子宮頸がんIb2期・II期を対象とした

イリノテカン塩酸塩水和物＋ネダプラチンによる

　術前補助化学療法＋根治手術＋術後補助化学療法

―臨床第II相試験―

　　共同研究

　近畿産科婦人科学会　腫瘍研究部会

　特定非営利法人 関西臨床腫瘍研究会　婦人科グループ

研究代表者：

京都府立医科大学　産婦人科　澤田守男

〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

Tel：075-251-5560 Fax：075-212-1265

E-mail：mosawada@koto.kpu-m.ac.jp

 研究事務局：

京都府立医科大学　産婦人科　澤田守男

〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

Tel：075-251-5560 Fax：075-212-1265

E-mail：mosawada@koto.kpu-m.ac.jp

 第1版 2012年5月16日

 第1.1版 2013年1月13日0.　概要

0-1.　シェーマ



* NACは2コース実施する。
* NACでPR以上の効果が得られた症例に対して術後の補助化学療法を3～5コース実施する。
* SD、PDの場合、その後の抗癌剤治療でCPT-11やNedaplatinは含むレジメンを用いないこと。

0-2.　目的

本臨床試験は、広汎子宮全摘術が可能なBulky tumor（長径4 cm以上）を有する子宮頸癌Ib2期、IIa期、IIb期に対して、CPT-11 + Nedaplatinによる術前化学療法（NAC）を行い、そして広汎子宮全摘術、さらにCPT-11 + Nedaplatinによる術後補助化学療法を施行するという治療方法の有用性について検討する第II相試験である。

Primary endpointは2年無再発生存率（two-year recurrence-free survival）、Secondary endpointは腫瘍縮小効果、有害事象の発現率、再発率、化学療法の完遂率、腫瘍マーカー（血清SCC値）の変化、広汎子宮全摘術完全切除割合、手術合併症の割合とする。

また，今後計画される子宮頸癌の同時放射線化学療法（CCRT）との有用性を比較評価するための第Ⅲ相試験（術前化学療法・手術・術後補助化学療法 vs. CCRT・化学療法など）に発展していくことを期待する。

0-3.　評価

0-3-1. Primary endpoint

2年無再発生存率（two-year relapse-free survival）

 0-3-2. Secondary endpoint

1) 腫瘍縮小効果

2) 有害事象の発現率

3) 再発率

4) 化学療法の完遂率

5) 手術の完遂率（術中所見での腫瘍残存の有無、断端陰性率、リンパ節郭清完遂率）

6) 摘出臓器の病理学的結果（組織学的効果、間質浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲）

7) 手術の難易度（出血量、手術時間）

8) 腫瘍マーカー（血清SCC値）の変化

9) 手術合併症の割合

0-4.　対象症例

適格基準

1) 原発巣が子宮頸がん（扁平上皮癌）であることが組織学的に確認されている

2) 臨床進行期分類（FIGO 1994年）Ib2期、IIa期（直接計測またはMRIで腫瘍径4 cm以上の測定可能病変を有する）、IIb期（直接計測またはMRIで腫瘍径4 cm以上の測定可能病変を有する）のいずれかに該当する患者

3) 原発巣が直接計測またはMRIで測定可能である（直接計測の場合は尺度付きの写真撮影が必要）

4) 前治療歴がない患者

5) 年齢20歳以上75歳以下（同意取得時点）

6) 主要臓器機能が保持されている患者

7) ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）によるPerformance status（PS）が0～1の患者

8) 広汎子宮全摘術が実施可能な患者

9) 活動性の感染症、腸閉塞、重篤な心疾患、排液を要する胸水・腹水を有しない患者

10) イリノテカン塩酸塩水和物，ネダプラチンの投与禁忌のない患者

11) 活動性の重複癌を有しない患者

12) インフォームド・コンセントのうえ文書で同意が得られている患者

0-5.　治療

　0-5-1.　術前化学療法

 　以下を3週1コースとして2コース行う。

 　　CPT-11 60 mg/m2 + Nedaplatin 80 mg/m2　　(day 1)

CPT-11 60 mg/m2　　　　　　　　　　　 (day 8) q3w, 2コース

　0-5-2.　広汎子宮全摘術

　　　　　本試験における外科切除術式は、子宮頸がん取扱い規約（改訂第2版）による「広汎子宮全摘術（Radical hysterectomy）」とする。

　0-5-3.　術後化学療法

　　　　　以下を3週1コースとして3～5コース行う。

 　　CPT-11 60 mg/m2 + Nedaplatin 80 mg/m2　　(day 1)

CPT-11 60 mg/m2　　　　　　　　　　　 (day 8) q4w, 3～5コース

0-6.　予定症例数と研究期間

登録予定症例数：68例

登録期間：2年

追跡期間：登録終了後2年

　　　 総研究期間：4年　　　　　　　　　　　　　目　次

0. 概　要…………………………………………………………………………………....... 2

　0-1. シェーマ………………………………………………………………………………………........ 2

　0-2. 目　的………………………………………………………………………………………............. 2

　0-3. 評　価………………………………………………………………………………………............. 3

　0-4. 対象症例……………………………………………………………………………………............. 4

　0-5. 治　療………………………………………………………………………………………............. 4

　0-6. 予定症例数と研究期間……………………………………………………………………………. 4

1. 目　的……………………………………………………………………………………... 8

2. 背　景………………………………………………………………………………...….... 9

　2-1. 対　象……………………………………………………………………………………..……… 9

　2-2. 本試験症例に対する標準的治療……………………………………………………………..…. 10

　2-3. 本試験の治療計画…………………………………………………………………………..……. 13

　2-4. 試験デザイン……………………………………………………………………………..………. 15

　2-5. 本試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）の要約……………………………... 16

　2-6. 本試験の意義…………………………………………………………………………………..…. 17

3. 患者選択基準……………………………………………………………………………. 18

 3-1. 適格基準………………………………………………………………………………………..… 18

　3-2. 除外基準…………………………………………………………………………………………... 18

4. 薬剤・手術情報………………………………………………………………………….. 20

　4-1. 使用薬剤情報….…………………………………………………………………………….…… 21

　4-2. 薬剤の供給…….……………………………………………………………………………..…… 21

　4-3. 手術情報……….………………………………………………………………………………..… 23

5. 登　録……………………………………………………………………………………. 25

　5-1. 登録方法.………………………………………………………………………………………..… 25

　5-2. 登録手順………………………………………………………………………………………..…. 25

　5-3. 登録に関しての注意事項…………………………………………………………………..……. 25

6. 治療計画と治療変更基準………………………………………………………...…….. 26

　6-1. 術前補助化学療法（CPT-11 + NDP）………………………………………………..………… 26

　6-2. 術前補助化学療法の治療変更基準…………………………………………………..…………. 27

　6-3. 外科療法……………………………………………………………………………..……………. 30

　6-4. 術後補助化学療法（CPT-11 + NDP）……………………………………………………………... 31

　6-5. 術後補助化学療法の治療変更基準…………………………………………………………...… 33

　6-6. 併用療法・支持療法……………………………………………………………………………… 36

　6-7. プロトコール治療の中止・終了基準………………………………………………………….... 38

7. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール………………………………………………. 40

　7-1. 登録前の検査と評価……………………………………………………………………………... 40

　7-2. 術前補助化学療法期間中の検査と評価……………………………………………………...… 40

　7-3. 手術実施前の検査と評価………………………………………………………………………... 41

　7-4. 手術実施後の検査と評価……………………………………………………………………...… 41

　7-5. 術後補助化学療法期間中の検査と評価…………………………………………………...…… 41

　7-6. プロトコール治療中止時の検査と評価……………………………………………………...… 42

　7-7. プロトコール治療完遂／中止後（追跡調査）の検査と評価………………………………… 42

　7-8. スタディカレンダー…………………………………………………………………………...… 43

8. 本試験で用いる基準・定義……………………………………………………………... 44

　8-1. 病期分類基準……………………………………………………………………………………... 44

　8-2. 子宮頸がん臨床進行期分類…………………………………………………………………...… 44

　8-3. 有害事象・有害反応の評価………………………………………………………………….…… 44

　8-4. 効果判定………………………………………………………………………………………...… 44

　8-5. 組織学的効果判定基準……………………………………………………………………...…… 46

　8-6. 無再発生存期間………………………………………………………………………………...… 47

9. 有害事象の報告…………………………………………………………………………. 48

　9-1. 有害反応の評価…………………………………………………………………………………... 48

　9-2. プロトコール治療との因果関係……………………………………………………………..…. 48

　9-3. 予想される有害反応……………………………………………………………………………... 48

　9-4. 報告義務のある有害事象………………………………………………………………………... 48

　9-5. 施設研究責任者の報告義務と報告手順……………………………………………………...… 49

　9-6. 研究代表者・研究事務局の責務………………………………………………………………… 50

　9-7. 効果安全性評価委員会での検討……………………………………………………………...… 50

　9-8. 健康被害への補償について…………………………………………………………………..…. 50

　9-9. 緊急時の連絡・処置…………………………………………………………………………….… 50

　9-10. 試験の中止…………………………………………………………………………………….… 50

10. データ収集…………………………………………………………………………...… 51

　10-1. 症例報告用紙の種類………………………………………………………………………….… 51

　10-2. CRFの送付方法と提出期限………………………………………………………………….… 51

11. 統計学的事項…………………………………………………………………………... 53

　11-1. 解析対象集団の定義………………………………………………………………………….… 53

　11-2. 主たる解析と判断基準…………………………………………………………………………. 53

　11-3. 設定根拠…………………………………………………………………………………………. 53

　11-4. 予定登録数・登録期間・追跡期間…………………………………………………………….… 54

　11-5. 中間解析と試験の早期中止………………………………………………………………….… 54

　11-6. Secondary Endpointの解析…………………………………………………………………….… 55

12. 倫理的事項……………………………………………………………………………... 56

　12-1. 患者の保護…………………………………………………………………………………….... 56

　12-2. インフォームド・コンセント…………………………………………………………………. 56

　12-3. プロトコールの遵守……………………………………………………………………………. 57

　12-4. 施設の倫理委員会（機関審査委員会：IRB）の承認………………………………………...… 57

　12-5. 試験実施計画書変更などの取り扱い…………………………………………………………. 58

13. モニタリング、監査および報告方法……………………………………………….… 60

　13-1. 定期モニタリング………………………………………………………………………………. 60

　13-2. プロトコール逸脱・違反…………………………………………………………………...…… 60

　13-3. 施設訪問監査……………………………………………………………………………………. 61

14. 研究組織………………………………………………………………………………... 62

　14-1. 研究代表者………………………………………………………………………………………. 62

　14-2. プロトコール提案者……………………………………………………………………………. 62

　14-3. 研究事務局…………………………………………………………………………………….… 62

　14-4. KCOG効果・安全性評価委員会……………………………………………………………..… 62

　14-5. 研究施設…………………………………………………………………………………………. 62

　14-6. 特定企業との利益相反関係について…………………………………………………………. 62

15. 研究結果の発表………………………………………………………………………... 63

16. 参考文献……………………………………………………………………………...… 64

17. 付表……………………………………………………………………………………... 681.　目的

本臨床試験は、広汎子宮全摘術が可能なBulky tumor（長径4 cm以上）を有する子宮頸癌Ib2期、IIa期、IIb期に対して、CPT-11 + Nedaplatinによる術前化学療法（NAC）を行い、そして広汎子宮全摘術、さらにCPT-11 + Nedaplatinによる術後補助化学療法を施行するという治療方法の有用性について検討する第II相試験である。

Primary endpointは2年無再発生存率（two-year relapse-free survival）、Secondary endpointは①腫瘍縮小効果、②有害事象の発現率、③再発率、④化学療法の完遂率、⑤手術の完遂率（術中所見での腫瘍残存の有無、断端陰性率、リンパ節郭清完遂率）、⑥摘出臓器の病理学的結果（組織学的効果、間質浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲）、⑦手術の難易度（出血量、手術時間）、⑧腫瘍マーカー（血清SCC値）の変化、⑨手術合併症の割合とする。

また，今後計画される子宮頸癌の同時放射線化学療法（CCRT）との有用性を比較評価するための第Ⅲ相試験（術前化学療法 + 手術 + 術後補助化学療法 vs. CCRT + 化学療法など）に発展していくことを期待する。

2．　背景

2-1．　対象

2-1-1.　疾患の背景

　　子宮頸がんの患者数は1990年代あたりまで年々減少傾向を示していたが、2000年以降には増加傾向に転じている。地域がん登録全国推計によるがん罹患データによると、2005年の子宮頸がん罹患者数は年間8474人と報告されている。39歳以下の女性においては、子宮頸がんの年齢別にみた罹患率の増加が著明である。さらに部位別で比較した2005年のデータによると、子宮頸がんは乳がんに次いで2番目の罹患率を示している。子宮頸がんの死亡率は1995年以降上昇傾向をみせており、2009年の子宮頸がんによる死亡は2519人と報告されている。39歳以下の女性で部位別に比較した2009年のデータによると、子宮頸がんは乳がん、胃がんに次いで3番目の死亡率を示している1。

　　子宮頸がんの病因としては、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染の関与が明らかにされている。子宮頸がん症例を調べてみると、発がん性とされるHPVハイリスク群のHPV 16型とHPV 18型が約6割を占めている2。年齢分布は30～40歳の生殖年齢の女性に最も高い罹患率を示しており、他部位のがんとは異なった傾向を呈する。若年女性に罹患数が多いことから予防が重要であるとの認識がもたれ、がんの一次予防としてHPVワクチン接種、そして二次予防として子宮頸がん検診受診が推奨されている。HPVワクチン接種や子宮頸がん検診が十分浸透すれば、子宮頸がんの患者数を約70%減少するという試算が示されている3。

　　子宮頸がんの病理組織型としては、扁平上皮癌が子宮頸がん全体の約90%、腺癌が約10%を占めている。腺扁平上皮癌や小細胞癌などは比較的稀な組織型である。子宮頸がんの病理組織型の確認は化学療法の感受性の違いに関わる重要な因子であり、扁平上皮癌は白金製剤ベースの化学療法に奏効することが知られている4,5。

　　子宮頸がんの進行期分類は、国際的な比較を可能にするため国際婦人科産科連合（FIGO）による臨床進行期分類が採用されており、治療開始前のがんの拡がりをもとに分類されている（子宮頸がん取り扱い規約6）。各臨床進行期の割合は、I期：53.5%、II期：23.6%、III期が15.5%、IV期が7.3%であり、I期とII期で子宮頸がん全体の78.1%を占めている（日本産科婦人科学会　婦人科腫瘍委員会　第49回治療年報7）。子宮頸がんは局所進展を主体とする発育形態をとることから、治療の主幹は手術や放射線治療である。I期、II期に対しては手術か同時化学放射線療法、III期に対しては同時化学放射線療法が標準治療とされている。IV期に対しては治癒が困難であることから、一般的には緩和治療として放射線治療や化学療法が選択される。各臨床進行期別の5年生存率は、Ia期：98.8%、Ib期：90.7%、IIa期：73.3%、IIb期：71.6%、IIIa期：56.2%、IIIb期：47.8%、IVa期：35.0%、IVb期：19.8%と報告され（日本産科婦人科学会　婦人科腫瘍委員会　第49回治療年報7）、依然としてIII期、IV期は予後不良である。

