

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—安全管理と質の管理を含む—

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。臨床試験を実施しながら①臨床試験の体制作りレベルアップ、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

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
小口正彦	癌研究会有明病院 副部長	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-
加賀美芳和 *1	国立がんセンター中央病院 医長	放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
早川和重	北里大学医学部放射線科学 教授	放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
鹿間直人	信州大学医学部放射線科 助教授	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
山崎秀哉	大阪府立成人病センター 医員	放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
二瓶圭二	国立がんセンター東病院 医員	放射線治療臨床試験の計画遂行上の問題に関する研究
今井敦 *2	国立がんセンター中央病院 医員	放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究

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

総合研究報告

1 研究目的

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ながら、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目的である。

2 研究方法

2-1) 研究班組織の体系化

参加施設の役割を分担して研究組織を整備する。委員会活動を充実させ、問題点を検討する。

2-2) 臨床試験の実施

現在登録中の臨床試験を継続し、遂行上の問題点を挙げ必要に応じて改訂する。

2-3) 登録終了した臨床試験の解析

規定の方針に沿って、endpoint に関する最終解析を行う。

2-4) 新規臨床試験の企画

放射線治療が重要な役割を演じる病態について問題点を挙げ、プロトコル検討委員会にて臨床試験を検討する。

2-5) 放射線治療の質的保証活動

品質保証委員会を試験毎に定期的に開催する。

3 研究成果

3-1) 研究班組織の体系化

登録データセンターは大阪大学医学部医用工学講座に設置されている（登録センター：手島研究協力者）。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）。また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

「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」（研究事務局：河島研究協力者）後期高齢者の食道癌に対する放射線治療の安全性・有効性を検討する多施設共同臨床試験である。後期高齢者癌だけを対象にした国内外最初の臨床試験である。高齢者

癌に対する放射線治療の役割と限界を知る上で重要な試験である。

「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間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てんに意義がある。

「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）

本試験は欧米の骨転移治療の第III相試験に対するわが国での 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、子宮がん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。わが国から小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。より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 例が登録された。「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」は標準治療のパラダイムシフトのため「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」は規定に達したため、症例登録を終了し観察期間に入った。「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」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。事後の同意撤回例を除き、プロトコ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・「頭頸部がんに対する放射線化学療法の適応と有効性の評価に関する研究」班(古平班員)・日本放射線腫瘍研究グループ(池田研究協力者)と共同臨床試験を行っている。

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。リスク臓器に囲まれる鼻腔を安全に照射することの困難性を克服するため治療開始前の連携を緊密に行った。

「頭頸部がんに対する放射線化学療法の適応と有効性の評価に関する研究」班との共同研究である「高齢者喉頭癌・下咽頭癌に対する weekly Docetaxel と放射線治療の併用療法に関する第 II 相臨床試験」では、放射線治療の質的保証を実施する準備を行った。

日本放射線腫瘍研究グループと「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」および「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」について共同して症例登録推進を図っている。

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、後期高齢者に対する放射線治療の有用性と毒性プロファイルを明らかにした。一次効果 CR 率は 61%であり、生存期間の中央値は 30 ヶ月、2 年生存率は 35%であった。Grade 以上の心肺毒性は照射体積に関連する傾向が認められた。80 歳以上の高齢者の胸部食道扁平上皮癌に対して、適正に計画された放射線治療が安全かつ有効に行えうることが明らかになった。後期高齢者のがん治療を検討する画期的試験として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)

2000 年 12 月 28 日より登録を開始したが、予定の症例登録ペースを下回り、2004 年 2 月 23 日の 24 例以降登録がなかった。登録症例 24 例(8 施設)の内訳は I 期 16 例、II 期 8 例であり、男 13 例、女性 11 例、年齢は 70-84 歳(中央値 75 歳)であった。治療完遂は 24 例のうち 21 例(87.5%、95%CI 67.6%-97.3%)であり、プロトコル治療は feasible 判断された。本試験のモニタリングではプロトコル違反の報告はない。中間解析では従来の報告に比べて、高い生存率が示されている。非増悪生存期間(Progression free survival) (event:再燃、死亡)は 1 年 : 87.5±6.75%、2 年 : 82.9±7.81%、3 年 : 82.9±7.81% であり、Overall survival は 1 年 : 87.3±6.64%、2 年 : 82.7±7.89%、3 年 : 82.7±7.89% であった。従来の報告に比べて高い生存率が示された。重篤な遅発性放射線反応は認められていない。CD20 陽性悪性リンパ腫の標準治療にリツキシマブが加わったことを受けて、試験の改正か早期終了かを検討したが、現在の試験を継続することは倫理的に不適切と判断した。参加施設の合意の下に 2004 年 12 月を持って症例登録を終了し、経過観察期間にはいった。放射線治療に関する質的保証を終了した。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)

登録症例 40 例(12 施設)の内訳は I 期 40 例であった。病理中央診断を実施し、予想された範囲(37 例 93%)で病理学的適格例が登録されたことが明らかになり、結果を参加施設の病理部に還元した。登録の内訳は、男 16 例、女性 21 例、年齢は 24-82 歳(中央値 56 歳)であった。部位別には、眼窩:24 例(結膜 17 例、両側性 2 例)、甲状腺:4 例、唾液腺:4 例、ワルダイエル輪:2 例、肺:1 例、回盲部:1 例、前立腺:1 例であり、回顧的研究報

