**子宮体がん 術後再発中・高リスク群に対する**

**術後化学療法としての**

**TEC (Paclitaxel+Epirubicin+Carboplatin)療法、**

 **TAC (Paclitaxel+Doxorubicin+Carboplatin)療法、**

**ddTC (Dose-dense Paclitaxel+Carboplatin)療法の**

**ランダム化 第II相試験**

 　**GOGO-EM3 / Intergroup Study**

**研究実施計画書**

研究事務局

GOGO（Gynecologic Oncology Group of Osaka）

（大阪大学大学院医学系研究科産科婦人科学　内）

2014年7月30日 試験実施計画書 　改定

1. **シェーマ**

**Arm.1 TEC療法**

**Paclitaxel 150mg/m2 day 1**

**Epirubicin 50mg/m2 day 1**

**Carboplatin AUC=4 day 1**

**q.3 weeks×6 cycle**

**子宮体がん** **術後再発中・高リスク症例**

**Arm.2 TAC療法**

**Paclitaxel 150mg/m2 day 2**

**Doxorubicin 45mg/m2 day 1**

**Carboplatin AUC=5 day 2**

**q.3 weeks×6 cycle**

**Arm.3 ddTC療法**

**Paclitaxel 80mg/m2 day 1,8,15**

**Carboplatin AUC 5 day 1**

**q.3 weeks×6 cycle**

1. **目的**

子宮体がん術後再発中・高リスク群を対象とし、術後化学療法としてのPaclitaxel/Epirubicin

/Carboplatin併用療法(TEC療法)、Paclitaxel/ doxorubicin/Carboplatin併用療法(TAC療法)、Dose-dense Paclitaxel/Carboplatin併用療法(ddTC療法)、の安全性及び有効性について検討する。本試験では今後計画される第III 相臨床試験の最も有用な試験arm を選定することを目的とする（選定の基準については12) 統計的事項に記載）。

Primary Endpoint：化学療法完遂率

Secondary Endpoint：無増悪生存期間(PFS)、全生存率(OS)、有害事象発生割合、奏効率

1. **背景**
	1. **はじめに**

子宮体がんは年々増加傾向にあり、子宮体がんに対するこれまでの治療法の再評価と標準治療の確立など積極的な治療開発が重要となってきている。子宮体がんの組織型はほとんどが類内膜腺がんであり、これはさらに組織学的分化度によりG1, 2, 3 へ分類される。その他に漿液性腺がんや明細胞腺がんが稀に存在し、非常に予後が悪いと報告されている。

子宮体がんに対してはこれまで、手術と放射線療法により治療が行われてきた。I期・ II 期であれば比較的予後は良好であるが、III期・ IV期症例の予後は悪い。2006年に、子宮体がん III 期・ IV 期（術後 2cm 以上の残存病変を有さない症例）に対する術後補助療法に関して、放射線療法（全骨盤照射）と化学療法（AP療法）（ADM + CDDP）の比較試験において、化学療法群で有意に良好な成績が示され1）、子宮体がんの術後療法としての化学療法の重要性が明らかにされた。しかし、子宮体がんの術後補助療法としての化学療法のレジメンは定まっておらず、卵巣癌で有効性が示されているTC療法（Paclitaxel + CBDCA）が広く用いられているが、本邦における後方視的解析では、子宮体がんの術後補助化学療法としてはTC療法よりTEC療法（Paclitaxel + Epirubicin + CBDCA）の方が勝る可能性が示唆されている2)。今後、子宮体がんの有効な術後化学療法を確立するために前方視的臨床試験が必要である。

* 1. **子宮体がんに対する化学療法**

**単剤の効果**

これまでに子宮体がんに対し単剤で効果が認められているのはCDDP、CBDCA、ADM、フルオロウラシル（5-fluorouracil, 5-FU）、シクロホスファミド（cyclophosphamide, CPA） 等であり、単剤でそれぞれ 4～42%、27～33%、19～37%、21～23%、11～28% の奏効率が報告されている3,4)。この中でも、DNA 鎖とinterstrand crosslink を形成して結合し、DNA 合成およびそれに引き続くがん細胞の分裂阻害を作用機序とするプラチナ系薬剤のCDDP と、DNAと複合体を形成することによりDNA polymerase 反応、RNA polymerase 反応を阻害し、DNA、RNA の双方の生合成抑制を作用機序とするアントラサイクリン系薬剤のADM がkey drug と考えられている。

**併用療法の効果**

奏効率の向上をめざして作用機序の異なるこれらの薬剤を組み合わせた併用化学療法が試みられた。その結果、 CAP 療法(CPA + ADM + CDDP) で 31～56%5,6)、AP療法（ADM + CDDP） で33～81%7,8)、CPA + ADM で31～46%9)等が報告されており、CDDPとADM を中心とした併用療法が多くの国で標準レジメンとなっている。しかし、奏効率が50% を超える報告も少なくないが、奏効期間の改善が認められているものは少なく、今後検討すべき課題は多いと考えられる。

**子宮体がんに対するTEC 療法**

子宮体癌に対するkey drugであるアントラサイクリン系薬剤とプラチナ系薬剤にタキサン系薬剤を加えたレジメンの検討結果が報告されている。EgawaらはPaclitaxel 150mg/m2 (day 1)、Epirubicin 50mg/m2 (day 1)、CBDCA AUC=4 (day 1)を3週間ごとに繰り返したTEC療法のPhase I /II studyの成績を報告している10)。129例で検討された安全性は、非血液毒性としてGrade3-4の悪心・嘔吐が2%、Grade 4のInfusion reactionが0.8%の発現のみであった。血液毒性はGrade 3の好中球減少が27%、Grade 4が67%であり、febrile neutropeniaが13%、Grade 3の貧血が11%、Grade 4の貧血が3%の発現率であった。PFSおよびOSについては、子宮体癌を術後残存病変1cm未満の群(Group A)、術後残存病変1cm以上の測定可能病変を持つ群(Group B)、再発症例群(Group C)で検討しており、それぞれ36ヶ月/37ヶ月、12ヶ月/26ヶ月、6ヶ月/19ヶ月であった。評価可能病変を持つGroup BおよびGroup Cでの奏効率は74%および50%であった。

**子宮体がんに対するTAC療法**

小見らも、アントラサイクリン系薬剤とプラチナ系薬剤にタキサン系薬剤を加えたTAC療法のPhase I/II結果を発表している11)。中・高リスクもしくは再発子宮体がんに対してDoxorubicin（45 mg/m2, day 1）、Paclitaxel（150 mg/m2/3 hr, day 2）、CBDCA（AUC5, day 2）を21日ごとに実施し、6サイクルの治療完遂率を検討している。52例が登録され、治療完遂率76.9%であった。主なGrade 3 以上の有害事象は白血球減少、好中球減少、貧血などで、心毒性や神経毒性や治療関連死は認められていない。TAC 療法は管理可能な毒性及び最小限のG-CSF のもと治療可能であると考えられたと結論づけられている。効果については、評価可能病変を有する症例において奏効率が67%であったと報告している。

**子宮体がんに対するddTC療法**

卵巣癌に対して有用性が示されたddTC療法の子宮体がんに対する治療成績も報告されいる。伊藤らは子宮体癌症例を対象に、ddTC療法のfeasibility studyを実施した12)。dose-dense Paclitaxel 80mg/m2(day 1,8,15)とCBDCA AUC 5 (day1)を3週間ごとに行い、3サイクル以上かつ可能な限り治療を繰り返すプロトコールで実施された。40例が登録された内、31例(78%)が3サイクル以上の化学療法を実施している。評価可能病変をもつ15例のうち3例のCR、10例のPRが得られ、13例(87%)で奏効がみられている。また、87％の症例で6カ月以上病勢進行がみられていない。Grade 3およびGrade 4の副作用は好中球減少が31%/33%、血小板減少が6%/0%、Grade 3の可逆的過敏反応が5%、Grade 2の心毒性が3%でみられたのみであった。本レジメンは認容性がありかつ効果的であるとまとめられている。

* 1. **子宮体がん 術後再発中・高リスク群**

進行・再発体がんに限らず、初回手術により完全摘出されたと考えられる子宮体がん症例の中にも再発・死亡の転帰をたどる場合がある。このような再発のリスク評価は手術進行期ならびに組織型や脈管侵襲などの病理組織学的予後因子にもとづいて行われている。米国GOG は1977 年から1983 年に治療されたI, II 期の子宮体部類内膜腺がん895 人の5年無再発生存率を検討し、傍大動脈リンパ節転移例もしくは腹膜播種例で41%、骨盤リンパ節もしくは付属器転移例で58%、脈管侵襲陽性例で55%、腹腔細胞診陽性例で56%、子宮体下部もしくは頸部への浸潤例で70%、これらのリスク因子をすべて有さない例では93%であり、G3 症例では相対危険度が15 にまで増加するという成績を報告した13)。またリンパ節転移の有無と、病理組織学的予後因子の関係を調べた研究では、リンパ節転移を来しにくい因子として、G2 であれば筋層浸潤がない（Ia 期）、G1 であれば深さ1/3 までの筋層浸潤、ならびに子宮頸部や付属器への進展がないことがあげられ、脈管侵襲が存在するあるいはG 3 であれば、筋層浸潤の程度にかかわらずリンパ節転移を来しうることが報告された14)。さらに遠隔再発を来しやすい病理組織学的予後因子も検討されている15)。1994 年以前の10 年間に初回手術療法を受けた599 人を多変量解析し、IV 期でなくともI-III 期のうち非類内膜腺がん、腹腔細胞診陽性、子宮頸部間質浸潤陽性、もしくはリンパ節転移陽性症例に遠隔再発が多く認められた。以上の報告より、遠隔再発を有意に来しうる因子として、NCCN（National Comprehensive Cancer Network） では、組織学的分化度 G3、高齢、脈管侵襲、腫瘍径、筋層浸潤度、involvement of outer third of uterus などの条件により術後補助療法の実施を推奨している。術後再発高危険群に対する術後療法は、欧米では入院の可能性も生じる化学療法より、外来通院治療として行うことができ、短期間で終了する放射線療法が受け入れられている16)。これに対し本邦では多くの施設で抗がん剤による化学療法が行われている。子宮体がんは子宮頸がんと異なり卵巣がんに類似して広汎に腹腔内に進展することもあるため、放射線を照射する場合には全腹部照射が必要になるが、本邦では術後療法として全症例の9.4% に放射線療法が行われ、そのほとんどが全骨盤照射と考えられ、一方33.7% に化学療法が行われていると報告され欧米と治療戦略が異なる17)。本邦での術後療法別の5 年生存率は放射線療法が69.4%に対し、化学療法は67.7%と同程度であるが18)、historical control との比較では、多くの施設で化学療法は放射線療法と同等以上の効果が期待できると考えられている19)。しかし術後補助化学療法の有効性について第III 相試験による検証は行われていない。このような本邦での治療戦略を背景に、婦人科悪性腫瘍共同研究機構（JGOG）は、筋層浸潤が1/2 を超える完全手術例を対象とした術後放射線療法（WPI, whole pelvic irradiation： 全骨盤外照射）と術後化学療法（CAP, CPA 333mg/m2 + ADM 40mg/m2 + CDDP 50mg/m2）のランダム化第III 相試験（JGOG2033 試験）を実施した20)。その結果II 期およびIIIa 期（細胞診陽性）において放射線療法に勝る術後補助化学療法の有用性が示された。この結果はJGOG2033 試験の一次評価項目ではなく、subset analysis で認めたものであり、術後再発危険群に対する術後化学療法の有用性について標準的化学療法との比較によりさらなる検討を重ねることが必要となっている。

