

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)
革新的がん医療実用化研究事業
支持/緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー

(各論)

粘膜炎(口腔粘膜炎)

Ver. 1.1 2021年8月25日

Version	改訂日	理由
1.0	2021年8月16日	初版作成
1.1	2021年8月25日	誤記訂正

作成メンバー一覧

■支持療法・緩和治療領域研究ポリシー(各論)「粘膜炎(口腔粘膜炎)」作成委員

作成責任者

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

横田 知哉

作成委員

国立がん研究センター中央病院 歯科

上野 尚雄

東京医科歯科大学 血液内科

森 毅彦

東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座

上園 保仁

岡山大学病院 医療支援歯科治療部

曾我 賢彦

国立がん研究センター中央病院 緩和医療科

石木 寛人

■国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業

支持/緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究

研究開発代表者

国立がん研究センター東病院 放射線治療科

全田 貞幹

目次

1. 本研究指針の目的	5
2. 本研究指針における口腔粘膜炎の定義.....	5
3. 口腔粘膜炎の種類	5
3.1 放射線療法に関連する口腔粘膜炎	5
3.2 薬物療法(殺細胞性抗がん薬、分子標的薬)に関連する口腔粘膜炎	6
3.3 移植後中後期に生じる慢性 GVHD に関連する口腔症状	6
3.4 がん終末期における口腔粘膜炎	6
4. 口腔粘膜炎の特性	6
5. 口腔粘膜炎の研究の特性.....	7
6. 口腔粘膜炎のリスク因子	7
7. 対象集団	8
7.1 頭頸部放射線療法を受ける患者	8
7.2 薬物療法をうける患者	8
7.3 造血細胞移植をうける患者.....	8
8. 口腔粘膜炎研究における評価項目(エンドポイント)	8
8.1 全般的な特記事項	8
8.2 口腔粘膜炎の臨床研究において使用される評価項目	9
8.2.1 口腔粘膜炎の程度の評価	9
8.2.2 本体治療のコンプライアンス・治療アウトカム	18
8.2.3 口腔粘膜炎の治療のために要した二次的な支持療法・医療資源 ...	18
8.2.4 口腔粘膜炎以外のあらゆる有害事象	18
8.2.5 QOL 評価.....	18
9. 適格規準・除外規準の設定	21
9.1 適格規準に組み込むべき項目.....	21
9.2 除外規準に組み込むべき項目	21
10. 研究デザイン.....	21
追補:粘膜炎研究を行うにあたり最低限推奨される介入.....	21
(1) 口腔衛生管理(口腔ケア、Basic Oral Care)	22
(2) 疼痛管理	22
(3) 栄養管理	22
11. 参考文献	23

1. 本研究指針の目的

本研究指針の目的は、本邦で行う支持療法・緩和治療の臨床研究で、粘膜炎(口腔粘膜炎)を対象としたものの指針を示すことである。具体的には①口腔粘膜炎の定義、②口腔粘膜炎の種類、③口腔粘膜炎研究の特性、④口腔粘膜炎のリスク因子、⑤対象集団、⑥研究における評価項目の設定、⑦適格規準・除外規準の設定、⑧研究デザイン、⑨粘膜炎研究を行うにあたり最低限推奨される介入、についての指針を示す。

まず、口腔粘膜炎の評価は主観的になりやすいため、その評価方法を重点的に示す。また、口腔粘膜炎はがんに対する本体治療のコンプライアンスや治療アウトカム(治療奏効割合や生存割合など)に与える影響が大きいので、本体治療のコンプライアンスや治療アウトカムは、口腔粘膜炎の研究における重要な評価項目(エンドポイント)の一つである。さらに、患者の生活の質(Quality of Life:QOL)に関する評価項目として、口腔粘膜炎に伴う摂食・嚥下困難や疼痛などの口腔内の症状・機能が設定される。本研究指針では、これらの評価項目の設定に関する記載に重点を置いた。

口腔粘膜炎に対する介入研究では、看護の一環として、あるいは介護者が行う、歯・口腔粘膜あるいは舌の口腔衛生管理など侵襲性の低い支持的介入試験から、薬物療法(全身投与薬剤や含嗽薬などを用いた介入を含む)、栄養介入などの医学介入を伴う臨床試験が想定され、これらを重点的に対象とした指針を示す。

2. 本研究指針における口腔粘膜炎の定義

がん医療における口腔粘膜炎(oral mucositis)は、放射線療法や薬物療法など、がんの本体治療に起因する口腔粘膜や歯肉の障害(一次性口腔粘膜炎)を指すことが多い。したがって、本研究指針は、一般的な薬物療法や放射線治療などの本体治療に伴って誘発される口腔粘膜炎に関する研究に関する指針とした。一方、支持療法・緩和治療領域の口腔粘膜を対象とした研究では、造血細胞移植患者における移植片対宿主病 graft versus host disease (GVHD)の口腔症状や、がん終末期における全身状態および口腔内の管理の困難さから起こる口腔粘膜の炎症性病変(二次性口腔粘膜炎)も対象になる。しかし、慢性 GVHD については、様々な臓器障害を総合した独自の診断基準と重症度分類が定められているため、慢性 GVHD に伴って発症する口腔粘膜炎については指針から除くこととした。また、一般的ながん薬物療法や放射線治療などの治療を行わない状況で発症するがん終末期における口腔粘膜炎は、本研究指針の対象から除くこととした。

3. 口腔粘膜炎の種類

3.1 放射線療法に関連する口腔粘膜炎

- 頭頸部領域に対する照射:頭頸部がん(66-70Gy)や悪性リンパ腫(20-40Gy)など、照射野に口腔が含まれる治療。放射線療法による口腔粘膜炎は線量依存性に重篤化し口腔が照射野に含まれると必発である。一方、低線量および照射野外では重症化や

