

16-12 放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究一質の向上と安全管理を含む一

主任研究者 癌研有明病院放射線治療科 小口正彦

研究成果の要旨

質の高い放射線治療の臨床試験は、がん治療の進歩に必要であるが、我が国ではこれを実施している研究組織は少ない。臨床試験の実施を通じて①臨床試験の体制作りとレベルアップ、②放射線治療の品質保証と安全管理を行った。「80歳以上の高齢者の胸部食道扁平上皮癌に対する放射線治療の第II相試験」と「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用療法の安全性と有効性に関する研究：第II相試験」は最終解析を終え報告した。「MALTリンパ腫 Stage IEAに対する局所放射線治療の第II相試験」は、症例登録を終え経過観察中である。「有痛性骨転移に対する外部放射線治療(局所照射)による8 Gy・1回照射の有効性と安全性に関する臨床第II相試験」と「鼻・咽頭原発NK/T細胞リンパ腫病期I, II期に対するCHOP療法併用放射線治療の臨床第II相試験」、「I, II期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験」は現在症例登録中である。各臨床試験について放射線治療の品質保証活動を行い、得られた成果を参加施設に還元した。

研究者名および所属施設

分担研究課題

研究者名	所属施設および職名
小口正彦	癌研究会 有明病院 副部長
加賀美芳和 *1	国立がんセンター中央病院 医長
早川和重	北里大学医学部放射線科学 教授
鹿間直人	信州大学医学部放射線科 助教授
山崎秀哉	大阪府立成人病センター 医員
二瓶圭二	国立がんセンター東病院 医員
今井敦 *2	国立がんセンター中央病院 医員

1：平成15年4月1日～平成16年3月30日

2：平成16年4月1日～平成17年3月30日

放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究-安全管理と質の管理を含む-
放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
鼻咽腔原発悪性リンパ腫における化学療法同時併用放射線治療に関する研究
放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
放射線治療臨床試験の計画遂行上の問題に関する研究
放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

研究目的は、臨床試験が十分に定着していない我が国の放射線治療において、臨床試験の体系を確立することにある。これまでの放射線治療に関する知見のいくつか

は、回顧的・遡及的研究報告の積み重ねによって確立されてきたという歴史的背景がある。標準とされる照射法の中には、いまだに国内外で意見の相違をきたすことがある。こうした問題に対して正確な医学判断を行うためには、より信頼性の高い科学的根拠が必要であり、多施設共同臨床試験を実施していかなければならない。臨床

試験によって得られた結果を、本邦の放射線腫瘍医の共通の認識として国内外に報告し、普及させることは重要であり、今後の多くの患者にとって利益となる。また、新しい放射線治療に関する臨床試験を実施していく中で、遅発性有害事象などの安全性の問題点を解決し、放射線治療の質を高く管理して標準化することも本研究班の重要な課題である。

2 研究方法

- 2-1) 研究班組織の体系化
- 2-2) 臨床試験の実施
- 2-3) 登録終了した臨床試験の解析
- 2-4) 新規臨床試験の企画
- 2-5) 放射線治療の質的保証活動

3 研究成果

3-1) 研究班組織の体系化

研究組織事務局・質的保証センター・効果安全性評価委員会を、国立がんセンター中央病院に設置し、運営体制を強化した(加賀美班員・今井班員)。参加施設の緊密な遠隔連絡のためのメーリングリストを作成し、実務連絡・症例登録の推進・啓蒙活動に努めた(鹿間班員)。これにより臨床試験の運営が容易となり、症例登録数が増加した。またメーリングリストを通じて、オブザーバー参加の施設に臨床試験に関する啓蒙活動を行っている。

3-2) 臨床試験の意義と目的

「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用治療の安全性と有効性に関する研究」(研究事務局:加賀美班員) 高齢者の中・高悪性度リンパ腫に対する短期減量化学療法と放射線療法の安全性を検討する多施設共同臨床試験である。臓器機能低下にて標準治療が遂行しがたい高齢者に低毒性の併用治療を提供できる可能性を示せることに意義がある。

「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」(研究事務局:加賀美班員) 標準治療が未確立であった MALT リンパ腫に対する放射線療法の有効性を検討する最初の多施設共同前向き臨床試験である。これまで回顧的研究報告のみであり、高レベルの科学的根拠ではなかった。

「有痛性骨転移に対する外部放射線治療(局所照射)による 8 Gy 一回照射の prospective study」(研究事務局:伊藤研究協力者) 本試験は米国より報告された第 III 相

試験の結果を受け、我が国でも安全性を確認するためのわが国での bridging study である。予後が限られた骨転移患者に、最短期間に身体的かつ経済的に負担の少ない治療を提供できる点で意義深い。

「鼻・咽腔原発 NK/T 細胞リンパ腫 I-II 期に対する CHOP 療法同時併用放射線治療の臨床第 II 相試験」(研究事務局:鹿間班員) 欧米に少なく東アジアに多く難治性である NK 細胞リンパ腫に対する有効な治療法を検討する臨床試験である。難治性悪性リンパ腫に対する放射線化学同時併用療法として期待している。

「I, II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験」(研究事務局:戸板研究協力者) 放射線治療構造調査 PCS (手島班) の日米比較により、子宮癌に対する標準照射線量が、大きな較差が日米間にあることが明らかになった。わが国から欧米に比べ低い線量でも高い治癒率が得られることを証明するための多施設共同試験を行っている。低毒性な治療を提供できる。