* 1. **本邦での子宮体がんに対する化学療法の現状**

これまで子宮体がんに対し本邦では、欧米で有効な薬剤として用いられている薬剤の中でCPA（シクロホスファミド）が唯一保険適応のある薬剤であった。そこでCPA を含む併用療法として卵巣がんに準じたCAP 療法が広く行われてきた経緯がある。そのためCAP 療法の使用経験は十分にあり、CAP 療法のCPAを省いた治療として海外で進行・再発子宮体がんの標準的治療とされているAP療法を施行することは困難ではないと考えられた。以上のことからCDDP 投与量は50mg/m2 と固定して、ADM 投与量を60mg/m2 に増量するCPA を除いたAP 療法が2005 年2 月に保険適応を承認された21)。

タキサン系薬剤は本邦において企業主導による進行・再発子宮体がんに対する単剤の効果を検討する第II 相臨床試験が実施され、Paclitaxel は2005 年5 月に保険適応承認された。Paclitaxel は210mg/m2 の3 時間投与 3 週ごとによる治療で奏効率は、婦人科がん化学療法の直接効果判定基準に基づく評価で30.4%（95%信頼区間13.2～52.9%）、RECIST に基づく評価で21.7%（95%信頼区間7.5～43.7%）であった。grade 3 以上の自他覚的有害事象は、登録された23 例中発熱性好中球減少、便秘が各2 例、悪心、嘔吐、疲労、疼痛、尿路感染、酸素飽和度低下、食欲不振、関節痛、筋痛、感覚減退、呼吸困難、濃厚赤血球輸血、体重減少が各々1 例に認められた。Grade 3 以上の臨床検査値異常変動は、好中球数減少78.3%（18 例）、白血球数減少47.8%（11 例）、ヘモグロビン減少13.0%（3 例）、カリウム減少8.7%（2 例）、ナトリウム減少4.3%（1例）であった22)。

またJGOG は、進行・再発子宮体がんに対して有用な治療レジメンを探索することを目的として、卵巣がんで広く普及しており、子宮体がんに対しても新たなkey drug となりうるタキサン系薬剤をプラチナ系薬剤と併用する2 剤併用レジメンを用いランダム化第II 相試験（JGOG2041 試験）を実施した。TC 療法（Paclitaxel 180mg/m2 + CBDCA AUC6）、DP 療法（Docetaxel 70 mg/m2 + CDDP 60 mg/m2）、DC 療法（Docetaxel 60mg/m2 + CBDCA AUC6）を比較検討する試験であり、得られた結果を元に第III 相試験へ発展させるべくデザインされた。結果、3 つのレジメンとも、AP 療法を上回る有効性および認容性がある可能性が示唆された。PD を認めた症例の割合は、3 群の中でDC 療法（TC : DP : DC =13.3% : 13.7% : 27.6%）が多かった。

また、PaclitaxelおよびDocetaxel は、いずれも保険適応承認に伴う指示事項として本邦における子宮体癌治療実態調査の実施を求められており、製薬企業からの依頼を受けJGOG は治療実態調査を行った。その結果、2004 年1 月～12 月の期間中術後補助化学療法施行例は1,675 例（192 施設）で、年間手術症例の41.0%（1,675/4,090 例）、欧米で一般的に行われている術後補助放射線療法施行例はわずか6.7%（273/4,090 例）であった。術後化学療法が90%以上施行されていた群は、III-IV 期の全て、IIb 期のG3、IIa 期のG3 の脈管侵襲陽性、Ic 期のG2 の脈管侵襲陽性、Ic 期のG3 であった。50%以上術後化学療法が施行されていた群は、Ic 期以上の群、Ib 期のG2 の脈管侵襲陽性、Ib 期のG3 という治療実態が示された。

この結果を踏まえJGOG は、子宮体がん再発中・高リスク群を対象としたAP 療法とプラチナ系薬剤とタキサン系薬剤の併用化学療法を比較するランダム化第III 相試験を現在実施している。すなわち、残存腫瘍2 cm 以下のFIGO 手術進行期 III 期あるいは病変が腹腔にとどまるIV 期、筋層浸潤1/2 を超えるI、II 期の内、組織学的分化度が、G2、G3 の子宮体がんに対し、術後初回化学療法を対象にAP 療法、TC 療法、DP 療法を比較している。

* 1. **本試験実施計画書を作成した理由**

現在進行中である、術後初回化学療法を対象にしたAP 療法、TC 療法、DP 療法を比較するJGOG2043試験の結果をもって、本邦における子宮体癌に対する標準化学療法が決定されることになる。しかしながら、標準治療決定後もさらなる化学療法の成績の向上と、認容性に優れたレジメンの探索を行うことが求められる。

本邦において子宮体癌に対する新しい試みとしてTEC療法、TAC療法、ddTC療法の治療成績が報告されている10,11,12)。TEC療法・TAC療法・ddTC療法はいずれも子宮体癌に対する有望な化学療法と考えられており、その効果はいずれも高いものと想定される。子宮体癌に対する化学療法としては、TAP療法（Paclitaxel + ADM＋CDDP）がこれまでの標準療法であるAP療法より有効性が高いことが示されているが23）、有害事象の発生頻度が有意に高く、実地臨床においては、有効性が高いにもかかわらず、あまり用いられていない。このような背景から、新たな標準療法の探索においては、有効性が高いことは必要であるが、安全性が重要視される。したがって、当研究においては化学療法完遂率をprimary endpointとして、今後計画される第III 相臨床試験の最も有用な試験arm を選定することとした。当研究で選定された治療法を次の第III相試験で、JGOG2043で決定される標準療法と比較する予定である。

1. **症例選択基準**
	1. **適格基準**
		1. 原発巣が子宮体がん（肉腫、がん肉腫を除く）であることが組織学的に確認されている患者
		2. 少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清が施行され、残存腫瘍がないか、あるいは残存腫瘍の長径が2cm以下である患者
		3. 原発巣からの摘出標本の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす子宮体がん患者 （子宮体がん治療ガイドライン2009年版（日本婦人科腫瘍学会編）、一部改編）

＜中リスク群＞　新FIGO臨床進行期I期 ・II期

・類内膜腺癌G3で筋層浸潤１/２以内

・類内膜腺癌で筋層浸潤１/２を超える

・頸部間質浸潤あり（新FIGO分類II期）

・脈管侵襲あり

・漿液性腺癌、明細胞腺癌あるいは未分化癌

（腹腔細胞診陽性のみは除外）

＜高リスク＞　新FIGO臨床進行期Ⅲ期 ・IV期

・付属器・漿膜・基靭帯進展あり

・膣壁浸潤あり

・骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移あり

・膀胱・直腸浸潤あり

・腹腔内播種あり

・遠隔転移あり

* + 1. 子宮体がんに対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われていない患者
		2. ホルモン療法の最終治療日より、登録時点で14日以上経過した患者
		3. 一般状態（ECOG Performance Status, P.S.）が0～2の患者
		4. 手術施行から8週間以内に投与開始予定の患者
		5. 年齢20歳以上75歳未満の患者（文書同意取得時）
		6. 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている患者

以下の検査は、臨床検査値は登録前14日以内

好中球数：2000/mm3以上

血小板数：10万/mm3以上

ヘモグロビン：9.0g/dL以上

AST（GOT）、ALT（GPT）ともに：100U/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（2回以上の測定で確認することが望ましい）

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

クレアチニンクリアランス：60mL/min以上

心電図：正常または無症状かつ治療を要しない程度

* + 1. 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者
	1. **除外基準**
		1. 肉腫成分を含む患者
		2. 明らかな感染症を有する患者
		3. 重篤な合併症（心疾患、コントロール不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等）を有する患者
		4. 5年未満の無病期間の重複がん既往あるいは、活動性の重複がんを有する患者
		5. 胸部単純X線写真およびCTで間質性肺炎または肺線維症が疑われる患者
		6. 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
		7. Grade 2以上の末梢神経障害（運動性・知覚性）をきたしている患者
		8. Grade 2以上の浮腫（四肢）のある患者（原疾患によって発生する障害は含まない）
		9. ドキソルビシンによる前治療歴がある患者
		10. ポリソルベート80含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホールEL）含有製剤（シクロスポリンなど）および硬化ヒマシ油含有製剤（注射用ビタミン剤など）に対し過敏症の既往歴を有する患者
		11. 妊娠中あるいは授乳中および妊娠の可能性（意志）のある患者
		12. その他、施設研究責任医師が不適当と判断した場合
1. **登録および割付**

当研究は、大阪大学医学部附属病院をはじめとするGOGO（Gynecologic Oncology Group of Osaka）参加施設、国内の他の婦人科癌臨床研究グループ、および趣旨に賛同する国内の医療機関からの登録を可とする。各担当医師は、症例登録Webシステムにアクセスするために、事前に研究事務局宛にFAXにてユーザ登録を依頼する。

