

関西臨床腫瘍研究会 婦人科分科会

子宮頸癌研究

KCOG-G1101

子宮頸がん Ib・IIa 期リンパ節転移症例を対象とした

パクリタキセル(PTX)/ネダプラチン(NDP)による

術後補助療法に関する第Ⅱ相試験

実施計画書

研究代表者 静岡がんセンター 婦人科 武隈宗孝
住所: 411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地
TEL: 055-989-5222 FAX: 055-989-5634
E-mail: m.takekuma@scchr.jp

特定非営利法人 関西臨床腫瘍研究会 (KCOG)
婦人科分科会

初版作成日; Ver. 1.0: 2010 年 09 月 06 日

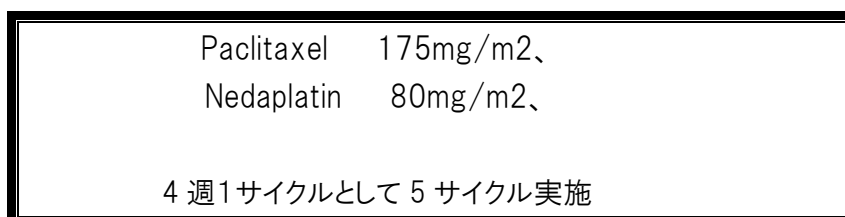
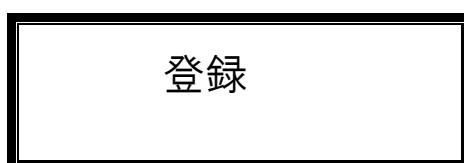
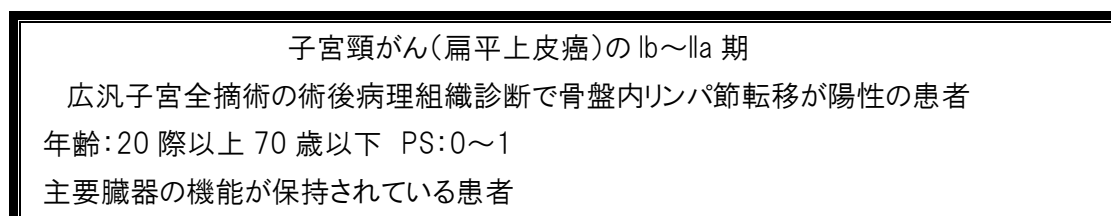
Ver. 2.0: 2010 年 11 月 17 日

Ver. 3.0: 2011 年 07 月 12 日

Ver. 4.0: 2012 年 12 月 27 日

0. 概要

0-1. シェーマ



0-2. 目的

本臨床試験は、子宮頸がんの high-risk 症例に対して、術後補助化学療法としてパクリタキセル(以下 PTX)+ネダプラチン(以下 NDP)の併用療法を行い、その有用性と安全性について検討する第Ⅱ相臨床試験である。

0-3. 対象

1) 組織学的に子宮頸がん(扁平上皮癌)であることが確認できている患者。

- 2) 臨床進行期分類(FIGO1994 年)Ib 期、IIa 期のいずれかに該当する患者、なお術後病理診断において子宮傍浸潤を認めた患者を含む。
- 3) 子宮頸がんに対し広汎子宮全摘術が行われ、術後病理組織診断において骨盤内リンパ節転移を認めた患者。
- 4) 子宮頸がん術後に肉眼上の残存病変がない患者。
- 5) 子宮頸がんに対し、手術以外の前治療のない患者。
- 6) 登録時の年齢が 20 以上 70 歳以下の患者。
- 7) 一般状態(ECOG Performance status, PS) が 0 または 1 の患者。
- 8) 主要臓器(骨髄、心、肝、腎など)の機能が保持されている患者。
(臨床検査値は登録前 14 日以内、心電図は 21 以内または登録開始予定日 28 日以内)。
- ①. 好中球 1500 /mm³ 以上
- ②. 血小板 100,000 / mm³ 以上
- ③. Hb 9.0 g/dl 以上(輸血後の値も許容する)
- ④. T-bil 1.5 mg/dl 以下
- ⑤. AST(GOT)/ALT(GPT) 100 IU/l 以下
- ⑥. 血清クレアチニン 1.2 mg/dl 以下
- ⑦. Jellife の式を用いた Ccr 50 ml/min 以上
Jellife の式:
$$\text{Ccr (ml/min)} \div \text{GFR} = (98 - 0.8 \times (\text{Age} - 20)) \times \text{BSA} \times 0.9 / (\text{Cre} \times 1.73)$$
- ⑧. 心電図 正常または治療を要さない程度の変化
- 9) 文書によるインフォームド・コンセントが得られている。
- 10) 術後 6 週以内に化学療法による治療の開始が見込める患者。

0-4. 除外規準

- 1) 病理組織学的に傍大動脈リンパ節が確認された患者。
手術前に画像診断上、傍大動脈リンパ節が疑われた場合(CT 直径 10mm以上、PET/CT による転移疑いなど)は、病理組織学的に陰性が確認されていない患者は、登録不可。
- 2) 切除断端陽性を示した患者。
- 3) 付属期転移を有した患者。
- 4) 腹膜転移を有した患者。
- 5) 機能障害を有する運動性もしくは感覚性の神経障害を有する患者。
- 6) アルコール過敏症を有する患者。
- 7) 治療を要する細菌感染症を有する患者。
- 8) 重篤な合併症(心疾患、control 不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等)を有する患者。
- 9) 活動性の重複がんを有する患者(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または

粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めない)。

- 10) 間質性肺炎、肺線維症のある患者。
- 11) 治療を要する体腔液貯留を有する患者。
- 12) PTX, NDP の投与禁忌患者。
- 13) 重篤な薬物過敏症、薬物アレルギーの既往を有する患者。
- 14) その他、担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

0-5. 治療

PTX 175mg/m² day1

NDP 80mg/m² day1

4 週1サイクルとして 5 サイクル実施。

0-6. エンドポイント

本研究の主要評価項目 (Primary Endpoint) は、2 年無再発生存率とする。副次評価項目 (Secondary Endpoint) は、1) 有害事象発生割合、2) 化学療法完遂割合、3) 5 年生存率、4) 5 年無再発生存率、5) 下肢リンパ浮腫発生割合とする。

0-7. 予定症例数と研究期間

予定登録症例数: 63 例

登録期間: 4 年 (平成 23 年 2 月～平成 27 年 7 月)

追跡期間: 登録終了後 5 年、総研究期間: 9 年

(ただし、患者の登録状況により期間の延長もしくは短縮をすることもある。)

0-8. 問合せ先

静岡県立静岡がんセンター 婦人科 武隈 宗孝

〒411-8111

静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地

Tel : 055-989-5222 Fax : 055-989-5634 E-mail : m.takekuma@scchr.jp

目次

0. 実施計画書の要約	2
0-1. シェーマ	2
0-2. 目的	2
0-3. 対象	2
0-4. 除外規準	3
0-5. 治療	4
0-6. エンドポイント	4
0-7. 予定症例数と研究期間	4
0-8. 問合せ先	4
1. 目的	8
2. 背景と試験計画の根拠	8
2-1. 背景	8
2-2. 治療計画の設定と根拠	9
2-3. 試験デザイン	10
2-4. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	10
2-5. 本試験の意義	11
3. 薬剤情報	11
3-1. 使用薬剤情報	11
3-2. 薬剤の供給	11
4. 本試験で用いる規準・定義	20
4-1. 病期分類(staging)	20
4-2. リンパ浮腫の重症度分類	20
5. 患者選択規準	21
5-1. 適格規準	21
5-2. 除外規準	22
6. 登録	22
6-1. 登録方法	22
6-2. 登録の手順	22
6-3. 登録に際しての注意事項	23
7. 治療計画と治療変更規準	23
7-1. 術後補助化学療法(PTX+NDP)	23
7-2. 術後補助化学療法の治療変更規準	24
7-3. プロトコル治療中止・完了規準	25
7-4. 併用療法・支持療法	25
7-5. 後療法	27

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	27
8-1. 登録前評価項目	27
8-2. 治療期間中の検査と評価	28
8-3. プロトコル治療完遂/中止後(追跡調査)の検査と評価項目	28
8-4. スタディカレンダー	29
9. 予期される有害事象	30
9-1. 有害事象の評価	30
9-2. 予想される有害反応	30
10. データ収集	30
10-1. 症例報告用紙と提出期限	30
11. 有害事象の報告	31
11-1. 報告義務のある有害事象	31
11-2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	32
11-3. 「薬物有害反応に関する報告書」入手後の研究代表者の対応手順	32
11-4. 健康被害への補償	33
11-5. 緊急時の連絡・処置	33
11-6. 試験の中止について	33
12. エンドポイントの定義	33
12-1. 無再発生存期間の定義	33
12-2. 全生存期間の定義	34
12-3. 有害事象発現率の定義	34
12-4. 化学療法完遂割合の定義	34
13. 統計学的事項	34
13-1. 解析対象集団の定義	34
13-2. 主要評価項目と判断規準	35
13-3. 症例数設定の根拠	35
13-4. 予定登録数・登録期間・追跡期間	35
13-5. 副次評価項目の解析	35
14. 倫理的事項	36
14-1. 患者の保護	36
14-2. インフォームドコンセント	36
14-3. プライバシー保護と患者識別	37
14-4. プロトコル遵守	38
14-5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会:IRB)の承認	38
14-6. 本試験に関する利益相反(Conflict of interest: COI)について	38
14-7. 試験実施計画書の変更等の取扱い	38

