

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) The development of new treatment of superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for patients with locally advanced maxillary sinus cancer
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 准教授 本間 明宏
- 所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Homma, Associate professor, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日
- 分担研究
開発課題名： (日本語) 選択的動注の技術指導・監督、適格例の登録・治療・評価
(英語) technical assistance of superselective intra-arterial chemotherapy, enrollment, treatment and evaluation of eligible patients
- 研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人宮城県立病院機構 宮城県立がんセンター 医療局長
松浦 一登
- 所属 役職 氏名： (英語) Kazuto Matsuura, Medical director, Miyagi Cancer Center
- 分担研究
開発課題名： (日本語) 放射線治療の技術指導・品質管理、適格例の登録・治療・評価
(英語) technical assistance and quality assurance of radiation therapy, enrollment, treatment and evaluation of eligible patients

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院医学研究院 放射線医学教室
准教授 鬼丸 力也

所属 役職 氏名 : (英語) Rikiya Onimaru, Associate professor, Department of Radiation Medicine,
Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

分担研究 (日本語) 研究組織 (JCOG 頭頸部がんグループ) の統括、適格例の登録・治療・評
価

開発課題名 : (英語) overall control of research organization (JCOG head and neck cancer group),
enrollment, treatment and evaluation of eligible patients

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 頭頸部内科 科長
田原 信

所属 役職 氏名 : (英語) Makoto Tahara, Chief, Department of Head and Neck Medical Oncology,
National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) 研究組織 (JCOG 頭頸部がんグループ) の統括、適格例の登録・治療・
評価

開発課題名 : (英語) overall control of research organization (JCOG head and neck cancer group),
enrollment, treatment and evaluation of eligible patients

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 腫瘍センター 特命准教授
清田 尚臣

所属 役職 氏名 : (英語) Naomi Kiyota, Associate Professor, Kobe University Hospital Cancer Center

分担研究 (日本語) 研究組織 (JCOG 頭頸部がんグループ) の統括、適格例の登録・治療・
評価

開発課題名 : (英語) overall control of research organization (JCOG head and neck cancer group),
enrollment, treatment and evaluation of eligible patients

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 頭頸部外科
科長 林 隆一

所属 役職 氏名 : (英語) Ryuichi Hayashi, Head, Division of Head and Neck Surgery, National Cancer
Center Hospital East

分担研究 (日本語) 適格例の登録・治療・評価
開発課題名: (英語) enrollment, treatment and evaluation of eligible patients

研究開発分担者 (日本語) 岩手医科大学 頭頸部外科 教授 志賀 清人
所属 役職 氏名: (英語) Kiyoto Shiga, Professor, Department of Head and Neck Surgery, Iwate Medical University School of Medicine

分担研究 (日本語) 適格例の登録・治療・評価
開発課題名: (英語) enrollment, treatment and evaluation of eligible patients

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科頭頸部外科 助教 四宮 弘隆
所属 役職 氏名: (英語) Hirotaka Shinomiya, Assistant Professor, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Kobe University Hospital

分担研究 (日本語) 適格例の登録・治療・評価
開発課題名: (英語) enrollment, treatment and evaluation of eligible patients

研究開発分担者 (日本語) 愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科部 医長 花井 信広
所属 役職 氏名: (英語) Nobuhiro Hanai, medical director, Department of Head and Neck Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

II. 成果の概要 (総括研究報告)

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0、T4bN0M0) を対象にシスプラチン (CDDP) の超選択的動注と放射線同時併用療法 (RADPLAT) の用量探索・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研究を行った。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 年 1 月より有効性検証相へ移行している。

28 年度は、「局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する CDDP の超選択的動注と放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験 (JCOG1212)」の用量探索相の結果を解析し、欧州臨床腫瘍学会、日本癌治療学会で発表し、英文論文化し投稿中である。また、今年度は予定登録数を上回る 26 例の登録があり、重篤な有害事象の発生がなく試験は順調に進んでいる。班会議、中央モニタリング、中央判定会、講習会を行い、治療の品質管理を行い、治療の均てん化、手技の向上につながった。プロトコルを改訂し、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) を行えるようにした。IMRT の質が担保されている 14 施設が本試験で IMRT を導入している。

This study was planned to evaluate the safety and the efficacy of superselective intra-arterial infusion of high-dose cisplatin with concomitant radiotherapy (RADPLAT) for the patients with T4aN0M0 and T4bN0M0 maxillary sinus squamous cell carcinomas (MSSCCs) and develop a new treatment of choice for the patients with MSSCCs. The dose-finding phase has been completed and the recommended number of cycles was determined to be 7 with 100 mg/m² of cisplatin per cycle. The efficacy confirmation phase has started to confirm the efficacy and the safety of RADPLAT since January 2016.

The results of dose-finding phase in dose-finding and efficacy confirmation trial of superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for patients with locally advanced maxillary sinus cancer (JCOG1212, UMIN-CTR: UMIN000013706) was analyzed and presented at the ESMO annual meeting and JSCO annual meeting in 2016. It will be published in the high-quality journal in the near future.

In fiscal 2016, 26 patients were enrolled in JCOG1212, which is more than planned number of patients per year. Semiannual investigators' meeting, central review, training workshops, quality assurance of intra-arterial chemotherapy and radiotherapy contributed to not only the standardization of the treatment but more sophisticated procedures. The protocol has been changed to introduce the intensity modulated radiation therapy (IMRT) and 14 hospitals have introduced it so far.