* 1. **施設登録の手順**
		1. 施設研究責任者は、本試験実施計画書および患者への説明文書・同意書について、自施設の倫理審査委員会（IRB）の承認を得る。
		2. 施設研究責任者は、症例登録の前に、本研究実施に関する倫理審査委員会の承認書の写しおよび「施設登録依頼書(付録1)」を研究事務局宛にFAXまたは郵送する。

■研究事務局

大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学教室　GOGO事務局

住所　〒565-0871　吹田市山田丘２－２

FAX：06-6879-3359

* 1. **症例登録および割付の手順**
		1. 担当医師は対象症例の選択基準への合致および除外基準への非抵触を確認し、本試験に適格と判断した後、患者から文書による同意を取得の上、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿(付録2)」に記載する。その後、以下のWebサイトにアクセスし、必要事項を入力、症例の登録を行う。

■登録先URL

URL：http://demo.mebix.co.jp/waritsuke/11-alc-025/

症例登録・割付は常時可能（但し、システムメンテナンス時間を除く）

- ユーザ登録および患者選択規準に関する問い合わせ先 -

■研究事務局

大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学教室　GOGO事務局

住所　〒565-0871　吹田市山田丘２－２

TEL：06-6879-3351

FAX：06-6879-3359

E-mail: ZVF03563@nifty.ne.jp （実務担当：上田　豊）

- 患者登録の連絡先と受付時間 -

■登録センター

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター

住所　〒565-0871　吹田市山田丘2-2　最先端医療イノベーションセンター4階

症例登録・割付は常時可能（但し、システムメンテナンス時間を除く）。

* + 1. Web登録システムでは症例の適格性を確認し、適格症例についてはランダム割付する。本試験では子宮体がん再発中・高リスク群に対する術後化学療法としてAem1. TEC療法（Paclitaxel / Epirubicin / CBDCA併用療法）、Arm2. TAC療法（Paclitaxel / Doxorubicin / CBDCA併用療法）、Arm3. ddTC療法（Dose-dense TC療法）のいずれかにランダム割付する。この際、施設毎に中リスク群・高リスク群、すなわちFIGO手術進行期（I-II v.s. III-IV期）にて調整して 3 群に 1：1：1 の割付を行う。
		2. 担当医師は、Webシステムに表示された症例割付結果（治療群）をプリンタ出力するか、もしくはカルテに書き写す。
		3. 担当医師は症例割付結果（治療群）、薬剤投与量を確認し、手術施行日から8週間以内に治療を開始する。
1. **治療計画**
	1. **プロトコール治療**

いずれのArmも21日間を1コースとし、6コース繰り返すことを目標とする。6-2-2)「投与の中止基準」に該当した時点でプロトコール治療を終了する。治療期間中、有害事象の種類または重症度により7)「プロトコール治療の変更・中止基準及び後治療」に従い、治療の延期または投与量の減量を実施する。

* + 1. **TEC療法**

投与当日にEpirubicin, Paclitaxel, CBDCAの順で投与することとする。

|  |
| --- |
| TEC併用療法の投与実施日 |
|  | 1コース | 2コース目 |
|  | day 1 | day 2～21 | day 22 |
| Paclitaxel (150mg/m2) | ↓ | 休薬 | ↓ |
| Epirubicin (50mg/m2) | ↓ | 休薬 | ↓ |
| CBDCA (AUC=4) | ↓ | 休薬 | ↓ |

* + - 1. Epirubicin投与方法

エピルビシン塩酸塩として50mg/m2を日局注射用水または生食に溶解し、静脈内に投与する。なお、本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、必ずパクリタキセルの前に本剤を投与すること。

* + - 1. Paclitaxel投与方法

Paclitaxel 150mg/m2を5%ブドウ糖液または生理食塩液または5%ブドウ糖液500mLに溶解し、約3時間かけて静脈内投与する。なお、投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与する。また、点滴セット等でPaclitaxelの溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHPを含有しているものの使用を避けること。また、Paclitaxelの投与前に必ず前投薬を実施すること。

* + - 1. 前投薬方法(Pre-medication)

Paclitaxelの過敏症を予防するため、下記薬剤をPaclitaxel投与30分前までに投与終了させる。尚、Paclitaxel初回投与時に過敏症等の発現が認められなければ、以降の前投薬におけるリン酸デキサメサゾンナトリウムの投与量は漸減しても構わない（例、2回目16mg、3回目12mg、4回目8mg）。但し、リン酸デキサメサゾンナトリウムの投与量は8mgよりも下回ることは避けること。

|  |
| --- |
| 前投薬方法 |
| 薬剤名 | 投与量・経路 |  |
| リン酸デキサメサゾンナトリウム注射液（初回Paclitaxel投与で過敏反応が認められない場合は次回投与から漸減し、8mgまで減量しても良い） | 20mg | 静注投与 | **Paclitaxel投与の30分前までに終了** |
| 塩酸ラニチジン注射液 | 50mg | 静注投与 |
| または |  |  |
| ファモチジン | 20mg | 静注投与 |
| 塩酸ジフェンヒドラミン | 50mg | 経口投与 |

* + - 1. CBDCA投与方法

Paclitaxel投与終了後、CBDCAはAUC=4（生理食塩液または5%ブドウ糖液250mLに溶解）を60分以上かけて点滴静注投与する。この時、CBDCAの投与量の算定にはCalvertの修正計算式(6-1-1-5)を用いて算出する。尚、投与量計算に伴い、以下の点に注意すること。

1. 血清クレアチニンは化学療法開始前に2日間連続して測定し、その平均値をとることが望ましい（酵素法）。
2. 血清クレアチニンは入院2日目以降の朝食前に測定した値を用いることが望ましい。（食事の影響を受ける可能性があるため）
3. Carboplatin投与量は各コース投与前にその都度測定した血清クレアチニン値、体重を用いて算出する。
	* + 1. Calvertの計算式

CBDCA投与量(mg/body) = AUC目標値×(GFR+25)

当試験において、GFR はCcrと同等とみなし、以下のCockcroft-Gaultの計算式を用いて算出する。ただし、CBDCAの投与量は、最大で600mg（AUC４の場合）、450mg（AUC３の場合）とする。

6-1-1-6) Cockcroft-Gaultの計算式

Ccr = 0.85×{(140-年齢)×体重(kg)}/{72×血清クレアチニン値(mg/dL)}

血清クレアチニン値が0.7未満の場合は0.7とする。

* + 1. **TAC療法**

day 1にDoxorubicinを投与し、day 2に PaclitaxelとCBDCAを投与する。

|  |
| --- |
| TAC併用療法の投与実施日 |
|  | 1コース | 2コース |
|  | day 1 | day2 | day 3～21 | day 22 | day23 | day 24～42 |
| Paclitaxel(150mg/m2) |  | ↓ | 休薬 |  | ↓ | 休薬 |
|  Doxorubicin (45mg/m2) | ↓ |  | 休薬 | ↓ |  | 休薬 |
| CBDCA (AUC=5) |  | ↓ | 休薬 |  | ↓ | 休薬 |

* + - 1. Doxorubicin投与方法

ドキソルビシン塩酸塩として45mg/m2を日局注射用水または生食に溶解し、静脈内に投与すること。

* + - 1. Paclitaxel、CBDCAの投与方法

投与方法は(6-1-1-2)から(6-1-1-6)までを参照し、投与量はPaclitaxel 150mg/m2、CBDCA AUC 5にて開始すること。ただし、CBDCAの投与量は、最大で 750mg（AUC５の場合）、600mg（AUC４の場合）とする。また、Paclitaxelの投与前に必ず前投薬を実施すること。

* + - 1. 前投薬方法(Pre-medication)

Paclitaxelの過敏症を予防するため、下記薬剤をPaclitaxel投与30分前までに投与終了させる。尚、Paclitaxel初回投与時に過敏症等の発現が認められなければ、以降の前投薬におけるリン酸デキサメサゾンナトリウムの投与量は漸減しても構わない（例、2回目16mg、3回目12mg、4回目8mg）。但し、リン酸デキサメサゾンナトリウムの投与量は8mgよりも下回ることは避けること。

|  |
| --- |
| 前投薬方法 |
| 薬剤名 | 投与量・経路 |  |
| リン酸デキサメサゾンナトリウム注射液（初回Paclitaxel投与で過敏反応が認められない場合は次回投与から漸減し、8mgまで減量しても良い） | 20mg | 静注投与 | **Paclitaxel投与の30分前までに終了** |
| 塩酸ラニチジン注射液 | 50mg | 静注投与 |
| または |  |  |
| ファモチジン | 20mg | 静注投与 |
| 塩酸ジフェンヒドラミン | 50mg | 経口投与 |

* + 1. **ddTC療法**

　　　　　　Paclitaxelの投与日はday 1, 8, 15とし21日ごとに繰り返す。CBDCAの投与

　　　　　日はday 1に投与し21日ごとに繰り返す。PaclitaxelとCBDCAを同日に投与す

　　　　　る場合はPaclitaxel, CBDCAの順で投与することとする。

|  |  |
| --- | --- |
|  | ddTC療法併用療法の投与実施日 |
|  | 1 コース | 2 コース |
|  | day 1 | day 8 | Day 15 | day 22 | day 29 | day 36 |
|  Paclitaxel (80mg/m2) | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| CBDCA (AUC=5) | ↓ | 休薬 | 休薬 | ↓ | 休薬 | 休薬 |

* + - 1. Paclitaxel投与方法

Paclitaxel 80/m2を5%ブドウ糖液または生理食塩液または5%ブドウ糖液250mlに溶解し約1時間かけて静脈内投与する。なお、投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与する。また、点滴セット等でPaclitaxelの溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHPを含有しているものの使用を避けること。また、Paclitaxelの投与前に必ず前投薬を実施すること。

* + - 1. 前投薬方法(Pre-medication)