　　子宮頸がんは局所進展の発育を呈することから、合併する症状は原発病巣に起因するものが多い。Ia期などは殆ど無症状であるが、Ib～II期では出血や帯下増量を呈することが多く、癌腫が大きくなれば壊死や感染傾向が強くなり帯下も悪臭を伴うようになる。さらにIII期以上では周辺臓器への浸潤により、血尿、尿閉、血便、便秘、疼痛などの症状を認めるようになる。特に術前化学療法を行った場合、腫瘍の壊死や血小板減少などで帯下の増加や出血のリスクが高まるため注意を要する。

　　子宮頸がんIb～IIa期における検討では、広汎子宮全摘術を行った場合の再発形式は52%が骨盤内再発、48%が遠隔再発（骨盤外再発）をとることが知られ、腫瘍径が4 cmを超えるBulky症例になると骨盤内再発率が上昇すると報告されている8。術後の追加治療としての骨盤部照射は、局所制御率を向上させることは知られているものの、骨盤外再発の減少や生存期間延長への関与は明らかではない8。

2-1-2.　対象症例の選択根拠

　　手術や放射線治療が標準治療とされる子宮頸がんI, II期においても、その治療成績は5年生存率でI期：93.8%、II期：72.1%であり9、まだ十分とはいえない。広汎子宮全摘術を施された子宮頸がん症例を臨床病理学的に検討した予後因子解析では、腫瘍容積、つまり腫瘍径が最も強い相関を示す予後不良因子であることが示された10。それを受けて、1994年のFIGO病期分類ではI期の細分類として新たにIb2期が設けられた経緯がある。子宮頸がんI, II期のうち腫瘍径＞4 cmを呈する症例の5年生存率は約70%であると報告され、明らかに腫瘍径＜4 cmの症例と比較すると予後は不良である8。治療としては局所療法が選択される進行期であるが、広汎子宮全摘術による局所療法単独では治療が不十分である可能性があり、治療の強度を高める必要があると考えられる。したがって、本試験では、局所療法で治癒が期待できる子宮頸がんI, II期のうち、予後不良因子である腫瘍径＞4 cmを呈する症例を対象と設定した。

2-2．　本試験対象症例に対する標準的治療

2-2-1.　放射線治療 vs. 手術

子宮頸がんI, II期に対して本邦では手術が主体となっている。これは子宮頸がん根治術である広汎子宮全摘術のQualityが高いことや手術手技に優れていること、放射線治療専門医や照射設備の整った治療施設が少ないことに起因しているものと考えられる。放射線治療が早くから導入された米国では本邦とは逆に放射線治療が主体と考えられる傾向がある。LandoniらのI, II期症例を対象として放射線治療と手術とを比較した研究では、両治療群の5年生存率はいずれも83%であり、治療成績に差が無いことが示されている8。つまり、本試験対象症例に対する治療として、放射線治療と手術には優劣がないといえる。

また、同対象症例に対して、放射線単独照射よりも、CDDPを基本とした化学療法を併用する同時化学放射線療法の方が有意に生存期間を改善することが報告されており11、手術以外の治療モダリティーとしては現在同時化学放射線療法が標準治療と考えられる。

　2-2-2.　手術

子宮頸がんに対する基本的術式は広汎子宮全摘術である。子宮頸がんの根治術式として確立されたこの手術法は、岡林式広汎子宮全摘術12や、岡林式に神経温存の観点から改良を加えた小林式広汎子宮全摘術13が原点であり、その完成度たるや、いまだに代わり得る外科手技・治療概念が出てこないことでも明らかである。

本術式では、所属リンパ節を郭清し、膀胱側腔や直腸側腔を展開したうえで、前、中、後の各子宮支帯を分離し切断する。中部支帯は脂肪織を除去して血管束とし、骨盤壁近く切断し、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、傍腟結合織および腟を切断する。リンパ節の郭清は本術式の本質の一つであり、可及的広汎・綿密に行うべきである。この手術術式は、子宮頸がんが子宮や腟周囲の結合織から所属リンパ節に直接浸潤していくという性質をもとに考案された根治手術術式である。手術による有害事象としては、下肢リンパ浮腫や神経因性膀胱がよく知られている。自律神経温存に関しては諸家による様々な報告・研究14-16があり、Ib～IIa期を対象とすることが一般的である。

2001年の日産婦治療年報によると、I, II期1696例中1181例（69.6%）が手術治療を選択されていることから17、本邦においては子宮頸がんI, II期症例に対して放射線治療よりも広汎子宮全摘術を初回治療として用いる頻度が高いと言える。

2-2-3.　術後放射線照射

補助療法とは、予定手術完遂例において摘出標本の病理組織学的所見から再発高危険群と考えられる症例に対して術後再発予防目的に行われる術後治療のことと定義されている。その中でも術後放射線照射は、手術で肉眼的には病巣は十分切除されたが、顕微鏡的に癌の残存が疑われる部分の予防照射のことを意味する。

子宮頸がん術後再発に関連する危険因子は、腫瘍の大きさやリンパ節転移、子宮傍組織浸潤、脈管侵襲の有無であることが報告されている10, 18-20。術後放射線照射が生存期間を延長に寄与することを示した明確なエビデンスはなく、まだ十分なコンセンサスが得られていないが、リンパ節転移陽性例や子宮傍組織浸潤例、原発巣浸潤や脈管侵襲の著しい例、腟壁切除が不十分な例においては、術後に放射線治療（全骨盤照射）を行うことが一般的である6。術後照射は外照射のみで、照射野は通常頭側は第4腰椎と第5腰椎の間、尾側は恥骨結合の中央までに設定され、1回線量1.8～2.0 Gyで総線量は約45～50 Gy程度とされている。

骨盤リンパ節転移陰性の子宮頸がんIb期症例で、1/3以上の間質浸潤、脈管侵襲、腫瘍径＞4 cmの3つの病理学的予後不良因子のうち2つを有する例を対象として、術後放射線照射を行った群と無治療群とを比較したランダム化比較試験が行われ、術後放射線照射群が有意に再発率を減少させ、無病生存期間を延長させることが示された21。

FIGO Ib～IIb期の子宮頸がんで広汎子宮全摘術を受け、子宮傍組織浸潤の判明したpT2b症例においては術後放射線照射が行われるが、骨盤リンパ節転移の有無が再発率や生存率に大きく影響する。骨盤リンパ節転移陽性例の約35%に骨盤外再発が認められるのに対し、陰性例では12%のみである。5年全生存率は骨盤リンパ節転移陽性例で44%、陰性例で83%である。また、5年無病生存率は、転移骨盤リンパ節の個数が0個で83%、1個で61%、2個以上で31%となる。つまり、pT2b症例で骨盤リンパ節転移を有する場合は術後放射線照射による局所制御のみでは予後不良ということになる22。

術後放射線照射を加えることで、腸閉塞や放射線性直腸炎などの消化管合併症、放射線性膀胱炎などの尿路合併症の頻度が高くなり23、下肢リンパ浮腫も強くなることが知られている。

　2-2-4.　補助化学療法

　　過去数十年間、進行子宮頸がんの予後は改善を示しておらず、従来標準治療とされてきた手術と放射線療法に限界があることを示している。子宮頸がんI, II期の中でも予後不良とされてきたBulky tumorに対してその予後を改善するべく、これまで化学療法を組み合わせた集学的治療が開発されてきたが、未だその意義が確立されていない。

　　術前補助化学療法（Neoadjuvant chemotherapy、以下NACと略）の理論的根拠としては、以下の4つが考えられる。①手術侵襲が加わっていないことで腫瘍血流の変化がなく、drug deliveryに障害を来さないこと、②NACの腫瘍縮小効果に伴って手術の根治性や安全性が向上され、NACによるdown stagingで手術不能症例が切除可能になること、③NACが主病巣のmicrometastasisを抑制することにより、局所再発や遠隔転移のリスクを減少させること、④放射線治療と較べて術後QOLが維持されることである。このような点からNACはBulkyな進行子宮頸がんにとって魅力的な治療ストラテジーと考えられる。ただし、NACにも弱点はある。①NACが奏効しなかった場合、主治療開始前に腫瘍の進展を来してしまうこと、②手術療法に先行したNACが無効だった場合にサルベージとして行われる放射線療法は、当初から放射線療法を選択した場合よりも生存率が不良になる場合があることなどである24,25。それ故、その実用に当たっては慎重な姿勢が望まれる。

　　最近行われた子宮頸がんに対するNAC＋手術 vs. 手術に関する6つのランダム化比較試験を以下に示す。いずれの臨床試験でも、従来の抗癌剤や投与法では全生存率には影響を与えない。また、臨床進行期の違いによっても効果に差がないことが示唆されている。Sardi（1997）26らの試験では全例、それ以外の試験でも約1/3～2/3で術後放射線照射が行われているが、放射線による有害反応が顕著になることが示されている。

　

　　特に、本邦の日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）のKatsumataら（2006）が行ったJCOG #0102（Bulky I/II期の子宮頸がんに対するneoadjuvant chemotherapy（NAC） + Surgery vs. surgeryのランダム化比較試験）29では、BOMP療法 4コースによるNAC + 広汎子宮全摘術 ± 術後放射線照射と子宮頸がんの標準的治療である広汎子宮全摘術 ± 術後放射線照射の比較が行われた。その中間解析で「NACを行っても、生存期間が標準治療に有意に勝る可能性は極めて少なく、手術合併症の明らかな減少も示されていない」という結果が報告され、効果・安全性評価委員会の勧告に従ってJCOG #0102は中止されている。本試験で選択されたBOMP療法の奏効率が期待した程には高くなかったこと（61%）、4コース実施したうえでの手術という設定など、いくつかの問題点も指摘されている。それ故、この1つの試験でもってNAC + 手術というストラテジーが否定されるものではないのだが、シスプラチンを含むNAC + 広汎子宮全摘術 ± 術後放射線療法と従来からの標準治療（広汎子宮全摘術 ± 術後放射線療）を比較した本邦で初めての臨床試験であったことは今後も重く受け止めておく必要があろう。

　　NACで用いられるレジメンの大半がシスプラチンをkey drugとする多剤併用化学療法であり、いずれにおいてもほぼ70%以上という高い奏効率を示している32。一体どのレジメンが優れているのか常に議論となるところであるが、各臨床試験の背景なども異なることから単純に比較するのは難しい。未だNACの標準とされる化学療法レジメンは確立されていないのが現状である。

2-3．　本試験の治療計画

　2-3-1.　術前・術後補助化学療法レジメンの設定

NACにどのようなレジメンが適しているかは明確な答えはまだない。NACの利点は一次効果の高さにある。それにより主病巣を縮小・down stagingさせて手術可能症例を増やし、根治性を高め、さらにはmicrometastasisを抑制することが可能となる。その反面、化学療法に対する感受性が乏しい場合は手術治療を遅らせ、手術可能となった場合には代替療法である放射線に対する感受性を低下させてしまう危険性もある24,25。それ故、NACとしては原発局所に対する奏効率が高く、しかも効果の発現が迅速であり、さらに簡便なレジメンが望ましいとされる。

よく用いられているのはプラチナ製剤を含むレジメンである。米国ではパクリタキセル（PTX）＋シスプラチン（CDDP）が子宮頸がんに推奨されてはいるが、本邦では保険適応がなく、PTXが24時間投与であることからほとんど使用されていない。しかし、本邦ではイリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11） + CDDPの高い奏効率が報告されていたが33,34、これを改良したCPT-11 + ネダプラチン（NDP）でさらに良好な成績が報告されている35,36。

Topoisomerase Iの阻害作用を有するCPT-11は、本邦で開発された抗癌剤で子宮頸がんに対しても後期第II相試験で23%の奏効率が認められ、一定の評価が得られた。そこでCPT-11との相乗効果が推察されるCDDPとの併用療法（CPT-11 60 mg/m2 day 1, 8, 15、CDDP 60 mg/m2 day 1、q4w）が試みられ、進行・再発子宮頸がんに対する初回治療では65%の奏効率が、また進行症例に対してNACで用いられた場合には72%と高い奏効率が得られている33,34。

NDPはプラチナ誘導体で第II相臨床試験において単剤として46%の奏効率を示し、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37。腎毒性がCDDPより軽減されているため、腎機能障害を認める症例にも適応が広がり、補液が不要で外来投与が可能となりその有用性が注目されている38。さらにCPT-11とNDPの、ヒト子宮頸がん細胞株を用いた*in vitro*研究において相乗効果を認めている35,36。臨床データでは、自治医大、防衛医大、国立埼玉病院の研究グループが初発症例に対して81%と高い奏効率を報告している39。このようにCPT-11とNDP併用療法は進行子宮頸がんに対する有用性が期待できるレジメンである。婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）ではすでにJGOG #1063（CPT-11およびNDP併用化学療法第I相臨床試験）を施行し、推奨用法用量（CPT-11 60 mg/m2 day 1, 8、NDP 80 mg/m2 day 1、q4w）を決定している。

このような経緯からNACのレジメンとしてCPT-11 + NDPを採用した。

　2-3-2.　化学療法コース数の設定

　　進行再発症例で腫瘍縮小効果が得られるのが2～4コースであること、JGOG #1065では68.3%の症例でNAC 2コース以上施行され奏効率75.8%の結果を出していること、速やかな主治療への移行を勘案して、本臨床試験ではNAC 2コースと設定する。2コース終了時点で腫瘍縮小効果判定を行い、CRかPRの場合は術後補助療法としてNACと同様のCPT-11 + NDPレジメンを3コース行うこととする。しかし、2コース終了時点でSDまたはPDの場合、手術可能であれば手術 ± 術後放射線療法を、手術不能であれば同時化学放射線療法や他の化学療法を行うこととなろうが、これに関しては規定しないこととする。

＊JCOG #1065試験の概要

　子宮頸がんの術前補助化学療法として、CPT-11 + NDPの併用療法を行い、その有効性と安全性をについて検討する第II相臨床試験である。特に実際の臨床で一般的に行われている腫瘍の縮小を目的とした術前補助化学療法の位置づけとして、その有用性を検討すべく企画された臨床試験である。そのため、後治療については規定されていなかった。手術完遂率は93.7％、2年無再発生存率は73.8％であった。後治療別にサブセット解析を行ったところ、2年無再発生存率は、後治療として術前補助化学療法と同様に化学療法を選択した群が93.8％、無治療群が72.4％、放射線治療（化学放射線同時療法を含む）群では60.0％となった。また、JGOG #1065で用いられたCPT-11 + NDPの併用療法において重篤な副作用の報告はなく、対象患者66人中63人（95.5％）と高い完遂率を示した。したがって、この2剤併用化学療法は安全かつ有用な治療法であるといえる。以上のJCOG #1065を受けて、後治療として術後補助化学療法群をCPT-11 + NDP併用療法と規定した場合はどの様な成績を示すのか検証するための本試験を計画している。

