて送付される。

8.3.2. FAX 登録

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は、研究対象者が適格規準に該当し、かつ除外規準に該当しないことを確認した後、「被験者識別番号」等の[症例登録票]を全て記入の上、登録センターへ FAX 送信する。

登録センター：
 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター
 臨床研究センター データセンター
 住所：〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1
 FAX：092-562-0385
 受付時間：平日 9 時～17 時
 祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない

- 2) 登録センターは、受領した[症例登録票]に基づき研究対象者の適格性を確認し、登録する。
登録センターに[症例登録票]を FAX した時点では「登録」とならない。
- 3) 登録センターは、[症例登録票]に記載された連絡先に[登録票受領連絡書]を FAX 送信する。

8.3.3. 登録に関する注意事項

- 1) [症例登録票]の入力もしくは記載が不十分な場合は、登録されない。
- 2) 登録日は一連の登録手続きが完了した日とし、[登録票受領連絡書]に記載される。
- 3) データの研究利用の拒否があった場合を除き、一度登録された研究対象者は、登録取り消し（データベースから抹消）されない。重複登録の場合は、初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 4) 誤登録・重複登録が判明した場合、資料提供者は速やかに登録センターに連絡する。

9. 治療計画

9.1. 治療

本研究は、日常診療範囲内で行われた診断・治療等の医療行為について、Cetuximab を含む治療法の実態および有効性・安全性を評価するため、観察研究としての診療情報を収集・集計して行うものである。よって、Cetuximab の投与にあたり、アービタックス®注射液 100 mg の添付文書に従い、国内外の臨床試験を参考の上、適切な治療を実施すること。

9.2. 治療終了の理由

- 1) 治療計画に従い終了
- 2) 病勢増悪による治療中止
- 3) 死亡による治療中止

ただし、死亡より前に他の理由で治療を終えた場合はこの分類としない。

- 4) 有害事象により医師が治療を中止

(有害事象の内容をCase Report Form (以下、「CRF」とする)に記載)

- 5) 有害事象により患者の希望による治療中止

(有害事象の内容を調査票に記載)

- 6) 有害事象以外の理由による患者の希望による治療中止

(中止理由をCRFに記載。中止理由について、有害事象との関連を否定できる場合のみこの分類とする。)

- 7) その他の理由による治療中止

(その他の理由をCRFに記載)

9.3. 研究の終了

15.4 に規定した追跡が終了し、データが固定された時点で本研究の終了とする。データセンターからデータ固定の連絡を受けた研究代表者は、本研究が終了したことを研究責任医師、統計解析責任者および効果・安全性評価委員会に報告する。報告を受けた研究責任医師は、所属する医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

10. 予期される有害事象

10.1. 用語の定義

10.1.1. 有害事象の定義

有害事象（Adverse Event）とは、研究実施計画書治療を受けた研究対象者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも研究実施計画書治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、Cetuximabの治療を受けた際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、研究実施計画書治療との因果関係の有無は問わない。但し、原疾患及び関連症状の悪化は、悪化が予測される限り有害事象とはみなさない。

なお、重篤な有害事象（SAE： Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち以下のものをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 入院または入院期間の延長が必要なもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常を来すもの
- 6) その他医学的に重要な状態

10.1.2. 副作用の定義

副作用とは、研究実施計画書の治療を受けた研究対象者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと、かつ研究実施計画書の治療との因果関係が完全に否定されないものを指す。すなわち、Cetuximabの副作用とは、Cetuximabの治療を受けた際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、かつCetuximabによる治療との因果関係が完全に否定されなかった事象をいう。

10.2. 予期される有害反応

10.2.1. 医薬品リスク管理計画にある有害事象

医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan；以下、「RMP」とする。）指針とは、ICH E2Eガイドラインに示されている安全性検討事項およびそれを踏まえた医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、RMPを策定するための基本的な考え方を示すものである。

この指針を活用することにより、医薬品の開発段階、承認審査時から製造販売後の全ての期間において、ベネフィットとリスクを評価し、これに基づいて必要な安全対策を実施することで、製造販売後の安全性の確保を図ることを目的としている。

(1) Cetuximab の重要な特定されたリスク

医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものをいう。

- Infusion-related reaction
- 皮膚反応
 - ・ 皮膚病変と続発する合併症の重複感染
 - ・ 放射線皮膚炎
- 低マグネシウム血症
- 深部静脈血栓症
- 肺塞栓症
- 下痢
- 肝酵素値上昇（AST、ALT、AP）
- 間質性肺疾患
- 無菌性髄膜炎
- 特に下痢や粘膜炎に続発する脱水
- 心筋梗塞、うっ血性心不全を含む心虚血（Fluoropyrimidinesとの併用時）
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群（Fluoropyrimidinesとの併用時）
- 白血球減少症または好中球減少症、および発熱性好中球減少症、肺炎、敗血症等の感染症性合併症（白金製剤を主体とした化学療法時）

(2) Cetuximab の重要な潜在的リスク

医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものをいう。

- 可逆性後白質脳症症候群
- 溶血性障害、播種性血管内凝固
- 移植拒絶反応
- 血栓性血小板減少性紫斑病
- （急性）腎不全
- スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症
- 消化管穿孔

10.2.2. Cetuximab の副作用発現状況

Cetuximab を含む化学療法による予期される有害事象は、各薬剤の添付文書(最新版)を参照のこと。

(1) 重大な副作用

- 重度の infusion reaction（5%未満）
- 重度の皮膚症状（10-15%）
- 間質性肺疾患（0.5%未満）
- 心不全（頻度不明）
- 重度の下痢（頻度不明）