活動総括概要

○プロジェクトの総合推進及び統括・調整

本研究の目的は、局所進行上顎洞原発扁平上皮癌（T4aN0M0、T4bN0M0）を対象に、CDDP の超選択的動注と放射線同時併用療法（RADPLAT）の有効性と安全性を評価し、新たな標準治療の確立を目指すことである。同時に多施設共同臨床試験を行うことにより、動注化学療法の均てん化と普及も目的とした。「局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する CDDP の超選択的動注と放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験(JCOG1212, UMIN-CTR: UMIN000013706)」を平成 26 年 4 月から患者登録が開始し、用量探索相の結果を国内外の学会で発表し、英文論文化し投稿中である。平成 28 年 2 月には強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT）を導入できるようにプロトコルを改訂した。JCOG1212 は平成 28 年 1 月から有効性検証相を行っているが、平成 29 年 3 月末時点で 50 例の登録があり、重篤な有害事象の発生もなく登録中である。登録促進のために多くの耳鼻咽喉科関連の学会・研究会で広報活動を行い、中央判定会、講習会を通じて手技の向上、均てん化を進めている。

・研究実務の統括/調整

データマネジメント業務を委託している NPO がん臨床研究機構・NPO 放射線治療支援センターと協力してデータ管理、施設訪問、講習会、中央判定会の計画・運営などを行った。

・研究組織（JCOG 頭頸部がんグループ）の統括

班会議を年に 2 回行って来た。班会議にて試験参加施設に中央モニタリングの結果を周知するとともに登録患者のリスクを少なくすることができたと評価している。

○RADPLAT の手技の均てん化

・モニタリング

データマネジメント業務を委託している NPO がん臨床研究機構・NPO 放射線治療支援センターと協力してデータ管理を行った。事務局レビューは年に 1-2 回行った。用量探索相の総括報告書を作成し平成 28 年 8 月 9 日に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認された。定期モニタリングレポートを年に 2 回発行している。

・超選択的動注の技術指導/監督

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ている。研究代表者は 13 施設を訪問し、試験についての説明会を行い、議論を通じて試験に対する理解を深め、試験治療

を円滑に導入実施できるようサポートした。また、代表者あるいは代表者の施設の IVR 担当医師は、経験が乏しい 5 施設が動注を行う際に延べ 12 回、治療に立ち会い、技術指導/監督を行った。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。

・放射線治療の技術指導/品質管理

データマネジメント業務を委託している NPO 放射線治療支援センターと協力して各施設から提出された資料を閲覧し放射線治療の品質管理を行った。平成 28 年度末までに 42 例の症例について放射線治療に関する資料を閲覧し、特に問題が無いことを確認している。IMRT 導入に向けてダミーランをレビューする会議を平成 28 年 4 月に開催し、その後、IMRT の質が担保されている 14 施設が本試験で IMRT を導入している。

・講習会・レビューの開催/出席

JCOG1212 動注療法の妥当性に関する中央判定会：今まで 4 回の中央判定会をオープン形式で行った。判定会では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。多施設で選択的動注療法を実施するにつれ、遂行のためのポイントが明らかになっており、その内容を班会議、講習会、中央判定会で周知できた。

講習会の実施：動注治療の均てん化、手技の向上を目的に頭頸部癌治療・診断に関係している医師、メディカルスタッフを対象に講習会を 2 回行った（平成 27 年 5 月 16 日札幌、平成 28 年 10 月 1 日東京）。講習会を通じて本治療への理解が深まり JCOG1212 の登録促進につながった。

○多施設共同臨床試験の実施（登録・治療・評価）

参加施設は徐々に増やし、平成 28 年度末時点で 18 施設が登録可能施設となった。重篤な有害事象の発生はなく順調に試験が進んでいる。試験開始時は患者登録ペースが不良であったが、平成 28 年度は予定集積ペースを上回る登録数があり、軌道に乗った感がある。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. A multi-institutional dose-finding and efficacy confirmation trial of superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for patients with locally advanced maxillary sinus cancer (JCOG1212, RADPLAT-MSK): results of dose-finding phase. Sakashita T, Homma A, Onimaru R, Matsuura K, Shinomiya H, Hayashi R, Shiga K, Tachibana H, Nakamura K, Mizusawa J, Fujii M. ESMO 2016, Bella Center, Copenhagen, Denmark, 7-11 October, 2016. 国外.
2. 局所進行上顎洞癌に対する CDDP 超選択的動注と放射線併用療法(JCOG1212)ー用量探索相の結果ー. 四宮弘隆, 本間明宏, 鬼丸力也, 松浦一登, 林隆一, 志賀清人, 立花弘之, 中村健一, 水澤純基, 藤井正人. 第 54 回日本癌治療学会学術集会 ワークショップ 8「頭頸・口腔 4: 頭頸部がんに対する治療戦略」2016/10/22, パシフィコ横浜. 横浜. 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法と放射線の同時併用療法の多施設共同前向き試験. 本間明宏. 第 121 回未来医療イノベーションセミナー「-医療イノベーションセンターの設立にむけて- 医療・医学と産学連携 2」. 2015/9/2. 北海道大学. 札幌. 国内.

(4) 特許出願

なし