発生は稀であることから、線量と照射野の確認が必要である[1]。

- 特に頭頸部扁平上皮がんの治療では、殺細胞性抗がん薬(主にプラチナ系) [2] [3] や分子標的薬(セツキシマブ)[4]を放射線療法と組み合わせることが多く、併用薬剤によってさらに粘膜炎が重症化する。
- 放射線療法による唾液腺障害は口腔を乾燥させ、口腔粘膜の抵抗性と自浄作用の低下により微生物が増殖しやすい環境を生む。

3.2 薬物療法(殺細胞性抗がん薬、分子標的薬)に関連する口腔粘膜炎

- 殺細胞性抗がん薬やチロシンキナーゼ阻害薬による骨髄抑制を伴う治療。[5]。
- 殺細胞性抗がん薬:特に(超)大量化学療法(±全身放射線照射)を前処置で使用する造血細胞移植[6-8]。
- 分子標的薬など:分子標的薬は薬剤の機序の違いより以下に分類する。
 - (1) mammalian target of rapamycin (mTOR)阻害薬[9]
 - (2) チロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor: TKI)
 - (3) 免疫チェックポイント阻害薬
 - (4) 上記以外の抗体薬・分子標的治療薬
- 様々な薬物治療による重症薬疹として、Stevens Johnson 症候群などの粘膜炎が起こることもある。

3.3 移植後中後期に生じる慢性 GVHD に関連する口腔症状

上述した通り、本研究指針の対象から除く。

3.4 がん終末期における口腔粘膜炎

上述した通り、本研究指針の対象から除く。

4. 口腔粘膜炎の特性

【共通の所見】口腔粘膜炎では、粘膜病変は、発赤、びらん、潰瘍といった共通の所見を呈することが多い。

【局所的な影響】口腔粘膜炎は、口腔粘膜の潰瘍形成によって、直接的に微生物の体内への侵入門戸を提供し、局所の感染症のリスクを上げる。

【全身的な影響】口腔粘膜炎に伴って味覚障害や悪心などの消化器症状を伴うことがある。口腔粘膜炎による口腔の不衛生や疼痛による嚥下障害が引き金となり、誤嚥性肺炎や発熱性好中球減少症(菌血症を含む)などの全身感染症の要因となりうる。また、口腔粘膜炎による疼痛、経口摂取や構音の障害は、患者の QOL を下げる懸念がある。

【治療への影響】口腔粘膜炎が全身状態に影響を及ぼすことにより、がんに対する本体治療の完遂に影響を与える「用量制限毒性」となり、治療成績の低下を招く要因となることがある[10, 11]。すなわち、がん薬物療法や放射線療法において、口腔粘膜炎の重症度によって、抗がん薬の投与量の減少やスケジュールの遅延をもたらすことで円滑ながん治療を妨げ、その有効性および生存率の低下につながると報告されている[12, 13]。

5. 口腔粘膜炎の研究の特性

- がん薬物療法や放射線療法において口腔粘膜炎は頻度が高い有害事象であるものの、未だ確立された予防法や治療法に乏しく、今後の支持療法の臨床研究において重要なテーマである。
- 口腔粘膜炎に対しては、栄養状態や項目 6 で述べる口腔内環境など交絡するリスク因子が多いため、個体間格差が大きく、研究対象を標準化することが難しい。
- 口腔粘膜は構造が単純であるため、異なる原因であっても、表出される所見は類似しているため、口腔粘膜炎の評価が難しい。そのため、臨床試験の評価項目を設定することが難しく、適切な治療介入につなげることがさらに困難となっている。
- 口腔粘膜炎に対しては、医師以外に看護師、薬剤師、歯科医師、歯科衛生士、管理栄養士、言語聴覚士、理学療法士などによる多職種への介入が必要である。それゆえ施設間での介入の格差がしやすい領域である。
- 口腔粘膜炎に伴って障害される摂食や呼吸に関する機能は、唾液腺障害(放射線治療を行う場合)による口腔乾燥、味覚障害、嚥下障害、開口障害などの様々な要因が複合的に影響することがあるため、その評価はしばしば困難である。
- 口腔粘膜炎に対する介入においては、本体治療である抗がん治療の効果を減弱させたり、口腔粘膜炎に対する支持療法そのものが本体治療に対して負の影響をもたらしたりすることのないよう、本体治療と支持療法とのバランスが必要である。
例)頭頸部がんに対するシスプラチン併用化学放射線療法において、粘膜障害による疼痛緩和を目的として使用された NSAIDs が腎機能低下をもたらし、シスプラチンによる治療ができなくなる。
- 本体治療の種類や口腔粘膜炎の罹患期間に応じて、口腔粘膜炎の研究期間を検討する必要がある。

6. 口腔粘膜炎のリスク因子

被験者および医療記録からリスクファクターについて情報収集する。代表的なリスク因子として、宿主側因子と治療因子が挙げられる。

【宿主側因子】

- 口腔内環境:不十分な歯磨き・含嗽など
- 粘膜外傷:う歯の鋭縁、歯列不整、不適合義歯による粘膜への過度の刺激
- 口腔乾燥:唾液分泌低下や唾液の性状の変化など
- 免疫能の低下(好中球・リンパ球などの減少):高齢者、ステロイド薬の長期使用、糖尿病合併など
- 栄養状態の不良:粘膜修復機構に影響を与える可能性がある。
- 喫煙:ニコチンによる口腔粘膜の血流量低下と血管収縮をきたす[14-17]。

【治療因子】

- 放射線療法:頭頸部がんに対する放射線療法・化学放射線療法。照射野、線量、分割方式、併用薬物療法などがリスクになりうる。
- 薬物療法:殺細胞性抗がん薬(フッ化ピリミジン系、メトトレキサート、アントラサイクリン系など)、分子標的薬
- 抗コリン薬などの併用薬

7.対象集団

- 対象集団における本体治療内容を統一することが望ましい。特に、ランダム化試験の際は、化学療法の有無や照射の種類など、口腔粘膜炎の重症度に影響を与えると考えられる因子については、割付因子にするなどの工夫が必要である。