14-8. 研究代表者の責務	39
15. 研究結果の報告方法など	40
15-1. 研究登録と研究結果の発表	40
15-2. 論文発表に関する authorship 等に関する取り決め	40
16. 研究組織	40
16-1. 研究組織	40
16-2. 資金源について	42
17. 参考文献	43

1. 目的

本臨床試験は、子宮頸がんの high-risk 症例に対して、術後補助化学療法としてパクリタキセル（以下 PTX）+ネダプラチン（以下 NDP）の併用療法を行い、その有用性と安全性について検討する第Ⅱ相臨床試験である。

2. 背景と試験計画の根拠

2-1. 背景

子宮頸がんの術後療法として放射線療法は長く採用され、intermediate-risk 子宮頸がんにおいては一定の評価を受けてきた¹⁾。しかし、リンパ節転移症例などの high-risk 子宮頸がんに対しては、骨盤内再発の risk は減少させるが全体として予後は変わらないとする報告が多かった²⁾⁻⁴⁾。2000 年に、Peters ら⁵⁾は high-risk 子宮頸がんにおいて、術後放射線単独療法群(RT 群)と 5FUとCDDPを用いた同時的化学放射線療法群(FP-RT 群)の成績を randomized に比較し、有意に FP-RT 群の成績が優ることを示した。この 207 例のリンパ節転移症例を含んだ研究の 4 年無病生存率は、RT 群 63%、FP-RT 群 80%であった。この研究により、現在欧米では high-risk 子宮頸がんにたいしては同時的化学放射線療法(CCRT)が standard 治療として考えられている⁶⁾。しかし、この報告以降、FP-RT を用いた術後補助療法について randomized study による追試は行われていないため、その効果および安全性についてさらなる検討が必要であると考えられる。さらに本邦ではその副作用が重度であるため、術後補助療法として FP-RT が一般的でない事が実情である。武隈らの後方視的検討では、その毒性として食欲不振 95.5%、悪心 81.8%、下痢 83.8%、さらに 2.3%で死亡例を認めている⁷⁾。

一方、high-risk 子宮頸がんに対し、術後化学療法を行う試みが本邦を中心になされてきた。子宮頸がんに対して化学療法単独の術後療法を行う利点として、1)遠隔転移の抑制が放射線治療（あるいは同時的化学放射線療法）に優ると考えられる、2)放射線治療に起因する有害事象（腸閉塞、下肢リンパ浮腫など）を減少させることができる、3)初回治療で放射線治療を行っていないので局所再発が発生した場合に、これらを有利に治療できる、などがあげられる。子宮頸がんに対する術後化学療法単独の成績を放射線治療の成績と直接比較した研究は、現在までに二編発表されている。いずれも放射線治療と有意の差を示すものではない。Lahousen ら⁸⁾は high-risk 子宮頸がん(stage IB-IIIB、扁平上皮癌)に対して、化学療法群(BLM, CBDCA 6 サイクル、N=28)の 5 年生存率を 86%とし、Iwasaka ら⁹⁾はやはり high-risk 子宮頸がん(stageB-IIIB、扁平上皮癌もしくは腺扁平上皮癌)に対して、POMP 療法を施行し(N=53)、83.0%の 5 年生存率を報告している。この二つの研究で共通して言えるのは、IIB 期症例を含んでいるにもかかわらず、化学療法の成績は極めて良好といえること、骨盤内再発が放射線治療によってかなりの確率で治癒されとの報告が注目される。

これ以外の研究として、Takeshima ら¹⁰⁾は、自施設における high-risk 子宮頸がん(stage IB-IIIB、扁平上皮癌もしくは腺扁平上皮癌)に対する術後化学療法(BOMP 療法 5 サイクル、n=35)の治療成

績を、5 年生存率で 85.7%と報告した。ただし、この研究は術後化学療法を施行した症例のみの集積であり、完全なretrospective studyである。従って、他治療との比較は難しいが、術後化学療法の可能性を示唆する研究のひとつと考えられる。また Hosaka ら¹¹⁾は、やはり自施設における intermediate-risk 子宮頸がん(リンパ節転移 1 個までの症例を含む)に術後化学療法を行い、27 例中 1 例の再発を報告している。なお、この研究では、術後化学療法と術後放射線療法の場合の有害事象が比較され、腸閉塞と排尿障害に関して前者で有意に障害が少なく、下肢リンパ浮腫に関しても前者で少ない傾向が示されている。

以上のことより、術後化学療法は high-risk 子宮頸がんに対して少なくとも有力な候補と考えられるが、前方視的な研究は極めて少ない。術後化学療法は有害事象の分野で放射線治療を含む治療に優る治療と考えられるので、同等の治療成績でも first-line 治療となりうると思われる。そこで、エビデンスの少ない現状では、術後化学療法の有効性を前方視的に検証する第Ⅱ相試験の重要性は極めて高いと考える。

2-2. 治療計画設定の根拠

2-2-1. 対象症例の設定

子宮頸がんにおける術後補助療法の対象となるhigh-risk症例については、その定義において様々な意見がある。一般的には深い間質浸潤、脈管侵襲陽性、腫瘍サイズの大きいものが intermediate-risk とされ¹⁾、リンパ節転移陽性、基靭帯浸潤、手術断端陽性症例などが high-risk とされる傾向にあると思われる^{5),6)}。ここでは登録の容易さを最優先し、リンパ節転移症例のみを本研究の対象とした。臨床進行期については、過去の研究ではⅡB 期も対象に含める研究も認めるが^{8),9)}、今日ではⅡB 期は CCRT が行われることも多い¹²⁾。また、後方視的な研究では、ⅡB 期症例の術後化学療法で必ずしも好成績が得られておらず、ⅡB 期およびⅡA 期のみを対象とする。また組織型については、術後療法に関わらず子宮頸部腺癌のリンパ節転移症例の難治傾向が報告されており^{13),14)}、文献的根拠の豊富な扁平上皮癌のみを対象とする。

2-2-2. 薬剤の設定

子宮頸癌の術後化学療法の候補として、1)BLM、CDDPを中心としたレジメ、2)タキサン系製剤にプラチナ系製剤を加えるレジメが考えられる。1)では、かつてBOMP療法において 76%の奏効率が報告され¹⁵⁾、有力なレジメと考えられるが、近年行われたJCOG study(JCOG0102)において術前化学療法設定で 61%の奏効率であった¹⁶⁾。2)に関しては、進行/再発子宮頸がんに対して、従来標準治療とされているCDDP 単剤療法と PTX/CDDP 療法(TP療法)を比較した RCT において、奏効率および無増悪期間においてTP療法群が有意に良好な結果が報告され¹⁷⁾。現在、米国ではTP療法が進行/再発子宮頸がん推奨されている。しかし TP 療法において CDDP の腎毒性や消化器毒性、CDDP と PTX で神経毒性が重複するなどの問題も存在する。

NDPは本邦で開発されたCDDP誘導体で、CDDPと比較してその腎毒性は軽度であり、また子宮頸癌に対する単剤での奏効率は 46%と良好な結果が報告されており¹⁸⁾、CDDP(奏効率:36%)と同

等以上の抗腫瘍効果を有すると推定される。そのため CDDP の代替として NDP を用いた治療法の開発を行うことにより、奏効率の改善および毒性の軽減を期待できると考える。このような経緯から Takekuma らは多施設共同第 II 相試験にて進行/再発子宮頸がんに対する PTX/NDP 療法の有用性と安全性について研究を行い、その奏効率は 42.2% (19/45) と良好な成績を報告した¹⁹⁾。また、その重篤な副作用は好中球減少症 36.4%、食欲不振 2.3%、腎障害 0% であり、上記した TP 療法と比較して効果は同等以上を期待することができ、また副作用については特に、消化器毒性、腎毒性についてより安全であると考えられる。以上から術後補助化学療法のレジメとして PTX/NDP 療法を採用した。

2-2-3. 外科切除術

子宮頸がんに対する基本術式である広汎子宮全摘術を行う。骨盤内リンパ節郭清し、膀胱側腔、直腸側腔を展開することによって、前、中、後の各子宮支帯を分離切断する。中部支帯は脂肪織を除去して血管束とし、骨盤へ来近くに切断し、前部支帯は前層を切断して、尿管を剥離、側方へ圧排した後に後層を切断する。全子宮支帯切断後、傍腔結合織および膈を切断する。