　2-3-3.　術前補助化学療法と手術合併症・放射線合併症のリスク

　　術前化学療法を行うことによって、手術合併症（術中出血、術後感染症など）を増加させたり、放射線合併症（白血球減少、貧血、血小板減少、下痢など）を増強させるという報告はない。

　2-3-4.　外科切除術

　　本試験における外科切除術式は、子宮頸がん取扱い規約による「広汎子宮全摘術（radical hysterectomy）」とする。その概略は、「2-2-2.　手術」を参照する。なお、本試験では術式のばらつきを無くすために、切除範囲としては基靭帯、傍腟組織、および腟の切除は3 cm以上、目標摘出リンパ節数20個以上を努力目標とする。

　2-3-5.　後治療

　　子宮頸がんが術後再発した場合、大半の症例では治癒が期待できないことから治療の目的はPalliationとなる。プロトコール治療完了後や中止後の増悪や再発に対する後治療は規定しないものとする。

2-4．　試験デザイン

　2-4-1.　プロトコール治療

　　以下のシェーマのごとく行う。

　　・ NACは2コース実施する。

・ NACでPR以上の効果が得られた症例に対して術後の補助化学療法を3～5コース実施する。



　2-4-2.　エンドポイントと設定根拠

　　本研究の主要評価項目（Primary Endpoint）は2年無再発生存率（two-year recurrence-free survival）とする。

副次評価項目（Secondary Endpoint）として、①腫瘍縮小効果、②有害事象の発現率、③再発率、④化学療法の完遂率、⑤手術の完遂率（術中所見での腫瘍残存の有無、断端陰性率、リンパ節郭清完遂率）、⑥摘出臓器の病理学的結果（組織学的効果、間質浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲）、⑦手術の難易度（出血量、手術時間）、⑧腫瘍マーカー（血清SCC値）の変化、⑨手術合併症の割合を評価し、CPT-11 + NDPがNACとして有用なレジメンであるかを証明したいと考える。

2-4-3.　計画されている第III相臨床試験デザイン

子宮頸がんのBulky tumor、Ib期やII期の術前化学療法は手術療法単独に比べ有意に生存期間を延長するとの報告があるが、エビデンスは得られていない。今回の試験で術前化学療法としてCPT-11 + NDPの有用性が証明されれば、今後計画している第Ⅲ相臨床試験として、子宮頸癌の同時放射線化学療法（CCRT）との有用性を比較評価するための第Ⅲ相試験（術前化学療法 + 手術 + 術後補助化学療法 vs. CCRT + 化学療法など）に発展していく可能性がある。

2-5．　本試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）の要約

　2-5-1.　予想される利益

　　NACを行うことによって、原発病巣の縮小化を図ることで手術の難易度を低下させ、切除断端の陰性化など根治性を高めることができる。また、リンパ節転移などの微小転移巣に対してもある程度の抗腫瘍効果が期待できる。また手術合併症（術中出血、術後感染症など）を減少させる効果も期待できる。さらに術後補助療法として化学療法を行うことにより、放射線照射に伴う下肢リンパ浮腫増悪や消化管障害などの有害事象を防ぐ可能性がある。

　2-5-2.　予想される不利益

これまでのデータからNACが手術・放射線照射の合併症を増強させた、という報告はない。しかし、腫瘍の縮小が得られない場合は、主治療である手術の時期を遅らせてしまうことになり、手術不能となった場合の代替療法となる放射線療法に対する感受性を低下させることも危惧される。

①初期治療として化学療法を行うため、化学療法が奏効しなかった場合は、手術のタイミングを逸する可能性がある。ただし、そのリスクを最小化するため、化学療法中は増悪の有無を検索し、増悪が認められなくても1コース毎に効果判定を行い、効果が認められなければすみやかに外科的切除あるいは他の治療を行う。

②化学療法によって急性あるいは晩期の薬物有害反応を生じる。このリスクを最小化するため、治療変更規準、併用・支持療法が規定されている。

③化学療法を行うことによって、入院期間が長くなる。この場合、短期入院を繰り返すなど、入院期間が長くならないように注意する。

④NACや術後補助化学療法を行うことにより、手術合併症や照射合併症が助長される可能性も否定できない。

2-6．　本試験の意義

　　本臨床試験は、広汎子宮全摘術が可能なBulky tumor（長径4 cm以上）を有する子宮頸癌Ib2期、IIa期、IIb期に対して、CPT-11 + Nedaplatinによる術前化学療法（NAC）を行い、そして広汎子宮全摘術、さらにCPT-11 + Nedaplatinによる術後補助化学療法を施行するという治療方法の有用性について検討する第II相試験であり、その有用性を証明するとともに、今後計画される子宮頸がんのNACの有効性を評価するための第III相臨床試験に発展することを期待する。子宮頸がんの化学療法、手術療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療法の確立に貢献する。

3．　患者選択基準

3-1．　適格基準

1) 原発巣が子宮頸がん（扁平上皮癌）であることが組織学的に確認されている

2) 臨床進行期分類（FIGO 1994年）Ib2期、IIa期（直接計測またはMRIで腫瘍径4 cm以上の測定可能病変を有する）、IIb期（直接計測またはMRIで腫瘍径4 cm以上の測定可能病変を有する）のいずれかに該当する患者

3) 原発巣が直接計測またはMRIで測定可能である（直接計測の場合は尺度付きの写真撮影が必要）

4) 前治療歴がない患者

5) 年齢20歳以上75歳以下（同意取得時点）

6) ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）によるPerformance status（PS）が0～1の患者

7) 広汎子宮全摘術が実施可能な患者

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）

・ 好中球数 　　　　　　　2,000 /mm3以上

・ 血小板数 　　　　　　100,000 /mm3以上

・ ヘモグロビン 　　　　　　　　　9.0 g/dL以上 （輸血後の値も許容する）

・ AST(GOT)およびALT(GPT) 100 IU/L以下

・ 総ビリルビン 　　　　　　　　1.5 mg/dL以下

・ 血清クレアチニン 　　　　1.5 mg/dL以下

・ クレアチニン・クリアランス 60 ml/min以上

・ 心電図 正常または治療を要さない程度の変化

9) インフォームド・コンセントのうえ文書で同意が得られている患者

3-2．　除外基準

　 1) 明らかな感染症を有する患者

2) 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

3) 活動性の重複癌を有する患者

4) 間質性肺炎、肺線維症のある患者

5) 治療を要する体腔液貯留を有する患者

6) 不安定狭心症、または登録前6ケ月以内の心筋梗塞既往のある、または治療を要する重篤な不整脈の合併のある患者

7) CPT-11、NDPの投与禁忌患者

8) 下痢（水様便）を有する患者

9) 腸管麻痺・腸閉塞を有する患者

10) 妊娠中、授乳中の女性または妊娠希望のある患者

11) 重篤な薬物過敏症、薬物アレルギーの既往を有する患者

12) その他、担当医師等が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した患者

13) HBs抗原陽性の患者

4．　薬剤・手術情報

4-1．　使用薬剤情報

各薬剤の薬剤添付文書はAppendix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>

4-2.　　薬剤の供給

　　市販品を使用する。

4-2-1.　 イリノテカン塩酸塩水和物（Irinotecan hydrochloride hydrate, CPT-11）

[1] 製品名：カンプト®点滴静注、トポテシン®点滴静注

[2] 成分・含量：1バイアル中2 ml、5 ml中に各々イリノテカン塩酸塩水和物40 mg、100 mgを含有する。

[3] 重大な副作用：副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験（1,134例）、市販後の全症例調査（平成6年4月～平成12年1月：15,385例）および副作用自発報告（平成12年1月～）の結果により記載した。

1) 骨髄機能抑制
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（73.4%）、好中球減少（60.2%）、血小板減少（27.2%）、貧血（57.1%）等があらわれるので、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、休薬等の適切な処置を行うこと。
また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、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。

・ 重症感染症（敗血症、肺炎等）
重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症（頻度不明）、肺炎（頻度不明）等の重症感染症があらわれることがある。

・ 播種性血管内凝固症候群（DIC）
重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群（頻度不明）があらわれることがある。

2) 高度な下痢、腸炎
下痢（44.3%）、大腸炎（0.1%）、小腸炎（0.04%）、腸炎（部位不明：0.1%）があらわれるので、観察を十分に行い、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。なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック（循環不全：頻度不明）を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

3) 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞
腸管穿孔（0.02%)、消化管出血（下血、血便を含む：0.1%）、腸管麻痺（1.7%）、腸閉塞（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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤（塩酸ロペラミド、硫酸モルヒネ等）の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

4) 間質性肺炎

 間質性肺炎（0.9%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

5) ショック、アナフィラキシー様症状

 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状（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、呼吸困難、血圧低下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。

6) 肝機能障害、黄疸

 肝機能障害（1.1%）、黄疸（0.06%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

7) 急性腎不全

 急性腎不全（0.05%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

8) 肺塞栓症、静脈血栓症

 肺塞栓症（頻度不明）、静脈血栓症（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、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) 脳梗塞

 脳梗塞（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、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。

10) 心筋梗塞、狭心症発作

 心筋梗塞（0.01%）、狭心症発作（0.02%）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。

11) 心室性期外収縮

 心室性期外収縮（0.05%）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。

[4] その他の副作用

消　化　器：悪心・嘔吐（50%以上）、食欲不振、腹痛（5%～50%未満）、食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎（5%未満）、胃潰瘍、胃・腹部不快感（頻度不明）

肝　　　臓：AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al−P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇（5%未満）

腎　　　臓：腎機能障害（BUN上昇、クレアチニン上昇等）、クレアチニン・クリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常（5%未満）、乏尿（頻度不明）

呼　吸　器：呼吸困難、PaO2低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎（5%未満）、咽頭痛（頻度不明）

過　敏　症：発疹、そう痒感（5%未満）、蕁麻疹（頻度不明）

皮　　　膚：脱毛（5～50%未満）、色素沈着、浮腫、発赤（5%未満）、帯状疱疹、粘膜炎（頻度不明）

精神神経系：しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏（5%未満）、痙攣、耳鳴、味覚異常、抑うつ状態、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害（頻度不明）

循　環　器：頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸（5%未満）、徐脈、心房細動、高血圧（頻度不明）

そ　の　他：倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿（5%未満）、脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸痛、関節痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応（発赤、疼痛等）、血管炎、流涙（頻度不明）

4-2-2.　 ネダプラチン（Nedaplatin, NDP）

[1] 製品名：アクプラ®静注用10 mg、50 mg、100 mg

[2] 成分・含量：1バイアル中にネダプラチン10 mg、50 mg、100 mgを含有する。

[3] 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状（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：汎血球減少（1～5%未満）、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血傾向（0.1～1%）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（0.1～1%）：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、投与継続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（1～5%未満）、耳鳴（0.1～1%未満）：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（0.1%未満）：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。

[4] その他の副作用

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

腎　　　臓：BUN上昇、クレアチニン上昇（5%以上）、クレアチニン・クリアランス低下、β2ミクログロブリン上昇、血尿、蛋白尿、乏尿、尿酸上昇（0.1～5%未満）、代謝性アシドーシス、NAG上昇（0.1%未満）

消　化　器：悪心・嘔吐、食欲不振（5%以上）、下痢、イレウス、腹痛、便秘、口内炎（0.1～5%未満）

循　環　器：心電図異常（頻脈、ST低下）（0.1～5%未満）、心筋障害等（0.1%未満）

呼　吸　器：呼吸困難（0.1～5%未満）

泌　尿　器：排尿痛、排尿障害（0.1%未満）

過　敏　症：アレルギー反応（膨疹、発赤）、発疹（0.1～5%未満）

肝　　　臓：AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、Al−P上昇（5%以上）、ビリルビン上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下（0.1～5%未満）

電　解　質：ナトリウム、カリウム、クロール等の電解質異常（5%以上）

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

4-3.　　手術情報

広汎性子宮全摘出術による合併症は、排尿障害（50～80%）、下肢浮腫（10～30%）、リンパ嚢胞（5～10%）が多く見られることが特徴といえる。

予期される合併症

1) 骨盤リンパ節郭清と広範囲に子宮を摘出することによる骨盤死腔炎

2) 骨盤リンパ節郭清による下肢浮腫

3) 骨盤リンパ節郭清後のリンパ嚢胞、リンパ膿瘍

4) 骨盤リンパ節郭清時に知覚神経が切断されることによっておこる大腿表面の知覚異常

5) 排尿障害（尿の膀胱貯留感の減少／欠如、尿の排出障害など）

6) 排便障害（便秘、頻回の排便など）

7) 尿管の狭窄、尿管腟瘻、水腎症

8) 膀胱腟瘻、直腸腟瘻

9) 出血多量、急性循環不全

10) 敗血症

このうち大部分は、手術療法の進歩により回避することが可能であるため、文頭に上げた2)下肢浮腫、3) リンパ嚢胞、5) 排尿障害以外の合併症発現頻度としては5%以下と予測される。

この他、手術一般に予測される合併症として、皮膚縫合不全・術創感染・薬剤性肝機能障害・腸閉塞・肺炎・麻酔の合併症・腎不全・7)以外の原因による腎盂炎・深部静脈血栓症・肺塞栓・DIC等があげられる。

5．　登録

5-1．　登録方法

　　FAXによる中央登録方式

5-2.　　登録手順

本試験の適格基準に適合し、かつ除外基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

京都府立医科大学産婦人科

澤田　守男（さわだ　もりお）

〒602-8566

京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

Tel：075-251-5560 Fax：075-212-1265

E-mail：mosawada@koto.kpu-m.ac.jp

平日　9:00～17:00（祝祭日、土・日は受け付けない）

　　＊患者選択基準に関する問い合わせも研究事務局にて確認する。

5-3.　　登録に関しての注意事項

1) 送付された症例登録用紙の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

2) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。

3) 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られる体表面積と薬剤投与量は、あくまで担当医の計算とダブルチェックのものである。必ず施設においても計算し確認すること。

4) 研究事務局で適格性の再確認がされた後に「登録結果確認書」が発行されるが、この「登録結果確認書」の送付をもって登録とする。

5) 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。

6) 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こと。

6．　治療計画と治療変更基準

　　本試験で行われるプロトコール治療とは、CPT-11 + NDP 、3週毎2コース投与後に、広汎子宮全摘術を行い、さらに術後に補助化学療法としてCPT-11 + NDP 、3週毎、3～5コース投与を実施する治療と定義する。

　登録後3週間以内に6-1に従って化学療法を開始する。広汎子宮全摘術は、術前補助化学療法の最終コース施行日から6週間以内に行う。

術後補助化学療法は、広汎子宮全摘術の術後6週間以内に行う。

　・プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で経過観察する。

　・プロトコール治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

　・プロトコール治療中はプロトコールに定められた以外の化学療法剤、免疫療法剤などは使用しない。

6-1．　術前補助化学療法（CPT-11 + 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3週間以内に治療を開始する。3週間以内に開始出来なかった場合、その理由をカルテおよび記録用紙に記載すること。