Paclitaxelの過敏症を予防するため、下記薬剤をPaclitaxel投与30分前までに投与終了させる。尚、Paclitaxel初回投与時に過敏症等の発現が認められなければ、以降の前投薬におけるリン酸デキサメサゾンナトリウムの投与量は漸減しても構わない（例、2回目4mg、3回目2mg、4回目1mg）。但し、リン酸デキサメサゾンナトリウムの投与量は1mgよりも下回ることは避けること。

|  |
| --- |
| 前投薬方法 |
| 薬剤名 | 投与量・経路 |  |
| リン酸デキサメサゾンナトリウム注射液（初回Paclitaxel投与で過敏反応が認められない場合は次回投与から漸減し、1mgまで減量しても良い） | 8mg | 静注投与 | **Paclitaxel投与の30分前までに終了** |
| 塩酸ラニチジン注射液 | 50mg | 静注投与 |
| または |  |  |
| ファモチジン | 20mg | 静注投与 |
| 塩酸ジフェンヒドラミン | 50mg | 経口投与 |

* + - 1. CBDCA投与方法

投与方法は(6-1-1-4)から(6-1-1-6)までを参照し、投与量はCBDCA AUC 5にて開

　　　始すること。ただし、CBDCAの投与量は、最大で 750mg（AUC５の場合）、600mg（AUC４の場合）とする。

* 1. **補助療法と併用療法**
		1. 評価可能病変に対し、化学療法施行中は本試験に影響すると考えられる治療（他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン療法、放射線療法など）を施行しない。
		2. 白血球、好中球減少時の対症療法

G-CSFは添付文書に記載される基準に準じて投与を行う。白血球数5,000/mm3以上、好中球数2,000/mm3以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止する。

* + 1. 悪心・嘔吐の対症療法

5-HT3阻害剤などの制吐剤は主治医の判断で使用する。

* + 1. 感染症が疑われる場合は適切な抗生物質を投与する。
		2. 副作用に対しては、主治医の判断により対症療法を行う。
		3. その他、支持療法等を行ってもよい。ただし、処置を行った場合には、薬剤名、

　　　　　　投与量、投与期間などの処置内容を症例報告書に記載すること。

* + 1. 試験中は他の抗悪性腫瘍剤、治験薬等は併用しない。
		2. 以下に示す薬剤についてはPaclitaxelと相互作用を有していると考えられるので、併用する場合には慎重に投与すること。

【Paclitaxelと併用注意薬】

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。

* + 1. シメチジンはEpirubicinと相互作用を有していると考えられるので、併用する場合には慎重に投与すること。
		2. CBDCAはアミノグリコシド系抗生物質と相互作用を有していると考えられる。併用により腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には慎重に投与すること。
1. **プロトコール治療の変更・中止****基準及び後治療**
	1. **治療変更基準**
		1. プロトコール治療の延期基準
			1. day1の延期基準（TAC療法、TEC療法、ddTC療法共通）

　各コース投与を開始するにあたり(day 1)、下記の投与延期基準のいずれかの条件に該当した場合は投与を延期する。その後、経過観察にて下記の基準の全てを満たさなくなった場合、投与を再開する。尚、投与の再開が出来た場合は投与再開日をday1とする。投与はできる限り3週間を1コースとして行うこととするが、下記基準以外の有害事象等による場合でも、投与が難しいと判断した場合は延期してもよいこととする（この場合、次回投与時の投与量減量は行わない）。但し、前コース投与開始から最大6週間経過した時点で投与が再開できなかった場合はプロトコール治療を中止する。

|  |
| --- |
| 投与延期基準 |
| 好中球数（24時間以内の検査値） | 1,500/mm3未満 |
| 血小板数（24時間以内の検査値） | 75,000/mm3未満 |
| AST(GOT)、ALT(GPT) | AST(GOT)、ALT(GPT)ともに100U/L以上 |
| クレアチニン | 1.5mg/dl以上 |
| 発熱 | 38℃以上 |
| PS | 3以上 |
| 非血液毒性（悪心・嘔吐、脱毛、全身倦怠感を除く） | Grade 3以上 |
| アレルギー反応／過敏症 | Grade 1以上で医師の判断により延期が必要と判断した場合 |

* + - 1. ddTC療法day8, day15の延期基準

各コース内でのPaclitaxel開始基準

血液毒性による投与量変準

好中球数　≧500/ mm3

血小板数　≧50,000/mm3

* + - 1. 予定日に、上記開始基準を満たさない場合、Paclitaxel の投与を休止し、最大、1週間まで延期してもよい。
			2. 延期1週間（day8を延期した場合はday15、day15を延期した場合はday22）以内に、上記開始基準を満たした場合

前回と同じ投与量で投与する。1週間延期（day15またはday22）後、開始基準を満た

さなければ、投与を休止し、さらに最大、1週間まで延期してもよい。

* + - 1. 延期2週間（day8を延期した場合はday22、day15を延期した場合はday29）延期までに、上記投与開始基準を満たした場合

Paclitaxelは前回と同じ投与量で投与する。次コースより、CBDCA を前回より

1レベル減じて投与。

延期2週間（day8を延期した場合はday22、day15を延期した場合はday29）をもっても、上記開始基準に満たない場合は、以後Paclitaxel、CBDCAともに投与を中止し、プロトコール治療を中止とする。

* + 1. プロトコール治療における投与量変更基準

治療期間中、以下のいずれかの基準を認めた場合、次回以降の投与量を下記の表に従い1段階ずつ減量して行う。尚、2段階減量後も「投与量変更基準」に該当し、投与量の減量を要するような場合、当該治療の継続を中止する。

* + - 1. TEC療法投与量変更基準

血液毒性

　　　 発熱性好中球減少症（Grade 3 の好中球減少かつ 38.5 度以上の発熱）

5 日以上続く Grade 4 の好中球減少

Grade 4 の血小板減少

Grade 3 血小板減少かつ出血傾向を認めるか、輸血を行った場合

非血液毒性

 Grade 3 以上の非血液毒性（末梢神経障害、脱毛、悪心・嘔吐、下痢は除く）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Paclitaxel | Epirubicin | CBDCA |
| 通常投与量 | 150 | 50 | 4 |
| 1段階減量 | 150 | 45 | 4 |
| 2段階減量 | 135 | 40 | 3 |

非血液毒性

 Grade 2 以上の末梢神経障害

Paclitaxelのみを減量する。

|  |  |
| --- | --- |
|  | Paclitaxel |
| Grade0-1 | 150 |
| Grade 2 | 135 |
| Grade 3 | 0 |

過敏性反応による投与変更基準

過敏性反応が生じた場合は、適切な処置、前投薬を行うことが望ましい。

* + - 1. TAC療法投与量変更基準

血液毒性

　　　 発熱性好中球減少症（Grade 3 の好中球減少かつ 38.5 度以上の発熱）

5 日以上続く Grade 4 の好中球減少

Grade 4 の血小板減少

Grade 3 血小板減少かつ出血傾向を認めるか、輸血を行った場合

非血液毒性

 Grade 3 以上の非血液毒性（末梢神経障害、脱毛、悪心・嘔吐、下痢は除く）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Paclitaxel | Doxorubicin | CBDCA |
| 通常投与量 | 150 | 45 | 5 |
| 1段階減量 | 150 | 40 | 5 |
| 2段階減量 | 135 | 30 | 4 |

非血液毒性

 Grade 2 以上の末梢神経障害

Paclitaxelのみを減量する。

|  |  |
| --- | --- |
|  | Paclitaxel |
| Grade0-1 | 150 |
| Grade 2 | 135 |
| Grade 3 | 0 |

過敏性反応による投与変更基準

過敏性反応が生じた場合は、適切な処置、前投薬を行うことが望ましい。

* + - 1. ddTC療法投与量変更基準

血液毒性

　　　 発熱性好中球減少症（Grade 3 の好中球減少かつ 38.5 度以上の発熱）

5 日以上続く Grade 4 の好中球減少

Grade 4 の血小板減少

Grade 3 血小板減少かつ出血傾向を認めるか、輸血を行った場合

非血液毒性

 Grade 3 以上の非血液毒性（末梢神経障害、脱毛、悪心・嘔吐、下痢は除く）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Paclitaxel | CBDCA |
| 通常投与量 | 80 | 5 |
| 1段階減量 | 80 | 4 |
| 2段階減量 | 60 | 4 |

非血液毒性

 Grade 2 以上の末梢神経障害

Paclitaxelのみを減量する。

|  |  |
| --- | --- |
|  | Paclitaxel |
| Grade0-1 | 80 |
| Grade 2 | 60 |
| Grade 3 | 0 |

過敏性反応による投与変更基準

過敏性反応が生じた場合は、適切な処置、前投薬を行うことが望ましい。各コース内でGrade 1以上の過敏症が発現した場合、医師の判断により治療延期をしてもよい。

* 1. **プロトコール治療完了の定義及び中止基準・終了基準**
		1. プロトコール治療完了の定義

本試験におけるプロトコール治療は6コースとする。

* + 1. プロトコール治療の中止基準・終了基準

下記のいずれかの条件を満たした場合は、投与を中止する

* 1. 新病変の出現、明らかな病変の進行(PD)または全身状態の悪化が認められた場合。
	2. 各Armのプロトコール治療が前コース投与開始から最大6週間経過した時点で投与が再開できなかった場合。
	3. Grade 3以上の非血液毒性（悪心・嘔吐、脱毛、全身倦怠感を除く）のため、担当医師により治療の継続が困難と判断された場合。
	4. 治療方針の変更を必要とする場合。
	5. 患者が治療中止を申し出た場合あるいは同意の撤回があった場合。
	6. 登録後に不適格であることが判明した場合。
	7. ddTC療法にて、Paclitaxelの延期を2週間行っても再開基準を満たさなかった場合。
	8. 2段階減量後も「投与量変更基準」に該当し、投与量の減量を要する場合。
	9. その他担当医師が治療継続不適当と判断した場合。
	10. **後治療**