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

<国内外の臨床試験で認められた副作用>

全身症状	10%以上	疲労、無力症、発熱、体重減少、倦怠感、悪寒
	10%未満	疼痛、浮腫、PO2 低下、粘膜の炎症
消化器	10%以上	食欲不振、下痢、口内炎、悪心、嘔吐、便秘、腹痛
	10%未満	消化不良、歯槽出血、吐血
血液／リンパ系	10%以上	リンパ球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少
	10%未満	好中球数増加、血小板数減少、白血球数増加
心・血管系	10%未満	心筋梗塞、深部静脈血栓症
代謝／栄養	10%以上	低マグネシウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、総蛋白減少
	10%未満	脱水、低ナトリウム血症、血中アミラーゼ増加
肝臓	10%以上	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇
	10%未満	血中ビリルビン増加、ALP 上昇
精神・神経系	10%以上	頭痛
	10%未満	神経障害：知覚性、不眠症
呼吸器	10%以上	鼻出血
	10%未満	呼吸困難、喀血、咳嗽、肺塞栓症
皮膚／皮膚付属器	10%以上	ざ瘡、発疹／落屑、発疹、皮膚乾燥、爪囲炎、そう痒症、皮膚反応、爪の障害、脱毛症、口唇炎、皮膚障害、蕁麻疹、手足症候群
	10%未満	剥脱性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂、皮膚毒性、毛髪障害、男性型多毛症
眼	10%以上	結膜炎
	10%未満	眼瞼炎、角膜炎
その他	10%以上	尿蛋白
	10%未満	C- 反応性蛋白増加、尿中ウロビリリン陽性、感染、過敏症、肺炎、尿中血陽性、血尿、卵巣嚢胞破裂

※ 国内第Ⅱ相試験、欧米で承認申請時に用いたイリノテカン塩酸塩水和物との併用投与群および単独投与群ならびにその後実施された併用投与試験、単独投与試験および第Ⅲ相試験（単独投与試験）の6つのグループの結果から最も高い発現頻度に基づき記載。

10.3. 有害事象/副作用の評価

有害事象/副作用は、「6.3. 有害事象判定規準」に従い評価する。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0-4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

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

治療関連死の場合、original NCI-CTCAEでは原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本研究の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述する。

11. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

本研究は、本邦での頭頸部癌における Cetuximab の治療のデータを収集し、評価する。Cetuximab の有効性、安全性を含めた治療状況を調査することで、治療選択や副作用管理に関して検討する。また、有効性および安全性と患者背景との関連について検討を行う。

11.1. 登録時 (Cetuximab 投与前) 評価項目

臨床検査値等について、Cetuximab 投与開始前 2 週間以内のデータを記載すること。

11.1.1. 試験対象症例の背景

- 1) 患者情報
(年齢、BMI、クレアチニンクリアランス、体表面積、合併症、既往歴、家族歴、生活状況 (喫煙歴、飲酒状況)、PS)
- 2) 罹病情報
(原発巣、リンパ節転移、遠隔転移部位、病期分類)

11.1.2. Cetuximab 開始前の治療状況

- 1) 治療歴
(放射線療法、術前補助化学療法、化学療法)

11.1.3. 治療方針

- 1) 放射線療法
(照射方法、照射スケジュール、放射線量)
- 2) 化学療法
(投与方法、投与量、投与期間、投与間隔)
- 3) 化学療法後の単剤療法 (単剤での加療は除く)

11.1.4. 有効性評価項目

- 1) 画像診断
(画像診断日、画像診断法)
- 2) 腫瘍マーカー

11.2. 治療期間中（Cetuximab 投与中）評価項目

11.2.1. 治療（Cetuximab投与）状況

- 1) 治療状況
 - ① 放射線療法
(照射方法、照射スケジュール、放射線量)
 - ② 化学療法
(投与薬剤名、投与方法、投与量、投与期間、投与間隔)
 - ③ 化学療法後のCetuximab単剤療法（Cetuximab単剤で開始された症例は除く）
- 2) Cetuximab の投与状況
(投与量、投与期間、投与間隔)

11.2.2. 併用薬剤投与状況

- 1) 併用薬剤の投与状況
(併用薬剤名、投与量、投与期間、投与間隔)

11.2.3. 安全性評価項目

「10. 予期される有害事象」を参考にし、詳細を記載する。

(有害事象名、発現日、CTCAE Grade、重篤性、転帰・転帰日、事象に対する処置、因果関係)

11.2.4. 臨床検査値

(以下、CRF に記載する基本的調査項目を表示する。本研究は観察研究であり、施設における検査項目と検査日は本研究計画書では規定しない。)

- 1) 血液学的検査
(Hb、好中球、PLT)
- 2) 生化学的検査
(AST、ALT、ALP、LDH、T-Bil、BUN、Cr、Na、Mg、Cl、K、Ca、CRP)

11.2.5. 有効性評価項目

(本研究は観察研究であり、施設における診断日、診断方法および検査日は本研究計画書では規定しない。)

- 1) 画像診断
(画像診断日、画像診断法、病変の評価)
- 2) 腫瘍マーカー

11.3. 治療後評価項目

11.3.1. 安全性評価項目

「10. 予期される有害事象」を参考にし、詳細を記載する。なお、Cetuximab投与終了後1ヵ月経過時までを対象とする。

(有害事象名、発現日、CTCAE Grade、重篤性、転帰・転帰日、事象に対する処置、因果関係)