　6-1-1.　投与方法

　　　1日目にCPT-11 60 mg/m2を250～500 mlの生理食塩液か5％ブドウ糖液に混和し、60～90分以上かけて点滴静注した後、NDP 80 mg/m2を500 mlの生理食塩液に混和し、1～2時間かけて点滴静注する。8日目は、別記の投与基準を満たした場合はCPT-11 60 mg/m2を250～500 mlの生理食塩液か5％ブドウ糖液に混和し、60～90分以上かけて点滴静注する。これを1コースとして3週毎に投与し、計2コース施行する（次項参照）。

　6-1-2.　投与量の算出方法

1) CPT-11およびNDPの投与量

体表面積（DuBois式：Appendix）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 ± 5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、± 5 kg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。

　6-1-3.　投与コース数

1) 3週を1コースとし、2コース投与する。

2) 1コース終了時点で効果が期待できないと判断された場合、手術療法へ移行してもよい。

3) 各コースの最終週（次コースの直前が望ましい）に腫瘍の評価（MRIまたは内診による直接計測）を実施し、効果判定を行う。化学療法の効果判定は、RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）ガイドラインを参考にするが、今回は標的病変のみを対象とし、ワンポイントでの奏効、縮小率を評価し、奏効期間は必要としない。



6-2．　　術前補助化学療法の治療変更基準

投与時期、投与量は薬物有害反応の程度や回復に応じて下記のように変更する。

　6-2-1.　CPT-11投与の第8日目のスキップ基準

第8日のCPT-11投与前日あるいは当日には、必ず臨床検査を実施し、薬物有害反応の程度ならびに患者の状態を十分に確認した上、次表の一つでも該当する場合は、その日のCPT-11の投与をスキップする。

[CPT-11スキップ基準]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 項　目 | 基　準 | 備　　　考 |
| 好中球減少 | 1,500 /mm3未満 | 好中球、血小板が左記以上であっても、急激な減少傾向にあるなど骨髄抑制が疑われる場合は該当する |
| 血小板減少 | 100,000 /mm3未満 |
| 感染 | Grade 1以上 | 軽度以上の感染 |
| 発熱 | Grade 1以上 | 38.0 ℃以上 |
| 下痢 | Grade 1以上 | ベースラインと比べて＞4回／日の排便回数の増加 |

※ 但し、感染および発熱の原因ががんに由来する場合にはその限りでない。

※ 上記以外の理由によりCPT-11をスキップした場合には、その理由につき症例報告書に記載する。

※ Day 8のCPT-11をスキップした場合にもDay 15の投与は行わない。

　6-2-2.　次コース開始基準

　　2コース目以降の投与の時には、投与開始予定前日あるいは当日に必ず臨床検査を実施し、薬物有害反応の程度ならびに患者の状態を十分に確認した上、以下の基準を満たしていることを確認する。次表の基準を満たさない場合は、次コースの投与を延期することとする。

ただし、前コース投与開始から最大5週間（前コースのDay 22より2週間）経過した時点で次表の基準を満たさない場合は、本試験による薬物投与を中止する。

尚、好中球数減少に対して、G-CSF製剤 の投与を行った場合は投与終了後3日間以上観察し、好中球数1,500 /mm3以上であることを確認する。

［次コース開始基準］

|  |  |
| --- | --- |
| 項　目 | 基　準 |
| 好中球数 | 1,500 /mm3以上 |
| 血小板数 | 100,000 /mm3以上 |
| 血清クレアチニン | 1.5 mg/dl以下 |
| 感　　染 | Grade 0 |
| 発　　熱 | Grade 0 |
| 下　　痢 | Grade 0 |

　　　※ 好中球が1,500 /mm3以上であっても、急激な減少傾向にあるなど骨髄抑制が疑われる場合は延期する。

※ 尚、上記以外の理由により投与を延期した場合には、その理由につき症例報告書に記載する。

　6-2-3.　次コースにおける減量基準

　　次コースにおける投与量は、前コースで発現した薬物有害反応の程度により、下記のように変更する。

1) イリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）の減量基準

前コース投与中に下記にあげる薬物有害反応が認められた場合には、次コースの投与量を次表に従って1レベルずつ減量する。尚、Grade 4の非血液毒性が認められた場合には、プロトコール治療中止とする。

＜薬物有害反応＞

① 発熱性好中球減少（好中球数が1,000 /mm3未満、かつ38.5 ℃以上の発熱）Grade 3以上が認められた場合

② Grade 4の好中球減少（好中球数が500 /mm3未満）が5日以上継続する場合

③ Grade 3以上の脱毛、悪心・嘔吐、疲労を除く非血液学的毒性が認められた場合

④ その他、主治医の判断により減量が必要と考えられた場合

［イリノテカン塩酸塩水和物の減量レベル］

|  |  |
| --- | --- |
| Level | CPT-11投与量 |
| Level 0 | 60 mg/m2 |
| Level －1 | 50 mg/m2 |
| Level －2 | 40 mg/m2 |

　　　　※ 一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。

※ ④のその他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、その減量理由につき症例報告書に記載すること。

2) ネダプラチン（NDP）の減量基準

NDPの減量基準は血小板数を指標とする。前コース投与中に下記にあげる薬物有害反応が認められた場合には、次コースの投与量を次表に従って1レベルずつ減量する。尚、Grade 4の非血液毒性が認められた場合には、治療中止とする。

＜薬物有害反応＞

① Grade 4の血小板減少（血小板数25,000 /mm3未満）を認めた場合

② Grade 3の血小板減少（血小板数25,000 /mm3以上、50,000 /mm3未満）による出血傾向を認めた場合。

③ 血小板輸血を行った場合

④ その他、主治医の判断により減量が必要と考えられた場合

［ネダプラチンの減量レベル］

|  |  |
| --- | --- |
| Level | NDP投与量  |
| Level 0 | 80 mg/m2 |
| Level －1 | 70 mg/m2 |
| Level －2 | 60 mg/m2 |

※ 一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。

※ ④のその他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、その減量理由につき症例報告書に記載すること。

※【CPT-11とNDPの減量規準のまとめ】（詳細は1)、2)参照）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ① Grade 3の発熱性好中球減少② Grade 4の好中球減少5日以上 ③ 一部の事象を除くGrade 3以上の非血液学的毒性④ その他、主治医の判断 |  | CPT-11の減量 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ① Grade 4の血小板減少② Grade 3の血小板減少＋出血傾向③ 血小板輸血の実施④ その他、主治医の判断 |  | NDPの減量 |

6-3．　外科療法

　　広汎子宮全摘術を行う。

　　・最終コースの最終化学療法施行日から、6週間以内に広汎子宮全摘術を行うこと。

　　・規定の期間内に広汎子宮全摘術を行えなかった場合、その理由をカルテおよび記録用紙に記載すること。

　　・術中の出血量が1,200 ml以上、またはヘモグロビン値＜8.0 g/dlとなった場合には輸血の適応とする。より術中出血が少ない場合でも術者や麻酔科医が必要と判断した場合には行うことが出来る。自己血輸血では、術中の出血量やヘモグロビン値は特に規定しない。

　6-3-1.　広汎子宮全摘術の開始基準

　　以下のすべてを満たした場合、手術適応とする。

　　　1) 白血球数　　　　　　　3,000 /mm3以上

　　　2) ヘモグロビン値　　　　9.0 g/dl以上

　　　3) 血小板　　　　　　　　10 x 104 /mm3以上

　　　4) AST (GOT)　　　　 　　80 IU/L以下

　　　5) ALT (GPT) 　　80 IU/L以下

　　　6) 総ビリルビン値　　　　1.5 mg/dl以下

　　　7) 血清クレアチニン値　　1.5 mg/dl以下

　　　8) PS (ECOG)　　　　　　 0～2

6-3-2.　広汎子宮全摘術の術式

　　子宮頸がん取り扱い規約6に従い、以下の通りとする。

　　 1) 所属リンパ節（骨盤リンパ節）を郭清し、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（それぞれ順に膀胱子宮靱帯、基靱帯、仙骨子宮靱帯を意味する）を分離・切断する。骨盤リンパ節には、総腸骨リンパ節（#413）、外腸骨リンパ節（#403）、内腸骨リンパ節（#411）、閉鎖リンパ節（#410）、仙骨リンパ節（#412）、基靱帯リンパ節（#405）が含まれる。（）内のリンパ節番号は日本癌治療学会による。

　　　2) 中部支帯は脂肪織を除去して血管束とし、骨盤壁に近く切断し、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。

　　　3) 全子宮支帯切断後、傍腟結合織および腟を切断する。

　　　4) 肉眼的に転移が疑われる症例では傍大動脈リンパ節（#326、腹部大動脈周囲リンパ節）の生検、または郭清を行う。

　　また、術式の標準化を図る目的で本試験では以下の基準を設ける。

　　　1) 切除範囲：

　　　　・基靱帯切除（3 cm以上）とするが、その浸潤が明らかな場合には基靱帯摘出も認める。

　　　　・傍腟組織および腟の切除は3 cmとするが、腟浸潤がある場合はこの限りではなく、癌浸潤から2 cm以上離れて切断する。

　　　　・自律神経温存（両側または片側の下腹神経・骨盤神経・骨盤神経叢の温存）は神経周辺に癌の浸潤がない場合には認める。

　　　2) 摘出リンパ節数：20個以上

　　広汎子宮全摘術の完遂は、以下の1)～5)を満たす場合と定義する。

　　　1) 術中所見で肉眼的に術後残存腫瘍無しと判断される。

　　　2) 病理組織標本で切除断端に癌の浸潤を認めない。

　　　3) 摘出リンパ節数20個以上

　　　4) 基靱帯が他の靱帯と分離後に切断されているか、または基靱帯が摘出されている。

　　　5) 摘出標本（固定前）で、傍腟結合織・腟の切断が2 cm以上

6-3-3.　手術療法以外の治療

　　術前補助化学療法後に手術不能と判断された場合や合併症などその他の理由で手術不能と判断した場合に限り、放射線治療など手術以外の治療法を主治医の判断で選択しても構わない

6-4．　術後補助化学療法（CPT-11 + NDP）

　　担当医は術後6週間以内に治療を開始する。6週間以内に開始出来なかった場合、その理由をカルテおよび記録用紙に記載すること。

　6-4-1.　投与方法

　　　1日目にCPT-11 60 mg/m2を250～500 mlの生理食塩液か5％ブドウ糖液に混和し、60～90分以上かけて点滴静注した後、NDP 80 mg/m2を500 mlの生理食塩液に混和し、1～2時間かけて点滴静注する。8日目は、別記の投与基準を満たした場合はCPT-11 60 mg/m2を250～500 mlの生理食塩液か5％ブドウ糖液に混和し、60～90分以上かけて点滴静注する。これを1コースとして4週毎に投与し、計3～5コース施行する（次項参照）。

　6-4-2.　投与量の算出方法

1) CPT-11およびNDPの投与量

体表面積（DuBois式：Appendix）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 ± 5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、± 5 kg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。

　6-4-3.　投与コース数

1) 4週を1コースとし、3～5コース投与する。



6-5．　　術後補助化学療法の治療変更基準

投与時期、投与量は薬物有害反応の程度や回復に応じて下記のように変更する。

　6-5-1.　CPT-11投与の第8日目のスキップ基準

第8日のCPT-11投与前日あるいは当日には、必ず臨床検査を実施し、薬物有害反応の程度ならびに患者の状態を十分に確認した上、次表の一つでも該当する場合は、その日のCPT-11の投与をスキップする。

　※ 但し、感染および発熱の原因ががんに由来する場合にはその限りでない。

※ 上記以外の理由によりCPT-11をスキップした場合には、その理由につき症例報告書に記載する。

※ Day 8のCPT-11をスキップした場合にもDay 15の投与は行わない。

　6-5-2.　次コース開始基準

　　2コース目以降の投与の時には、投与開始予定前日あるいは当日に必ず臨床検査を実施し、薬物有害反応の程度ならびに患者の状態を十分に確認した上、以下の基準を満たしていることを確認する。次表の基準を満たさない場合は、次コースの投与を延期することとする。

ただし、前コース投与開始から最大6週間（前コースのDay 22より3週間）経過した時点で次表の基準を満たさない場合は、本試験による薬物投与を中止する。

尚、好中球数減少に対して、G-CSF製剤 の投与を行った場合は投与終了後3日間以上観察し、好中球数1,500 /mm3以上であることを確認する。

［次コース開始基準］

|  |  |
| --- | --- |
| 項　目 | 基　準 |
| 好中球数 | 1,500 /mm3以上 |
| 血小板数 | 100,000 /mm3以上 |
| 血清クレアチニン | 1.5 mg/dl以下 |
| 感　　染 | Grade 0 |
| 発　　熱 | Grade 0 |
| 下　　痢 | Grade 0 |

　　　※ 好中球が1,500 /mm3以上であっても、急激な減少傾向にあるなど骨髄抑制が疑われる場合は延期する。

※ 尚、上記以外の理由により投与を延期した場合には、その理由につき症例報告書に記載する。

　6-5-3.　次コースにおける減量基準

　　次コースにおける投与量は、前コースで発現した薬物有害反応の程度により、下記のように変更する。

1) イリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）の減量基準

前コース投与中に下記にあげる薬物有害反応が認められた場合には、次コースの投与量を次表に従って1レベルずつ減量する。尚、Grade 4の非血液毒性が認められた場合には、プロトコール治療中止とする。

＜薬物有害反応＞

① 発熱性好中球減少（好中球数が1,000 /mm3未満、かつ38.5 ℃以上の発熱）Grade 3以上が認められた場合

② Grade 4の好中球減少（好中球数が500 /mm3未満）が5日以上継続する場合

③ Grade 3以上の脱毛、悪心・嘔吐、疲労を除く非血液学的毒性が認められた場合

④ その他、主治医の判断により減量が必要と考えられた場合

［イリノテカン塩酸塩水和物の減量レベル］

|  |  |
| --- | --- |
| Level | CPT-11投与量 |
| Level 0 | 60 mg/m2 |
| Level －1 | 50 mg/m2 |
| Level －2 | 40 mg/m2 |

　　　　※ 一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。

※ ④のその他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、その減量理由につき症例報告書に記載すること。

2) ネダプラチン（NDP）の減量基準

NDPの減量基準は血小板数を指標とする。前コース投与中に下記にあげる薬物有害反応が認められた場合には、次コースの投与量を次表に従って1レベルずつ減量する。尚、Grade 4の非血液毒性が認められた場合には、治療中止とする。

＜薬物有害反応＞

① Grade 4の血小板減少（血小板数25,000 /mm3未満）を認めた場合

② Grade 3の血小板減少（血小板数25,000 /mm3以上、50,000/mm3未満）による出血傾向を認めた場合。

③ 血小板輸血を行った場合

④ その他、主治医の判断により減量が必要と考えられた場合

［ネダプラチンの減量レベル］

|  |  |
| --- | --- |
| Level | NDP投与量  |
| Level 0 | 80 mg/m2 |
| Level －1 | 70 mg/m2 |
| Level －2 | 60 mg/m2 |