7.1 頭頸部放射線療法を受ける患者

- 放射線療法単独と化学放射線療法では、後者の方が粘膜炎の頻度が上昇するため、両者を同一対象集団に含めない方が望ましい。

例)シスプラチン併用化学放射線療法と放射線療法単独は同じ対象集団にしない。

- 放射線療法の種類に関しても、電磁波と粒子線などを同一対象集団に含めない方が望ましい。

- 放射線療法と併用する薬物療法は、同一にすることが望ましい

例)シスプラチン併用化学放射線療法とセツキシマブ併用放射線療法は、放射線と併用する薬物治療が異なるため、同じ対象集団に含めない方が望ましい。

7.2 薬物療法をうける患者

- 薬物療法の種類によって口腔粘膜炎の頻度が異なるので、対象集団における治療内容を統一することが望ましい。

7.3 造血細胞移植をうける患者

- 造血細胞移植で使用される前処置は薬剤種・用量、全身放射線照射の有無・照射量により粘膜炎の頻度・重症度が大きく異なる。そのため、粘膜炎の頻度を検討する場合には全てあるいは主要な薬剤・放射線に関しては統一することが望ましい。

8.口腔粘膜炎研究における評価項目(エンドポイント)

8.1 全般的な特記事項

- 口腔粘膜炎の程度の評価は、医療者が観察して客観的に評価する尺度(Clinician-Reported outcome; CRO)と、患者が摂食状況や疼痛などを主観的に評価する尺度とがある(Patient-Reported Outcome; PRO)。特に、口腔粘膜炎の症状は摂食嚥下機能や構音機能に影響を与えて QOL を悪化させるため、口腔粘膜炎そのものの他覚評価のみならず、QOL に関する評価を同時にしておくことが望ましい。
- 比較試験においては、口腔粘膜炎の評価は両群で同じ方法を使用する。評価者、評価尺度、

評価順序などの方法を統一することが望ましい。

- 口腔粘膜炎の観察期間、観察頻度なども規定しておく。

8.2 口腔粘膜炎の臨床研究において使用される評価項目

口腔粘膜炎の臨床研究において使用される評価項目として、(1) 口腔粘膜炎の程度の評価、(2) 本体治療のコンプライアンス・治療アウトカム、(3) 口腔粘膜炎の治療のために要した二次的な支持療法・医療資源、(4) 口腔粘膜炎以外のあらゆる有害事象、さらに(5) QOL 評価、が考えられる。主要評価項目は、どの期間の、どの項目を改善したいか、に応じて設定する。

8.2.1 口腔粘膜炎の程度の評価

- 口腔粘膜炎の程度の評価には、1) 医療者が評価する項目と 2) 患者が評価する項目とがある。以下に、それぞれの評価尺度の特徴を述べる。

8.2.1.1 医療者が評価する項目(Clinician-Reported Outcome: CRO)

<評価尺度の紹介>

- がん患者の口腔粘膜炎研究において客観的に評価すべき項目として、粘膜炎による機能・症状と、粘膜所見の二つに大別される。前者は摂食嚥下機能や構音機能に影響を与え、後者は上皮欠損により感染のリスクにつながるため、いずれの評価も重要である。これらの重症度を Grading するには、Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)や World Health Organization (WHO)、Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)、RTOG(Radiation Therapy Oncology Group) などの評価尺度を使用することが一般的である。粘膜炎による機能・症状に重点を置いた尺度か、粘膜所見に重点を置いた尺度であるかは、それぞれの尺度によって性格が異なるため、臨床試験の目的に応じて研究者が独自に選択することが可能である。
- Revised Oral Assessment Guide(rOAG) や OHAT(Oral Health Assessment Tool) は、口腔内の状態を総合的に評価するツールであるが、口腔粘膜炎の直接的な評価法ではないため、限定した使用にとどめるか副次的な使用が推奨される。
- これらの尺度のうち、OMAS は口腔粘膜炎の重症度を診察所見のみに基づいて判定することに重点を置いている。
- CTCAE ver 3.0、WHO、RTOG は口腔粘膜炎の重症度を、機能や症状のみならず診察所見に基づいて判定することに重点を置いているため、口腔局所への介入による口腔粘膜に対するアウトカムを診察所見に基づいて評価する場合には、CTCAE ver3.0、RTOG、WHO、OMAS の指標の使用が推奨される。一方、CTCAE ver 4.0やver 5.0 は、粘膜炎による疼痛や経口摂取の状況などの症状に基づいて粘膜炎の重症度を判定することに主眼を置いているため、介入による全体的なアウトカムを評価するには便利であるが、粘膜炎の診察所見の評価がやや不十分となる。また、粘膜炎による疼痛などの症状に基づいた尺度を用いた場合、口腔局所に対して介入したことによる咽頭痛を、口腔粘膜炎の重症度判定の際に過大評価してしまうことがある。

口腔粘膜炎評価尺度の比較

	CTCAE v3.0	CTCAE v4.0	CTCAE v5.0	WHO	OMAS
機能 / 症状	経口摂取	疼痛と経口摂取	疼痛と経口摂取	疼痛と経口摂取	記載なし
粘膜所見	紅斑・潰瘍・偽膜・出血に関する記載あり	記載なし	潰瘍所見のみ	紅斑・潰瘍に関する記載あり	解剖学的部位毎に詳細なスコア化

CTCAE v3.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
粘膜炎/口内炎 (診察所見)	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜; わずかな外傷で出血	組織の壊死; 顕著な自然出血; 生命を脅かす	死亡
粘膜炎/口内炎 (機能/症状)-	わずかな症状で摂食に影響なし; わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない	症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる; 呼吸器症状があり機能障害があるが日常生活に支障はない	症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない; 呼吸器症状があり日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある	