11.3.2. 有効性評価項目

各被験者の追跡期間は原則1年間とする。

- 1) 画像診断
(画像診断日、画像診断法、病変の評価)
- 2) 腫瘍マーカー
- 3) 臨床的増悪
- 4) 転帰調査
(転帰、最終無増悪生存確認日)

12. データ収集

12.1. 記録用紙

12.1.1. CRFの種類と提出期限

本研究において研究対象者の通常診療に関するデータ報告には、Electronic Data Capture（以下、「EDC」とする）による報告と紙のCRFによる報告の何れかで行う。EDCあるいは紙のCRFの何れの場合においても、入力画面・CRFの区分および報告期限は以下に示すとおりである。なお、登録時の治療状況により、CRF作成が可能な場合は、下記の期限に関わらず、速やかにCRFを作成し、提出する。Retrospectiveな症例登録の場合は、症例登録後提出可能なCRFを可能な限り早急に記載し提出する。

- 1) 症例登録票
- 2) 治療開始前報告：登録後2週間以内に提出する
- 3) 治療経過報告：下記を参考に速やかに提出する

LA-SCCHNにおけるBRT：放射線療法終了後2週間後に提出

RM-SCCHNにおける多剤併用療法：3サイクル毎に提出

- 4) 治療終了報告：治療終了後2週間以内に提出する
- 5) 有効性評価報告：有効性評価後、2週間以内に提出する
- 6) 有害事象報告：上記の2)から5)のCRFの提出に併せて提出する

なお、重篤な有害事象発生時は、13.1. 急送報告（重篤な有害事象）の手順に従い〔緊急連絡票（別添）〕に必要事項を記入の上、24時間以内にFAX送信した上で、15日以内に有害事象報告書を提出する

12.1.2. EDCによる入力と修正

- 1) 研究責任医師または研究分担医師、試験協力者（治験コーディネーターなど）は、EDCシステムへの権限が付与される。EDCシステムにログインし、該当画面においてデータの入力および修正を行う。研究責任医師は、入力されたデータが完全かつ正確であることを保証する責任を負う。

【入力・送信時の注意事項】

Webへのアクセスに必要なID、パスワードの他人への譲渡は厳禁とする。

- 2) 入力されたデータに矛盾が認められた場合は、データセンターはEDCのシステムを介して、研究責任医師または研究分担医師、試験協力者（治験コーディネーターなど）にデータを明確化するように依頼する。
- 3) 研究責任医師または研究分担医師、試験協力者（治験コーディネーターなど）は、EDCシステム上で、問い合わせに対し回答する。

12.1.3. 紙媒体の CRF の送付方法と修正

- 1) 研究責任医師または研究分担医師、試験協力者（治験コーディネーターなど）は、CRF 記入後、速やかに以下のデータセンターへ郵送にて送付する。研究責任医師は、記載されたデータが完全かつ正確であることを保証する責任を負う。
- 2) データセンターは、CRF の記載に矛盾が認められた場合は、必要に応じ、Data clarification form（以下、「DCF」とする）を発行し、研究責任医師または研究分担医師、試験協力者（治験コーディネーターなど）にデータを明確化するように依頼する。
- 3) DCF が発行された場合、研究責任医師または研究分担医師、試験協力者（治験コーディネーターなど）は DCF に回答し、データセンターへ郵送にて提出する。

データセンター :

独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター

臨床研究センター データセンター

住所 : 〒811-1395 福岡市南区野多目3-1-1

FAX : 092-562-0385

13. 有害事象の報告

13.1. 急送報告（重篤な有害事象）の手順

薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められた場合、医薬品等安全性情報報告制度による報告（薬事法第77条の4の2第2項）、および製造販売業者の副作用自発報告（薬事法第77条の4の2第1項）への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡、医療機関の長への報告等は、それぞれの医療機関の規定に沿って、研究責任医師の責任において適切に行う。但し、原疾患及び関連症状の悪化は、悪化が予測される限り有害事象とはみなさない。

- 1) 重篤な有害事象（「10.1.1. 有害事象の定義」で規定した重篤な有害事象を参照）が認められた場合、一次報告として〔緊急連絡票（別添）〕を記入し、24時間以内に以下の連絡先へFAXにて送信する。

緊急連絡票 FAX 送信先 :

独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター
臨床研究センター データセンター

住所 : 〒811-1395 福岡市南区野多目3-1-1

FAX : 092-562-0385

- 2) データセンターは、研究責任医師または研究分担医師よりFAXされた〔緊急連絡票〕を報告義務のある製造販売業者へ早急にFAX送信する。
- 3) 製造販売業者は必要に応じ別途、自発報告として詳細調査を実施し、規制当局への追加報告等の対応を行う。
- 4) 二次報告として、有害事象を知ってから15日以内に試験責任医師または試験分担医師は有害事象報告書を提出する。研究事務局より有害事象報告書の内容を超える詳細な情報を求められた場合は、自由書式にて有害事象発生以降の経過報告書を提出する（カルテサマリー等のプリント提出可）。

13.1.1. JROSG への対応手順

緊急報告義務のある有害事象の報告を受けたデータセンターは、JROSGへ同様の報告対応を行う。JROSGは、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等について、研究代表者の判断を仰ぎ、一次報告後の対応、二次報告後の対応、効果・安全性評価委員会による評価・提言、対策の決定、最終報告後の対応を行う。