告の分布とはほぼ一致した。全例が治療完遂され、Grade 3以上の急性および遅発性の有害反応はなく、プロトコル治療はfeasible判断された。2年局所制御割合は96%であり、2年非増悪生存割合は89%と高いことが示された。短期の経過観察期間中であるが、MALTリンパ腫 Stage I EA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(局所照射)による8 Gy一回照射のprospective study」(伊藤研究協力者)

登録例の内訳は、年齢は26-80歳(中央値62歳)であった。原発部位別には、肺癌:23例、乳癌:18例、消化器癌:13例、前立腺癌:10例、頭頸部癌:7例であった。部位別には、脊椎:27%、骨盤:38%、胸郭:8%、四肢:18%であった。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%)、完全除痛割合34%であった。再照射を要した割合は22%であり、病的骨折は4例(5.6%)であり、欧米の臨床試験と同等の結果を得ている。Grade 3以上の急性放射線有害反応(NCI-CTC)は3例(4.2%)のみであった。8 Gy一回照射の有効性と安全性をモニタリングしながら、正確な結果が得られるまで100例を目標に遂行中である。患者からのQOL評価も得ているので、今後解析予定である。

「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」

まだ解析する時期に至っていない。

「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」解析は行っていないが、モニタリングでは重篤な有害事象は認められなかった。

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)。大阪成人病センターの試験を元に、切除不能な局所進行膵癌患者を対象にGemcitabine(difluorodeoxycytidine)放射線同時併用療法の有効性と安全性を明らかにする。Primary endpointは1年生存率であり、Secondary endpointは有害事象の発現割合・プロトコル治療完遂割合・奏効割合・無増悪生存期間

である。対象は、切除不能な局所進行(UICC 2002年T3-4, N0-1, M0)膵頭部癌、膵体部癌患者とした。プロトコル治療は総線量50 Gyの放射線治療と4週毎のGEM1000mg/m²/週×3回である。

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)。子宮頸癌3137例の経過中67例(2%)で、腹部傍大動脈リンパ節への単独再発を認めた。このようなoligometastasisに対しては、放射線療法を中心とした局所救済治療が長期延命に重要であることを示唆するデータが得られつつある。しかし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。その結果、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」

24例中23例でプロトコルが遵守された。リンパ節領域照射について議論され、欧米では臨床試験毎に定義に差があることが判明した。本研究では、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た。放射線治療の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や標準化は困難な課題

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）。詳細な診断画像を判定するには困難な状況も認められ、課題を残している。

放射線治療に関する品質保証には、遵守すべき規定から逸脱した範囲を正確に数値化することが必要とされる。しかし、緩和目的の放射線治療に関する品質保証作業の場合は、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。

新規臨床試験では、企画段階で dummy run によるプロトコル治療の施設間格差をなくす作業を開始した。その結果、参加施設の放射線治療計画装置の条件設定の違いや製造会社間や version 間の相違などが明らかになった。今後こうした点を踏まえて試験を行う予定である。（山崎班員）

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）を作成し報告した（小口・五味研究協力者）。臨床試験に参加施設では臨床試験に不可欠なデータマネージャー・リサーチナースなどの要員が確保できず、放射線腫瘍医の負担が増加しているため、これを支援するための安全管理・質的保障活動支援システムを検討する必要があることが議論された。

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）。臨床試験を実施する際に基本的要求要件となる放射線治療の安全管理について、参加施設から報告を受けた。臨床試験運営に際して、放射線治療の安全性を検討した。

これまでの放射線治療の安全確認は、放射線腫瘍医や放射線治療技師の個人的努力によって支えられてきた。近年、ほとんどの放射線治療施設で患者数が増加し、また放射線治療技術の向上とともに、照射技術も複雑化し作業量が飛躍的に増加してきた。以上の状況変化を踏まえて、放射線治療計画時のチェックリストおよび医学物理士と放射線治療品質管理師による放射線治療計画の 2

次・3 次検証体制を検討し運営した（小口）。これにより過誤照射に結びつく可能性のある人的エラーは減少した。さらに放射線治療実施における安全管理を検討中である。

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。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Kenjo M, Oguchi M et al. Radiation therapy for esophageal cancer: results of the patterns of Care Study in Japan 1995-1997. Esophagus 2:77-83, 2005
2. Mitsumori M, Shikama N, et al: The patterns of care study for breast-conserving therapy in Japan: Analysis of process survey from 1995 to 1997. Int J Radiation Oncology Biol Phys 62: 1048-1054, 2005
3. Shikama N, et al: Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma. Cancer 104: 126-134, 2005
4. Satoshi Ishikura, Keiji Nihei, et al.: A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with T4 esophageal cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9908). Esophagus 2005(2):133-137.
5. Yamazaki H, Tanaka E Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): Results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Jan 1;64(1):77-82. 2005.
6. Yuzuru Niibe, Kazushige Hayakawa, et al. Geometrical verification system using Adobe Photoshop in radiotherapy. Radiation Medicine, 23(1) : 80-83, 2005.

日本語論文

1. 小口正彦 悪性リンパ腫に対する標準治療と個別化。

臨床放射線 50:267-274, 2005