有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版

CTCAE v4.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
粘膜炎/口内炎 (機能/症状)-	症状がない, または軽度の症状がある; 治療を要さない	中等度の疼痛; 経口摂取に支障がない; 食事の変更を要する	高度の疼痛; 経口摂取に支障がある	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(CTCAE v4.0 - JCOG)

CTCAE v5.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
口腔粘膜炎	症状がない, または軽度の症状; 治療を要さない	経口摂取に支障がない中等度の疼痛または潰瘍; 食事の変更を要する	高度の疼痛; 経口摂取に支障がある	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版

World Health Organization Oral Toxicity Scale Grading of Oral Mucositis [18]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
痛み、紅斑を伴う場合もあり。	紅斑、潰瘍; 固形食を飲み込むことができる。	広範囲な紅斑を伴う潰瘍; 固形食の飲み込みができない。	広範囲な紅斑を伴う潰瘍; 栄養を摂ることができない。

がん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き 2020 年版(日本がんサポーターブケア学会 / 日本がん口腔支持療法学会 編集)を参考に、粘膜炎ワーキンググループにて和訳

The Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)

観察者は、口腔内の9箇所(上口唇、下口唇、左右頬粘膜、左右舌背、左右舌縁、口腔底、軟口蓋、口峽、硬口蓋)における、潰瘍の程度(0-3)と紅斑の程度(0-2)を以下の表に従って点数化し、それぞれの合計点数を算出する(最悪値は潰瘍 27 点、紅斑 18 点、総合 45 点)[19]。

	Grade			
	0	1	2	3
Ulceration/patch <i>U</i> (cm ²)	-	<1	1-3	>3
Erythema <i>E</i>	No	Moderate	Pronounced	-

RTOG Scoring Criteria

放射線療法に伴う急性の粘膜障害を評価するために The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)によって開発された[20]。薬物療法や GVHD に伴う口腔粘膜炎の研究で使用されることはない。

Grade	
0 (なし)	ベースラインと比較して変化なし
I (軽度)	ひりひりする 軽度の疼痛があるが鎮痛剤を要さない
II (中等度)	斑状の粘膜炎を認め、炎症性の漿液血液状の分泌物を伴う。中等度の疼痛があり鎮痛剤を要する。
III (重度)	癒合したフィブリンの付着した粘膜炎。重度の痛みがあり、麻薬を要する。
IV (生命を脅かす)	潰瘍、出血、壊死

原文をもとに口腔粘膜炎ワーキンググループにて和訳

Revised Oral Assessment Guide (ROAG)

カテゴリー	1 度	2 度	3 度
声	正常	低い or かすれた	会話しづらい or 痛い
嚥下	正常な嚥下	痛い or 嚥下しにくい	嚥下不能
口唇	平滑でピンク	乾燥 or 亀裂 and/or 口角炎	潰瘍 or 出血
歯・義歯	きれい、食物残渣なし	1)部分的に歯垢や食物残渣 2)むし歯や義歯の損傷	全般的に歯垢や食物残渣
粘膜	ピンクで、潤いあり	乾燥 and/or 赤、紫や白色への変化	著しい発赤 or 厚い白苔 出血の有無にかかわらず 水疱や潰瘍
歯肉	ピンクで引き締まっている	浮腫性 and/or 発赤	手で圧迫しても容易に出血
舌	ピンクで潤いあり、 乳頭がある	乾燥、乳頭の消失赤、 白色への変化	非常に厚い白苔水疱や 潰瘍
唾液 (口腔乾燥)	ミラーと粘膜との間に 抵抗なし	抵抗が少し増すが、ミラーが 粘膜にくっつきそうにはなら ない	抵抗が明らかに増し、 ミラーが粘膜にくっつく、 あるいはくっつきそうに なる

入院患者に対するオーラルマネジメント(8020 推進財団)

https://www.8020zaidan.or.jp/images/about/pdf_list/oral_management.pdf

より引用

OHAT (Oral Health Assessment Tool) [21]

ID:		氏名:	評価日: / /	
項目	0=健全	1=やや不良	2=病的	スコア
口唇	正常、温潤、ピンク	乾燥、ひび割れ、口角の発赤	腫脹や腫瘤 赤色斑、白色斑、潰瘍性出血、 口角からの出血、潰瘍	
舌	正常、温潤、ピンク	不整、亀裂、発赤、 舌苔付着	赤色斑、白色斑、潰瘍、腫脹	
歯肉・粘膜	正常、温潤、ピンク、 出血なし	乾燥、光沢、粗造、 発赤 部分的な(1-6 歯 分)腫脹 義歯下の一部潰瘍	腫脹、出血(7 歯分以上) 歯の動揺、潰瘍 白色斑、発赤、圧痛	
唾液	温潤 漿液性	乾燥、べたつく粘 膜、 少量の唾液 口渇感若干あり	赤く干からびた状態 唾液はほぼなし、粘性の高い唾 液 口渇感あり	
残存歯 □有 □無	歯・歯根の う蝕または破折なし	3 本以下の う蝕、歯の破折、残 根、咬耗	4 本以上のう蝕、歯の破折、残 根 非常に強い咬耗 義歯使用無しで 3 本以下の残 存歯	
義歯 □有 □無	正常 義歯、人工歯の破折 なし、普通に装着で きる状態	一部位の義歯、人 工歯の破折 毎日 1-2 時間の 装着のみ可能	二部位以上の義歯、人工歯の破 折 義歯紛失、義歯不適合のため未 装着 義歯接着剤が必要	
口腔清掃	口腔清掃状態良好 食渣、歯石、プラ ークなし	1-2 部位に 食渣、歯石、プラ ークあり 若干口臭あり	多くの部位に 食渣、歯石、プラークあり 強い口臭あり	

歯痛	疼痛を示す言動的、 身体的な兆候なし	疼痛を示す言動的な 徴候あり： 顔を引きつらせ る、口唇を噛む 食事しない、攻撃 的になる	疼痛を示す身体的な兆候あり： 頬、歯肉の腫脹、歯の破折、潰 瘍、 歯肉下膿瘍。言動的な徴候もあ り	
歯科受診(要 ・ 不要)				合計
再評価予定日 / /				