プロトコール中止例および再発例に対する後の治療は自由とする。

1. **観測項目・臨床検査・観測スケジュール**
	1. **検査・観測項目スケジュール**

各コース中はDay1の投与前に実施する

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| サイクル | 登録前 | 1コース目 | 2～6コース目 | 治療後 |
|  | 1w | 2w | 3w | 1w | 2w | 3w | 6コース　終了直後 |
| 文書による同意取得 | ◎ |  |  |  |  |  |  | (必要に応じ適宜実施) |
| 被験者背景 | ◎ |  |  |  |  |  |  |
| 身長・体重･PS | ◎ | ◎ | ○ | ○ | ◎ | ○ | ○ |
| 末梢血算・生化学・尿検査 | ◎ | ◎ | ○ | ○ | ◎ | ○ | ○ |
| 心電図 | ◎ | (必要に応じ適宜実施) |  |  |  |  |  |
| 腫瘍マーカー(CA125など) | ◎ | (必要に応じ適宜実施) |
| 胸部X-P | ◎ | (必要に応じ適宜実施) |
| CT・MRI | ○ | (少なくとも3ヶ月に1度および必要に応じ適宜実施) |
| 　腹部X線、胸部CT | ○ |  |
| 自他覚症状 |  |
| 併用薬剤 |  |

◎　 必須検査・評価

○ 必要時検査・評価

なお、手術終了時に評価可能病変を有すると判断された症例においては、登録前にCTまたはMRIによる画像評価を行うこと。

* 1. **治療開始前に必要な項目**
		1. 被験者背景
			1. 被験者識別コード
			2. 生年月日
			3. 文書同意取得日
			4. 身長
			5. 確定診断名（組織学的・細胞学的分類）
			6. 診断日
			7. TNM分類
			8. 臨床病期
			9. 転移有無・転移部位
			10. 原発部位
			11. 再発有無・再発部位
			12. 子宮体がん手術歴
			13. 合併症の有無・合併症
			14. 既往歴の有無・既往歴
			15. 薬物過敏症の有無・内容
		2. 臨床検査等
			1. 体重
			2. PS
			3. 心電図
			4. 胸部X線
			5. CT・MRI
		3. 自他覚症状（CTCAE）
		4. 末梢血算
			1. 白血球数
			2. 好中球数
			3. 赤血球数
			4. ヘモグロビン
			5. 血小板数
		5. 生化学
			1. 血清総蛋白
			2. アルブミン
			3. 総ビリルビン
			4. AST
			5. ALT
			6. γ-GPT
			7. ALP
			8. LDH
			9. BUN
			10. 血清クレアチニン
		6. 尿検査
			1. 尿蛋白
			2. 尿糖
			3. ウロビリノーゲン
		7. 腫瘍マーカー
			1. CA125およびCA-19-9
	2. **治療期間中に必要な項目**
		1. 臨床検査等
			1. 体重
			2. PS
		2. 自他覚症状（CTCAE）
		3. 末梢血算
			1. 白血球数
			2. 好中球数
			3. 赤血球数
			4. ヘモグロビン
			5. 血小板数
		4. 生化学
			1. 血清総蛋白
			2. アルブミン
			3. 総ビリルビン
			4. AST
			5. ALT
			6. γ-GPT
			7. ALP
			8. LDH
			9. BUN
			10. 血清クレアチニン
		5. 尿検査
			1. 尿蛋白
			2. 尿糖
			3. ウロビリノーゲン
		6. 腫瘍マーカー
			1. CA125およびCA-19-9
		7. 併用薬剤
	3. **治療終了後の経過観察**
		1. 治療終了後は１～3か月ごと（原則として月1回）経過観察を行う。
		2. 病状の悪化または臨床検査値の異常が認められ病状の進行が疑われる場合は検索を行う。
		3. 治療終了後の最終無増悪確認日、最終生存確認日、死亡日および死因を明確に記録する。
		4. 後治療の有無と内容を記録する。
1. **予期される有害事象**

治療薬剤に関する一次情報は、薬剤添付文書の記載内容とする。薬剤添付文書は本試験計画書に添付したが、最新版は「医薬品情報ホームページ（<http://www.pharmasys.gr.jp>）」で参照できるので、常に最新情報を把握するよう努めること。

* 1. 有害事象の定義

有害事象は、「医薬品の投与、放射線治療、または手術を受けた患者に生じた際に起こる、医療上のあらゆる好ましくない、或いは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない（JCOG臨床安全性情報取扱いガイドライン）」ものとする（例：投与開始前に認められなかった症状が投与開始後に新たに発現した場合、臨床検査値の明らかな異常変動、合併症の増悪など）。投与前より異常が見られた場合は、当該事象のGradeが1段階以上悪化した時に有害事象として扱うこととする。

* + 1. 重症度の分類

投与開始後に有害事象を観察した場合には、試験責任（担当）医師は速やかに適切な処置を講ずるとともに、CTCAE（有害事象共通用語規準v4.0 日本語訳JCOG 版）に従い重症度を分類し、症例報告書の該当する箇所に記載する。

CTCAEの重症度分類にない項目は次の5段階に分類する。

|  |
| --- |
| **CTCAEにない項目の重症度分類** |
| **０**：正常、正常/基準値範囲内、なし**１**：軽症/軽度の毒性**２**：中等症/中等度の毒性**３**：重症/高度の毒性**４**：生命を脅かす又は活動不能に至る毒性**５**：毒性による死亡（因果関係あり） |

* 1. 各薬剤で予期される有害事象
		1. **Paclitaxel：パクリタキセル**
			1. **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。

* + - * 1. 白血球減少等の骨髄抑制

白血球減少（61.4％），好中球減少（55.5％），貧血［ヘモグロビン減少（30.7％），ヘマトクリット値減少（5.0％），赤血球減少（11.2％）等］，血小板減少（11.7％），汎血球減少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，減量，休薬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（2.3％），上気道感染（4.8％），敗血症（0.9％），帯状疱疹（1.0％），肺炎（1.1％）等］の併発が報告されている。

* + - * 1. 末梢神経障害，麻痺

しびれ等の末梢神経障害（43.8％），麻痺（0.1％），片麻痺（0.1％未満），不全麻痺（頻度不明）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。

* + - * 1. 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，呼吸困難及び胸部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。

* + - * 1. 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。

* + - * 1. 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。

* + - * 1. 難聴，耳鳴

難聴（0.2％），耳鳴（0.5％）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。

* + - * 1. 消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍

消化管壊死（頻度不明），消化管穿孔（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。

* + - * 1. 重篤な腸炎

出血性大腸炎（0.1％未満），偽膜性大腸炎（頻度不明），虚血性大腸炎（頻度不明）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。

* + - * 1. 腸管閉塞，腸管麻痺

腸管閉塞（1.6％），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及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。

* + - * 1. 肝機能障害，黄疸

肝機能障害（4.0％），黄疸（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。

* + - * 1. 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。

* + - * 1. 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。

* + - * 1. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

中毒性表皮壊死融解症（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（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し，適切な処置を行うこと。

* + - * 1. 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。

* + - 1. **その他の副作用**

過敏症注) 発疹(5％～20％未満)、発赤(５％未満)

循環器 低血圧(5％～20％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(5％未満)

消化器 悪心・嘔吐（35.1％）、下痢，食欲不振，口内炎，便秘(5％～20％未満)、消化不良，鼓腸放屁，胃炎，腹部膨満感，直腸疼痛，嚥下障害，歯肉炎，直腸障害，口唇炎，舌苔，歯肉痛(５％未満)

肝臓 AST（GOT）上昇，Al-P上昇，LDH上昇，ALT（GPT）上昇(5％～20％未満)、ビリルビン上昇(5％未満)

泌尿器 電解質異常，BUN上昇(5％～20％未満)、クレアチニン上昇，蛋白尿，排尿困難，血尿，尿失禁，尿閉，出血性膀胱炎(5％未満)

＊＊皮膚 脱毛（45.3％），斑状丘疹性皮疹※，強皮症様変化※(20％以上又は頻度不明)、そう痒，皮膚疾患，爪の障害，皮膚潰瘍，蕁麻疹，皮膚炎，色素沈着，皮膚乾燥，表皮剥離，皮膚腫脹，爪変色(5％未満)

精神神経系 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，譫妄，眼振，不随意運動，嗄声，気分変動(5％未満)

＊＊感覚器 暗点※ (20％以上又は頻度不明)、味覚倒錯，味覚喪失，視力異常，眼疾患，結膜炎，耳痛，眼痛，霧視，流涙増加，眼精疲労，飛蚊症，眼乾燥，角膜炎，舌異常感，結膜出血，光視症(5％未満)

呼吸器 困難(5％～20％未満)、低酸素症，咳増加，喀痰増加，咽頭不快感(5％未満)

全身症状 無力症，腹痛，倦怠感，頭痛(5％～20％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(5％未満)

筋骨格 関節痛（32.3％），筋肉痛（28.8％）、骨痛，背部痛(5％～20％未満)、頸部痛，腰痛(5％未満)

その他 発熱，潮紅(5％～20％未満)、胸痛，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，口渇，不正出血，無月経，注射部痛，酩酊感，高血糖，低血糖，脱水(5％未満)

＊＊※：頻度不明

注）投与を中止すること。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，第II相試験の安全性解析対象例（国内681例，海外1,106例），使用成績調査（3,169例）及び市販後臨床試験（148例）の5,104例による集計

* + 1. **Epirubicin：注射用エピルビシン塩酸塩**
			1. **重大な副作用**
				1. 心筋障害（0.12％）

心筋障害、更にうっ血性心不全等の症状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、休薬又は投与を中止すること。特に他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意すること。

* + - * 1. 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、出血傾向があらわれることがある。なお、高度な骨髄抑制により致命的な感染症（敗血症）や消化管出血があらわれることがあるので、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。

* + - * 1. ショック（頻度不明）

ショック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。

* + - * 1. 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。

* + - * 1. 萎縮膀胱（頻度不明）

膀胱腔内注入によって萎縮膀胱があらわれることがあるので、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。

* + - * 1. 肝・胆道障害（頻度不明）

肝動脈内投与において、肝内胆汁性嚢胞、胆管炎、胆管壊死、肝壊死等の肝・胆道障害があらわれることがあるので、造影剤等により薬剤の分布領域をよく確認し、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。

* + - * 1. 胃潰瘍（0.02％）、十二指腸潰瘍（0.02％）

肝動脈内投与において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍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適切な処置を行うこと。［「適用上の注意」4.の項参照］