付属器切除に関しては、施設の判断で行う。リンパ節郭清の範囲については、骨盤内リンパ節郭清を義務付けるが、傍大動脈リンパ節郭清は施設の判断に委ねる。

2-2-4. 術前治療

本臨床試験では、放射線治療や化学療法等の術前療法を施行した症例については研究より除外する。

2-3. 試験デザイン

2-3-1. プロトコル治療

Paclitaxel	175mg/m ²	day 1
Nedaplatin	80mg/m ²	day 1
4 週 1 サイクルとして 5 サイクル実施		

2-3-2. エンドポイント

本研究の主要評価項目 (Primary Endpoint) は、2 年無再発生存率とする。副次評価項目 (Secondary Endpoint) は、1) 有害事象発生割合、2) 化学療法完遂割合、3) 5 年生存率、4) 5 年無再発生存率、5) 下肢リンパ浮腫発生割合とする。

2-4. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2-4-1. 予想される利益

術後化学療法の施行により遠隔再発が抑制され、無病生存率が改善する可能性がある⁸⁾⁻¹¹⁾。初

回治療に放射線治療を行っていないため、仮に骨盤内再発が発生した場合には放射線治療による治療が可能で、結果的に全生存率の向上が期待できる^{8),9)}。最後に、術後放射線療法により増悪する腸閉塞、下肢リンパ浮腫、排尿障害の有害事象が、本治療法では軽微である可能性が高い¹¹⁾。

2-4-2. 予想される不利益

術後化学療法の施行による前方視的な研究が少なく、CCRT 施行の場合と同様あるいはそれ以上の無病生存率が得られるエビデンスが不十分である。術後に長期間の化学療法を施行するため、化学療法に起因する有害事象、骨髄抑制、食欲不振、嘔吐、脱毛、末梢神経障害などが予想される。また、これらに関連して、リンパ嚢胞、創部などの感染などが増加する可能性がある。ただし、これら有害事象は原則として永続的ではなく、治療終了後の改善が予想される。さらに術後に 4 週間毎、5 サイクルの化学療法を施行するため、全治療期間が延長する。

2-5. 本試験の意義

本臨床試験は、子宮頸がん(扁平上皮癌)の術後補助療法として、PTX/NDPの第Ⅱ相試験を行い、その有用性を証明する。本治療は放射線治療の対局をなすもので、子宮頸がんの手術療法、化学療法を組み合わせ集学的治療法の確立に貢献する。

本第Ⅱ相試験で良好な結果が得られた場合には、術後放射線療法あるいは術後同時化学放射線療法との間で第Ⅲ相試験を検討する。

3. 薬剤情報

3-1. 使用薬剤情報

各薬剤の薬剤添付文書は Appendix 2 に添付した。添付文書は下記のアドレスより検索することができるため、常に最新情報を把握するように努めること。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html

3-2. 薬剤の供給

市販品を使用する。

3-2-1. パクリタキセル (Paclitaxel, PTX)

商品名:タキソール注射液(ブリストル・マイヤーズ株式会社)、30mg/Vial、100mg/Vial

作用機序

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を傷害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

またパクリタキセル処理培養癌細胞(HeLa 細胞)を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的に G2+M 期細胞の増加と G1 期細胞の減少が認められ、薬剤添加 18 および 27 時間後にはほとんどの細胞が G2+M 期であり、4 倍体の染色体を示した。この結果により、パクリタキセルは細胞周期を G2+M 期でブロックすると考えられた。

適応疾患

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌

適応用法・用量

通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m²(体表面積)を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

主な薬物動態

各種悪性腫瘍患者に本剤 105～270mg/m²を 3 時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は 2 相性の消失を示し、半減期は 9.9～16.0 時間であった。AUC および C_{MAX} は用量依存的な増加傾向を示した。

動物(ラット、イヌ)において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ排泄された。

各種悪性腫瘍患者に本剤 105～270mg/m²を 3 時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後 75 時間までで 6～12%であった。

主な薬物有害反応

過敏症 5～20%未満:発疹

5%未満:発赤

循環器 5～20%未満:低血圧

5%未満:不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、

心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症

消化器 20%以上又は頻度不明:悪心・嘔吐

5～20%未満:下痢、食欲不振、口内炎、便秘

5%未満:消化不良、鼓腸放屁、胃炎、直腸疼痛、嚥下障害、直腸障害、

歯肉炎、腹部膨満感、舌苔、歯肉痛

肝臓 5～20%未満:AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ALT(GPT)上昇

5%未満:ビリルビン上昇

腎臓 5～20%未満:電解質異常

5%未満:BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿

皮膚 20%以上又は頻度不明:脱毛、斑状丘疹性皮疹、爪変色

5%未満:皮膚疾患、皮膚潰瘍、蕁麻疹、爪の障害、表皮剥離、色素沈着、
皮膚腫脹

精神神経系 5%未満:めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経
学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、
意識障害、寡動、言語障害、緊張亢進、精神症状、眼振、
不随意運動、嗄声、気分変動

感覚 20%以上又は頻度不明:暗点、光視症
5%未満:味覚倒錯、視力異常、味覚喪失、眼痛、耳痛、舌異常感

呼吸器 5~20%未満:呼吸困難
5%未満:低酸素症

全身症状 5~20%未満:無力症、腹痛、倦怠感、頭痛
5%未満:浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、
体重増加、体重減少

筋骨格 20%以上又は頻度不明:関節痛、筋肉痛
5~20%未満:骨痛、背部痛
5%未満:頸部痛、腰痛

その他 20%以上又は頻度不明:脱水
5~20%未満:発熱、潮紅
5%未満:胸痛、咳増加、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少
アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、排尿困難、血尿、
眼疾患、口渇、不正出血、結膜炎、無月経、注射部痛、酩酊感、
高血糖、尿失禁、尿閉、低血糖、出血性膀胱炎、喀痰増加、
結膜出血、眼乾燥、角膜炎

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

1. ショック、アナフィラキシー様症状:

ショック(0.2%)、アナフィラキシー様症状(0.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 白血球減少等の骨髄抑制:

白血球減少(59.7%)、好中球減少(53.5%)貧血[ヘモグロビン減少(27.4%)、ヘマトクリット値減少(5.2%)、赤血球減少(6.4%)等]、血小板減少(10.6%)、汎血球減少等が現れることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休止等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症[尿路感染(2.2%)、上気道感染(4.4%)、敗血症(0.9%)、带状疱疹(1.1%)、肺炎(1.0%)等]の併発が報告されている。なお、国内の3時間点滴静注による第Ⅱ相試験(本剤単独)においてグレード3以上の白血球減少、好中球減少の発現率はそれぞれ43.7%(163/373)、76.3%(284/372)であった。

3. 末梢神経障害、麻痺:

しびれ等の末梢神経障害(41.2%)、麻痺(0.1%)、片麻痺(0.1%未満)、不全麻痺があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

4. 間質性肺炎、肺線維症:

間質性肺炎(0.5%)、肺線維症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難および胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5. 急性呼吸窮迫症候群:

急性呼吸窮迫症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6. 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫:

心筋梗塞(0.1%未満)、うっ血性心不全(0.1%未満)、心伝導障害(頻度不明)、肺塞栓(0.1%)、血栓性静脈炎(0.4%)、脳卒中(0.1%未満)、肺水腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

7. 難聴、耳鳴:

難聴(0.2%)、耳鳴(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

8. 消化管壊死、腸管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍:

消化管壊死(頻度不明)、腸管穿孔(0.1%未満)、消化管出血(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 重篤な腸炎:

出血性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

10. 腸管閉塞、腸管麻痺:

腸管閉塞(1.7%)、腸管麻痺(0.1%)(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩および腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

11. 肝機能障害、黄疸:

肝機能障害(4.4%)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

12. 膵炎:

膵炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

13. 急性腎不全: 急性腎不全(0.2%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な

処置を行うこと。

14. 皮膚粘膜眼症候群(Steven-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群):

皮膚粘膜眼症候群(Steven-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があわわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

15. 播種性血管内凝固症候群(DIC):

播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

禁忌

1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕
2. 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕
3. 本剤またはポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射等)に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1)胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎または肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められる。
	(2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。

シスプラチン	(1)併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
	(2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキソルビシン	(1)併用時、本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビシンの前に投与すること。	本剤をドキソルビシンの前に投与した場合ドキソルビシンのクリアランスが低下し、ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。
	(2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	胆汁排泄の競合により、ドキソルビシンおよびその代謝物であるドキソルビシノールの血中濃度が上昇する。

ビタミン A、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤が P450-CYP2C8、CYP3A4 等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
--	--	---

3-2-1. ネダプラチン(Nedaplatin, NDP)

商品名: アクブラ(シオノギ製薬)、10mg/Vial、50mg/Vial、100mg/Vial

作用機序

ネダプラチンは細胞内に入った後、グリコレート配位子のアルコール性酸素と白金の結合が切れて、白金に水が付加したイオン種(活性種、すなわちアコ錯体)を生成する。次に、一方が外れたグリコレート配位子は不安定になって脱離し、種々のイオン種に変化し、これらのイオン種が DNA と結合する。

このように本薬はシスプラチンと同様の経路で DNA と結合し、その結果、DNA の複製を阻害することにより抗腫瘍作用を示すと考えられる。

適応疾患

頭頸部癌、肺小細胞癌、肺非小細胞癌、食道癌、膀胱癌、精巣(睾丸)腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌

適応用法・用量

1. 通常、成人にはネダプラチンとして 1 日 1 回 80～100mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により、適宜増減する。
2. 本剤投与時、投与量に応じて 300ml 以上の生理的食塩液または 5%キシリトール注射液に溶解し、60 分以上かけて点滴静注する。
3. 本剤の投与に引き続き 1000ml 以上の輸液を点滴静注する。

主な薬物動態

悪性腫瘍患者 7 例に注射用ネダプラチン 80mg/m² および 100mg/m² を約 60 分間点滴静注後、原子吸光光度法にて測定した血漿中相白金濃度は、患者間でバラツキはあるものの、点滴終了時を最高値として 2 相性に推移し、AUC は投与量に応じて増大した。 α 相の消失半減期($T_{1/2\alpha}$)は約 0.1～1 時間、 β 相の消失半減期($T_{1/2\beta}$)は約 2～13 時間であった。

主な薬物有害反応

精神神経系 0.1～5%未満：痙攣、頭痛、めまい、手足のしびれ等の末梢神経障害

腎臓 5%以上：BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下
 β 2 ミクログロブリン上昇

0.1～5%未満：血尿、蛋白尿、乏尿、代謝性アシドーシス、尿酸上昇
NAG 上昇

消化器 5%以上：悪心・嘔吐、食欲不振、下痢

0.1～5%未満：イレウス、腹痛、便秘、口内炎等

循環器 0.1～5%未満：心電図異常(頻脈、ST 低下、)心筋障害等

呼吸器 0.1～5%未満：呼吸困難

泌尿器 0.1～5%未満：排尿痛、排尿障害

過敏症 0.1～5%未満：アレルギー反応(膨疹、発赤)、発疹等

肝臓 5%以上：AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇

電解質 0.1～5%未満：ナトリウム、カリウム、クロール等の電解質異常

その他 0.1～5%未満：脱毛、全身倦怠感、発熱、静脈炎、浮腫、皮膚潮紅、
単純疱疹、白血球増多(一過性)

重大な副作用

1. ショック、アナフィラキシー様症状(0.1～5%未満)：

ショック、アナフィラキシー様症状(潮紅、呼吸困難、悪寒、血圧低下)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 骨髄抑制(頻度不明)：

汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血傾向(0.1～5%未満)等があら

われることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

3. 腎不全(0.1～5%未満):

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与の可否について慎重に検討すること。

4. アダムス・ストークス発作:

アダムス・ストークス発作:を起こして死亡した症例が報告されている。

5. 難聴、聴力低下、耳鳴(頻度不明):

難聴、高音域の聴力低下、耳鳴等があらわれることがあるので、適宜聴力検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと。前治療に他の白金製剤の投与を受けた患者、投与前から聴力低下、腎機能低下のある患者には特に注意すること。

6. 間質性肺炎(頻度不明):

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明):

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

禁忌

1. 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪する]
2. 重篤な腎障害のある患者[腎障害が増悪する]
3. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し重篤な過敏症既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠の可能性のある婦人

相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤(アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質、アルカロイド等) 放射線照射	骨髄抑制が増強されることがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	機序不明。 共に骨髄抑制作用を有する。

アミノグリコシド系 抗生物質	腎障害および聴器障害が増強されることがあるので、異常が認められた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと。	機序不明。 共に腎毒性および聴器毒性を有する。
塩酸バンコマイシン	腎障害および聴器障害が増強されることがあるので、異常が認められた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと。	機序不明。 共に腎毒性および聴器毒性を有する。

4. 本試験で用いる規準・定義

4-1. 病期分類(staging)

病気分類(staging)には FIGO 国際進行期分類(1994 年)を用いる。

本試験では IB 期 IIa 期の患者を対象とする。

0 期: 上皮内癌

I 期: 癌が子宮頸部に限局するもの(体部浸潤の有無は考慮しない)。

la 期: 組織学的にのみ診断できる浸潤癌。肉眼的に明らかな病巣はたとえ表層浸潤であってもlb 期とする。浸潤は、計測による間質浸潤の深さが5mm 以内で、縦軸方向の広がり7mm をこえないものとする。浸潤の深さは、浸潤がみられる表層上皮の基底膜より計測して5mm をこえないものとする。脈管(静脈またはリンパ管)侵襲があっても進行期は変更しない。

la1 期: 間質浸潤の深さが3mm 以内で、広がり7mm をこえないもの。

la2 期: 間質浸潤の深さが3mm をこえるが5mm 以内で、広がり7mm をこえないもの。

lb 期: 臨床的に明らかな病巣が子宮頸部に限局するもの、または臨床的に明らかではないがla 期をこえるもの。

lb1 期: 病巣が4cm 以内のもの。

lb2 期: 病巣が4cm をこえるもの。

II 期: 癌が頸部をこえて広がっているが、骨盤壁または腔壁下1/3 には達していないもの。

IIa 期: 腔壁浸潤が認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの。

IIb 期: 子宮傍組織浸潤の認められるもの。

III 期: 癌浸潤が骨盤壁にまで達するもので、腫瘍塊と骨盤壁との間にcancer free space を残さない。または、腔壁浸潤が下1/3 に達するもの。

IV 期: 癌が小骨盤腔をこえて広がるか、膀胱、直腸の粘膜を侵すもの。

4-2. リンパ浮腫の重症度分類

下肢リンパ浮腫評価は、国際リンパ学会によるリンパ浮腫の重症度分類(2003)²⁰⁾に従う。

Stage	症状
Stage0	リンパ循環不全はあるが臨床的に症状のないもの
Stage I	タンパク濃度の比較的高い(静脈などに比較して)浮腫液の早期の貯留で、患肢挙上で改善する
Stage II	患肢挙上のみでは腫脹は改善しない圧窩性浮腫。Stage II の後半では、組織の繊維化の程度によって圧窩性か非圧窩性に分けられる
Stage III	象皮症で非圧窩性、皮膚の肥厚、脂肪の沈着、疣贅の増殖等の皮膚変化を認める

5. 患者選択規準

5-1. 適格規準

- (1) 組織学的に子宮頸がん(扁平上皮癌)であることが確認できている患者
- (2) 臨床進行期分類(FIGO1994 年)Ib 期、IIa 期のいずれかに該当する患者、なお術後病理診断において子宮傍浸潤を認めた患者も含む
- (3) 子宮頸がんに対し広汎子宮全摘術が行われ、術後病理組織診断において骨盤内リンパ節転移を認めた患者。
- (4) 子宮頸がん術後に肉眼上の残存病変がない患者。
- (5) 子宮頸がんに対し、手術以外の前治療のない患者。
- (6) 登録時の年齢が20 歳以上70 歳以下の患者。
- (7) 一般状態(ECOG Performance Status,P.S)が0 または1 の患者。
- (8) 主要臓器(骨髄、心、肝・腎など)の機能が保持されている患者。

(臨床検査値は登録前14 日以内、心電図は21 日以内または投与開始予定日28 日以内)

- ・好中球数 1500/mm³ 以上
- ・血小板数 100,000/mm³ 以上
- ・ヘモグロビン 9.0g/dL以上(輸血後の値も許容する)
- ・AST(GOT)およびALT(GPT) 100IU/L 以下
- ・総ビリルビン 1.5mg/dL以下
- ・血清クレアチニン 1.2mg/dL 以下
- ・Ccr (Modified Jelliffe 式) 50mL/min 以上

Modified Jelliffe の式:

$$\text{Ccr (ml/min)} \div \text{GFR} = (98 - 0.8 \times (\text{Age} - 20)) \times \text{BSA} \times 0.9 / (\text{Cre} \times 1.73)$$

- ・心電図 正常または治療を要さない程度の変化

- (10) インフォームドコンセントのうえ自由意志により本試験参加に文書で同意が得られている患者。
- (11) 術後6週以内に化学療法による治療の開始が見込める患者。

5-2. 除外規準

- (1) 病理組織学的に傍大動脈リンパ節転移が確認された患者
手術前に画像診断上、傍大動脈リンパ節転移が疑われた場合(CT 直径10mm 以上、PET/CT 転移疑い等)は、病理組織学的に陰性が確認されていない患者は、登録不可
- (2) 切除断端陽性を示した患者
- (3) 付属器転移を有した患者
- (4) 腹膜転移(子宮周辺、腸管表面など)を認めた患者
- (5) 機能障害を有する運動性もしくは感覚性の神経障害を有する患者。
- (6) アルコール過敏症を有する患者。
- (7) 治療を要する細菌感染症を有する患者。
- (8) 重篤な合併症(心疾患、control 不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等)を有する患者。
- (9) 活動性の重複がんを有する患者(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- (10) 間質性肺炎、肺線維症のある患者。
- (11) 治療を要する体腔液貯留を有する患者。
- (12) PTX, NDP の投与禁忌患者。
- (13) 重篤な薬物過敏症、薬物アレルギーの既往を有する患者。
- (14) その他、担当医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した患者。

6. 登録

6-1. 登録方法

FAX による中央登録方式

6-2. 登録の手順

本試験の適格規準に適合し、かつ除外規準にあてはまらない患者を確認した場合、同意説明文・同意書にて本試験の参加の同意を取得する。

その後、症例登録用紙に必要事項を記入し、FAX にて研究事務局に送信する。研究事務局は、適格性を確認後、登録番号を決定し登録結果確認書(を作成し、FAX にて担当医師宛に送信する。