- ・ 経口摂取の状況、食事形態、内容、食事の摂取カロリーなども客観的な評価項目になり得る。

<評価の方法>

- ・ 口腔粘膜炎の重症度の記述に際しては、①口腔粘膜炎のすべての grade の発生数、②一定の grade 以上の発生数、の他に、③観察期間における口腔粘膜炎の最悪 grade、④口腔粘膜炎が発症するまでの時間や、⑤口腔粘膜炎の持続期間などの時間軸を加味した評価も可能である。いずれの場合も結果の解析と解釈は様々な方法が可能であるため、解析方法については研究計画書に明記する。

<評価の際の注意点>

- ・ 口腔粘膜の診察所見をより客観的に評価することは、研究の質向上の重要な因子である。しかし、口腔粘膜炎の診察所見による評価は、以下の理由により評価者間で評価が異なる可能性や、同一評価者内でも、その時々で評価が異なってしまう可能性が懸念される。
 - ① 口腔粘膜の診察所見は客観的に数値化できないものであるため、評価そのものが難しい。また、評価環境(照明やカメラの色温度)によって評価が異なる可能性がある。
 - ② 口腔内観察の際に同時にグレーディングを行う通常の手法は、バイアスがかかりやすく技量も求められる。また、患者の疼痛の訴えや経口摂取の状況などにより、評価者の判断にバイアスがかかる可能性がある。例えば、実際の診察所見が軽度でも、患者の痛みへの訴えが強いと、粘膜所見も過大評価してしまうことがある。
 - ③ 粘膜炎発症時の口腔内は、時に疼痛や開口障害のために観察が困難となり、観察そのものにも熟練を要する。
- ・ 口腔粘膜の診察所見をより客観的に評価するために、以下の解決方法が挙げられる。
 - ① 中央判定方式を採用する(推奨)。グレーディング評価者として、観察者とは独立した、粘膜炎判定委員会を構成する。試験治療介入の有無などの医療情報をブラインドした上で、写真やアセスメントシートなど観察者から送られてきた客観的な口腔内の情報

のみを用いて粘膜炎の評価/グレーディングを行なう。

- ② 口腔粘膜所見の観察者とグレーディング評価者を完全に独立させることにより、バイアスを抑える。すなわち、観察者は粘膜のグレーディングは行わず、粘膜の状態を系統的・客観的な所見として記録するのみとし、グレーディングはその記録に基づいて改めて行う。口腔内所見の記録には、口腔内の各部位の所見を写真などの画像データに残す方法がある。写真撮影に際しては、撮影方法と撮影者の標準化が重要である(例:口腔内の診察時に照明が白熱灯か LED かでグレードが変わる可能性もある)。また、口腔粘膜炎の観察所見を画像や部位毎の系統的な所見としてアセスメントシート[22]などに記録する。研究計画書には評価方法の標準化について記載し、口腔内を系統的に漏れなく観察できるように、口腔内における観察の順番や留意すべき観察所見などを明確にした観察手順書(SOP)を作成する。
- ③ 観察者間による評価のばらつきを抑えるため、観察者に口腔粘膜炎の観察に関する教育をしておくことが望ましい。観察者は事前に口腔粘膜の適切なグレーディング方法のトレーニングを受け、一定の評価技能を担保できるようにする[23]。また、観察者を厳選し、できるだけ少ない人数で口腔粘膜炎を評価することが望ましい。

8.2.1.2 患者が評価する項目(Patient-Reported outcome: PRO)

<評価尺度の紹介>

- ・ 口腔粘膜炎によって影響を受ける症状や身体機能を、患者自身が評価するものである。
- ・ 痛みの評価は、安静時の痛み、会話時の痛み、食事や嚥下時の痛みなど、細分化することが推奨される。
- ・ 痛み以外の苦痛症状、例えば嚥下困難感、口腔内乾燥、味覚変化なども評価の指標となりうる。
- ・ 口腔粘膜炎による疼痛をはじめとした、患者の苦痛の程度の評価として、VAS, NRS、Face Scale、5段階評価などが使用される。ただし、粘膜炎の程度と NRS または VAS スコアの相関についてのエビデンスは確立していない。
- ・ PRO-CTCAE: 被験者の症状は必ず被験者報告を収集し、PRO-CTCAE を使用することが望ましい。PRO-CTCAE は CTCAE をベースとし、患者が症状を報告できるよう開発された PRO 尺度である。日本語版は JCOG ホームページより利用可能である。
- ・ PRO-CTCAE は 78 の有害事象項目、124 問からなり、任意の項目を組み合わせで使用することができる。([http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO CTCAE.html](http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO_CTCAE.html))

NCI PRO-CTCAE™ ITEMS

Item Library Version 1.0

Japanese

Form created on 16 June 2020

がんの治療を受けている方は、しばしば異なる症状や薬の副作用を経験いたします。それぞれの質問事項について、過去7日間にそれぞれの症状を経験されたかどうか、また経験された方は、その症状がどの程度だったか、もっとも自分の症状に適していると思われる回答を1つ選択してください。

1.	この7日間で、口の中の乾きは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> そういうことは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

2.	この7日間で、食べ物が飲み込みにくいことは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> そういうことは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

3.	この7日間で、口の中や喉の痛みは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> そういうことは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度
	この7日間に、口の中や喉の痛みはどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
	<input type="radio"/> 全然ならなかつ た	<input type="radio"/> 少し	<input type="radio"/> ある程度	<input type="radio"/> かなり	<input type="radio"/> ものすごく

4.	この7日間で、口の端のひび割れは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> そういうことは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

5.	この7日間で、声の変化がありましたか？			
	<input type="radio"/> はい		<input type="radio"/> いいえ	

6.	この7日間で、かすれ声は一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> そういうことは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

7.	この7日間で、食べ物や飲み物の味がわからない（または、味が変わった）ということは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> そういうことは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