3-3) 臨床試験の進捗状況

「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用治療の安全性と有効性に関する研究」試験では 24 例が、「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」では 40 例が、「有痛性骨転移に対する外部放射線治療(局所照射)による 8 Gy 一回照射の prospective study」では 93 例が、「鼻・咽腔原発 NK/T 細胞リンパ腫 I-II 期に対する CHOP 療法同時併用放射線治療の臨床第 II 相試験」では 7 例が、「I, II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験」では 28 例が登録された。以上の登録例に、適格条件違反は認めなかった。事後同意撤回例を除き、プロトコール治療が計画書に沿って実施された。JCOG リンパ腫研究グループとの共同研究として、鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する多施設共同臨床試験「JCOG 0211-DI: 未治療限局期鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する放射線治療と DeVIC 療法との同時併用療法の第 I/II 相試験」を開始した(小口)。稀な難治性リンパ腫であり放射線化学療法を多施設で第 I/II 相試験を行うという前例の無い研究手法となった。放射線治療事務局として、放射線療法に関する質的保証活動を行った。

3-4) 臨床試験の解析

「80 歳以上の高齢者の胸部食道扁平上皮癌に対する放

射線治療第 II 相試験」(河島研究協力者) 最終解析を行ない、放射線治療の有用性と毒性プロファイルを明らかにし、米国臨床腫瘍学会にて報告した。

「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用治療の安全性と有効性に関する研究」(鹿間班員) 従来の報告に比べて高い生存率が示され、重篤な遅発性放射線反応は認められていない。治療完遂割合に関する報告を米国放射線腫瘍学会にて発表した。

「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」(磯部研究協力者) 全例が治療完遂され、Grade 3 以上の有害反応はなく、短期の経過観察期間中であるが、MALT リンパ腫に対する局所放射線治療の有用性・安全性が確認された。

「有痛性骨転移に対する外部放射線治療による 8 Gy 一回照射の prospective study」(伊藤研究協力者) 2005 年 11 月でのモニタリング評価では、疼痛緩和効果 84.5% (95%CI: 74.0 - 92.0%) であった。再照射を要した割合は 22% であり、Grade 3 以上の急性毒性は 3 例 (4.2%) のみであり、欧米の臨床試験と同等の結果を得ている。

3-5) 新規臨床試験の企画

新規提案のあった切除不能膵臓がんに対する放射線化学療法試験と子宮頸癌腹腔リンパ節再発治療試験の実施可能性を検討した。

「局所進行膵臓癌に対する Gemcitabine 同時併用外部放射線治療の第 II 相試験」についてはコンセプトを承認し臨床試験を実施するためにプロトコルを立案中である(山崎班員)。

子宮頸癌腹腔リンパ節再発例の試験立案のため、実施可能性を検討する回顧的研究を行った(早川班員・新部研究協力者)。oligometastasis に対しては、放射線療法を中心とした救済治療が重要であることを示唆されるが、臨床試験の実施可能性が問題となった。

3-6) 放射線治療の質的保証活動

臨床試験の質を高く保つために、放射線治療の品質保証活動を行った。違反例は認めず、逸脱範囲が少なく高い質を保って試験が遂行されたことが確認された。

「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用治療の安全性と有効性に関する研究」では、この質的保証活動が参加施設に還元され適切な照射野が設定されることにより、回顧的研究で指摘された照射野の辺縁再発が認め

られなくなった。

「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」多部位にわたる放射線治療の試験にもかかわらず、プロトコル違反はなく 92% が遵守され、3 例 8% は軽微な逸脱であった。個々の放射線腫瘍医が経験できる症例数には限りがあり、これまで比較的稀な例に対する放射線治療方法について検討されないことが多かった。この質的保証活動を通じて多様な部位に対する適切な照射法を議論し、標準化に向けて前進があった。

「有痛性骨転移に対する外部放射線治療(局所照射)による 8 Gy 一回照射の prospective study」緩和目的の放射線治療に関する品質保証評価の場合は、根治照射の場合と異なり、多彩な臨床情報を加味して総合的に判断する必要性が討議された。数値上は逸脱とせざるを得ないものの、多発骨転移や全身状態や他の併用治療などを加味すると妥当とすべき臨床判断も成り立った。適切な緩和放射線療法に基準化は困難な課題である。

放射線治療の質的保証活動の方法を、従来の X 線フィルムを直接収集する方法から、フィルムレス化可能なものはデジタルデータとして収集する方法に改めた。一定のフォーマット・テンプレートを作成し、有用性を検討した。テンプレートによるデジタルデータによる解析は、作業を合理化に貢献した(鹿間班員)。

3-7) 放射線治療の安全性の検討

臨床試験を実施する際に安全管理の検証の準備を行った。放射線治療のプロセスに従って、計画・照合・承認をシステム化するプロトタイプ放射線治療支援システム(放射線治療 RIS)を報告した(五味研究協力者)。放射線治療に関連する放射線腫瘍学会代表者を班会議に招き、放射線治療の安全性を討議した(早瀬研究協力者・池田研究協力者)。

4 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については、実施中の臨床試験は全て、ヘルシンキ宣言に従って行われ、各施設の倫理審査委員会の承認を得た後に実施してきた。患者に十分な説明した後に文書による同意が得られた患者を臨床試験に登録してきた。特に、後期高齢者のがん患者に対する臨床試験では、患者の意思表示を慎重に判断して実施した。基礎医学的根拠や最先端技術を基にした新しい放射線治療の臨床試験(I 相, II 相)では、よりいっそう倫理的な問題が生じないように配慮した。