* + - 1. **その他の副作用**

心臓 電図異常、不整脈、頻脈（0.1～5％未満）、胸痛（0.1％未満）

過敏症 発疹（0.1～5％未満）、紅斑、発赤（0.1％未満）、蕁麻疹（頻度不明）

肝臓 肝機能異常（AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等）（5％以上）

腎臓 腎機能異常（BUN上昇等）（0.1～5％未満）

消化器 悪心・嘔吐、食欲不振（5％以上）、口内炎、下痢、腹痛（0.1～5％未満）、

食道炎、胃炎（0.1％未満）、消化管出血（頻度不明）

皮膚 度の脱毛（5％以上）、色素沈着、そう痒症（0.1％未満）、肝動脈内投与時の発赤、紅斑、びらん、潰瘍等の皮膚障害、皮膚壊死（頻度不明）

精神神経系 倦怠感（5％以上）、しびれ、疼痛、頭痛（0.1～5％未満）、耳痛・耳鳴、不眠、意識障害、知覚異常（口腔内異和感) （0.1％未満）

泌尿器 頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状注1) （5％以上）、頻尿、血尿（0.1～5％未満）

呼吸器 呼吸困難、気胸・血胸注2) （頻度不明）

注射部位 静脈内投与による血管痛、静脈炎、血栓（頻度不明）

その他 発熱（5％以上）、悪寒、顔面浮腫、血圧低下（0.1％未満）、ほてり（頻度不明）

注1：膀胱腔内注入療法による。

注2：類似化合物（ドキソルビシン塩酸塩）の投与により肺転移を有する症例の治療中にあらわれたとの報告がある。

* + 1. **Doxorubicin：注射用ドキソルビシン塩酸塩**
			1. **重大な副作用**
				1. 心筋障害、更に心不全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。また、総投与量が500mg/m2を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
				2. 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血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。

9-2-3-1-3) ショック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。

* + - * 1. 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑わ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。
				2. 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱(0.9%)があらわれることがあるので、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。
			1. **その他の副作用**

心臓 心電図異常、頻脈 (5%以上)、不整脈、胸痛( 0.1～5%未満)

肝臓 肝障害(0.1～5%未満)

腎臓 蛋白尿(0.1～5%未満)

消化器 食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢(5%以上)

皮膚 脱毛(5%以上)、色素沈着(0.1～5%未満)

精神神経系 けん怠感、頭痛(0.1～5%未満)

泌尿器(膀注時) 頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿(5%以上)、残尿感(0.1～5%未満)

呼吸器 気胸・血胸（肺転移症例）(頻度不明)

過敏症 発疹(0.1～5%未満)

その他 発熱(5%以上)、鼻出血(0.1～5%未満)

上記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

* + 1. **CBDCA：カルボプラチン注射液**
			1. **重大な副作用**
				1. 汎血球減少（0.1％未満）等の骨髄抑制：

汎血球減少，貧血（ヘモグロビン減少，赤血球減少，ヘマトクリット値減少），白血球減少，好中球減少，血小板減少，出血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，減量，休薬，中止等適切な処置を行うこと。

* + - * 1. ショック，アナフィラキシー様症状（0.1％未満）：

ショック，アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので，観察を十分に行い，チアノーゼ，呼吸困難，胸内苦悶，血圧低下，気管支痙攣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。なお，本剤の投与回数を重ねると，ショック，アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向もみられる（その他の注意参照）。

* + - * 1. 間質性肺炎（0.1％）：

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。

* + - * 1. 急性腎不全（0.1％未満），ファンコニー症候群（頻度不明）：

急性腎不全，ファンコニー症候群等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し，適切な処置を行うこと。

* + - * 1. 肝不全，肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）：

肝不全，肝機能障害，黄疸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し，適切な処置を行うこと。

* + - * 1. 消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍（いずれも頻度不明）：

消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍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。

* + - * 1. 出血性腸炎，偽膜性大腸炎（頻度不明）：

出血性腸炎，偽膜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。

* + - * 1. 麻痺性イレウス（0.1％未満）：

腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹痛，腹部の膨満あるいは弛緩及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。

* + - * 1. 脳梗塞（0.1％未満），肺梗塞（頻度不明）：

脳梗塞，肺梗塞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。

* + - * 1. 血栓・塞栓症（頻度不明）：

血栓・塞栓症（肺塞栓，脳血栓，その他の動脈又は静脈血栓症等）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。

* + - * 1. 心筋梗塞，うっ血性心不全（頻度不明）：

心筋梗塞，うっ血性心不全があらわれることがあるので，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。

* + - * 1. 溶血性尿毒症症候群（頻度不明）：

血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので，定期的に血液検査（血小板，赤血球等）及び腎機能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し，適切な処置を行うこと。

* + - * 1. 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：

急性呼吸窮迫症候群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。

* + - * 1. 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）：

播種性血管内凝固症候群（DIC）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。

* + - * 1. 急性膵炎（頻度不明）：

急性膵炎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，血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

* + - * 1. 難聴（0.1％未満）：

難聴，耳鳴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するなど，適切な処置を行うこと。

* + - * 1. 重大な副作用（類薬）

うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲：

シスプラチンで，まれにうっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること。

溶血性貧血：

シスプラチンで，クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること。

* + - 1. **その他の副作用**

消化器 悪心・嘔吐注1)，食欲不振(10％以上又は頻度不明)、下痢，口内炎，腹痛，便秘(1～10％未満)、口渇(1％未満)

腎臓 血尿，蛋白尿(1～10％未満)、乏尿(1％未満)

＊＊過敏症注2) 蕁麻疹※(10％以上又は頻度不明)、発疹(1～10％未満)、そう痒感(1％未満)

精神神経系 末梢神経障害（しびれ等），頭痛(1～10％未満)、耳鳴，聴力低下，視力障害，眩暈，痙攣，異常感覚，味覚異常，神経過敏，不安，不眠(1％未満)

肝臓 ALT(GPT)上昇(10％以上又は頻度不明)、AST(GOT)上昇，Al-P上昇，ビリルビン上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇(1～10％未満)

循環器 心電図異常（期外収縮），心悸亢進，血圧上昇，血圧低下，不整脈（頻脈，徐脈，心房細動，心房粗動，房室ブロック）(1％未満)

電解質 血清ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，マグネシウム等の異常(1～10％未満)、抗利尿ホルモン分泌異常症候群(1％未満)

皮膚 脱毛(10％以上又は頻度不明)、色素沈着，爪の変色，皮膚疾患(1％未満)

＊＊その他 全身倦怠感，無力症※，尿酸上昇※，悪寒※，脱水※，体重減少※，アルブミン低下※，呼吸困難※(10％以上又は頻度不明)、発熱，浮腫(1～10％未満)、疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），低蛋白血症(1％未満)

＊＊※：頻度不明

注1：処置として制吐剤等の投与を行う。

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

1. **有害事象の報告**
	1. **報告義務**

以下に示す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、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告、臨床研究に関する倫理指針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、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、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。

* 1. **報告義務のある有害事象**
		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day0とし、その翌日から数えて30日を指す）
			2. 予想されないGrade 4の非血液毒性（NCI-CTCにおける血液／骨髄区分以外の有害事象）。「9) 予期される有害事象」に「重大な副作用」として記載されていないものが該当する。
			3. その他、有害事象のうち、生命を脅かすもの、治療のため入院若しくは入院・加療期間の延長が必要なもの、永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断出来ない場合はこの限りではない。
		1. 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から31日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-CTCにおける血液／骨髄区分以外の有害事象）。「9) 予期される有害事象」に重大な副作用として記載されているGrade 4の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は報告の対象となることに注意。「他に合併症のないGrade 4の低ナトリウム血症」、「Grade 4の食欲不振」、「Grade 4の便秘」は除く。
			3. 予期されないGrade 2、Grade 3の有害事象。「9）薬剤情報」に記載されていない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。「9) 予期される有害事象」に記載されている副作用に該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる情報と判断されるもの。
	1. **施設研究責任者の報告義務と報告手順**
		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取れない場合は施設コーディネーターもしくは担当医は施設研究責任者の責任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時間以内に「急送１次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へFAX送付と電話連絡を行う。

* + 1. ２次報告

さらに施設研究責任者は「AE/AR/ADR報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告（A4自由書式）を別紙として作成し、両者を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もしくは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、報告者には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

* + 1. ３次報告

施設研究責任者は「AE/AR/ADR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もしくは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。

* + 1. 通常報告

施設研究責任者は「AE/AR/ADR報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局／研究代表者へ郵送もしくはFAX送付する。

* 1. **研究代表者／研究事務局の責務**
		1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、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ずる。研究事務局や施設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）による連絡も行う。

* + 1. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから15日以内に効果・安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、同時に該当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審査を依頼する。

* 1. **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、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いや登録継続の可否を含む予後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

1. **安全性・有効性評価**
	1. 主要評価項目
		1. 化学療法完遂率

化学療法での治療が適切に開始され、6コース実施できた場合を完遂とする。

* 1. 副次評価項目
		1. 無増悪生存期間（PFS）

治療開始日を起算日とし、増悪と判断された日あるいはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。進行増悪生存期間は治療開始年月日を起点として、PDが確認された日までの期間とする。

* + 1. 全生存期間（OS）

治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。但し、生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとし、追跡不能例では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。

* + 1. 奏効率

奏効割合はRECIST Criteria(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)（別添参照）に従って行う。尚、各症例の最終コースまでの最大奏効率を当該症例の奏効割合（奏効率）とする。測定可能病変に対する評価はCT、MRIのいずれかの画像を用い、治療開始前およびコース終了毎あるいは4週間毎に評価し、Partial Response（PR）以上の腫瘍の縮小が確認された場合は4週間隔で評価する。尚、測定可能病変とは10mm slice以下のCT／MRIにて最大腫瘍径が1方向20mm以上の測定可能な病変とする。または5mm以下のスライスのCT（spiral CT）で最大腫瘍径が1方向10mm以上の測定可能な病変。尚、計測は同一の計測機器を使用することが望ましい。

但し、手術時に残存腫瘍がないと判断された症例については、測定可能病変は「なし」であるとみなし、治療開始前の画像検査は行わなくてもよい。

* + 1. 有害事象発生割合

臨床検査値、臨床所見（自他覚所見）に関する有害事象を評価する（「9-1）有害事象の定義」参照）。なお、重篤な有害事象あるいは予期されない有害事象が発生した場合は「10)有害事象の報告」に従うこと。