8.	この7日の間で、食欲不振は一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> ということは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度
	この7日間に、食欲不振はどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
	<input type="radio"/> 全然ならなかつ た	<input type="radio"/> 少し	<input type="radio"/> ある程度	<input type="radio"/> かなり	<input type="radio"/> ものすごく

9.	この7日の間で、吐き気はありましたか？				
	<input type="radio"/> なかった	<input type="radio"/> ほとんどなかつ た	<input type="radio"/> ときどき	<input type="radio"/> 頻繁に	<input type="radio"/> ほとんどいつも
	この7日の間で、吐き気は一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> ということは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

10.	この7日の間に、嘔吐はありましたか？				
	<input type="radio"/> なかった	<input type="radio"/> ほとんどなかつ た	<input type="radio"/> ときどき	<input type="radio"/> 頻繁に	<input type="radio"/> ほとんどいつも
	この7日の間で、嘔吐は一番ひどい時でどの程度でしたか？				
	<input type="radio"/> ということは なかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

- ・ NRS, VAS: 粘膜炎による疼痛の程度の評価として、NRS(Numerical Rating Scale)、VAS(Visual Analog Scale)が使用される。NRS や VAS は痛みの程度を表現する尺度であり、粘膜炎の程度と NRS または VAS スコアの相関についてのエビデンスは確立していない。

<評価の方法>

CRO と同様である。PRO を用いた研究を論文発表する際のガイドラインである CONSORT-PRO[24]、および PRO を用いた研究を計画する際のプロトコール記載ガイドラインである SPIRIT-PRO[25]を参考にする。特に PRO を群間比較する場合は、評価の時期、回数、比較する内容(現在の症状か、過去 1 週間の症状か、最悪時期の症状かなど)と解析の方法(観察期間内の最悪値、平均値、特定の閾値に達するまでの時間などの比較)によって結果が変化する可能性がある。従って両群間の評価方法をそろえ、解析の方法を事前に研究計画書に定義することが重要である[26]。

<評価の際の注意点>

- ・ 経口摂取や嚥下機能や口腔内の症状は、複合的な因子によって影響を受ける。例えば、粘膜炎による疼痛が鎮痛薬で緩和され、診察所見が改善したとしても、口腔乾燥や味覚障

害、嚥下障害などが、粘膜炎の機能・兆候に対して有意な影響を与えることが多い。

- QOL 尺度を使用する場合、通常マニュアルがあるので使用法はマニュアル通りに行う。したがって、想起期間を無視したり、質問を抜き出して編集して使用すること、あるいは研究者が独自で作成したアンケート調査票は、他の研究との比較が難しく客観性が乏しく妥当性が担保されないため、研究での使用は控えるべきである。

8.2.2 本体治療のコンプライアンス・治療アウトカム

- 薬物療法の用量強度
- 放射線療法の完遂率、休止割合、休止期間
- 生存に関わる指標、全生存期間
- 治療関連死亡

8.2.3 口腔粘膜炎の治療のために要した二次的な支持療法・医療資源

- オピオイド鎮痛薬の使用量・使用期間
- 栄養介入の有無(胃瘻や高カロリー輸液の使用頻度)
- 入院期間
- コスト

これらは、いずれも数値で表現することが可能であり、客観的な指標である。

8.2.4 口腔粘膜炎以外のあらゆる有害事象

- 口腔粘膜炎に対して何等かの介入を行う際、その介入に伴う有害事象を記載する。
- 本体治療による口腔粘膜炎以外のあらゆる有害事象：口腔粘膜感染症、誤嚥性肺炎、菌血症、出血、低栄養、脱水など。

8.2.5 QOL 評価

QOL 評価はすべての支持療法研究において重要であるが、口腔粘膜炎の研究では、副次的評価項目の一つとして使用されることが多い。例として、口腔粘膜炎や口腔衛生に関連した EORTC-QLQ-C30 や EORTC QLQ-OH15(別添資料)を組み合わせた評価が挙げられる。すなわち、全般的な QOL 評価を EORTC QLQ-C30 を用いて行う。また、口腔衛生に特化した QOL として、EORTC QLQ-OH15 があり[27]、口腔粘膜炎研究における QOL 評価の際に使用が推奨される評価尺度である。これは、口腔内乾燥、口腔内疼痛、食事や義歯に関する問題、口腔や歯で起こりうる問題についての情報享受などについての質問からなる。EORTC QLQ-OH15 と EORTC QLQ-C30 を併用することで全般的な QOL と、口腔に関する QOL を評価できるようになっている [27]。日本語版は既に使用可能であるが、EORTC の Quality of Life Group に許諾が必要である (<https://qol.eortc.org/questionnaires/>)。企業が利用する場合は有償であるが、アカデミアで使用する場合は無償で使用可能である。

なお、QOL 評価はすべての支持療法研究において重要であるため、上述以外の全般的な QOL 評価尺度の使用を妨げるものではない。

(表1)頭頸部がんに対する放射線療法/化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎研究における評価項目の例