13.2. 通常報告（非重篤な有害事象）の手順

研究責任医師または研究分担医師は、「12.1.2. EDCによる入力と修正」もしくは「12.1.3. 紙媒体のCRFの送付方法と修正」に従い、データセンターに伝達する。なお、記載された事象に対し、当局報告の義務が生じた場合、再調査等の追加情報の提供の協力を行う。

14. 効果判定とエンドポイントの定義

14.1. 効果判定

本研究における腫瘍縮小効果に関する評価は、RECIST ver. 1.1 に準じて行う。

(RECIST ガイドライン ver.1.1 日本語訳 JCOG 版から一部改変、引用)

14.1.1. ベースラインにおける腫瘍の測定

(1) 測定可能病変の定義

1) 腫瘍病変

少なくとも 1 方向で正確な測定が可能であり (測定断面における最大径 (長径) を記録する)、かつ以下のいずれかのサイズ以上のもの。

CT で 10 mm (CT のスライス厚は、5 mm 以下)

※頸部、胸部、腹部、骨盤部の造影 CT を原則とする。

2) リンパ節病変 (malignant lymph nodes)

病的な腫大と判断され、かつ測定可能なリンパ節は、CT で評価した短軸の径 (短径) が 15 mm 以上 (CT のスライス厚は 5 mm 以下を推奨)。ベースラインおよび経過中は、短径のみを測定して評価する。

上記以外のすべての病変は、「測定不能病変」とする。ただし、以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とする。

- 軟膜髄膜病変
- 腹水、胸水または心嚢水
- 皮膚や肺のリンパ管症
- 視触診では認識できるが再現性のある画像検査法では測定可能ではない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大

(2) 「標的病変」の定義

登録時に認められた「測定可能病変」のうち、すべての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個 (各臓器につき最大 2 病変) までの病変を「標的病変」とする (すなわち、浸潤臓器が 1 臓器の場合は最大で 2 病変、2 臓器の場合は最大で 4 病変を記録する)。

標的病変は、病変のサイズ (最大径が測定可能な病変) に基づいて選択され、すべての浸潤臓器を代表するものであるべきである。さらにこれに加えて、再現性をもった繰り返し測定が可能な病変でなければならない。

(3) 「非標的病変」の定義

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず、すべて「非標的病変」として評価する。

14.1.2. 腫瘍縮小効果の判定

標的病変の径の測定、非標的病変の消失または増悪、新病変の有無を評価する。

(1) 「標的病変」の効果判定

- Complete Response (以下、「CR」とする) : 完全奏効
すべての標的病変の消失。標的病変として選択したリンパ節病変は、短径で 10 mm 未満に縮小しなくてはならない。
- Partial Response (以下、「PR」とする) : 部分奏効
ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少。
- Stable Disease (以下、「SD」とする) : 安定
経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。
- PD : 進行
経過中の最小の径和 (ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加。
- Not all Evaluable (以下、「NE」とする) : 評価不能
画像検査/測定が行われなかった場合。

(2) 「非標的病変」の効果判定

- CR
すべての非標的病変の消失、かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ (短径が 10mm 未満) とならなければならない。
- Non-CR/Non-PD (非 CR/非 PD)
1 つ以上の非標的病変の残存かつ/又は腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。
- PD
既存の非標的病変の明らかな増大。
- NE
画像検査/測定が行われなかった場合。

(3) 総合効果 (Overall Response) の判定

総合効果は、標的病変の効果と非標的病変の効果、新病変の出現の有無の組み合わせから、下表に従って判定する。ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は、総合効果は NE とする。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

14.2. 解析対象集団の定義

14.2.1. 全登録例

「8.2. 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。

14.2.2. 全適格例

全登録例から、「不適格例（事後不適格、登録時不適格、違反登録）」を除いた集団を「全適格例」とする。

14.2.3. 全治療例

全登録例のうち、本研究薬剤による治療が施行された全患者を「全治療例」とする。

Cetuximabによる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、「治療非施行例」を安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局がデータセンターと協議の上決定する。

14.3. 評価項目の定義

14.3.1. 主要評価項目 (Primary endpoint)

(1) 1年無増悪生存割合 (LA-SCCHN における BRT)

適格症例を対象として、Cetuximab の投与開始日を起算日とし、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) を持って打ち切りとする。Kaplan-Meier 法により 1 年無増悪生存割合とその 95%信頼区間を推定する。

(2) 1年生存割合 (RM-SCCHN における多剤併用療法)

適格症例を対象として、Cetuximab の投与開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。生存例では最終生存確認日 (観察期間終了日) をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された日を最終日として打ちきりとする。全生存期間は Kaplan-Meier 法により推定し、1 年時点での生存割合とする。

14.3.2. 副次評価項目 (Secondary endpoint)

(1) 1年局所無増悪生存割合 (LA-SCCHN における BRT)

適格症例を対象として、Cetuximab の投与開始日を起算日とし、局所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とする。局所増悪と判断されていない生存例では臨床的に局所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) を持って打ち切りとする。Kaplan-Meier 法により 1 年局所無増悪生存割合とその 95%信頼区間を推定する。

(2) 治療完遂割合 (LA-SCCHN)

治療完遂症例は、適格症例を対象に RT 完遂症例と CTX 完遂症例を加えた症例を指す。RT 完遂症例とは 60 Gy 以上照射された症例を指し、CTX 完遂症例とは RT 実施時において Cetuximab の計画総投与量の 70%以上投与された症例を指し、これらの症例の割合を指す。