【研究事務局】

研究代表者 静岡県立静岡がんセンター 武隈宗孝

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007番地

TEL:055-989-5222 FAX:055-989-5634

E-mail: m.takekuma@scchr.jp

平日9:30～17:00（祝祭日、土、日曜日は受け付けない。）

※患者選択に関する問い合わせも研究事務局にて確認する。

6-3. 登録に際しての注意事項

- 1) 登録は原則としてFAXで行う。治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 「症例登録票」の記載が不十分な場合、全て満たされるまで登録は受け付けない。
- 3) 一度登録された患者の登録取り消し(データベースからの抹消)はなされない。重複登録の場合も初回登録情報(登録番号)を採用する。
- 4) 誤登録・重複登録が判明した場合には速やかに研究事務局に連絡する。
- 5) 体表面積および薬剤投与量の算出は施設の責任であり、登録時に研究事務局から伝える体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設においても計算し確認すること。

7. 治療計画と治療変更規準

本試験で行われるプロトコル治療とは、広汎子宮全摘術後に術後補助化学療法としてPTX + NDP を4週間毎に5サイクル施行する治療と定義する。

7-1. 術後補助化学療法 (PTX + NDP)

担当医は登録結果確認書にて適格性を確認したのち、登録後2週間以内(術後6週間以内)に治療を開始する。

7-1-1. 投与方法と投与サイクル数

PTX 175mg/m² を500ml の生理食塩液あるいは5%ブドウ糖液に混和し、3時間かけて点滴静注した後、
NDP 80mg/m² を300-500ml の生理食塩液に混和し、1-2 時間かけて点滴静注する。引き続き
1000ml 以上の輸液を2 時間以上かけ点滴静注する。これを1サイクルとして4 週間毎に5サイクル投与する。
投与の一例をAppendix 3 に示した。

PTX 175mg/m²、3 時間点滴静注 day 1 ※生食あるいは 5%ブドウ糖液 500mlに溶解

NDP 80mg/m²、1-2 時間点滴静注 day 1 ※生食 300-500mlに溶解

1 サイクル4 週間 5 サイクル実施

7-1-2. 投与量の算出方法

1) PTX およびNDP の投与量

体表面積(DuBois 方式: Appendix 4)あたりで算出された投与量から、小数点以下を切り捨てて決定する。

2) 体重変動による投与量補正

治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±10%以内の場合は投与量の補正は行わないが、±10%を超える体重変動が見られた場合は、再度体表面積を計算して投与量を決定する。

7-2. 術後補助化学療法の治療変更規準

投与時期、投与量は有害事象の程度や回復に応じて下記のように変更する。

7-2-1. 次サイクル開始規準

第2サイクル以降、サイクル開始前3日以内に以下の条件を全て満たしていることを確認のうえ、各サイクルを開始する。ただし開始基準を満たさず、サイクル予定日より3週以上治療が遅延した症例は試験を中止する。

- 1) 好中球数 1500 / mm³ 以上
- 2) 血小板数 75,000 / mm³ 以上
- 3) PS 2以下
- 4) Cre 1.5 mg/ml 以下
- 5) 38℃(腋窩温)未満の体温
- 6) 非血液毒性 Grade1以下(脱毛、疲労、悪心、便秘を除く)

7-2-2. 用量レベル

用量レベル0で開始し、各サイクル毎に前サイクルでの毒性の評価をもって、Paclitaxel単独、またはNedaplatinとの両剤を減量し、次サイクルを施行する。レベルー3の用量で施行したサイクルで、減量規定に抵触した症例は試験を中止する。

薬剤	用量レベル	投与量
Paclitaxel	レベル 0(全量)	175mg/m ²
	レベルー1	150mg/m ²
	レベルー2	135mg/m ²
	レベルー3	110mg/m ²
Nedaplatin	レベル 0(全量)	80mg/m ²
	レベルー1	70mg/m ²
	レベルー2	60mg/m ²
	レベルー3	50mg/m ²

7-2-3. 減量規定

	Paclitaxel	Nedaplatin
Grade3-4の好中球減少を伴う感染	-1レベル	-1レベル
血小板減少 Grade4	-1レベル	-1レベル
Grade4の好中球減少が1週間以上持続	-1レベル	-1レベル
神経障害 Grade2	-1レベル	変更なし
上部消化管症状 Grade3	-1レベル	-1レベル
肝機能障害 Grade2	-1レベル	変更なし

7-3. プロトコル治療中止・完了規準

7-3-1. プロトコル治療完了の定義

PTX+NDP 療法を5 サイクル終了した場合をプロトコル治療完了とする。

7-3-2. プロトコル治療中止の規準

以下のいずれかの場合には、薬剤の投与を中止する。

- 1) 原病の明らかな再発・進行が認められた場合
- 2) 有害事象の理由により化学療法が継続できない場合
 - ① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
 - ② 有害事象により次サイクル開始が3 週間以上遅延し、プロトコル治療を続行することが困難と判断した場合(3 週間経過後、同じレジメンで投与続行の場合を除く)
 - ③ 投与レベル-3 で投与中、さらに減量が必要となった場合
 - ④ その他の有害事象により担当医が治療中止と判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が化学療法の中止を申し出た場合
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が化学療法の中止を申し出た場合
(本人や家族の転居等、有害事象との関連が否定できる場合のみ、この分類を用いる)
- 5) 化学療法中の死亡
- 6) その他:
 - …登録後2 週間経過後も何らかの理由で投与が開始できなかった場合
 - …プロトコル違反が判明した場合
 - …治療開始後に不適格症例であることが判明した場合 など

7-4. 併用療法・支持療法

7-4-1. 許容されない併用療法

本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる抗腫瘍効果を期待した治療(他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン療法、

免疫療法および放射線療法等)や治験等の併用は行わない。

7-4-2. 許容される併用療法

出現する有害反応・有害事象の治療を目的とした対症療法は、治療上併用がやむを得ないと判断された場合には適宜行ってもよい。なお、推奨される併用療法・支持療法を下記に示す。実施されない場合でもプロトコル逸脱としない。

[1] 悪心・嘔吐の対症療法

悪心・嘔吐の軽減を目的とした5HT₃ 受容体拮抗薬および他の制吐剤の予防的・治療的投与は可能である。

[2] 白血球・好中球減少時の対症療法

G-CSF 製剤の投与規準は下記に示す保険適応に従って投与可能である。初回投与時からの予防投与はできるだけ行わないものとする。(参考:G-CSF 使用に関するASCO ガイドライン)。なお、G-CSF 製剤の使用の有無を症例報告書に記載すること。

開始時期	・好中球1,000/mm³ 未満で発熱(原則として38℃以上)が見られた時点 ・好中球500/mm³ 未満が観察された時点 ・前サイクルで好中球1,000/mm³ で発熱(原則として38℃以上)が見られた場合や、好中球500/mm³ 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1,000/mm³ が観察された時点
使用量 使用方法	・フィルグラスチム50 μg/m² またはレノグラスチム2 μg/kg またはナルトグラスチム1 μg/kg 1 日1 回皮下注または、 ・フィルグラスチム50 μg/m² またはレノグラスチム5 μg/kg またはナルトグラスチム2 μg/kg 1 日1 回静脈内投与
中止時期	・好中球数が最低値を示す時期を経過後、5,000/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する ・好中球数が2,000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われる様な徴候がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

[3] 38℃以上の発熱を伴う場合の対症療法

可能な限り菌の同定を行うとともに、適切な抗生剤を投与する。各薬剤で併用に注意が必要な抗生剤があることも考慮にいれて選択する。

[4] 過敏症発症時の対症療法

過敏症が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前サイクルまでに過敏症が発現した場合は、次サイクル以降にステロイド剤および抗ヒスタミン剤の予防投与を実施してもよい。

[5] 浮腫発現時の対症療法

浮腫が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前サイクルまでに浮腫が発現した場合は、次サイクル以降にステロイド剤の予防投与を実施してもよい。

[6] 感染または感染を疑う発熱発現時の対症療法

感染または感染を疑う発熱が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前サイクル

までに感染または感染を疑う発熱が発現した場合は、次サイクル以降に抗生剤の予防投与を実施してもよい。

[7] その他の対症療法

上記以外で有害反応発現時の対症療法(輸血等)など治療上併用がやむを得ないと判断された場合には適宜実施する。

7-5. 後治療

治療完了後、明らかな再発を認めない限り後治療は認めない。ただし、治療中あるいは治療後に明らかな再発を認め場合には、後治療は規定しない。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

下記項目について、投与開始時およびサイクルごとに観察・検査を実施し、症例報告書に記載する。

8-1. 登録前評価項目

8-1-1. 患者背景

被験者識別番号、被験者イニシャル、生年月日(年齢)、登録年月日、同意取得年月日、治療開始予定年月日、原発巣(原発部位、臨床進行期、転移巣、組織診断名、腫瘍径、腫瘍マーカー)、手術所見(リンパ節の郭清状況、病巣浸潤の程度)、主な合併症と既往歴、アレルギー素因または薬剤過敏症既往

8-1-2. 身体所見

一般状態[ECOG Performance Status(P.S.)]、身長、体重(登録前14 日以内)