文献	サンプル数	本体治療	口腔粘膜炎の評価尺度	口腔粘膜炎に対する介入	介入方法	臨床試験のデザイン	主要評価項目
[28]	101	CRT	CTCAE version 3.0	オピオイド	疼痛制御	第2相	照射コンプライス
[29]	188	CRT	WHO grade	Palifermin	Keratinocyte growth factor	ランダム化第3相	Grade 3以上の口腔粘膜炎の頻度
[30]	75	CRT	CTCAE version 2.0	レーザー治療	疼痛制御 / 抗炎症/ 創傷治癒	ランダム化第3相	Grade 3以上の口腔粘膜炎の頻度, 照射コンプライス
[31]	94	CRT	WHO grade and OMAS scales	レーザー治療	疼痛制御 / 抗炎症/ 創傷治癒	ランダム化第3相	Grade 3以上の口腔粘膜炎の頻度
[32]	155	RT / CRT ?		Doxepin Rinse	含嗽薬/疼痛制御	ランダム化第3相	AUC for mouth and throat pain reduction
[33]	275	RT / CRT アンケート形式		Doxepin Rinse vs diphenhydramine- lidocaine-antacid mouthwash vs Placebo	含嗽薬/疼痛制御	ランダム化第3相	口腔粘膜炎による疼痛軽減(AUCで定義)
[23]	120	CRT	CTCAE version 3.0	BOC	BOC	第2相	Grade 3以上の口腔粘膜炎(診察所見/ 機能・症状)の頻度
[34]	97	CRT	CTCAE version 3.0	Rebamipide liquid	含嗽薬	ランダム化第2相	Grade 3以上の口腔粘膜炎(診察所見) の頻度
[35]	35	CRT	CTCAE version 3.0	HMB/Arg/Gln	栄養介入	第2相	Grade 3以上の口腔粘膜炎(機能・症状)

[36]	60	CRT	OMAS scales	Benzydamine HCl	疼痛制御/含嗽薬	ランダム化試験	OMAS scales
[37]	84	CRT BRT	/ RTOG	Melatonin	口腔ジェル	ランダム化第2相	Grade 3以上の口腔粘膜炎の頻度
[38]	223	CRT	WHO scale	GC4419 (Avisopasem manganese)	superoxicide 阻 害薬	ランダム化第2b相	Grade 3以上の口腔粘膜炎の頻度

RT, 放射線療法; CRT, 化学放射線療法; BRT, セツキシマブ併用放射線療法; AUC, Area Under the Curve; BOC, 口腔ケア(口腔衛生管理)

9. 適格規準・除外規準の設定

適格規準の設定の際には研究の目的である口腔粘膜炎の評価に対して、適切な集団を選択する規準を設定することが重要である。また、研究の結果試験治療が有効であると示された場合に、その治療方法を適応することが妥当であると考えられる集団に設定すべきである。

口腔粘膜炎に対する支持療法の効果を正確に評価するためには、可能な限り薬物療法や放射線療法以外の口腔粘膜炎の発現要因や、試験で用いる介入方法以外の粘膜保護作用のある薬剤を除外するために、除外規準を設定する必要がある。

9.1 適格規準に組み込むべき項目

使用する抗がん薬の種類や投与量、放射線の種類・線量・照射部位・照射方法などによって口腔粘膜炎の発症リスクが変わる場合には、使用するレジメンや投与量を適格基準に組み込む必要がある。

9.2 除外規準に組み込むべき項目

全身状態、口腔内衛生状態、口腔内の既往歴・基礎疾患が口腔粘膜炎の効果に大きな影響を与えることが懸念される場合は、除外規準として規定するかをあらかじめ検討しておく必要がある。また、栄養摂取を評価項目に含める場合は、消化管機能不全や胃瘻造設不可など、口腔粘膜炎に伴う栄養介入が難しいことが予測される場合は、除外規準に組み込む必要がある。疼痛評価を評価項目に含める場合は、がん性疼痛などに対してすでにオピオイドが導入されている患者を除外するか、比較試験においては両群でオピオイドの使用状況をそろえる。

10. 研究デザイン

Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)による口腔粘膜炎クリニカルプラクティス・ガイドライン[39]では、特定の口腔粘膜炎に対して cryotherapy や低出力レーザー治療(PhotoBioModulation Therapy; PBM Therapy)、成長因子やサイトカインなどの使用が推奨されている。また、口腔衛生管理(口腔ケア; Basic Oral care)においては、歯科受診の有無が口腔粘膜炎のアウトカムに大きく影響する可能性がある。したがって、ランダム化試験において、口腔粘膜炎の評価項目に大きな影響を与える可能性のあるこれらの介入を試験治療と併用する場合は、介入群と対照群とで介入の程度に偏りがないようにすることが重要である。また、これらの介入の有無を割付因子として設定することが望ましい。

追補: 粘膜炎研究を行うにあたり最低限推奨される介入

我が国においてベースラインとして頻用されコンセンサスの得られている介入は、(1)口腔衛生管理、(2)疼痛管理、(3)栄養管理、であり、口腔粘膜炎研究においても最低限これらの介入があることが望ましい(詳細は日本がんサポーターティブケア学会・日本がん口腔支持療法学会の編集による、『がん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き』を参照)。

(1) 口腔衛生管理(口腔ケア、Basic Oral Care)

口腔内の衛生状態を保持する用語として、口腔衛生管理、口腔ケア、Basic Oral care(BOC)など様々な呼称があるが、本指針では BOC と統一する。

MASCC/ISOO での BOC のエビデンスレベルは低い[39]、口腔粘膜炎の悪化を予防する上で BOC が重要であることのコンセンサスは得られており、倫理的にも日本では最低限の BOC が必要である。

医師、歯科医師、歯科衛生士、看護師、薬剤師、管理栄養士らから構成される多職種横断的な口腔ケアチームを導入し、BOC 介入を運用することが望ましい。口腔粘膜炎のアウトカムは、BOC を行う介入者によって影響を受けることが多いが、特に歯科介入の有無は大きく影響する。治療開始前に歯科受診を行い、歯・歯周組織と口腔衛生状態を把握する。必要に応じて抜歯などの歯科処置を受け、適切なブラッシング指導、洗口用薬剤による管理方法の説明、口腔粘膜炎が出現した場合のケア方法など患者教育が重要である。治療中も歯科医師によるフォローが望ましく、連携を密にしながら口腔ケア指導を継続していく。さらに患者自身によるセルフケアが不可欠であり、治療開始前より口腔洗浄やブラッシングなどの適切な BOC を行って発症予防につとめ、ひとたび口腔粘膜炎が出現した場合には、患者自身が適切な含嗽剤や鎮痛剤を使用することによって症状コントロールを図る。