※ 一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。

※ ④のその他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、その減量理由につき症例報告書に記載すること。

※【CPT-11とNDPの減量規準のまとめ】（詳細は1)、2)参照）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ① Grade 3の発熱性好中球減少② Grade 4の好中球減少5日以上 ③ 一部の事象を除くGrade 3以上の非血液学的毒性④ その他、主治医の判断 |  | CPT-11の減量 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ① Grade 4の血小板減少② Grade 3の血小板減少＋出血傾向③ 血小板輸血の実施④ その他、主治医の判断 |  | NDPの減量 |

6-6．　　併用療法・支持療法

　6-6-1.　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）や治験薬の併用は行わない。

　6-6-2.　許容される併用療法・支持療法

　　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えないと判断された場合には適宜行ってもよい。

尚、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ール逸脱としない。

[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製剤の投与基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的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 | ・ 好中球が1,000 /mm3未満で発熱（原則として38 ℃以上）が見られた時点 ・ 好中球が500 /mm3未満が観察された時点 ・ 前コースで好中球が1,000 /mm3未満で発熱(原則として38 ℃以上)が見られた場合や、好中球が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が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 100 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、感染症が疑われるような徴候がなく、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入れて選択する。

[4] 下痢の対症療法

 下痢発現時には、ロペラミド塩酸塩（ロペミン®）2カプセル（2 mg）を服用する。腹痛時には適宜、ブチルスコポラミン臭化物（ブスコパン®）などの静注を併用しても良い。3日以上水様便が持続するときはイレウスの可能性があるので、止瀉薬の使用は最低限とし、必要に応じて補液などにより水分および電解質の管理を行うと共に、場合によってはアルブミンなどの全身管理を行う。半夏瀉心湯の予防投与を実施してもよい。

[5] 過敏症発現時の対症療法

 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、前コースまでに過敏症が発現した場合は、次コース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。

[6] 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、前コースまでに浮腫が発現した場合は、次コース以降にステロイド剤の予防投与を実施してもよい。

[7] 化学療法時のB型肝炎に対する支持療法

 HBs抗原陽性例の場合、本研究の対象症例からは外す。

 HBs抗原陰性で、HBc抗体またはHBs抗体陽性例の場合、精密検査の追加や核酸アナログの投与については各施設の判断に委ねる。

[8] 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、前コースまでに感染または感染を疑う発熱が発現した場合は、次コース以降に抗生剤の予防投与を実施してもよい。

[9] 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。

6-6-3.　相互作用

　下記の療法・薬剤の併用に注意すること

a) 末梢性筋弛緩剤の作用が、CPT-11により減弱するおそれがある。

b) CYP3A4阻害剤（アゾール系抗真菌剤ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾールなど、マクロライド系抗生剤エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど、リトナビル、ジルチアゼム塩酸塩、ニフェジピンモザバプタン塩酸塩など）、グレープフルーツジュースによって、CPT-11による骨髄機能抑制、下痢などの副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長する。

c) CYP3A4誘導剤（フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタールなど）、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品によって、CPT-11の活性代謝物（SN-38）の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中はこれらの薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。

d) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射によって、CPT-11による骨髄機能抑制、下痢などの副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長する。

6-7．　　プロトコール治療の中止・終了基準

　6-7-1.　プロトコール治療中止

以下のいずれかに該当する場合、プロトコール治療を中止とする。

1) 原病の増悪もしくは再発が認められた場合

　①術前化学療法中に原病の増悪が認められ、かつ手術不可能と判断された場合

　②プロトコール治療期間中に原病の増悪が認められ、プロトコール治療が完了出来なかった場合

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続出来ない場合

①NCI-CTCによるGrade 4の非血液毒性が認められ、プロトコール治療が継続出来ないと判断された場合

②広汎子宮全摘術の開始基準を満たさず、手術が開始出来なかった場合

③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、あるいは同意の撤回があった場合

　・毒性との関連が否定出来ない場合はこの分類を用いる。

　・予定日に来院せず、以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性の関連が否定出来なければこの分類を用いる。

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、あるいは同意の撤回があった場合

　・本人や家人の転居など、毒性との関連が否定出来る場合のみこの分類を用いる。

5) プロトコール治療期間中の患者の死亡

　・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡

　・プロトコール治療との関連を問わず、すべての死亡が含まれる。

6) その他

　6-7-2.　プロトコール治療完了

術前補助化学療法 + 広汎子宮全摘術 + 術後補助化学療法を完遂した場合、プロトコール治療を完了とする。

7．　評価項目・臨床検査・評価スケジュール

7-1．　登録前の検査と評価

　　（登録日前14日以内に下記の評価項目を実施すること）

・ 全身状態：PS　体重　身長

・ 血液検査：好中球数、ヘモグロビン、血小板数

・ 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、クレアチニン

・ クレアチニン・クリアランス

・ 腫瘍マーカー：血清SCC値

（登録日前28日以内に下記の評価項目を実施すること）

・ 胸部X-P

・ 心電図

・ 腫瘍評価／骨盤MRIまたは内診による直接計測

・ 腹部CT（遠隔転移のないことを確認）

（登録前に以下の観察を実施すること）

・ 患者背景： カルテ番号、患者イニシャル、生年月日（年齢）、同意取得年月日、
 主な合併症、既往歴

・ 原発巣について：診断日、FIGO病期

7-2．　術前補助化学療法期間中の検査と評価

（各コース開始時に下記の評価項目を実施すること）

・ 全身状態：PS　体重

（コース内Day 1, 8, 15の前日あるいは当日に下記の評価項目を実施すること）

・ 血液検査：好中球数、ヘモグロビン、血小板数

・ 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、クレアチニン

（各コース終了時、出来る限り次コース開始直前に下記の評価項目を実施すること）

・ 腫瘍マーカー：血清SCC値

・ 腫瘍評価／骨盤MRIまたは内診による直接計測

（下記の評価項目を必要あれば適時実施すること）

・ 胸部X-P

・ 心電図

・ 肺機能

（随時行うこと）

・ 有害事象（自他覚症状）

7-3．　手術実施前の検査と評価

（手術前までの間に下記の評価項目を実施すること）

・ 全身状態：PS　体重

・ 血液検査：好中球数、ヘモグロビン、血小板数

・ 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、クレアチニン

　　・ 腫瘍マーカー：血清SCC値

・ 胸部X-P

・ 心電図

・ 肺機能

・ 腫瘍評価／骨盤MRIまたは内診による直接計測

　　　 なお、術前補助化学療法終了時の腫瘍評価が手術日前4週間以内なら再評価は不要とする。

・ 有害事象（自他覚症状）

7-4．　手術実施後の検査と評価

（下記の項目を評価すること）

・ 手術完遂度（断端陰性率、リンパ節郭清完遂率）

・ 摘出臓器の病理学的結果（組織学的効果、間質浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲）

・ 手術難易度（出血量、手術時間）

（手術後1ヶ月をめどに下記の評価項目を実施すること）

・ 全身状態：PS　体重

・ 血液検査：好中球数、ヘモグロビン、血小板数

・ 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、クレアチニン

　　・ 腫瘍マーカー：血清SCC値

　　・ 術後合併症

7-5．　術後補助化学療法期間中の検査と評価

（各コース開始時に下記の評価項目を実施すること）

・ 全身状態：PS　体重

（コース内Day 1, 8, 15の前日あるいは当日に下記の評価項目を実施すること）

・ 血液検査：好中球数、ヘモグロビン、血小板数

・ 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、クレアチニン

（各コース終了時、出来る限り次コース開始直前に下記の評価項目を実施すること）

・ 腫瘍マーカー：血清SCC値

（下記の評価項目を必要あれば適時実施すること）

・ 胸部X-P

・ 心電図

・ 肺機能

（随時行うこと）

・ 有害事象（自他覚症状）

7-6．　プロトコール治療中止時の検査と評価

（各コース開始時に下記の評価項目を実施すること）

・ 全身状態：PS　体重

・ 血液検査：好中球数、ヘモグロビン、血小板数

・ 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、クレアチニン

　　・ 腫瘍マーカー：血清SCC値

・ 腫瘍評価／骨盤MRIまたは内診による直接計測

　　・ 有害事象（自他覚症状）

7-7．　プロトコール治療完遂／中止後（追跡調査）の検査と評価

プロトコール治療終了後、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2年間とする。

・ 再発・増悪の有無

　　・ 生存の有無

7-8．　スタディカレンダー



1) 登録日前14日以内に実施すること。

2) 登録日前28日以内に実施すること。

3) 各投与前日あるいは当日に実施すること。但し第1コースの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) 腫瘍評価（骨盤MRIまたは直接計測）は出来る限り次コース開始直前に実施すること。

5) コース終了時の腫瘍評価が手術日前4週間以内なら再評価は不要とする。

6) 摘出臓器の病理組織学的結果（組織学的効果、断端陰性率、間質浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲など）。

＊ 血液検査：好中球数、ヘモグロビン、血小板数

＊＊ 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、クレアチニン

8．　本試験で用いる基準・定義

8-1．　病期分類基準

　　病期分類はFIGO国際進行期分類（1994年）を用いる。

　　転移の検索など進行期の決定にCTやMRIを用いても構わない。

8-2．　子宮頸がん臨床進行期分類

　　Ib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Ia期をこえるもの

　　　　　　　Ib1期：病巣が4 cm以内のもの

　　　　　　　Ib2期：病巣が4 cmを超えるもの

　　II期：がんが頸部を超えて広がっているが、骨盤壁または腟壁下1/3に達していないもの

　　　　　　　IIa期：腟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

8-3．　有害事象・有害反応の評価

　　CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 日本語訳JCOG版を用いる。

8-4．　効果判定

効果判定規準として新WHO効果判定規準（RECIST）を採用する。本試験では標的病変が一臓器のみであるので、判定方法は簡便であり、十分に対応可能であると考えられる。本試験における効果の判定、奏効率および縮小率の算出はこれに準じて長径1方向測定を用いる。

治療（化学療法）前および各コース終了時にMRIによる画像診断または直接計測を行う。本試験は奏効すれば速やかに手術に移行する治療計画であるため、奏効期間は必要とせず、ワンポイントで奏効の評価を行う。

CTでなく、MRIとした理由は、子宮頸がんにおいてはCTよりもMRIの方が明確に腫瘍境界を描出できるため腫瘍径が測定しやすいという点と、子宮頸がんがしばしば上下方向に浸潤を示すため、MRIの方が矢状断で上下方向の広がりを測定できるという点で有用なためである。MRI計測で、矢状断、冠状断のうち一方向計測で腫瘍径が最大となる方向のものを採用する

　8-4-1.　測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変（measurable lesion）とする。

1) 10 mm以下のスライスのMRIにて最大径20 mm以上

ただし、5 mm以下のスライスのMRIの場合は最大径10 mm以上

2) メジャーとともに写真撮影ができる最大径20 mm以上の病変

上記以外の病変を測定不能病変（non-measurable lesion）とする。

　8-4-2.　標的病変と非標的病変の選択

1) 本試験では、登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径（以下、長径）の大きい順に5つまでを選択して標的病変（Target lesion）とする。検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和（以下、長径和）を症例報告書に記録する。

2) 標的病変として選択されなかった病変はすべて非標的病変（non-target lesion）として検査方法、検査日のみを症例報告書に記録する。

3) 本試験では腫瘍マーカー値は効果の規準に用いない。

8-4-3.　標的病変の効果判定基準

・CR：Complete Response：完全奏効

 　すべての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。

・PR：Partial Response：部分奏効

 　標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し30％以上小さくなった場合。

・PD：Progressive Disease ：進行

 標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して20％以上大きくなった場合（再発を含む）。

・SD：Stable Disease：安定

 　PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合。

・NE：Not Evaluable：評価不能

 なんらかの理由で検査が行えない場合、もしくはCR, PR, PD, SDいずれとも判定できない場合

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 長径和の縮小率 ＝ | 治療前の長径和 － 評価時の長径和 | ×　100％ |
| 治療前の長径和 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 長径和の増大率 ＝ | 評価時の長径和 － 最小の長径和 | ×　100％ |
| 最小の長径和 |

8-4-4.　非標的病変の効果判定基準

・CR：Complete Response：完全奏効

 　すべての非標的病変が消失した場合。

・IR/SD：Incomplete Response/Stable Disease：不完全奏効／安定

 　1つ以上の非標的病変が消失しない場合

・PD：Progressive Disease ：進行

 　非標的病変が増大（再発を含む）した場合。

・NE：Not Evaluable：評価不能

 　なんらかの理由で検査が行えなかった場合、もしくはCR、IR/SD、 PDいずれとも

判定できない場合

8-4-5.　総合効果

　　総合効果（Overall Response）は標的病変の腫瘍縮小効果と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。



8-4-6.　最良総合効果

　総合効果（Overall Response）はCR＞PR＞SD＞PD＞NEの順に「良好」であるとし、全コースの総合効果から以下の規準に従って最良総合効果（Best Overall Response）を判定する。

・CR：Complete Response：完全奏効

 　総合効果CRが得られた場合

・PR：Partial Response：部分奏効

 　PR以上の総合効果が得られた場合

・SD：Stable Disease：安定

 　全コースを通じてもっとも良好な総合効果がSDの場合

・PD：Progressive Disease：進行

 　CR、PR、SD、NEのいずれにも該当しない場合

・NE：Not Evaluable：評価不能

 　総合効果がすべてNEであった場合

8-5．　組織学的効果判定基準

組織学的治療効果は婦人科がんの治療による組織学的効果判定基準（卵巣腫瘍取り扱い規約40）を採用する。化学療法によるがん組織の変化や間質反応により下記のように組織学的治療効果の程度を分類する。

Grade 0：無効

がん組織、がん細胞に、治療による変性、壊死などの障害をほとんど認めない場合

Grade 1：軽度の効果

a)ごく軽度の効果

がんの約1/3未満にがん細胞の変性、壊死などを認める場合

b)軽度の効果

がんの1/3以上2/3未満にがん細胞の変性、壊死ならびに融解などを認める場合

Grade 2：かなりの効果

がんの2/3以上に著明な変性、壊死ならびに融解、消失などを認める場合

Grade 3：著効

がんの全体がすべて壊死に陥っているか、または融解、消失した場合。肉芽腫様組織あるいは線維化巣でおきかえられている場合。

＊Grade 1とGrade 2の差異は主として変化のみられた範囲の量的な差に基づくものである。

8-6．　無再発生存期間

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Relapse」は、画像診断検査で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認または病状の増悪の診断をもって再発とする。

・再発と判断されていない生存例では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：入院では調査日、通院中は最新の外来日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする。

・毒性や患者拒否等の理由によるプロトコール療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、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。

・再発の診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。

・再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発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。