(3) 奏効割合 (RM-SCCHN における多剤併用療法)

測定可能病変を有する適格例のうち、「最良総合効果」が CR または PR のいずれかである症例の割合と 95%信頼区間を計算する。

(4) 有害事象発症割合 (共通の評価項目)

適格症例を対象として Cetuximab を含む治療開始後、治療が施行された全患者数を分母とし、各有害事象、副作用の発現割合を求める。最悪グレードに関して CTCAE の Grade 3 または 4 の事象発現割合と信頼区間を推定し、Fisher の直接確率法を用いて解析する。

15. 統計的事項

15.1. 主たる解析と判断基準

(1) LA-SCCHN における BRT

本試験の主たる目的は、本研究の治療の1年無増悪生存割合とその95%信頼区間を推定することである。1年無増悪生存割合の推定は、打ち切りを適切に考慮するために Kaplan-Meier 法を用いて行い、95%信頼区間を算出する際には、Greenwood の公式を用いる。

本試験では、LA-SCCHN に対する Cetuximab を含む治療の有効性を評価するにあたり、1年無増悪生存割合がどれほどであるかが臨床上的大きな関心となる。したがって、仮説検定に基づく必要はないため、精度ベースでの評価を行うこととした。

(2) RM-SCCHN における多剤併用療法

本試験の主たる目的は、本研究の治療の1年生存割合とその95%信頼区間を推定することである。1年生存割合の推定は、打ち切りを適切に考慮するために Kaplan-Meier 法を用いて行い、95%信頼区間を算出する際には、Greenwood の公式を用いる。

本試験では、RM-SCCHN に対する Cetuximab を含む治療の有効性を評価するにあたり、1年生存割合がどれほどであるかが臨床上的大きな関心となる。したがって、仮説検定に基づく必要はないため、精度ベースでの評価を行うこととした。

15.2. 予定登録例数

300 例

- LA-SCCHN : 180 例
- RM-SCCHN : 120 例

15.3. 目標症例数の設定根拠

(1) LA-SCCHN における BRT

本試験の主要評価項目は1年無増悪生存割合である。過去の海外臨床試験成績より、1年無増悪生存割合は60.4%であった⁶⁾。この結果を参考に1年無増悪生存割合を60%と仮定した場合、予想される95%信頼区間は、50.7%~68.1%となる。3年間で集積できる症例数180例に対し、臨床的有意である±10%よりも狭い幅であり本試験の精度は十分であると考ええる。なお、生存割合の標準誤差は Greenwood の公式から打ち切りが存在しないという仮定の下で推定した。

(2) RM-SCCHN における多剤併用療法

本研究の主要評価項目は1年生存割合である。過去の国内外の臨床試験成績より、1年生存割合は39-51%であった^{7,8)}。この結果を参考に1年生存割合を45%と仮定した場合、予想される95%信頼区間は、36.8-52.8%となる。3年間で集積できる症例数120例に対し、臨床的有意である±10%よりも狭い幅であり本試験の精度は十分であると考ええる。なお、生存割合の標準誤差は Greenwood の公式から打ち切

りが存在しないという仮定の下で推定した。

15.4. 研究期間・登録期間

研究期間 : 本試験開始から4年間

登録期間 : 本試験開始から3年間

(最終登録例のcetuximab投与日からprimary endpointの追跡に必要な1年を加えた4年間で研究期間と設定した)

15.5. 中間解析

中間解析は実施しない。ただし本研究の本邦日常臨床現場に対する貢献を目的として、LA-SCCHN、RM-SCCHNともに予定登録症例数の半数(LA-SCCHN: 90例、RM-SCCHN: 60例)に登録数が達した時点で有害事象の集計を実施して公表する。公表の場は頭頸部がん治療に関連する主要な学会での発表とする。「5. 本研究の意義」に記載のとおり、本邦の頭頸部癌におけるセツキシマブ使用時の有害事象発生に関しては国内臨床試験を含めデータに乏しく、本研究で集積された有害事象情報をリアルタイムに現場へ情報提供する。

15.6. Secondary endpoints の解析

研究の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。

15.6.1. 安全性の解析

有害事象別・Grade別に、最悪Gradeの頻度を集計する。また、患者背景因子別にサブグループ解析も行う。

15.6.2. 有効性の解析

Secondary endpointsのうち有効性のエンドポイントは、「1.2. 副次評価項目」のとおり、LA-SCCHNでは1年局所無増悪生存割合と治療完遂割合、RM-SCCHNではRRであり、これらは最終解析においてのみ解析する。1年局所無増悪生存割合は、Kaplan-Meier法を用いて推定する。1年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。治療完遂率、RRの区間推定には、二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

15.7. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

最終解析結果は、データセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、事務局、研究代表者、運営委員、効果・安全性評価委員会、JROSG代表者に提出する。研究代表者/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、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)を作成し、の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JROSG

代表者に提出する。

効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「研究終了」とする。

16. 倫理的事項

16.1. 患者（研究対象者）の保護

本研究に関係するすべての試験者および資料提供者はヘルシンキ宣言および文部科学省／厚生労働省が告示した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 27 年 4 月 1 日施行）を遵守して本研究を実施する。