8-1-3. 自他覚症状

薬剤投与前の状況をNCI- CTCAE v 4.0(Apenndix8)を用いて評価する。ただし、下肢リンパ浮腫の評価は国際リンパ学会によるリンパ浮腫の重症度分類(P20 参照)を用いて評価をする。

8-1-4. 検査項目

以下の下線の各項目は必須とするが、それ以外の項目は可能な限り実施する。

以下の検査値は、登録日前14 日以内のデータとする。

- 1) 血液学的検査: 白血球数、白血球分画、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット値、血小板数
- 2) 血液生化学検査: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDH、BUN、血清クレアチニン、電解質(Na,K,Cl,Ca)等
- 3) クレアチニン・クリアランス(Modified Jelliffe 式で算出)
- 4) 腫瘍マーカー(SCCなど)

以下の検査は、登録日前21 日以内(または投与開始予定日28 日以内でも可)のデータとする。術前の検査でも可とする。

5) 心電図

6) 胸部X 線

7) CT またはPET CT

8-2. 治療期間中の検査と評価

治療中の安全性評価、有効性評価に必要な臨床評価項目、臨床検査、画像検査を検査間隔ごとに観察・記載する。なお、臨床検査については投与前3日以内を許容とする。

8-2-1. コース開始前の必須検査項目

- 1) 全身状態:体重、一般状態(P.S.)
- 2) 血液学的検査:8-1-4(登録前)同様
- 3) 血液生化学検査:8-1-4 (登録前)同様
- 4) 腫瘍マーカー(SCC)(投与前7 日許容)

8-2-2. 治療期間中、随時観察・評価する項目

- 1) 自他覚症状の有害事象
特に以下の事象に注意をし、観察・評価を行う。
 - ① アレルギー/免疫:アレルギー反応
 - ② 消化管症状:食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、粘膜炎/口内炎(診察所見)、脱水
 - ③ 感染:発熱、発熱性好中球減少、Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染、好中球数が正常またはGrade1-2 の好中球減少を伴う感染、好中球数が不明な感染
 - ④ 皮膚科/皮膚:脱毛、皮疹
 - ⑤ 一般症状:疲労、体重減少
- 2) 下肢リンパ浮腫(P20 リンパ浮腫の重症度分類 参照)

8-2-3. 治療期間中、必要に応じて適宜施行する検査

- 1) CT
- 2) 胸腹部X 線写真
- 3) クレアチニン・クリアランス
- 4) 心電図

8-3. プロトコル治療完遂/中止後(追跡調査)の検査と評価項目

プロトコル治療終了後、少なくとも6 ヶ月に1 回の割合で、以下の項目について追跡調査を実施する。検査の

内容は担当医の判断に委ねる。追跡期間は登録終了から5 年間とする。

- ・再発・増悪の有無(CT またはMRIにて評価する。また腫瘍マーカーは可能な限り毎月実施する)
- ・生存の有無
- ・後治療の有無

8-4. スタディカレンダー

項目		登録前	1-5コース		終了後 1か月	中止時	追跡 6か月毎
			Day1	Day2~Day28			
患者背景		● ¹⁾					
体重・PS		● ¹⁾	● ³⁾	● ⁵⁾	○	○	
臨床 検査	血液検査	● ¹⁾	● ³⁾	● ⁵⁾	○	●	
	生化学検査	● ¹⁾	● ³⁾	● ⁵⁾	○	○	
	腫瘍マーカー (SCCなど)	● ¹⁾	● ⁴⁾		○	○	●
	Ccr	● ¹⁾	← 必要に応じ適宜実施 →				
心電図		● ²⁾					
胸部X線		● ²⁾					
CTもしくはPET CT		● ²⁾			●	○	●
自他覚症状/ 有害事象 (下肢リンパ浮腫評価)		● ¹⁾	← サイクル毎 →		●	●	●

●: 必須項目 ○: 可能な限り実施

1) 登録日前14 日以内に実施

2) 登録日前21 日以内または投与開始予定日28 日以内に実施。心電図、胸部X-p およびCT(PETCT も含む)は、術前の検査でも可

3) 各投与前3 日以内に実施すること、但し、1 サイクルDay 1 は登録前のデータが7 日以内なら登録前のデータで可とする。

4) 各Day1 投与前7 日間以内に実施

*血液検査必須項目: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

**生化学検査必須項目: 総ビリルビンAST(GOT)、ALT(GPT)、血清クレアチニン

5) 表示期間中に1回以上は実施

9. 予期される有害事象

9-1. 有害事象の評価

下肢リンパ浮腫の評価は、国際リンパ学会によるリンパ浮腫の重症度分類(P20 参照)を用いて評価をする。その他の有害事象の評価にはNCI-CTCAEv4.0 日本語訳JGOG/JSCO 版を用いる。有害事象のgrading に際しては、それぞれgrade1～5 の定義内容に最も近いものにgrading する。

治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告Form や追跡調査Form の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において、grade 5 とするかどうかが決定される)記録用紙に記入したgrade は必ずカルテにも記録を残すこと。

9-2. 予想される有害反応

本試験で使用する抗悪性腫瘍薬(PTX およびNDP)の有害反応については「5. 薬剤情報」および「薬剤添付文書(Appendix 2)」を参照すること。

本試験において予期される有害反応とおよその頻度を以下に記載する¹⁹⁾。

【PTX+NDP において予想される有害反応】 n=50

予期される有害反応	Grade 3以上の頻度
好中球減少	35.6%
貧血	20.0%
クレアチニン上昇	6.8%
食欲不振	2.2%
末梢神経障害	2.2%
関節痛/筋肉痛	4.7%

10. データ収集

10-1. 症例報告用紙と提出期限

本試験で用いる症例報告用紙(CRF)は、本試験実施計画書が指定するものを使用する。症例登録用紙以外のCRF は治療経過に合わせて適宜記載し、すみやかに研究事務局へ郵送する。なお、治療終了後には全CRF を8 週間以内に提出する。

11. 有害事象の報告

11-1. 報告義務のある有害事象

本章の規定に従い、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局／研究代表者へ報告する。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364 <http://www.pharmasys.gr.jp/info/houkoku.html>）、

臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11-1-1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

- 1) プロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡。
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる。（「30日」とは、最終プロトコル治療日を決算日とし、翌日から30日を指す）
- 2) 予期されないGrade 4の非血液毒性（NCI-CTCAEにおける血液・骨髄区分以外の有害事象）。「3. 薬剤情報」または「薬剤添付文書（Appendix 2）」のいずれにも記載されていないGrade 4の非血液毒性。

11-1-2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- 1) 最終プロトコル治療日を起算日、翌日から31日目以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。
- 2) 予期されるGrade 4の非血液毒性（NCI-CTCAEにおける血液・骨髄区分以外の有害事象）。「3. 薬剤情報」または「薬剤添付文書（Appendix 2）」に記載されているGrade 4の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告義務の対象になることに注意すること。
- 3) 予期されないGrade 2、Grade 3の有害事象
「3. 薬剤情報」または「薬剤添付文書（Appendix 2）」のいずれにも記載されていないGrade 2～3相当の有害事象。
- 4) 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等。
- 5) その他重大な医学的事象
上記のいずれかにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

11-2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

報告義務のある有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。

報告に関する責務は各施設の施設研究責任者にある。また、施設研究責任者は、各医療機関の手順に準じ、医療機関の長に報告する。

11-2-1. 急送報告

1) 1 次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72 時間以内(3 業務日以内)に「有害事象急送一次報告書」を記入し研究事務局へFAX 送付と電話連絡を行う。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても差し支えない。

2) 追加報告:

さらに施設研究責任者は追加情報を入手した場合あるいは研究代表者(事務局)からの質疑が発生した場合には、「薬物有害反応に関する報告書」に追記し、研究事務局へFAX 送付する。剖検がなされた場合は「剖検報告書」を作成し、添付する。

11-2-2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」の所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15 日以内に研究事務局へ郵送またはFAX 送付を行う。また、施設研究責任者は、各医療機関の手順に準じ、医療機関の長に報告する。

11-3. 「薬物有害反応に関する報告書」入手後の研究代表者の対応手順

11-3-1. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者(事務局)は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、速やかにKCOG代表と検討し、効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。なお、研究代表者(事務局)が治療の中止、登録の中止など緊急な対応が必要と判断した場合には、効果・安全性評価委員会への連絡は文書に先立ち、効果・安全性評価委員長への電話も対応でも可とする。

11-3-2. 効果・安全性評価委員会での審議

効果・安全性評価委員会は、研究代表者(事務局)から報告された急送報告または通常報告された報告内容を審査・検討する。登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む審議結果については、研究代表者(事務局)およびKCOG代表者に文書で勧告する。

11-3-3. 参加および関連機関への連絡

報告された有害事象に対し、効果・安全性評価委員会から何らかの対応が必要と指示を受けた場合、研究代

表者(事務局)はKCOG代表者と協議後、参加施設および関連機関への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。参加施設および関連機関への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡を行う。

11-4. 健康被害への補償について

本臨床試験への参加により発生する医療費は、保険制度の範囲でまかなわれる。また、本臨床試験への参加により生じた健康被害への特別な補償は行わず、一般診療での対処に準じる。