・NAC中のPDはイベントとしてとらない。

プロトコール中止後に放射線治療など他治療が行われた場合、他治療開始以降においての再発、増悪をイベントとする。

9．　有害事象の報告

9-1．　有害反応の評価

　　CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 日本語訳JCOG版を用いる。

9-2．　プロトコール治療との因果関係

プロトコール治療との因果関係を以下の2分類で判定する。

0.　No reasonable possibility（合理的な可能性がない）：当該有害事象とプロトコール治療との時間的関係から因果関係は考えにくい、もしくは他の薬剤/治療の介入、またはプロトコール治療との因果関係がない理由が十分説明できる。

1.　Reasonable possibility（合理的な可能性がある）：当該有害事象とプロトコール治療との時間的関係から因果関係は考えられ、かつ他の薬剤/治療の介入、またはプロトコール治療との因果関係がない理由が十分説明できない。

9-3．　予想される有害反応

　　本試験で使用される抗悪性腫瘍薬の詳細な有害反応については「薬剤添付文書」を参照すること。本試験において予期される有害反応とそのおおよその頻度を以下に記載する41。

【CPT-11+NDPにおいて予期される有害反応】



　　本試験で使用される抗悪性腫瘍薬における詳細な有害反応については「4．薬剤・手術情報」を参照のこと。

9-4．　報告義務のある有害事象

　9-4-1.　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) プロトコール治療中もしくは最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡。

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる（「30日」とは、最終プロトコール治療日を起算日、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）。「4．薬剤・手術情報」のいずれにも記載されていないGrade 4の非血液毒性。

9-4-2.　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) 最終プロトコール治療日を起算日、翌日から31日目以降でプロトコー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）。

 「4．薬剤・手術情報」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の対象と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

 「4．薬剤・手術情報」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。

9-5．　施設研究責任者の報告義務と報告手順

　9-5-1.　急送報告

急送報告の対象とな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伝える。施設研究責任者に連絡がとれない場合は、担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

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「薬物有害反応に関する報告書」を記入し、研究事務局へFAX送付と電話連絡を行う。

2) 2次報告

　さらに施設研究者は追加報告を「薬物有害反応に関する報告書」に追記し、より詳しい情報を記述した症例報告（A4：自由形式）を別紙作成し、両報告書は有害事象発生を知ってから、7日以内に研究事務局へ郵送またはFAX送付する。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。

3) 3次報告

　施設研究責任者は「薬物有害反応に関する報告書」の未記入部分を全て記入し、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送付する。剖検がなされた場合は「剖検報告書」も添付すること。

9-5-2.　通常報告

施設研究責任者は「薬物有害反応に関する報告書」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する。

9-6．　研究代表者・研究事務局の責務

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者または研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講じる。

重大事項は、効果安全性評価委員会に諮問し、臨床試験審査委員会で審議する。

9-7．　効果安全性評価委員会での検討

効果安全性評価委員会は、報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改定の要否を含む今後の対応について研究代表者および施設代表者に文書で勧告する。

9-8．　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。

9-9．　緊急時の連絡・処置

緊急連絡先

京都府立医科大学産婦人科

研究代表者：澤田　守男（さわだ　もりお）

〒602-8566

京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

Tel：075-251-5560 Fax：075-212-1265

E-mail：mosawada@koto.kpu-m.ac.jp

9-10．　試験の中止

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現した場合、研究代表者および研究事務局は、本試験の中止を含めた取扱いについて審議する。

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医師に報告する。

10．　データ収集

10-1．　症例報告用紙の種類

　　本試験で用いる症例報告用紙（Case Report Form、以下CRFと略）の種類を以下に示す。登録票以外のCRFは治療経過に併せて適宜記載し、速やかに研究事務局まで郵送（登録票に関してはFAX後）する。

1) 登録適格性確認票（FAXと郵送の2種で送付）

　2) 治療前報告用紙

　3) 治療経過記録用紙A（術前補助化学療法）

　　　① 治療記録

　　　② 検査

　　　③ 毒性

　　　④ 術前記録

　4) 手術所見記録用紙

　5) 術後記録用紙A（術当日～術後1ヶ月）

　6) 病理所見記録用紙

　7) 治療経過記録用紙B（術後補助化学療法）

　　　① 治療記録

　　　② 検査

　　　③ 毒性

　8) 腫瘍縮小効果報告用紙

　9) 術後記録用紙B（術後1ヶ月～1年）

　10) 全治療終了報告用紙

　11) 追跡調査用紙

　※　1) 登録適格性確認票については、試験開始前にあらかじめプロトコールとともに研究事務局から配布される。

　※　11) 追跡調査用紙については、研究事務局で行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際に郵送される。

10-2．　CRFの送付方法と提出期限

　10-2-1.　記録用紙の送付方法

　　登録適格性確認票を除き、記録用紙の研究事務局への送付は郵送とする。研究事務局への送付に際して、すべての記録用紙のコピーを取り、そのコピーを施設コーディネーターが保管する。

送付先：〒602-8566　京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

　　　　　　京都府立医科大学産婦人科教室　澤田守男　宛て

　　　　　　Tel：075-251-5560 Fax：075-212-1265

　10-2-2.　記録用紙の提出期限

1) 登録後2週間以内

　　治療前報告用紙を症例毎に研究事務局に郵送する。

2) 術前補助化学療法終了後2週間以内

　　治療経過記録用紙Aを症例毎に研究事務局に郵送する。

3) 手術終了後2週間以内

　　手術所見記録用紙を症例毎に研究事務局に郵送する。

4) 手術終了後2ヶ月以内

　　術後記録用紙Aを症例毎に研究事務局に郵送する。

5) 病理所見判明後2週間以内

　　病理所見記録用紙を症例毎に研究事務局に郵送する。

6) 効果判定後2週間以内

　　腫瘍縮小効果報告用紙を症例毎に研究事務局に郵送する。

7) 術後補助化学療法終了後2週間以内

　　治療経過記録用紙Bを症例毎に研究事務局に郵送する。

8) プロトコール治療中止／終了後2週間以内

　　全治療終了報告用紙を症例毎に研究事務局に郵送する。

9) 手術終了後1年2ヶ月以内

　　術後記録用紙Bを症例毎に研究事務局に郵送する。

10) 依頼書に記載された期限内に

　　追跡調査用紙を依頼分すべてまとめて研究事務局に郵送する。

11．　統計学的事項

11-1．　解析対象集団の定義

　本試験では、FAS（Full Analysis Set）、PPS（Per Protocol Set）、および安全性解析対象の3種類の解析対象集団を以下の通り定義する。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) FAS

　　本試験に登録され、試験実施計画書に規定された適格基準および除外基準に抵触しないことが確認され、試験治療が一度でも実施された症例。ランダム化が行われた全被験者を含める “intention-to-treat” の原則に可能な限り完全に近づけた解析対象集団を表す。

　2) 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。

　3) 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。

11-2．　主たる解析と判断基準

　　　本試験の主たる目的は、CPT-11とNDPを併用した術前・術後補助化学療法 + 広汎子宮全摘術が充分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第III相試験の試験治療として適切であるかどうかを判断することである。

　　　本試験ではFASが18症例集積した時点で、予想したよりも明らかに有効性が劣っているかどうかを評価し、登録を中止するかどうかを判断することを目的に中間解析を1度実施する。試験全体のαエラーを5%に保つためにSimonの2段階試験法を用い、下表の通り有効症例が12例以下の場合には、CPT-11とNDPを併用した術前・術後補助化学療法 + 広汎子宮全摘術は無効であると判断して試験を早期中止する。逆に、有効症例数が13例以上の場合には、症例を追加集積する。FASが67症例集積した時点で最終解析を実施する。最終解析時の有効症例数が49例以下の場合には、CPT-11とNDPを併用した術前・術後補助化学療法 + 広汎子宮全摘術は無効であると判断し、50例以上の場合には有効であると判断する。

　　　本試験の主たる評価項目は、2年無増悪生存率である。FASを対象に、Kaplan-Meier法を用いて無増悪生存期間、および2年無増悪生存率を推定する。2年無増悪生存率95%信頼区間をGreen-Woodの公式を用いて算出する。

11-3．　設定根拠

　　　子宮頸癌Ib2期、IIa期、IIb期のbulky tumor（4cm以上）に対する本邦での標準治療は、広汎子宮全摘術 ± 術後放射線治療であり、その5年全生存率は約70％と報告されている8。この治療法より副作用が少なく用いやすいものであれば、仮に数％生存率が減少しても患者のQOLおよび臨床的観点からは有用と考えることが出来る。また、再発時治療法として放射線治療という選択肢を残すことになるし、本試験治療で用いられるCPT-11とNDPを併用した化学療法は有害事象も少ないという利点を有している。

　　　閾値有効率を65％と設定し、期待有効率を80％と設定する。第1種の過誤の確率を5%、第2種の過誤の確率を20％（検出力80％）と設定し、中間解析を18症例集積した以降に実施するとしたSimonの2段階試験法を用いたときに必要な症例数は67例と算出される。1例のFAS解析除外症例を想定し、目標症例数を68例と設定した。

11-4．　予定登録数・登録期間・追跡期間

　　予定登録数：68例

　　登録期間：2年

　　追跡期間：登録終了後2年

　　（但し、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。）

11-5．　中間解析と試験の早期中止

　本試験ではFASが18症例集積した時点で、予想したよりも明らかに有効性が劣っているかどうかを評価し、登録を中止するかどうかを判断することを目的に中間解析を1度実施する。なお、逆に予想したよりも有効性が優れていたとしても登録は中止しない。原則として、中間解析中は登録を停止しないものとする。

　中間解析はデータセンターが行う。試験全体のαエラーを5%に保つためにSimonの2段階試験法を用い、下表の通り有効症例が12例以下の場合には、CPT-11とNDPを併用した術前・術後補助化学療法 + 広汎子宮全摘術は無効であると判断して試験を早期中止する。逆に、有効症例数が13例以上の場合には、症例を追加集積する。

【判断基準】

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| FAS例数 | 無効と判断 | 有効と判断 |
| 18例 | 12例以下 |  |
| 67例 | 49例以下 | 50例以上 |

　中間解析結果は中間解析レポートとして研究事務局より効果・安全評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。中間解析の結果により効果・安全評価委員会から本試験の中止の勧告が出されない限り、試験が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は中間解析結果を知ることは出来ない。

　中間解析レポートの審査により、効果・安全評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否か決定する。

11-6．　Secondary Endpointの解析

　副次評価項目（Secondary Endpoint）として、①腫瘍縮小効果、②有害事象の発現率、③再発率、④化学療法の完遂率、⑤手術の完遂率（術中所見での腫瘍残存の有無、断端陰性率、リンパ節郭清完遂率）、⑥摘出臓器の病理学的結果（組織学的効果、間質浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲）、⑦手術の難易度（出血量、手術時間）、⑧腫瘍マーカー（血清SCC値）の変化、⑨手術合併症の割合も評価する。

①腫瘍縮小効果

②有害事象発現率

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％信頼区間を算出する。NCI-CTCAE v4.0に従ったGradeごとの発現例数も集計する。また、Grade 3以上の有害事象が発現した項目（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％信頼区間を算出する。

③再発率

④化学療法完遂率

FASを対象に、化学療法完遂率おやび95％信頼区間を算出する。

⑤手術の完遂率

FASを対象に、術中所見での腫瘍残存の有無、断端陰性率とその95％信頼区間、リンパ節郭清完遂率とその95%信頼区間を算出する。

⑥摘出臓器の病理学的結果

FASを対象に、組織学的効果、間質浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲について集計する。

⑦手術の難易度

　FASを対象に、出血量および手術時間の基本統計量を算出する。

⑧腫瘍マーカー（血清SCC値）の変化

血清SCC値の経時的変動を描画する。血清SCC値と腫瘍縮小効果、血清SCC値と、無増悪生存期間との関連性について統計モデルを用いて探索的に検討する。

⑨手術合併症の割合

　FASを対象に、手術合併症発症率および95％信頼区間を算出する。

12．　倫理的事項

12-1．　患者の保護

　本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

12-2．　インフォームド・コンセント

12-2-1.　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) 本試験が近畿産婦人科学会とKCOG婦人科グループの共同臨床試験であること

　3) 本試験のデザインおよび根拠

　4) プロトコール治療の内容

薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など

　5) プロトコー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補償は一般診療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、毒性など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

精度管理のために他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴など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

氏名や個人情報が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

12-2-2.　同意

　試験についての説明を行ったうえ、患者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、コピーしたうえで１部は患者本人に手渡し、必要な場合には１部、臨床試験管理室が保管する。尚、原本は必ずカルテに保管する。

12-2-3.　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KCOGデータセンター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、カルテ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さずに直接患者を識別できる情報が、KCOGデータセンターのデータベースに登録されることはない。イニシャル、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。

1) 参加施設の常設機関として設けられた組織（治験管理室、臨床試験管理室など）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。）

2) 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。

3) KCOGの施設監査が行われる場合、患者識別コードとカルテ番号の対応表の管理体制の監査を受け入れること。

4) イニシャルをマスクする場合は、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。

5) 生年月日をマスクしないこと。

6) 参加施設側の手違いにより、カルテ番号やイニシャルがKCOG登録センターに伝えられたとしてもKCOGでは注意を喚起することなく、その情報に基づき登録を行うこと。

12-3．　プロトコールの遵守

　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。

12-4．　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審査委員会（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、施設分担医師あるいは施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

【IRB承認文書送付先】

研究事務局　京都府立医科大学産婦人科

澤田　守男（さわだ　もりお）

〒602-8566　京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

Tel：075-251-5560 Fax：075-212-1265 E-mail：mosawada@koto.kpu-m.ac.jp

12-5．　試験実施計画書変更などの取り扱い

　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。その定義・取り扱いは下記の通りとする。

12-5-1.　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婦人科グループ、近畿産婦人科学会腫瘍研究部会およびデータセンターと協議し、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。

研究代表者・研究事務局は、KCOG婦人科グループ、近畿産婦人科学会腫瘍研究部会に変更試験実施計画書の審査を依頼し、承認を得る。

　3) KCOG参加施設、近畿産婦人科学会所属施設への連絡と変更試験実施報告書の送付

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KCOG参加施設、近畿産婦人科学会所属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正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

各施設のIRBの審査・承認を要する。

12-5-2.　改定（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婦人科グループ、近畿産婦人科学会腫瘍研究部会およびデータセンターと協議し、試験実施計画書改定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。

研究代表者・研究事務局は、KCOG婦人科グループ、近畿産婦人科学会腫瘍研究部会に変更試験実施計画書の審査を依頼し、承認を得る。

　3) KCOG参加施設、近畿産婦人科学会所属施設への連絡と変更試験実施報告書の送付

研究事務局は、試験実施計画書が改定された旨とその内容をKCOG参加施設、近畿産婦人科学会所属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定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。

12-5-3.　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など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婦人科グループ、近畿産婦人科学会腫瘍研究部会およびデータセンターと協議し、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。

研究代表者・研究事務局は、KCOG婦人科グループ、近畿産婦人科学会腫瘍研究部会にメモランダム／覚え書きの作成を報告する。

　3) KCOG参加施設、近畿産婦人科学会所属施設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／覚え書きが作成された旨とその内容をKCOG参加施設、近畿産婦人科学会所属施設へ一斉メールを送付する。