16.2. 患者（研究対象者）への同意取得

本研究は、文部科学省／厚生労働省発行「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 27 年 4 月 1 日施行）」の「第 5 章 インフォームド・コンセント等」の「第 12 インフォームド・コンセントを受ける手続等」における「1 インフォームド・コンセントを受ける手続等」の「(4) (3)の手続きに基づく既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合の インフォームド・コンセント」における、既存試料・情報の提供を受けて実施する観察研究である。既存試料・情報は匿名化して取り扱い、対応表は各研究実施施設で管理されるため、研究対象者の不利益とはならないことから、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないと判断される。しかしながら、当該観察研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する必要があるとともに、データの二次利用の可能性もあるため、研究責任医師または研究分担医師は研究対象者が含まれる集団に対し、本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分に説明し、本研究への参加は自由意思である旨を伝え、同意を被験者本人から文書で得る。

文書による同意を得る際には、説明を行った研究責任医師又は研究分担医師は、被験者が説明文書の内容を十分理解した上で同意しているかを確認する。研究責任医師又は研究分担医師は、同意書に説明日を記入し、記名捺印又は署名する。被験者は説明文書の内容を十分理解した上で同意し、同意書に同意日及び記名捺印又は署名する。

研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に渡し、同意書原本は当該医療機関で保管する。

また、当該観察研究の目的を含む研究の実施について、情報を公開する必要があるため、研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の目的および内容を、その方法も含めて JROSG のホームページで広報することにより、情報公開を行うこととする。情報公開用文書には、以下の内容を含むものとする。

- 1) 研究の意義、目的、方法（対象）（利用する情報）
- 2) 施設組織名、責任者名、問い合わせ・苦情等の相談窓口（連絡先）
- 3) 個人情報の取扱い方法（情報の開示についてを含む）

ただし、各研究実施施設の倫理審査委員会からの指示がある場合にはこの限りでない。

16.3. 個人情報の保護と患者識別

16.3.1. プライバシーおよび個人情報の保護

本研究実施に関わる者は、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。本研究

で得られた研究対象者のデータは本研究の目的以外には使用しない。なお、研究の結果を公開する際も研究対象者を特定できる情報は使用しない。

16.3.2. データ収集の方法と患者識別

研究対象者の同定や照会は、施設内の被験者識別番号（匿名化後の番号）および登録時に発行される登録番号を用いて行う。登録時に適格性の判定のため必要となる個人情報（生年月日）を除いた患者名など第三者が直接患者を識別できる情報は、データセンターのデータベースに登録しない。

16.4. 研究実施計画書の遵守

本研究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。

16.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

16.5.1. 中央倫理審査委員会の承認

本研究は、JROSG の臨床試験審査委員会において倫理性の審査が実施され、承認が得られた観察研究である。

16.5.2. 研究実施施設の対応

本研究実施施設は、各施設の倫理審査委員会に審査を依頼し、承認を得ることを原則とする。研究責任医師は、本研究を実施する前に所属する医療機関の長へ申請し、必要に応じ倫理審査委員会の承認および医療機関の長の実施許可を得る。なお、当該医療機関に倫理審査委員会を設置することができないと判断した場合、倫理審査委員会は、複数の医療機関の長が共同で設置したものおよび他の医療機関の長が設置したものでもよい。

16.6. 研究実施施設の対応

- 1) 本研究では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成27年4月1日施行）に基づき各研究実施施設において施設長に資料の外部提供の承認を得ていれば、各施設の倫理審査委員会の審査を必ずしも要しないと考える。
研究実施施設は、各施設の判断により倫理審査委員会に付議するかどうか決定する。倫理審査委員会の承認が必要とされた場合は倫理審査委員会に提出し審議を受け、承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。
- 2) 資料提供開始時の施設長への報告
本研究の参加に際しては、施設長への報告を必要とする。
施設長に本研究の内容を報告したのち、所定の「試験参加申請書」にチェックし、データセンターに提出する。

16.7. 研究実施計画書の内容変更について

16.7.1. 研究実施計画書の内容変更の区分

研究実施計画書の内容変更の際には、変更内容の発効（activation）に先だって「研究実施計画書改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし6か月以内の登録期間の延長は、研究実施計画書改訂手続き不要とする。

研究実施計画書審査委員会承認後の研究実施計画書内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、研究実施計画書内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記の通りである。

(1) 改正（Amendment）

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または研究の主要評価項目に実質的な影響を及ぼす研究実施計画書の部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。研究実施計画書のカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

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

(2) 改訂（Revision）

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の主要評価項目に実質的な影響を及ぼさない研究実施計画書の変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認を必須とする。研究実施計画書のカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

(3) メモランダム/覚え書き（Memorandum）

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

配布前に当該グループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やか

に効果・安全性評価委員会への報告を要する。

研究実施計画書のカバーページへの記載は不要である。

16.7.2. 研究実施計画書の内容変更の区分

(1) 研究代表者

研究代表者は、本研究開始後に研究実施計画書の改訂が必要になった場合、運営委員会で協議のうえ、効果・安全性評価委員会に諮問し、研究実施計画書改訂を行う。

研究代表者は研究実施計画書改訂内容を研究責任医師、データセンター、統計解析責任者に送付する。

(2) 研究責任医師

研究責任医師は、研究代表者より研究実施計画書の改訂について報告を受けた場合、各実施医療機関の規定に従って、改訂の手続きを行う。なお、重大な改訂の場合には、研究責任医師は実施医療機関の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得る。