1. **統計的事項**
	1. 被験者数設定根拠

目標登録被験者数：105例（1群35例）

本試験の目的は，本試験の後に計画される臨床試験にかけるべき有用な治療法をTEC療法・TAC療法・ddTC療法の中から1つ選定することである．子宮体癌の術後化学療法には安全性ならびに有効性のバランスが求められることから，本試験の主要評価項目は化学療法（6コース）完遂率とした．本試験は3つの治療群の中から1つを選択する選択問題と考え，Sargent and Goldberg (2001)24)のデザインを用いることとした．このとき各治療群における6コース完遂率は次のように推定した．TAC療法における6コース完遂率は40/52（77%）と報告11)されていることからこれを用いた．TEC療法およびddTC療法については，6コース完遂率に関するデータはないが，3コース完遂率としては，125/129（97%）（TEC療法）および36/40（90%）（ddTC療法）との結果がある10, 12)．この3コース完遂率から6コース完遂率を推定するにあたって，AP療法とTAP療法に関する比較試験5)のデータを用いた．この比較試験では各コース終了直前の神経毒性発生数と各コース完遂者数がほぼ一致しているという結果が報告されている．したがってやや強い仮定ではあるが，この比較試験における3コース終了直前の神経毒性未発生者数と6コース終了直前の同未発生者数の割合を用いて，上述のTEC療法およびddTC療法の各試験において仮に6コース試験を行った場合の完遂率を推定した．TEC療法およびddTC療法は副作用の観点からはそれぞれAP療法およびTAP療法の方がより近い治療法である．AP療法においては3コース終了直前の神経毒性未発生数93例と6コース終了直前の同未発生数68例から，3コース完遂者数に対する6コース完遂者数の割合を68/93と推定した．したがって6コース完遂者数は3コース完遂者数125名×68/93=91名（切り捨て）と想定し，TEC療法の6コース完遂率を91/129（71%）と推定した．同様に，TAP療法における3コース終了直前の神経毒性未発生数96例と6コース終了直前の同未発生数77例から，3コース完遂者数に対する6コース完遂者数の割合を77/96と推定した．したがって6コース完遂者数は3コース完遂者数36名×77/96=28名（切り捨て）と想定し，ddTC療法の6コース完遂率は28/40（70%）と推定した．

Sargent and Goldbergのデザインを適用する上で，上述の各治療群における完遂率の推定から，本試験における一番高い完遂率を70~77%と想定する．さらに，臨床的に意味のある完遂率の差は15%程度と考えられるため，真の完遂率の差を15%と想定する．本試験の結果，一番高い完遂率が他の2治療群の完遂率と比較して1~2%差があれば，一番高い完遂率を示した治療群を次段階の試験へかけるべき治療群として選択することとする．これらの条件のもと，一番高い完遂率をもつ治療群を正しく選択する確率を80%以上とするために必要な最小の被験者数は表1の通りである．本試験において想定している一番高い完遂率には幅があるが，表1の結果から，少なくとも1群35例の被験者数であれば，正しく選択する確率は80%以上となる．また上記の条件のもと，1群35例で試験を行った場合，一番高い完遂率をもつ治療群以外を誤って選択する確率は最大で13%程度である．しかし一方で，実際に真の完遂率に15%もの差がない場合には正しく選択される確率は80%を下回ることになり，誤って選択される確率は13%を上回ることになるので，これらの程度を事前に評価しておくことは重要である．一番高い完遂率を70%とし，1群35例で試験を行ったとき，真の完遂率の差が15%より小さい場合に正しく選択される確率と誤って選択される確率を計算した結果が表2である．真の完遂率の差が小さくなれば正選択確率は小さくなり誤選択確率は大きくなるが，実際に真の完遂率の差が小さい場合には治療群間で差があまりないということから，誤った選択はそれほど重大ではないと考えられる．以上の検討結果より，本試験における目標登録被験者数を1群35例，計105例と設定した．

表1：Sargent and Goldbergデザインによる最小必要被験者数（1群あたり）

一番高い完遂率 70% 71% 72% 73% 74% 75% 76% 77%

被験者数 35例 34例 34例 34例 33例 33例 33例 32例

表2：1群35例で試験を行った場合の正選択確率と誤選択確率

完遂率の差 15% 13% 11% 9% 7% 5% 3% 1%

正選択確率 80.4% 74.9% 68.7% 61.7% 54.3% 46.7% 39.1% 31.7%

誤選択確率 13.0% 17.3% 22.4% 28.3% 34.9% 42.1% 49.7% 57.4%

* 1. 統計的事項
		1. 解析計画
			1. 解析対象集団

安全性および有効性の解析は全登録例を対象とする．

* + - 1. 主要解析と選択基準

各治療群の6コース完遂率を算出し，一番高い完遂率が他の2治療群の完遂率と比べてそれぞれ1%以上差がある場合，一番高い完遂率をもつ治療群を選択する．2つの治療群との比較において1つでも1%以上の差がない場合には，PFSを評価項目として追加し，完遂率とPFSの2つの項目をもとに，臨床的な見地から総合的に1つの治療群を選択する．

* + - 1. 副次評価項目に対する解析

無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）

Kaplan-Meier法を用いて治療群ごとにPFSおよびOSの生存曲線を推定する．必要に応じてlog-rank検定などを用いて群間比較を行う．

奏効率

治療群ごとに奏効率を推定し，95%信頼区間を算出する．必要に応じてカイ二乗検定等により群間比較を行う．

有害事象

治療群ごとに，有害事象の事象別および重症度別に発現例数，発現件数および発現割合を集計する．また試験治療との因果関係が否定できない有害事象についても同様な集計を行う．

* 1. 予定登録症例数・登録期間・追跡期間
		1. 予定登録症例数　各群35症例
		2. 登録期間・追跡期間
			1. 登録期間：2012年10月1日～2015年9月30日（但し、症例の登録状況により期間の延長もしくは短縮することもある。）
			2. 試験期間：2012年10月1日～2017年9月30日

　　なお、データの集積および解析は大阪大学医学部附属病院未来医療データセンターにて行う（5-1参照）。

1. **症例報告書**
	1. 症例報告書の構成および作成・提出時期

　症例報告書は下記の４分冊で構成される。

* + 1. 電子症例報告書（治療期）

　症例毎に、６コース終了または中止後すみやかに作成し、所定の方法でデータベースサーバへ送信する

* + 1. 症例報告書（転帰調査１年目）

　最終症例終了または中止から１年後に、データセンターより各施設研究責任者宛に、記入用の症例報告書（転帰調査１年目）を送付する。受領後すみやかに作成し、データセンター宛に郵送する

* + 1. 症例報告書（転帰調査２年目）

　最終症例終了または中止から２年後に、データセンターより各施設研究責任者宛に記入用の症例報告書（転帰調査２年目）を送付する。受領後すみやかに作成し、データセンター宛に郵送する

* + 1. 症例報告書（転帰調査３年目）

　最終症例終了または中止から３年後に、データセンターより各施設研究責任者宛に記入用の症例報告書（転帰調査３年目）を送付する。受領後すみやかに作成し、データセンター宛に郵送する

* 1. 電子症例報告書システム
1. 施設毎に1例目の症例登録後、データセンターは電子症例報告書作成用ソフトウェアおよびVPN接続に必要な証明書が格納されたUSBを、施設研究責任者宛に送付する。
2. 施設研究責任者は、上記USBを受領後、電子症例報告書作成用ソフトウェアおよびVPN接続に必要な証明書を各施設等のネットワーク接続可能なパーソナルコンピュータにインストールし、USBをデータセンターへ返却する。但し、ソフトウェアのインストールが不可能な場合または不特定のパーソナルコンピュータを利用する場合は、USBを返却せず、データセンターに連絡する。その場合、データセンターは、USB内にデータ格納するタイプのソフトウェアを含むUSBを追加提供する。施設研究責任者はUSBをデータセンターに返却するまでの間、当該USBを適切に管理する。
3. 各パーソナルコンピュータとデータベースサーバの間はVPNで接続される。VPN接続およびシステムへのユーザID/パスワードを用いたログインにより、セキュリティは確保される。但し、作成時はネットワーク接続を必要とせず、データ送信時のみネットワーク接続を必要とする。
4. 操作方法等は、USBと一緒に送付されるマニュアルを参照する。
	1. 電子症例報告書（治療期）の作成および提出
5. 施設研究責任者又は試験分担医師又は試験協力者は、各症例について６コース終了または中止後、電子症例報告書システムにログインして評価データ等を入力し、電子症例報告書（治療期）を作成する。
6. 電子症例報告書（治療期）の作成が完了した後、施設研究責任者は内容を点検確認後、電子症例報告書（治療期）の内容を印刷して保管し、入力データを所定の方法でデータベースサーバへ送信する。送信完了により、提出したものとみなす。
7. 施設研究責任者は、電子症例報告書の記載内容が正確かつ完全で、提出時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コード及び登録番号を用いていることを保証する。
8. 臨床研究コーディネーターが電子症例報告書の作成補助を行う場合には、施設研究責任者又は試験分担医師の監督のもと、医学的判断を伴わない範囲での原資料からの転記入力にとどめる。
	1. 症例報告書（転帰調査１年目）（転帰調査２年目）（転帰調査３年目）の作成および提出
9. 施設研究責任者又は試験分担医師又は試験協力者は、データセンターから送付される記入用の症例報告書（転帰調査１年目）（転帰調査２年目）（転帰調査３年目）を受領後、すみやかに作成する。施設研究責任者は内容を点検確認後、写しを作成した上で保管し、原本をデータセンター宛に郵送する。
10. 施設研究責任者は、症例報告書（転帰調査１年目）（転帰調査２年目）（転帰調査３年目）の記載内容が正確かつ完全で、提出時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コード及び登録番号を用いていることを保証する。
11. 臨床研究コーディネーターが症例報告書（転帰調査１年目）（転帰調査２年目）（転帰調査３年目）の作成補助を行う場合には、施設研究責任者又は試験分担医師の監督のもと、医学的判断を伴わない範囲での原資料からの転記入力にとどめる。
12. 症例報告書の変更又は修正の際には、変更又は修正箇所を二重線 (=) で消し、変更又は修正箇所の近隣に正しい内容を記載し、変更又は修正日を併記の上、捺印又は署名する。当初の記載内容を不明瞭にしないよう修正液、砂消しゴム等は使用しない。