研究事務局は、作成されたメモランダム／覚え書き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。

13．　モニタリング、監査および報告方法

13-1．　定期モニタリング

　試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているかを確認する目的で定期モニタリングが行われる。定期モニタリングは原則として年2回行われる。収集された「症例報告書」などの記入データに基づきデータセンターで作成されるモニタリングレポートは、必要な手続き、評価を経て確定された当該試験の参加施設へ伝達されるが、その手順は以下のように定める。

13-1-1.　モニタリングの手順

1) データセンターは、当該試験の実施報告書に定められた頻度で収集された「症例報告書」な

　どの記入データに基づき定期モニタリングレポートを作成し、モニタリング委員会へ報告す

　る。

　2) モニタリング委員会のメンバーは、KCOG婦人科グループ、近畿産婦人科学会腫瘍研究部会

　　のメンバー、研究代表者・研究事務局で構成される。モニタリング委員会はモニタリング委

　　員長をメンバーの中から選出する。

　3) 当該試験のモニタリング委員長は、KCOG婦人科グループ、近畿産婦人科学会腫瘍研究部会

　　の会議の際に、定期的モニタリングレポートにつき検討を加え、定期的モニタリングレポー

　　トの内容を確定する。

　　当該試験のモニタリング委員会委員長は、効果・安全性委員会に定期的モニタリングレポー

　　トを提出する。効果・安全評価委員会は、モニタリングレポートに対して意見・質問がある

　　場合は、可及的速やかに報告する。

　4) 研究事務局は、効果・安全評価委員会の承認後、定期的モニタリングレポートを当該試験参

　　加施設へ一斉メールにて送付する。

13-1-2.　モニタリング項目

1) 症例集積達成状況：登録症例数－累積／期間別、全施設／施設別

　2) 適格性：不適格例／不適格の可能性のある症例

試験実施計画書治療中／治療終了の別、中止／終了理由

　3) 治療前背景因子

　4) 重篤な有害事象

　5) 有害反応／有害事象

　6) 試験実施計画書逸脱（逸脱の可能性のある症例を含む）

　7) 外科的切除術の内容

　8) 再発の有無、生存期間：全登録例

　9) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

13-2．　プロトコール逸脱・違反

　薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

　モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者／研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある患者」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て、以下のいずれかに分類される。

13-2-1.　違反（violation）

　原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

　1) 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす

　2) 施設責任医師／施設分担医師／施設に原因がある

　3) 故意もしくは系統的

　4) 危険もしくは逸脱の程度が著しい

　「違反」は論文公表する際に患者ごとの内容を記載する。

　〈違反の例〉

　　・プロトコール治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用（薬剤、放射線照射など）

　　・複数の患者で継続的に治療レジメン中にある薬剤を使用しなかった

　　・大幅な過量投与

13-2-2.　逸脱（deviation）

　13-2-1.の違反にも、13-2-3.の許容範囲にも該当しない逸脱

　特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

13-2-3.　許容範囲（acceptable deviation）

　　KCOG婦人科グループや近畿産婦人科学会腫瘍研究部会、もしくは研究代表者／研究事務局

　とデータセンター間で、事前にもしくは事後的に設けた許容範囲内の逸脱はモニタリングレポ

　ートに掲載しない。

14．　研究組織

14-1．　研究代表者

　澤田　守男

　京都府立医科大学産婦人科

　〒602-8566　京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

 Tel：075-251-5560　　Fax：075-212-1265

　E-mail：mosawada@koto.kpu-m.ac.jp

14-2．　プロトコール提案者

　山本　嘉一郎

　近畿大学医学部堺病院産婦人科

　〒590-0132　大阪府堺市南区原山台2丁7-1

 Tel：072-299-1120　　Fax：072-299-6066

　E-mail：yamamoto@sakai.med.kindai.ac.jp

14-3．　研究事務局

　澤田　守男

　京都府立医科大学産婦人科

　〒602-8566　京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

 Tel：075-251-5560　　Fax：075-212-1265

　E-mail：mosawada@koto.kpu-m.ac.jp

14-4．　KCOG効果・安全性評価委員会

　滋賀県立成人病センター　呼吸器内科　中谷光一

　きよ女性クリニック　清塚康彦

14-5．　研究施設

　近畿産婦人科学会とKCOGの参加施設および協力施設

　大阪医科大学、関西労災病院、京都府立医科大学、静岡県立静岡がんセンター、聖隷浜松病院、

　名古屋市立大学、奈良医科大学、奈良県立奈良病院、兵庫医科大学、三重大学、大分大学 他

14-6．　特定企業との利益相反関係について

　本研究は近畿産婦人科学会腫瘍研究部会とKCOGにより草案・実行されるものであり特定企業との利益相反は存在しない。

15.　研究結果の発表

本研究は、登録開始前に臨床試験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登録する。

ただし、研究代表者もしくは研究事務局は、試験の主評価指標である安全性の解析結果に関する学会・論文（総説）発表を研究グループの代表者の了承を経て行うことができる。その際、効果安全性委員会に発表の要旨を報告する。

原則として、試験の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者とし、以下は論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者を施設毎に選び共著者とする。

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。内容に関して議論しても同意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

16．　参考文献

1. 国立がん研究センターがん対策情報センター(<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>）

2. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? Int J Cancer. 2006;119:2713-5.

3. Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Kriekinge G, Demarteau N. Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. Int J Gynecol Cancer. 2010;20:385-92.

4. Watari H, Kanuma T, Ohta Y, Hassan MK, Mitamura T, Hosaka M, Minegishi T, Sakuragi N. Clusterin expression inversely correlates with chemosensitivity and predicts poor survival in patients with locally advanced cervical cancer treated with cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. Pathol Oncol Res. 2010;16:345-52.

5. Friedlander M, Kaye SB, Sullivan A, Atkinson K, Elliott P, Coppleson M, Houghton R, Solomon J, Green D, Russell P, et al. Cervical carcinoma: a drug-responsive tumor--experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. Gynecol Oncol. 1983;16:275-81.

6. 子宮頸癌取り扱い規約　1997年10月（改訂第2版）.　日本産科婦人科学会　日本病理学会　日本医学放射線学会編、東京：金原出版株式会社、1997.

7. 婦人科腫瘍委員会報告　第49回治療年報　2001年に治療した子宮頸癌、子宮体癌の5年治療成績について. 日本産科婦人科学会雑誌　2001;62:2492.

8. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350:535-40.

9. 婦人科腫瘍委員会報告　第49回治療年報　2001年に治療開始した子宮頸癌の進行期別5年生存率. 日本産科婦人科学会雑誌　2001;62:2493.

10. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. Cancer. 1992;70:648-55.

11. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2001;358:781-6.

12. Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri, modification of the Takayama operation. Surg. Gynecol. Obstet. 1921;33: 335–41.

13. Kobayashi T. Abdominal radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for cancer of the cervix (in Japanese). Nanzando, Tokyo, 1961.

14. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. Int J Gynecol Cancer. 2001;11:180-6.

15. Maas CP, Kenter GG, Trimbos JB, Deruiter MC. Anatomical basis for nerve-sparing radical hysterectomy: immunohistochemical study of the pelvic autonomic nerves. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84:868-74.

16. Fujii S, Takakura K, Matsumura N, Higuchi T, Yura S, Mandai M, Baba T, Yoshioka S. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. Gynecol Oncol. 2007;107:4-13.

17. 婦人科腫瘍委員会報告　第49回治療年報　2001年に治療開始した子宮頸癌の初回治療別5年生存率. 日本産科婦人科学会雑誌　2001;62:2494.

18. Inoue T, Okumura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma Stages IB, IIA, and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation. Cancer. 1984;54:1714-9.

19. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1990;38:352-7.

20. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, Ganjei P, Frauenhoffer E. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 1992;69:1750-8.

21. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65:169-76.

22. Uno T, Ito H, Isobe K, Kaneyasu Y, Tanaka N, Mitsuhashi A, Suzuka K, Yamazawa K, Shigematsu N, Itami J. Postoperative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion. Gynecol Oncol. 2005;96:335-40.

23. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix—clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. Int J Gynecol Cancer. 2006;16:294-7.

24. Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araújo CM, Pinto LH, Silveira TR. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 1991;9:970-7.

25. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, Lee HP, Kang SB, Manalo A, Yen MS, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. J Clin Oncol. 1995;13:444-51.

26. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Gomez Rueda N, di Paola G. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. Gynecol Oncol. 1997;67:61-9.

27. Napolitano U, Imperato F, Mossa B, Framarino ML, Marziani R, Marzetti L. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib-IIIb): a long-term randomized trial. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24:51-9.

28. Cai HB, Chen HZ, Yin HH. Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2006;32:315-23.

29. Kastumata N, Yoshikawa H, Hirakawa T, Saito T, Kuzuya K, Fujii T, Hiura M, Tsunematsu R, Fukuda H, Kamura T. Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2006;24((No 18S)):abs. 5013.

30. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, O'Connor D. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. Gynecol Oncol. 2007;106:362-9.

31. Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study. Gynecol Oncol. 2008;110:308-15.

32. 子宮頸癌治療ガイドライン　2007年版.　日本婦人科腫瘍学会編、東京：金原出版株式会社、2007:43.

33. Sugiyama T, Nishida T, Kumagai S, Nishio S, Fujiyoshi K, Okura N, Yakushiji M, Hiura M, Umesaki N. Combination therapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. Br J Cancer. 1999;81:95-8.

34. Sugiyama T, Yakushiji M, Noda K, Ikeda M, Kudoh R, Yajima A, Tomoda Y, Terashima Y, Takeuchi S, Hiura M, Saji F, Takahashi T, Umesaki N, Sato S, Hatae M, Ohashi Y. Phase II study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced or recurrent cervical cancer. Oncology. 2000;58:31-7.

35. Machida S, Ohwada M, Fujiwara H, Konno R, Takano M, Kita T, Kikuchi Y, Komiyama S, Mikami M, Suzuki M. Phase I study of combination chemotherapy using irinotecan hydrochloride and nedaplatin for advanced or recurrent cervical cancer. Oncology. 2003;65:102-7.

36. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Miyama M, Nakata S, Kawamura N, Negoro S. Phase I-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer. Br J Cancer. 2004;91:1032-7.

37. Kato T, Nishimura H, Yakushiji M, Noda K, Terashima Y, Takeuchi S, Takamizawa H, Suzuki M, Arai M, Ota M, et al. [Phase II study of 254-S (cis-diammine glycolato platinum) for gynecological cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 1992;19:695-701.

38. Oshita F, Yamada K, Saito H, Noda K, Hamanaka N, Ikehara M. Phase II study of nedaplatin and irinotecan for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Exp Ther Oncol. 2004;4:343-8.

39. Ohwada M, Machida S, Fujiwara H, et al Jichi Medical School, National Defense Medical Collage, and National Saitama Hospital：Phase II study of combination chemotherapy using irinotecan and nedaplatin for patients with primary advanced or recurrent cervical cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2004;24:abs. 469.

40. 卵巣腫瘍取り扱い規約　1997年9月（改訂第2版）.　日本産科婦人科学会編、東京：金原出版株式会社、1997.

41. 大和田倫孝、町田静生、藤原寛行、今野良、高野政志、喜多恒和、菊池義公、小宮山慎一、三上幹男、鈴木光明．進行、再発子宮頸癌に対するイリノテカン、ネダプラチン併用化学療法（CPT/N）の臨床第2相試験．日本産科婦人科学会雑誌2005;57:419

17．　付表

付表1.　子宮頸がんIb2期・II期を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物＋ネダプラチンによる術前補助化学療法＋根治手術＋術後補助化学療法（臨床第II相試験）の説明文書

付表2.　ECOGのPerformance Status (PS)の日本語訳

付表3.　ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）

付表4.　有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v4.0 - JCOG）

**付表1**

子宮頸がんIb2期・II期を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物＋ネダプラチンによる術前補助化学療法＋根治手術＋術後補助化学療法（臨床第II相試験）の説明文書

〈患者さんへ〉

1) 説明文書について

この説明文書は、子宮頸がんに対する臨床試験について説明したものです。担当医師による説明を補い、患者さんの理解を助けるために用意されたものですので、この説明文書だけで医師の説明のかわりにはなりません。必ず担当医師の説明を受けてください。

2) 臨床試験について

「臨床試験」というのは耳慣れない言葉ですが、新しく考案された治療法や新しい薬が人の病気に対して有効かどうか、また安全かどうか、実際に患者さんに協力していただいて試験することをいいます。私たちは患者さんに対し最良の治療を提供するとともに、さらに効果の優れた治療法の開発をするために臨床試験を行っています。

3) 臨床試験の参加について

　今回、あなたの病状が、これから説明する臨床試験で行われる試験治療の参加基準に合っているため、この臨床試験への参加を考えていただけるかどうかお願いしています。またこの試験は、近畿産科婦人科学会腫瘍研究部会や関西臨床腫瘍研究会婦人科グループに所属する国公立の病院や大学病院により実施されるものであり、あなたと同じ病状の患者さんに同じお願いをしています。

　臨床試験への参加を考えていただける場合は、以下の説明を十分に検討した上で、試験を受けること（試験への参加）に同意するかどうかを、あなたの意志で決めて下さい。同意して下さる場合には、この文書の最後に署名し、日付を記入して担当医にお渡し下さい。

〈この試験の目的〉

　腫瘍径4 cmを超えるI期（Ib2期）とII期の子宮頸がん（扁平上皮癌）に対して、①術前の化学療法 → ②子宮頸がん根治手術（広汎子宮全摘術） → ③術後の化学療法を行うという治療法が有用であるかどうかについて検討することがこの試験の目的であり、臨床第II相試験と呼ばれます。

〈治療方法について〉

　子宮頸がんI期及びII期は、肉眼的にはがんが局所にとどまっている状態をいいます。従って、局所療法である子宮頸がん根治手術（広汎子宮全摘術）或いは放射線治療が標準治療として採用されていますが、I、II期の中でも腫瘍の大きさが4 cmを超える場合は、4 cm以下の場合よりも局所や遠くの臓器に再発する割合が高くなり、治癒する割合が少なくなることがわかっています。その原因として、1) 手術の摘出範囲、あるいは放射線の照射範囲を超えて目に見えないレベルのがんが既に転移している、2) 放射線の効きにくいがんが存在する、などが考えられます。そのため、治療成績を高めるためには現在の局所治療のみでは不十分である可能性があり、抗がん剤（化学療法）の併用などによって治療の強さ（治療強度）を高める必要があると考えられています。

　化学療法が手術や放射線治療と異なるところは、全身療法という点です。子宮頸部にあるもとのがん細胞に効果を発揮するばかりか、手術や放射線治療の対象範囲を超えて転移しているかもしれないがん細胞にも効果のある可能性があります。最近では、この化学療法を手術の前に行う（術前化学療法）ことが試みられています。術前化学療法を行うことの利点は、腫瘍の大きさを小さくさせることによって、手術操作を容易にすることにより手術によるダメージを少なくできること、同じ切除範囲であっても取り残しを少なくできることなどがあります。術前化学療法によって早期に転移をしているがん細胞に効果を発揮することにより、再発を防ぐ可能性のあることも期待されます。