研究責任医師は研究実施計画書の改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。

16.8. 研究費用および補償

16.8.1. 利益相反と研究資金源

本研究は、メルクセローノ株式会社と特定非営利活動法人日本放射線腫瘍学研究機構（Japanese Radiation Oncology Study Group : JROSG）のがん臨床研究支援契約に基づき、セツキシマブの販売元であるメルクセローノ株式会社より研究費の支援を受けてJROSGが実施する。スポンサー企業からの中立性・独立性を確保するために、JROSGにおいて利益相反に関する管理を行う。本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反（conflict of interest）はない。利益相反とは、試験成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接的な関係を含む。

本試験の計画、実施、発表に関する意思決定は、研究者で構成される運営委員会が行い、データ管理は、独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究センターが行う。つまり、研究費を出資するメルクセローノ株式会社は、本研究の計画、実施、発表に関する意思決定、及びデータ解析には関与しない。本試験に関わる研究者や臨床試験を支援する者の利益相反はJROSGにおいて以下のように管理する。

- 1) 研究責任医師あるいは研究分担医師等参加施設での診療において、本試験に関わる者の利益相反については、参加施設の定めるところに従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、統計解析責任者、データセンター長等本試験に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、JROSGの利益相反指針とその施行細則に基づいて適切に管理する。

16.8.2. 本研究の治療に関する費用

本研究の治療は、通常の保険診療の範囲内で行われ、本研究期間中の観察・検査、使用薬剤等は被験者の健康保険が適用される。

16.8.3. 健康被害に対する補償

本研究には補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本研究の実施に際して有害事象または不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように実施医療機関が対応する。その際、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。

17. モニタリングと監査

17.1. 効果・安全性評価委員会

17.1.1. 効果・安全性評価委員会による審議

効果・安全性評価委員長は、下記の項目について定期的に審議を行う。また、効果・安全性評価委員長は、研究代表者または研究責任医師からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる。委員会の審議形式（委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取等）については、審議内容の重要度に応じて委員長が決定する。

- (1) 定期委員会では以下の事項について評価を行う。
 - 1) 研究実施計画書に定める定期的な本研究の進捗状況報告
1年ごと
- (2) 臨時審議
 - 1) 本研究の進捗状況に問題が生じたとき
 - 2) 重篤な有害事象が報告されたとき
 - 3) 類似薬、その他の試験報告等からの新たな重大情報報告があったとき
 - 4) その他、研究代表者、効果・安全性評価委員長が必要と判断したとき

17.1.2. 効果・安全性評価委員会の審議内容

効果・安全性評価委員会は以下の事項について審議を行う。

- (1) 進捗状況報告
 - 1) 本研究から得られた新たな重要な情報が、本研究全体の継続等に与える影響
 - 2) 本研究の進捗状況に関する評価
- (2) 安全性情報
 - 1) 類似薬、その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が本研究全体の継続等に与える影響
 - 2) 研究実施計画書の変更、倫理審査委員会による審査の必要性

17.1.3. 効果・安全性評価委員会による提言

効果・安全性評価委員会は上記評価に基づき、研究代表者に対し、本研究の継続、変更および中止または中断等の提言を行う。

提言すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を提言する。審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数派の意見と少数派の意見を併記した上で、効果・安全性評価委員長が委員会の意見をとりとまとめ、提言を行う。

17.1.4. 会議録の作成と保存

研究代表者は、効果・安全性評価委員会の了承の下にすべての審議および会合の記録を作成し、研究代表者がこれを保存する。

17.2. 定期モニタリング

研究が安全に、かつ研究実施計画書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、モニタリングを実施する。

本研究では、データセンターに収集される症例報告書等のデータに基づいて行われる中央モニタリングを実施する。データセンターが作成するモニタリングレポートは、研究代表者、研究事務局、実行委員会、効果・安全性評価委員会によって、進捗状況や安全性等に関して試験継続上の問題がないか検討される。

17.3. モニタリング項目

- ・ 症例登録状況
- ・ 適格性
- ・ 本研究治療状況
- ・ 有害事象の発生状況
- ・ 追跡状況
- ・ その他

17.4. 本研究の逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などが研究実施計画書の規定に従って行われなかったものを研究実施計画書逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として研究代表者・研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究施設の検討を経て以下のいずれかに分類される。

17.4.1. 違反 (violation)

臨床的に不適切で、担当医/施設に原因があり、かつ以下のいずれかに該当する研究実施計画書規定からの逸脱を「違反」とする。

- 1) 研究の評価項目の評価に影響を及ぼす
- 2) 故意または系統的
- 3) 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

17.4.2. 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。

17.4.3. 許容範囲 (acceptable deviation)

研究グループまたは研究代表者・研究事務局間で、研究開始前または研究開始後に研究毎に設けた許容範囲内の研究実施計画書からの逸脱。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

17.5. 施設訪問監査

本研究では、施設訪問監査は予定していないが、必要に応じて実施する。

18. 特記事項

18.1. 研究に関する資料等の記録の保存と廃棄

調査票作成のための基礎データ（検査データ等）、倫理審査委員会の承認書、医療機関において作成された記録文書については、資料提供者が保管する。保管期間は、研究全体の中止または終了後3年を経過した日までとする。

3年を経過した日を過ぎた場合、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の「第8章 研究の信頼性確保」における「第19 研究にかかる試料及び情報等の保管」に従って匿名化して廃棄する。

19. 研究組織

本研究は、がん臨床研究支援事業の一環として特定非営利活動法人 日本放射線腫瘍学研究機構 (Japanese Radiation Oncology Study Group) が運営する。

JROSG は、がんに対する臨床試験の実施および支援を主な目的として医療専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、会員から会費、企業および個人からの寄付ならびに企業からの委託研究による収益を主たる資金源として活動している。