11-5. 緊急時の連絡・処置

緊急連絡先: 研究代表者 武隈宗孝

静岡県立静岡がんセンター 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007番地

TEL: 055-989-5222 FAX: 055-989-5634

E-mail: m.takekuma@scchr.jp

11-6. 試験の中止について

本試験中に試験全体の中止が想定されるような重篤な有害事象が発生した場合、研究代表者および研究事務局は子宮頸がん委員会と協議の上、本試験の中止を含めた取り扱いについて効果安全性評価委員会で審議する。もし、効果安全性評価委員会が中止を勧告した場合、研究事務局は速やかに試験の中止およびその理由を施設責任者に報告する。

12. エンドポイントの定義

12-1. 無再発生存期間の定義

登録日を起算日とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・再発とした判断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。腫瘍マーカーの上昇のみでは再発としない。
- ・再発と判断されていない生存患者では、臨床的に再発がないことが確認された最終日(最終無再発生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査による無増悪の確認は必須としない)。
- ・有害事象や患者拒否などの理由による化学療法中止患者で、後治療として他の治療が行われた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は「臨床診断日」を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は「生検施行日」をもってイ

ベントとする。

- ・二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。

12-2. 全生存期間の定義

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存患者では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能の場合、追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

12-3. 有害事象発現率の定義

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部が施行された患者数(全治療例)を分母とし、各毒性についてそれぞれNCI-CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO版による最悪のgradeの頻度を求める。

12-4. 化学療法完遂割合の定義

全治療例数を分母とし、「7.3.1.プロトコル治療完了の定義」による規定の化学療法が完了した患者数を分子とする割合を「化学療法完遂割合」とする。

13. 統計学的事項

13-1. 解析対象集団の定義

本試験では全登録例、FAS(Full Analysis Set)、PPS(Per Protocol Set)および安全解析対象の4種類の解析対象集団を以下のとおり定義する。FAS を本試験の有効性に関する主たる解析対象集団とする。

1) 全登録例

「6.2 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

2) FAS

登録例のうち、試験治療が一度でも実施された患者。なお登録後に適格規準もしくは除外規準に抵触していることが判明した患者は、FAS から除外するものとする。

3) PPS

FAS のうち、投与量、投与スケジュールなどにおいて試験実施計画書の規定から重大な逸脱をしていない患者

4) 安全性解析対象例

本試験に登録され、試験治療が一度でも実施された症例

13-2. 主要評価項目と判断規準

主要評価項目は2年無再発生存率とする。FASを対象に、Kaplan-Meier法を用いて2年無再発生存率を推定する。参考までに2年無再発生存率の95%信頼区間をGreen-Woodの方法を用いて構成する。2年無再発生存率が65%以下の場合には本療法は無効で有ると判断し、80%以上の場合には有効であると判断する。上記が原則であるが、本試験の治療成績は個々の症例のリンパ節転移個数に大きく左右されるため、これらを総合的に考察し最終的な評価は行われることとする。また、全登録例とPPSを対象に同様の解析を行う。

13-3. 症例数設定の根拠

既存治療(放射線治療)の2年無再発生存率が約65%であることから²¹⁾、治療の閾値有効率を65%と設定した。本治療の2年無再発生存率が閾値有効率より15%高いと予測し、期待有効率を80%と設定した⁸⁻¹⁰⁾。第1種の過誤の確率を5%、第2種の過誤の確率を15%(検出力85%)と設定し、Lawless²²⁾の方法から算出される必要症例数は58例となる。5例のFAS解析除外症例を想定し、目標症例数を63例と設定した。

13-4. 予定登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数:63 例

登録期間:4 年(平成23年2月～平成27年7月)

追跡期間:登録終了後5 年

(ただし、患者の登録状況により期間の延長もしくは短縮をすることもある。)

13-5. 副次評価項目の解析

副次評価項目(Secondary Endpoint)として、1) 有害事象発生割合、2) 化学療法完遂割合、3) 5年生存率、4) 5年無再発生存率、5) 下肢リンパ浮腫発生割合も評価する。

1) 有害事象発生割合

安全性解析対象例を対象に、有害事象の発現例数、発現率およびその95%信頼区間(正確)を算出する。Grade 3以上の有害事象が発生した項目(神経毒性の場合はGrade 2以上)については、発現例数、発現率およびその95%信頼区間(正確)を算出する。有害事象のGrade判定は、NCI-CTC V4.0 AEに従う。

2) 化学療法完遂割合

FASを対象に、化学療法の完遂割合を算出する。

3) 5年生存率

FAS を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて5 年生存率を推定する。参考までに5 年生存率の95%信頼区間をGreen-Wood の方法を用いて構成する。

4) 5 年無再発生存率

FAS を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて5 年無再発生存率を推定する。参考までに5年無再発生存率の95%信頼区間をGreen-Wood の方法を用いて構成する。また、Kaplan-Meier 法を用いてリンパ節転移の個数別に無再発生存関数を推定し、logrank 検定で比較する。

5) 下肢リンパ浮腫発生割合

安全性解析対象例を対象に、下肢リンパ浮腫の発現例数、発現率およびその95%信頼区間を算出する。国際リンパ学会によるリンパ浮腫の重症度分類のStage ごとの発現例数、発現率およびその95%信頼区間を算出する。

14. 倫理的事項

14-1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(Appendix 1)および臨床研究の倫理指針に従って本試験を実施する。また、本試験は研究の実施に先立ち、事前にUMINが設置したデータベースに臨床研究の登録を行う。

14-2. インフォームドコンセント

14-2-1. 説明同意

登録に先立って、担当医は患者本人に説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験がNPOであるKCOG の試験であること、利益相反に関する説明
- 3) 本試験のデザインおよび根拠
- 4) プロトコル治療の内容

薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など

- 5) プロトコル治療により期待される効果
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 7) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の特別な補償は無く一般診療と同様であることの説明

8) 代替治療法

現在の一般治療法や標準治療法の内容、効果、毒性等の代替治療法を選択した場合の利益と不利益

9) 試験に参加することで予想される利益と可能性のある不利益

10) 病歴の直接閲覧について

品質管理のための他施設の試験関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧することなど監査の受け入れに関する説明

11) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それによって不当な診療上の不利益を受けないこと

12) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるために最大限の努力が払われること

13) データの二次利用

個人識別情報とリンクしない形でデータをメタアナリシスなどに二次利用する可能性があること

14) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設や研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明。

15) 本試験に関する利益相反について

14-2-2. 同意

試験についての説明を行い、患者本人が試験の内容をよく理解したことを確認したうえで試験の参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、本試験用の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意書は、コピーし1部は患者本人に手渡す。また、原本は必ずカルテまたは臨床試験管理室に保管する。

14-3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設から研究事務局に知らされることはない。患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日、被験者識別番号を用いて行われ、患者名など、第3者が当該施設の職員やデータベースの不正アクセスを介せずに直接患者を識別できる情報が研究事務局のデータベースに登録されることはない。イニシャルあるいは被験者識別番号としてカルテ番号を開示できない場合、原則として本試験へ参加する場合には以下の条件を満たすこととする。

- ・ 参加施設の常設機関として設けられた組織(治験管理室、臨床試験管理室等)で患者識別コードの発行がなされ、カルテ番号との対応表が管理されること。

(施設研究責任医師や施設コーディネーターなど個人や当該診療科教室 / 医局などによる管理ではなく、施設内の常設の組織での管理が望ましい。)

- ・ 患者識別コードとカルテ番号の対応表の保管期間は当該施設のカルテの保管期間より短くないこと。
- ・ イニシャルをマスクする場合には、ダミーであることが判別できるように一律「X.X.」と記載すること。
- ・ 生年月日をマスクしないこと
- ・ 参加施設側の手違いにより、カルテ番号やイニシャルが研究事務局に伝えられたとしても研究事務局側では注意を喚起することはなく、その情報に基づき登録を行うこと。

14-4. プロトコル遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

14-5. 施設の倫理委員会(機関審査委員会:IRB)の承認

本試験への参加に際しては、本試験実施計画書および患者への同意説明文書が各施設の倫理委員会(機関審査委員会)(IRB: Institutional Review Board)で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設責任医師、施設分担医師はIRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

14-6. 本試験に関する利益相反(Conflict of interest: COI)について

本試験の研究代表者、各施設の試験責任医師および試験担当医師の「本試験に係る利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告書に基づき、所属施設が規定する利益相反審査委員会または倫理審査委員会等において、審査・承認を受ける。

14-7. 試験実施計画書変更等の取扱い

安全性情報あるいはその他の理由により臨床試験審査委員会後に試験計画書の変更が必要となった場合、その内容により改正・改訂と区別して取り扱う。また、試験実施計画書の変更に該当しない補足説明の追加を覚え書き / メモランダムとして別に定める。その取扱いは下記のとおりとする。

14-7-1. 改正(amendment)

1) 定義

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性、もしくは試験のprimary endpoint に関連する試験実施計画書の部分的変更。

2) 変更手順

- ・ 試験実施計画書改正が必要と判断した当該試験の研究代表者・研究事務局は、KCOG代表者と協議し、試験実施計画書改正を発案するか否かを決定する。発案する場合、研究代表者・研究事務局は変更実施計画書を作成する。

