

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による新規治療法開発に関する研究

2. 研究開発代表者：本間 明宏（国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野）

3. 研究開発の成果

【目的】局所進行上顎洞原発扁平上皮癌（T4aNOM0、T4bNOM0）を対象にシスプラチン（CDDP）の超選択的動注と放射線同時併用療法（RADPLAT）の用量探索・安全性の評価および有効性の検証を行い、新たな標準治療の確立を目指す。

【全体計画】局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する RADPLAT の用量探索および有効性検証を行う。用量探索相：RADPLAT の投与制限毒性発生割合を推定し、シスプラチン（CDDP）の推奨投与回数を決定する。有効性検証相：T4aNOM0 および T4bNOM0 に分けて RADPLAT の有効性を検証する。安全性は両集団を併合して評価する。

Primary endpoint：3年生存割合で、登録期間5年、追跡期間5年（主たる解析は登録終了後3年時点で実施）の予定である。

【年次計画】平成27(2015)年度中に用量探索相を終え、安全性データを公表するとともに、有効性検証相を開始する。

【研究開発の成果】平成26(2014)年4月14日より登録を開始し、平成27(2015)年9月11日までに用量探索相の予定患者数である18人が登録された。用量探索相の結果、CDDPの推奨投与回数は7回と決定され、平成28(2016)年1月より有効性検証相へ移行している。

1. 用量探索相の結果、18人中13人がCDDP 100mg/m²を7回投与され（最頻値は7回）、5人は6回投与された。また、DLT(dose limiting toxicity:投与制限毒性)は次項で述べるように5人に発生した。DLTはGrade 3の肝機能障害、Grade 4の血小板減少、Ccr（推定値）<40 mL/minがそれぞれ1人ずつと、Grade 3の眼の障害（網膜症、網膜剥離）が2人であった。Grade 3の肝機能障害は1コース後に出現したものの速やかに回復し、CDDPは6回投与された。Grade 4の血小板減少については、翌日の検査結果で血小板数の急激な上昇を認めたため、偽性血小板減少症であった可能性があるものと考えられた。そして、1人に認められたCcr（推定値）<40 mL/minについては、一過性で、CDDP動注は休止することなく7回行われた。Grade 3の眼の障害（網膜症、網膜剥離）についても、標準治療である手術を受けた場合には本来眼窩内容摘出となる患者のため許容される有害事象と判断した。治療関連死の発生はなく、重篤な有害事象の発生には登録患者数が少ないことはあるが明らかな施設間差はない。有害事象の内容および頻度は許容可能であるものと判断し、本プロトコル治療は臨床的に管理可能と思われた。この結果よりCDDP 100mg/m²を7回投与で有効性検証相を行うこととした。
2. 本治療の普及と均てん化を目的に平成27(2015)年5月16日に札幌にて講習会を開催した。同じ5月16日、そして平成28(2016)年2月19日にJCOG1212試験の動注の手技の中央判定会もオープン形式で開催し、各施設の方法を供覧し、評価しあって理解を深め更にレベルを向上させるのに役立った。
3. 経験の乏しい施設には研究代表者が訪問し本試験の説明会を実施し、試験治療を円滑に導入実施できるよう努力し、実際の治療を行う際にも立ち会って指導を行うなどのサポートを行った。その結果、経験の乏しい施設でも治療をスムーズに導入し、高いレベルの治療が行うことができるようになった。
4. 試験プロトコルを平成28(2016)年1月3月10日に改訂し、強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy:IMRT)の質が担保されている施設においてはIMRTをプロトコル治療として許容することを追加した。

4. その他 なし