19.1. 研究運営機関

特定非営利活動法人 日本放射線腫瘍学研究機構

〒102-0075 東京都千代田区三番町 2 三番町 KS ビル 株式会社コンベンションリンクージ内

電話 : 03-3263-8697

FAX : 03-3263-8687

E-mail : jrosg@secretariat.ne.jp

19.2. 研究代表者

藤井 博文

自治医科大学附属病院 臨床腫瘍科

住所 : 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

電話/FAX : 0285-58-7546 (医局) /0285-40-5669

E-mail : hfujii@jichi.ac.jp

古平 毅

愛知県がんセンター中央病院 放射線治療部

住所 : 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

電話/FAX : 052-762-6111 /052-764-2967

E-mail : 109103@aichi-cc.jp

19.3. 運営委員 (Steering Committee)

藤井 博文	自治医科大学附属病院 臨床腫瘍科
古平 毅	愛知県がんセンター中央病院 放射線治療部
中島 寅彦	九州大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 准教授
門田 伸也	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 頭頸科 医長
横田 知哉	静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長
本間 明宏	北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授
太田 陽介	兵庫県立がんセンター 放射線治療科 医長
上田 眞也	近畿大学医学部奈良病院腫瘍内科部門 講師

(順不同)

19.4. 統計解析責任者

下川 元継

独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター

臨床研究センター 腫瘍情報研究部 腫瘍統計学研究室

住所 : 〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1

電話/FAX : 092-541-3231/092-562-0385

19.5. 効果・安全性評価委員会**効果・安全性評価委員会**

委員長	加賀美 芳和	国立がんセンター中央病院
副委員長	宇野 隆	千葉大学
	伊藤 芳紀	国立がんセンター中央病院
	権丈 雅浩	広島大学病院
	塩山 善之	九州大学病院
	戸板 孝文	琉球大学
	中山 優子	神奈川県立がんセンター
	前林 勝也	東京女子医科大学
	吉岡 靖生	大阪大学大学院
	萬 篤憲	独立行政法人 国立病院機構東京医療センター

19.6. 研究事務局

兵庫県立がんセンター 放射線治療科

住所 : 〒673-0021102-0074 兵庫県明石市北王子町 13-70

電話/FAX : 078-929-1151 (代) /078-929-2380

19.7. データセンター

独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 臨床研究センター データセンター

住所 : 〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1

電話/FAX : 092-541-3231/092-562-0385

E-mail : dcinfo@nk-cc.go.jp**19.8. 研究参加施設**

別紙「研究参加施設一覧」を参照する。

なお、本一覧の改訂については、本研究実施計画書とは別に管理する。

20. 研究結果の発表

20.1. 研究成果の帰属

本研究の研究成果は、JROSG と本研究参加施設の共有とするが、JROSG と本研究参加施設は研究資金提供者（メルクセローノ株式会社）およびその関連会社が自社の事業の目的のために世界中で自由に成果物を使用することを許諾する。

また本研究から、本研究薬又はその誘導体に関する結果であって、発明、考案、改良等、知的財産権（「IP」）による保護の対象となりうるもの（「メルク IP」）が得られた場合、当該メルク IP に関する知的財産権及び知的財産権を受ける権利はメルクセローノ株式会社のみが付与されるものとし、当該メルク IP 結果に関する情報は、本件秘密情報とみなされるものとする。JROSG と本研究参加施設の共有となる研究成果に知的財産権は含まれない。

20.2. 研究結果の公開

本研究終了後、速やかにその成果をまとめ、しかるべき学術誌および学会に報告する。学会発表の筆頭演者および論文投稿の筆頭著者は、症例登録数などを考慮したうえ選定する。

21. 付表 Appendix

本文中の 引用番号	書誌事項
1	Shin DM, Ro JY, Hong WK, <i>et al</i> : Dysregulation of epidermal growth factor receptor expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. <i>Cancer Res</i> 54 (12) : 3153-3159, 1994.
2	Aiani JA, Rodriguez W, Bodoky G, <i>et al</i> : Multicenter phase 3 comparison of cisplatin / S-1 (CS) with cisplatin / 5-FU (CF) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (FLAGS) : Secondary and subset analyses. <i>J Clin Oncol</i> 27 (Suppl) : abstr 4511, 2009.
3	Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, <i>et al</i> : Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. <i>J Natl Cancer</i> 90 (11) : 824-832, 1998.
4	Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, <i>et al</i> : Local recurrence in head and neck cancer : Relationship to radiation resistance and signal transduction. <i>Clin Cancer Res</i> 8 (3) : 885-892, 2002.
5	Bonner JA, Harari PM, Giralt J, <i>et al</i> : Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. <i>Lancet Oncol</i> 11 : 21-8, 2010.
6	Vermorke JB, Mesia R, Rivera F, <i>et al</i> . Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. <i>N Engl J Med</i> 2008;359:1116-27.
7	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines [®]) for Head and Neck Cancers, Version 1, 2012.
8	Okano S, Yoshino T, Fujii M, <i>et al</i> : Phase II study of cetuximab plus concomitant boost radiotherapy in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 10.1093/jjco/hyt030./2013 Mar 17. [Epub ahead of print]
9	Yoshino T, Hasegawa Y, Tahara M, <i>et al</i> : Platinum-based Chemotherapy Plus Cetuximab for the First-line Treatment of Japanese Patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck : Results of a Phase II Trial. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 43 (5) : 524-31, 2013.