3) 会員への連絡と変更試験実施計画書の送付

- ・ 研究事務局は、試験実施計画書が改正された旨とその内容を当該試験参加施設へ一斉メールを送付する。

4) 施設IRB の承認

各施設のIRB の審査・承認を要する。

14-7-2. 改訂(revision)

1) 定義

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpoint にも関連しない試験実施計画書の部分的変更。

2) 変更手順

試験実施計画書改訂が必要と判断した当該試験の研究代表者・研究事務局はKCOG代表者と協議し、試験実施計画書改訂を発案するか否かを決定する。発案する場合、研究代表者・研究事務局は変更実施計画書を作成する。

3) 会員への連絡と変更試験実施計画書の送付

- ・研究事務局は、試験実施計画書が改訂された旨とその内容を当該試験参加施設へ一斉メールを送付する。
- ・研究事務局はカバーページに試験実施計画書改訂日を記載した変更試験実施計画書を当該試験参加施設へ送付する。

4) 施設IRB の承認

施設IRB の審査・承認は各施設の取り決めに従う。

14-7-3. メモランダム/覚え書き(memorandum)

1) 定義

試験実施報告書内容の変更ではなく、文面の解釈上のばらつきを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で試験の関係者に配布される試験実施計画書の補足説明。

2) 作成手順

メモランダム / 覚え書きが必要と判断した当該試験の研究代表者・研究事務局は、KCOG代表者と協議し、メモランダム / 覚え書きを作成するか否かを決定する。作成する場合、研究代表者・研究事務局がこれを作成する。

3) 会員への連絡とメモランダム / 覚え書きの送付

- ・研究事務局は、メモランダム / 覚え書きが改正された旨とその内容を当該試験参加施設へ一斉メールおよび文書を郵送する。

4) 施設IRB の承認

施設IRB の審査・承認は各施設の取り決めに従う。

14-8. 研究者の責務

各施設の試験責任医師あるいは試験担当医師は、研究の進捗状況について年に1回施設長へ報告する。また研究が終了した際、施設長へ終了報告について通知する。

15. 研究結果の報告方法など

15-1. 研究登録と研究結果の発表

本研究は、登録開始前に臨床試験登録(U-MINへの登録)を実施するとともに、その結果については試験終了後、適切な学会誌・医学雑誌への投稿を予定している。主たる公表論文、学会発表は最終解析終了後に効果・安全性評価委員会の承認を経て、専門誌または英文誌に投稿する。

15-2. 論文発表に関するauthorship等に関する取り決め

原則として論文発表に関するauthorshipは以下の通りとする。

試験結果の公表論文の1st authorは症例登録数が最も多かった施設の実務担当者もしくは代表者(該当施設内の筆頭者の選択は、その施設の判断による。ただし最も直接実務に貢献した者を原則とする)とする。ただしそのauthorshipを取得するかどうかは当該施設の選択による。2nd authorは研究代表者(当該試験実施計画書の発案者: study chair)とする。それ以外は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に選び共著者とする。症例登録数が最も多かった施設の代表者が1st authorを辞退した場合は、1st authorは研究代表者、2nd authorは症例登録数が最も多かった施設の代表者となる。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があり、1.症例登録数が最も多かった施設の代表者、2.研究代表者、3.以下、登録数が多い順の施設代表者の優先順位で発表する権利を与える。

16. 研究組織

16-1. 研究組織

16-1-1. 医学専門家

試験に関する医学的な問題、並びに試験薬概要書、試験実施計画書等の作成・改訂、症例、データの取扱い、総括報告書の作成等に関し、試験依頼者に対して適切な助言を行う。

医師名	施設名・役職	施設連絡先
小林 浩	奈良県立医科大学・教授	0742-22-3051
大道 正英	大阪医科大学・教授	072-683-1221

16-1-2. 試験調整医師

試験実施計画書等の内容の細目、試験中に生じた試験実施計画書の解釈上の疑義等について、実施医療機関間の調整を行う。また、試験依頼者の求めに応じて症例やデータの取扱いの解釈等について、試験依頼者に助言を行う。

医師名	施設名・所属・役職	施設連絡先
伊藤 公彦	関西労災病院・部長	06-6416-1221
平嶋 泰之	静岡がんセンター・部長	055-989-5222

16-1-3. 実施医療機関および試験責任医師

試験依頼者との協議の上、試験実施計画書の作成・改訂、同意文書及びその他の説明文書の作成・改訂、被験者の選定及び同意の取得、試験分担医師及び試験協力者の指導・監督、資料及び情報の提供、モニタリング及び監査への協力、試験実施計画書からの逸脱又は変更及び有害事象の報告、症例報告書の作成、並びに必須文書の保存等を行う。

医師名	施設名・所属・役職	施設連絡先
伊藤 公彦	関西労災病院・部長	06-6416-1221
武隈 宗孝	静岡がんセンター・医長	055-989-5222
鏑本 浩志	兵庫医科大学・講師	0798-45-6111
荒川 敦志	名古屋市立大学・講師	052-851-5511
喜多 恒和	奈良県立奈良病院・部長	0742-46-6001
田畑 務	三重大学・准教授	059-232-1111
寺井 義人	大阪医科大学 講師	072-683-1221
奈須 家栄	大分大学 准教授	097-549-4411
澤田 守男	京都府立医科大学 助教	075-351-5111
村越 誉	千船病院 医長	06-6471-9541

16-1-4. 効果安全性評価委員会

別途定める業務手順書に従い、逐次解析結果の問題点、重篤かつ予測できない有害事象を含む緊急安全性情報、その他試験依頼者より本委員会へ提出される問題点の評価を行い、試験依頼者に対して試験の継続、変更、又は中止の提言を行う。

医師名	施設名・所属・役職	施設連絡先
清塚 康彦	きよレディースクリニック院長	0742-53-0411
福田 康二	枚方公済病院 呼吸器内科	072-858-8233
中谷 光一	滋賀県立成人病センター 呼吸器内科	077/582-5031

16-1-5. 組織内委員会

医師名	施設名・所属・役職	施設連絡先
石垣 孝	KCOG 倫理委員会委員長	大阪赤十字病院放射線科 06-6774-5111

16-1-6. プロトコル委員会・委員

婦人科悪性腫瘍領域の専門的な立場から、試験実施計画書(案)の作成・改訂に関し、試験依頼者に対して適切な助言を行う。

医師名	施設名・所属・役職	施設連絡先	
中出 雅治	KCOG プロトコル審査委員会委員長	大阪赤十字病院 呼吸器外科・部長	06-6774-5111

16-1-7. 症例登録センター・データセンター

本試験への被験者の組み入れに際し、被験者候補の適格性を確認し、当該被験者における試験実施の可否を、試験責任医師等及び試験依頼者に連絡する。

責任者名	施設名・所属・役職	施設連絡先
武隈 宗孝	静岡がんセンター・医長	055-989-5222
高橋 伸卓	静岡がんセンター・副医長	055-989-5222

16-2. 資金源について

本試験における資金はNPO法人KCOGの資金で行われる。

17. 参考文献

1. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-83.
2. Thomas GM, Dembo AJ. Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:1-8.
3. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, et al. Value of adjuvant whole-pelvic irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: A matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989;34:258-62.
4. Uno T, Ito H, Itami J, et al. Postoperative radiation therapy for stage IB-IIA carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Research* 2000;20:2235-40.
5. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
6. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721-8.
7. 武隈宗孝, 久慈志保, 高橋伸卓ら. 広汎子宮全摘後の5FU+CDDP(FP)療法による化学放射線療法の臨症の検討. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2010; 28: 294.
8. Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999;73:196-201.
9. Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: A comparison with effects of radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1988;91:977-81.
10. Takeshima N, Umayahara K, Fujiwara K, et al. Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage IB-IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:618-22.
11. Hosaka M, Watari H, Takeda M, et al. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy and systemic lymphadenectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:552-6.
12. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25: 2804-10.
13. Takeshima N, Utsugi K, Hasumi K, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for node-positive cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:277-80.
14. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, et al. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib

- adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;79:289–93.
15. Shimizu Y, Akiyama F, Umezawa S, et al. Combination of consecutive low-dose cisplatin with bleomycin, vincristine, and mitomycin for recurrent cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;16:1869–78.
16. Katsumata N, Yoshikawa H, Hirakawa T, et al. Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer. *J Clin Oncol* 2006 {Proc ASCO; 24:18S (abst 5013)}.
17. Moore DH et al: Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22: 3113–3119,2004
18. Kato T, Nishimura H, Yakushiji M, et al. Phase II study of 254-S(cis-diammine glycolate platinum) for gynecological cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1992; 19: 695–701.
19. Takekuma M, Hirashima Y, Tsubamoto H et al. Phase II trial of Paclitaxel and Nedaplatin in patients with advanced/recurrence uterine cervical cancer: a Kansai Clinical Oncology Group study. 2010 IGCS abstract.
20. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2003;36(2):84–91.
21. Tattersall MHN, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib–IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1992;46:1766–81.
22. Lawless J. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. John Wiley and Sons 1982.