■データセンター

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター

住所　〒565-0871　吹田市山田丘2-2　最先端医療イノベーションセンター4階

1. **倫理的事項**
	1. **患者の保護**

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則および、臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

* 1. **インフォームドコンセント**
		1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理審査委員会もしくはIRB（機関審査委員会:Institutional Review Board）承認が得られた説明文書（付表の説明文書もしくは施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1. 臨床試験について
2. 人権保護についての配慮
	1. 本試験への参加は自由で、参加されない場合でも不利益を受けないこと
	2. 本試験への同意後、いつでも撤回でき、撤回により不利益を受けないこと
	3. プライバシーが保護されること
	4. 倫理審査について
3. 臨床試験の概要
4. 病　状
5. 試験の目的
6. 試験の方法
7. 参加予定期間
8. 参加予定患者数
9. 予想される効果
10. 予想される副作用
11. 検査の内容
12. この試験へ参加する利益と不利益
13. 他の治療法の有無とその内容
14. その他
	1. 重大な健康被害が生じた時
	2. 費用について
	3. 試験に関連した情報の提供について
	4. 本試験の組織について
	5. 質問およびお問い合わせについて
		1. 同意

説明後、本試験への参加について、患者本人の自由意思による同意を文書で得る。その際には、患者に考慮する時間を与え、患者本人が良く理解したことを確認した上で、参加の依頼を行う。

* 1. **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データセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定照会は、全て連結可能匿名化された被験者識別コードおよび登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されることがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは､紙、電子媒体のいかんにかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

* 1. **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研究実施計画書を遵守する。

* 1. **施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承諾**
		1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会もしくはIRB（機関審査委員会: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、各施設の試験責任医師が保管、コピーは研究事務局が保管する。

なお、患者への説明文書は、施設毎に改変を加えたものを当該施設IRBの承認を得て用いることができるが、研究実施計画書（プロトコール）については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行う。

* 1. **試験実施計画書の変更、試験の中止・終了**
		1. 試験実施計画書の変更

本試験中に実施計画書の変更の必要が生じた場合、施設研究責任者間で協議し、変更内容を安全性評価委員会に諮り、変更内容を文書により各参加施設に報告する。

* + 1. 試験の中止

本試験中に試験全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合、施設研究責任者間で協議し、試験の中止およびその理由を安全性評価委員会に諮り、決定内容を文書により各参加施設に報告する。

* + 1. 試験の終了

施設研究責任者は、必要な場合は当該医療機関の長に終了報告を提出する。

* + 1. 試験実施計画書作成記録

2012年1月14日　試験実施計画書案　第1版作成

2012年1月17日　試験実施計画書案　第2版作成

* 1. **プロトコール内容の変更について**
		1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容を変更する必要が生じた場合は、その変更内容を安全性評価委員会に報告し承認を得なければならない。変更内容は文書により各参加施設に報告する。

施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員が行う。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

* + 1. 改正

試験に参加する患者の危険（risk）を増大させる可能性のある、または試験のprimary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。研究代表者の承認、効果・安全性評価委員会および各施設IRBの審査承認を要する。

* + 1. 改訂

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpointにも関連しないプロトコールの変更。研究代表者と効果・安全性評価委員長の承認を要する。施設IRBの審査承認については各施設の取り決めに従う。

* + 1. メモランダム／覚書

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者あるいは研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。効果・安全性評価委員長の承認は必要としないが、事前に報告すること。

* + 1. プロトコール改正/改訂時の施設IRB承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会（またはIRB）で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会（またはIRB）の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対するIRB承認が得られた場合、各施設の試験責任医師はIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は試験責任医師が保管、コピーは研究事務局が保管する。

1. **費用負担等**
	1. 被験者の費用負担

使用する薬剤はすべて市販されており、医療費は健康保険と被験者によって支払われる。

* 1. 利益相反

本研究は、一部、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社と日本化薬株式会社から資金提供を受けているが、担当医師が個人的に利益を得ているものではなく、研究は公正に行われる。

1. **研究組織**
	1. 研究組織代表者

木村　正

大阪大学大学院医学系研究科産科婦人科学

〒565-0871　大阪府吹田市山田丘2-2

TEL 06-6879-3351 FAX 06-6879-3359

* 1. 研究事務局（研究統括）

GOGO（Gynecologic Oncology Group of Osaka）

（大阪大学大学院医学系研究科産科婦人科学　内）

〒565-0871　大阪府吹田市山田丘2-2

TEL 06-6879-3351 FAX 06-6879-3359

* 1. 研究責任者

上田　豊

大阪大学大学院医学系研究科産科婦人科学

〒565-0871　大阪府吹田市山田丘2-2

TEL 06-6879-3351 FAX 06-6879-3359

* 1. 登録センター（登録・割付）

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター

〒565-0871　吹田市山田丘2-2　最先端医療イノベーションセンター4階

* 1. データマネージメント

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター

〒565-0871　吹田市山田丘2-2　最先端医療イノベーションセンター4階

* 1. データ解析（統計解析）

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター

〒565-0871　吹田市山田丘2-2　最先端医療イノベーションセンター4階

* 1. 効果・安全性評価委員

水木満佐央

大阪大学大学院医学系研究科 血液腫瘍内科学

〒565-0871　大阪府吹田市山田丘2-2
TEL 06-6879-3871　FAX　06-6879-3871

西田勉

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

〒565-0871　大阪府吹田市山田丘2-2
TEL 06-6879-3261　FAX　06-6879-3261

* 1. 研究参加施設（順不同）

GOGO参加施設

大阪大学医学部附属病院

愛染橋病院

芦屋病院

伊丹病院

りんくう総合医療センター・市立泉佐野病院

NTT西日本大阪病院

大阪警察病院

大阪回生病院

大阪厚生年金病院

大阪府立成人病センター

大阪府立急性期・総合医療センター

大阪労災病院

大手前病院

貝塚病院

関西労災病院

済生会中津病院

堺病院

市立吹田市民病院

清恵会病院

住友病院

多根病院

豊中病院

県立西宮病院

日生病院

阪南中央病院

ベルランド総合病院

箕面市立病院

淀川キリスト教病院レディースホスピタル

 インターグループの施設

 SGSG・TGCU・GOTIC・JKTB・KCOG・WJGOG（順不同）

本試験の趣旨に賛同する国内の医療機関文献

* 1. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2006;24(1):36-44.
	2. Fujiwara K, Egawa-Takata T, Ueda Y, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Miyatake T, Ohta Y, Kamiura S, Enomoto T, Kimura T. Investigating the relative efficacies of combination chemotherapy of paclitaxel/carboplatin, with or without anthracycline, for endometrial carcinoma. Arch Gynecol Obstet. 2011 Nov 30. [Epub ahead of print]
	3. 進伸幸, 青木大輔, 鈴木直, 他: 子宮体がんの化学療法. 産科と婦人科　69(5): 595-603,　2002
	4. 勝俣範之, 山中康弘, 喜多川亮: 子宮体がん. がんと化学療法：9(8): 1371-1376, 2002
	5. Turbow MM, Ballon SC, Sikic BI, et al: Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide　chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. Cancer Treat Rep 69: 465-467,　1985.
	6. Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al: Use of cisplatin, doxorubicin and　cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the　endometrium. Cancer Treat Rep 70: 789-791, 1986.
	7. Trope C, Johnsson JE, Simonsen E, et al: Treatment of recurrent endometrial　adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin. Am J Obstet　Gynecol 149: 379-381, 1984.
	8. Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, et al: Circadian-timed combination　doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase　II study of the Gynecplpgic Oncology Group. Am J Clin Oncol 16: 494-496, 1993.
	9. Seski JC, Edwards CL, Gershenson DM, et al: Doxorubicin and cyclophosphamide　chemotherapy for disseminated endometrial cancer. Obstet Gynecol 58: 88-91, 1981.
	10. Tomomi Egawa-Takata, Yutaka Ueda, Chie Kuragaki et al：Chemotherapy for endometrial carcinoma (GOGO-EM1 study):TEC (paclitaxel, epirubicin, and carboplatin) is an effective remission-induction and adjuvant therapy. Cancer Chemother Pharmacol 68:1603-1610, 2011.
	11. 小見　英夫、倉智　博久、田畑　務 et al：中・高リスクもしくは再発子宮体がんに対するTAC療法の第Ⅱ相試験. 第56回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会総会・学術講演会　2008年.
	12. Kimihiko Ito, Hiroshi Tsubamoto, Yoshio Itani et al：A feasibility study of carboplatin and weekly paclitaxel combination chemotherapy in endometrial cancer: A Kansai Clinical Oncology Group study (KCOG0015 trial). Gynecologic Oncology 120:193-197, 2011.
	13. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 40(1): 55-65, 1991.
	14. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al: Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 63(6): 825-32, 1984.
	15. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al: Endometorial cancer: predictors of peritoneal failure. Gynecol Oncol 2003; 89(2): 236-42.
	16. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guideline in oncology. Uterine cancers. Version 1.2005 (<http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf#search='NCCN%20practice%20guidelines%20for%20endometrial%20carcinoma%20Teng>).
	17. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌56(1): 89, 2004.
	18. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌56(3): 775, 2004.
	19. 第38 回子宮がん研究会: 産科と婦人科66(9): 1173-1200, 1999.
	20. Sagae S, Udagawa Y, Susumu N, et al: JGOG2033: Randomized phase III trial of　whole pelvic radiotherapy vs cisplatin-based chemotherapy in patients with　intermediate risk endometrial carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 23(16s): 455s, 　2005(abstr 5002).
	21. 「抗がん剤併用療法に関する報告書の情報」資料9　シスプラチン及びドキソルビシン(子宮体がんAP療法. 医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5i.html>

* 1. 「新薬の承認に関する情報」平成17 年度　部会報告品目. 医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r05/0401/67060500_20900AMY00170_A100_2.pdf>

* 1. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, Kline R, Burger RA, Goodman A, Burks RT; Gynecologic Oncology Group Study. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2004 Jun 1;22(11):2159-66.
	2. Sargent DJ, Goldberg RM: A flexible design for multiple armed screening trials. Statistics in Medicine 20:1051-1060, 2001.