(2) 疼痛管理

口腔粘膜炎による口腔や咽頭の疼痛はそれ自体が苦痛になるほか、睡眠障害や摂食障害などにも関連し、患者の QOL や治療意欲を減退させる一因にもなるため、積極的な疼痛管理が必要である。固形腫瘍に対する薬物療法に伴う口腔粘膜炎や頭頸部がんに対する化学放射線療法では、外来管理をすることが多いため、まず粘膜保護剤や局所麻酔薬を含んだ含嗽剤、アセトアミノフェンの内服や速効・長時間作用型のオピオイド内服で対応することが多い[28]。内服が困難な場合でも、オピオイドなどの薬剤は胃瘻や経鼻チューブなどの経管投与が可能である。また、高度の疼痛のためにオピオイド・ローテーションを考慮する際や、胃瘻や経鼻チューブが使用できない場合は、オピオイド注射薬の持続投与やフェンタニル貼付薬などを使用し、疼痛を最小限に抑える。一方、造血細胞移植領域では、全例が入院管理され、持続の輸液管理がされていることが多いため、早い段階で静注オピオイド(PCA ポンプを含む)へ移行し、経口鎮痛薬を使用しないことが多い。

(3) 栄養管理

① 経口摂取

経口摂取が可能であれば、可能な限り経口摂取を続ける。食事は必要に応じて食べやすい形態に変更し、口腔粘膜に刺激を与えないようにする。管理栄養士による介入が望ましい。

② 経管栄養

経口摂取が困難になった場合には、経管栄養(胃瘻・経鼻胃管)を検討する。頭頸部がんに対する化学放射線療法では高頻度に Grade3 以上の口内炎が出現し、経口摂取が不十分になることが事前に予測できるため、治療前より胃瘻を造設することが望ましい。経鼻栄養も

状況によっては施行される。胃瘻を造設した後でも経口摂取は可能である。治療中に胃瘻の造設が必要となった場合、栄養状態が悪い状態での観血的操作は治療前に比べ感染症などのトラブルが起こる可能性が高いと考えられ、治療の休止も考慮すると推奨できない。

③ 静脈栄養

血液疾患では中心静脈栄養はしばしば行われている。頭頸部がんや食道がんにおける化学放射線療法では、中心静脈栄養の使用や鎖骨下や頸部からのルートは照射野に含まれるため、中心静脈栄養は原則推奨されないため、使用する場合はその管理には厳重を期する必要がある。

11. 参考文献

1. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004; 6: 423-431.
2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098.
3. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-98.
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-578.
5. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 2017; 25: 1713-1739.
6. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 605-616.
7. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2015;

- 23: 223-236.
8. Takahashi K, Soga Y, Murayama Y et al. Oral mucositis in patients receiving reduced-intensity regimens for allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparison with conventional regimen. *Support Care Cancer* 2010; 18: 115-119.
 9. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol* 2013; 49: 293-298.
 10. Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A et al. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Health Rep* 2015; 2: 202-211.
 11. Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120: 1453-1461.
 12. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 2285-2293.
 13. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100: 1995-2025.
 14. Chen SC, Lai YH, Huang BS et al. Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19: 214-219.
 15. Diaz PI, Hong BY, Dupuy AK et al. Integrated Analysis of Clinical and Microbiome Risk Factors Associated with the Development of Oral Candidiasis during Cancer Chemotherapy. *J Fungi (Basel)* 2019; 5.
 16. Tao Z, Gao J, Qian L et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8446.
 17. Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Support Care Cancer* 2012; 20: 175-183.
 18. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1979:15-17.
 19. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by

- radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer* 1999; 85: 2103-2113.
20. Trotti A, Byhardt R, Stetz J et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 13-47.
 21. Chalmers JM, King PL, Spencer AJ et al. The oral health assessment tool- validity and reliability. *Aust Dent J* 2005; 50: 191-199.
 22. Ueno T, Zenda S, Konishi T et al. The post hoc analysis comparing the severity grades of chemoradiotherapy-induced oral mucositis scored between the central and local assessors in a multicenter, randomized controlled trial of rebamipide for head and neck cancer. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 241-247.
 23. Yokota T, Tachibana H, Konishi T et al. Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3029-3036.
 24. Calvert M, Blazeby J, Altman DG et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *Jama* 2013; 309: 814-822.
 25. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. *Jama* 2018; 319: 483-494.
 26. Bottomley A, Pe M, Sloan J et al. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol* 2016; 17: e510-e514.
 27. Hjerstad MJ, Bergenmar M, Bjordal K et al. International field testing of the psychometric properties of an EORTC quality of life module for oral health: the EORTC QLQ-OH15. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3915-3924.
 28. Zenda S, Matsuura K, Tachibana H et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2011; 101: 410-414.
 29. Le QT, Kim HE, Schneider CJ et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2808-2814.

30. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G, Jr. et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 270-275.
31. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol* 2013; 109: 297-302.
32. Leenstra JL, Miller RC, Qin R et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]). *J Clin Oncol* 2014; 32: 1571-1577.
33. Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL et al. Effect of Doxepin Mouthwash or Diphenhydramine-Lidocaine-Antacid Mouthwash vs Placebo on Radiotherapy-Related Oral Mucositis Pain: The Alliance A221304 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019; 321: 1481-1490.
34. Yokota T, Ogawa T, Takahashi S et al. Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC Cancer* 2017; 17: 314.
35. Yokota T, Hamauchi S, Yoshida Y et al. A phase II study of HMB/Arg/Gln against oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26: 3241-3248.
36. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J et al. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2018; 26: 879-886.
37. Lozano A, Marruecos J, Rubió J et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of high-dose melatonin mucoadhesive oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy concurrent with systemic treatment. *Clin Transl Oncol* 2021.
38. Anderson CM, Lee CM, Saunders DP et al. Phase IIb, Randomized, Double-Blind Trial of GC4419 Versus Placebo to Reduce Severe Oral

Mucositis Due to Concurrent Radiotherapy and Cisplatin For Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3256-3265.

39. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020; 126: 4423-4431.