　また、従来では手術の後の追加治療として放射線療法が選ばれてきました。局所に対する治療を組み合わせて、治療強度を高めようというものです。しかし、そのために治療後の後遺症、リンパ液のうっ滞による下肢の浮腫みや腸管運動障害、排尿障害、腟の狭窄などがより強くあらわれ、生活の質（QOL）を損なうことが問題とされてきました。そこで、術後の追加治療として化学療法を行うことが考えられたわけです。

　今までのところ、術前と術後に化学療法を行った場合の確かなデータはありません。

1) 治療方法の決め方

　あなたがこの臨床試験への参加を同意され、さらに参加にあたっての条件を満たした場合にのみ行うこととなります。

2) 治療法の概要

　術前の化学療法を行ってから、子宮頸がん根治手術（広汎子宮全摘術）を行い、術後にも化学療法を行います。術前と術後の化学療法で使用する抗がん剤は、イリノテカン塩酸塩水和物とネダプラチンの2剤です。薬剤は点滴で投与します。21日（3週間）を1コースとして、そのうち第1日目と第8日目の計2日間で投与を行います。3週間後に第2コース目に入ります。2コース終了後、効果判定のためMRIを撮影し、腫瘍の縮小が認められた場合は第2コース終了後6週間以内に子宮頸がん根治術（広汎子宮全摘術）を行います。2コース終了後、腫瘍の縮小効果が認められなければ試験治療は中止となります。術後6週間以内に術後の化学療法を開始します。術前と同じやり方で、3～5コース行うことになります。

3) 化学療法の内容

　イリノテカン塩酸塩水和物　　60 mg/m2　　1日目、8日目　　静脈内に点滴

　ネダプラチン　　　　　　　　80 mg/m2　　1日目　　　　　　静脈内に点滴

4) 化学療法の副作用とその対策について

　化学療法の副作用としては、吐き気／嘔吐、白血球減少、貧血、血小板減少、腎障害、手足のしびれ、脱毛などがあります。吐き気が長く続いて食事がとれない場合には、点滴をして対応します。白血球減少により発熱や感染症をひきおこす場合がありますが、その際には抗生物質や白血球を増やす薬をまどで対処します。次のコースの化学療法を行う前に白血球が少ない場合には、白血球が増えるまで投与が延期されます。化学療法の副作用が強くあらわれた場合は、安全のため抗がん剤の投与量を少なくしたり、中止する場合もあります。

　これらの副作用の頻度やその程度には個人差がありますが、予想される副作用に対しては、担当医が予防策をとり、随時観察うえ適切な処置を行いますので、多くの場合は耐えうる程度のものです。しかし、時に予期しない重篤な副作用が出現することがあります。今回の臨床試験においても重篤な副作用が起きる可能性はないとはいえませんが、化学療法を行う際には細心の注意を払い、十分に安全性を考慮しながら、慎重に投与します。

5) 手術による合併症について

　一般的な手術による合併症である出血、縫合不全、創部感染、腸閉塞などの他に、子宮頸がん根治術（広汎子宮全摘術）に特徴的なものとして、骨盤神経切断に伴う排尿障害や骨盤リンパ節を切除することによる両下肢の浮腫みなどがあげられる。

〈予期される利益と不利益〉

　この試験治療では、術前の化学療法によって腫瘍縮小効果が期待されます。その結果、その後の手術操作を容易なものとし身体に与えるダメージや術後合併症を少なくできること、同じ切除範囲であっても根治性が高くなること、早期に転移しているかもしれないがん細胞を抑制する可能性があることなどが予期される利益と考えられます。さらに、術後の化学療法によって、術後の放射線照射に伴う障害はなくなること、術前の化学療法と同じように、早期に転移しているかもしれないがん細胞を抑制する可能性があることもその予期される利益といえます。

　予期される不利益としては、初期治療として化学療法を行うため、化学療法が効かなかった場合は手術のタイミングが遅れてしまう可能性があること、化学療法に伴う副作用があること、術前と術後に化学療法を行うことにより手術合併症が逆に助長される可能性も否定できないこと、化学療法を行うことで入院期間が長くなることなどがあげられますが、この試験治療を受ける患者さんがなるべく不利益を受けないように、慎重に試験が計画されています。また、試験遂行中も、患者さんの利益を最優先に考え、最善の努力をしつつ、試験治療を進めていきます。

〈費用について〉

　今回の試験治療で使う薬はすべて市販されており、医療費はすべてあなたの保険とあなた自身によって支払われることになります。また、試験治療は慎重に進めますが、もしこの試験に関連した健康障害が生じた場合の対応は、臨床試験ではない普通の診療の場合と同様に行わせて頂きます。

〈他の治療法について〉

　この臨床試験に参加されなかった場合は、現時点での標準的な治療である手術療法と放射線療法がすすめられることになりますが、他の治療を受ける場合にも担当医と十分に相談されて治療を選択されることをおすすめします。

〈同意後もしくは治療開始後でも随時撤回できること〉

　この臨床試験への参加に同意した後でも、既に治療を開始している場合でも、自由に同意を撤回することができます。たとえ撤回した場合でも、あなたが不利益を受けることはありません。

〈同意されない場合でも不利益を受けないこと〉

　この臨床試験に参加されるかどうかは、あなたの自由です。お断りになっても、今後の治療に不都合が生じることはなく、これからも担当医が誠意を持って対応します。

〈プライバシーの保護〉

　この臨床試験は、ヘルシンキ宣言に則り、患者さんの権利を侵害しないような万全の配慮のもとに計画、実施されます。あなたのカルテ及び診療情報については厳重に秘密が守られます。あなたの名前や個人を識別する情報は、この結果の報告や発表には一切使用されることはありません。しかしながら、この試験では、この試験が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、近畿産科婦人科学会腫瘍研究部会や関西臨床腫瘍研究会が指名する他の医療機関や研究機関の研究者（医師など）が、あなたのカルテや検査記録を直接見に来る調査を行うことがあります。また、この臨床試験以外でメタアナリシスといって、いくつかの臨床試験の結果を統合した研究など、データを二次的に利用させて頂く場合がありますが、この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られ外部に漏れることはありません。

〈本試験の倫理審査〉

　本臨床試験は病院内の倫理審査委員会で審査を受け、研究方法が医学的に適切であり、患者さんの人権が守られていることが確認され、承認を得たものです。

〈この臨床試験の責任者について〉

この臨床試験は、近畿産科婦人科学会腫瘍研究部会や関西臨床腫瘍研究会婦人科グループに所属する国公立の病院や大学病院で行われます。

本試験の研究代表者

京都府立医科大学産婦人科

澤田　守男（さわだ　もりお）

〒602-8566

京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

Tel：075-251-5560 Fax：075-212-1265

本試験の研究事務局

京都府立医科大学産婦人科

澤田　守男（さわだ　もりお）

〒602-8566

京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

Tel：075-251-5560 Fax：075-212-1265

本院の研究責任者

担当医

〈その他〉

　説明の中で、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいことなどがありましたら、担当医がお答えしますので、いつでも遠慮せずに質問してください。恥ずかしいとか、つまらない質問かもしれないと思っても、心配が残るより良いわけですから、何でもご相談ください。この試験についてご理解頂いたうえで参加して頂ける場合は、同意書に署名してください。

同　意　書

施設名：

病院長：　　　　　　　　　　　　殿

登録番号：

患者氏名：

　このたび、私が起因の治療方針に従い、『子宮頸がんIb2期・II期を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物＋ネダプラチンによる術前補助化学療法＋根治手術＋術後補助化学療法（臨床第II相試験）』を受けるにあたり、

1. 試験の目的及び方法
2. 治療方法について
3. 予期される副作用と対策
4. 予想される利益と不利益
5. 他の治療法
6. 同意されない場合でも不利益を受けないこと
7. 同意後でもいつでも撤回できること
8. プライバシーの保護
9. その他

などについて、詳細な説明を受けましたので、その実施に同意します。

 同意年月日：　平成　　　　年　　　　月　　　　日

 患者氏名（自著）：

医師記入欄

　　　　説明年月日：　平成　　　　年　　　　月　　　　日

説明した医師名（自著）：

**付表2**

ECOGのPerformance Status (PS)の日本語訳

Performance StatusのGrade

　　　Grade　　　　　　　　　　　　　Performance Status

1. 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等に

振る舞える。

1. 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や

坐業はできる。たとえば軽い家事、事務など。

1. 歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助がいることも

ある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。

1. 身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、

日中の50%以上は就床している。

1. 身のまわりのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要と

している。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

**付表3**

ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）

人間を対象とする医学研究の倫理的原則

1964年 6月 第18回WMA総会(ヘルシンキ、フィンランド)で採択

1975年10月 第29回WMA総会(東京、日本)で修正

1983年10月 第35回WMA総会(ベニス、イタリア)で修正

1989年 9月 第41回WMA総会(九龍、香港)で修正

1996年10月 第48回WMA総会(サマーセットウェスト、南アフリカ)で修正

2000年10月 第52回WMA総会(エジンバラ、スコットランド)で修正

2002年10月 WMAワシントン総会(アメリカ合衆国)で修正(第29項目明確化のため注釈追加)

2004年10月 WMA東京総会(日本)で修正(第30項目明確化のため注釈追加)

2008年10月 WMAソウル総会(韓国)で修正

A．序文

1.　世界医師会（WMA）は、個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。

本宣言は、総合的に解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れず適応されるべきではない。

2.　本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、WMAは人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。

3.　医学研究の対象となる人々を含め、患者の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。

4.　WMAジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。

5.　医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。

6.　人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない。

7.　人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為（手法、手順、処置）を改善することである。現在最善の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならない。

8.　医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う。

9.　医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。研究対象の中には、特に脆弱で特別な保護を必要とする集団もある。これには、同意の諾否を自ら行うことができない人々や強制や不適切な影響にさらされやすい人々が含まれる。

10.　医師は、適用される国際的規範および基準はもとより、人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律および規制上の規範ならびに基準を考慮するべきである。いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。

B．すべての医学研究のための諸原則

11.　研究被験者の生命、健康、尊厳、完全無欠性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは、医学研究に参加する医師の責務である。

12.　人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。

13.　環境に悪影響を及ぼすおそれのある医学研究を実施する際には、適切な注意が必要である。

14.　人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。この計画書には、その研究の中で有益であると同定された治療行為に対する研究被験者の研究後のアクセス、または他の適切な治療あるいは利益に対するアクセスに関する取り決めが記載されるべきである。

15.　研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため、研究開始前に研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサーおよびその他のあらゆる不適切な影響から独立したものでなければならない。当該委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国々の法律と規制を考慮しなければならないが、それらによってこの宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃することは許されない。この委員会は、進行中の研究を監視する権利を有するべきである。研究者は委員会に対して、監視情報、とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を変更することはできない。

16.　人間を対象とする医学研究を行うのは、適正な科学的訓練と資格を有する個人でなければならない。患者あるいは健康なボランティアに関する研究は、能力があり適切な資格を有する医師もしくは他の医療専門職による監督を要する。被験者の保護責任は常に医師あるいは他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。

17.　不利な立場または脆弱な人々あるいは地域社会を対象とする医学研究は、研究がその集団または地域の健康上の必要性と優先事項に応えるものであり、かつその集団または地域が研究結果から利益を得る可能性がある場合に限り正当化される。

18.　人間を対象とするすべての医学研究では、研究に関わる個人と地域に対する予想しうるリスクと負担を、彼らおよびその調査条件によって影響を受ける他の人々または地域に対する予見可能な利益と比較する慎重な評価が、事前に行われなければならない。

19.　すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。

20.　医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない。

21.　人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行うことができる。

22.　判断能力のある個人による、医学研究への被験者としての参加は、自発的なものでなければならない。家族または地域社会のリーダーに打診することが適切な場合もあるが、判断能力のある個人を、本人の自由な承諾なしに、研究へ登録してはならない。

23.　研究被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密を守るため、ならびに被験者の肉体的、精神的および社会的完全無欠性に対する研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防策を講じなければならない。

24.　判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに、研究参加を拒否するか、または参加の同意を撤回する権利のあることを知らされなければならない。被験者候補ごとにどのような情報を必要としているかとその情報の伝達方法についても特別な配慮が必要である。被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師または他の適切な有資格者は、被験者候補の自由意思によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その文書によらない同意は、正式な文書に記録され、証人によって証明されるべきである。

25.　個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存および／または再利用に対する同意を通常求めなければならない。このような研究には、同意を得ることが不可能であるか非現実的である場合、または研究の有効性に脅威を与える場合があり得る。このような状況下の研究は、研究倫理委員会の審議と承認を得た後にのみ行うことができる。

26.　研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特別に注意すべきである。このような状況下では、インフォームド・コンセントは、そのような関係とは完全に独立した、適切な有資格者によって求められるべきである。

27.　制限能力者が被験者候補となる場合、医師は、法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々が研究に含まれるのは、その研究が被験者候補に代表される集団の健康増進を試みるためのものであり、判断能力のある人々では代替して行うことができず、かつ最小限のリスクと最小限の負担しか伴わない場合に限られ、被験者候補の利益になる可能性のない研究対象に含まれてはならない。

28.　制限能力者とみなされる被験者候補が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、医師は、法律上の権限を有する代理人からの同意のほか、さらに本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不同意は尊重されるべきである。

29.　例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的に同意を与えることができない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態が、その対象集団の必要な特徴である場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めるべきである。そのような代理人が存在せず、かつ研究を延期することができない場合には、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象とする特別な理由を研究計画書の中で述べ、かつ研究倫理委員会で承認されることを条件として、この研究はインフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き参加することに対する同意を、できるだけ早く被験者または法律上の代理人から取得するべきである。

30.　著者、編集者および発行者はすべて、研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。著者は人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し、報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。彼らは、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。消極的結果および結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。刊行物の中には、資金源、組織との関わりおよび利益相反が明示される必要がある。この宣言の原則に反する研究報告は、公刊のために受理されるべきではない。

C．治療と結びついた医学研究のための追加原則

31.　医師が医学研究を治療と結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上の価値があり得るとして正当化できる範囲内にあり、かつ被験者となる患者の健康に有害な影響が及ばないことを確信する十分な理由を医師がもつ場合に限られる。

32.　新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。

\* 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、

\* やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。

33.　研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であると同定された治療行為へのアクセス、または他の適切な治療あるいは利益へのアクセスなどの、研究結果から得られる利益を共有する権利を有する。

34.　医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究参加に対する拒否または研究からの撤退の決定は、決して患者・医師関係の妨げとなってはならない。

35.　ある患者の治療において、証明された治療行為が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない治療行為を実施することができる。ただし、それは医師がその治療行為で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。可能であれば、その治療行為は、安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

**付表4**

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

別　掲