

SGSG-005

**子宮頸部非扁平上皮癌(Ib2-II期)に対する
術前化学療法としてのDocetaxel + Carboplatin
併用療法の有効性及び安全性に関する検討
(第II相試験)**

実施計画書

三海婦人科スタディグループ

SGSG

(2007年6月1日 第2版)

1. 要約

1-1. Phase

第II相臨床試験

1-2. 目的

子宮頸部非扁平上皮癌を対象に、Docetaxel(DTX), Carboplatin(CBDCA)併用化学療法
の術前化学療法としての有効性(抗腫瘍効果)および安全性を検討する

1-3. 対象

子宮頸部非扁平上皮癌 Ib2期あるいは腫瘍径2cmを越える腫瘍を有するII期症例

1-4. 用法, 用量

DTX: 60 mg/m²(day 1), CBDCA: AUC 6(day 1)

3週間毎に最大3コースまで行った後に手術療法を施行する
ただし, 手術時期の決定は抗腫瘍効果を検討して各施設の判断に委ねる

1-5. 登録方法

FAXによる症例登録

1-6. 目標症例数

60例

1-7. 試験参加施設

三海婦人科スタディグループ(SGSG)のうち, 本臨床試験実施に賛同した施設

1-8. 試験実施期間

症例集積期間:平成18年12月から平成20年12月

1-9. 評価項目

抗腫瘍効果
薬物有害反応

1-10. 付随研究

本研究では、「胃型形質を有する子宮頸部粘液性腺癌の抗癌剤感受性に関する検討」を
付随研究として加える。登録可能な症例に関しては付表2 のプロトコルに従い検討する

2. 背景

子宮頸癌は日本人女性の性器癌の中でもっとも罹患率が高い。子宮頸癌はパピニコロウ染色細胞診による集団検診が発達したため早期発見が可能となるとともに前癌状態である異型上皮の段階で治療が行われるようになった。そのため、子宮頸癌全体の予後は著しく改善されたが、進行・再発子宮頸癌の予後は依然として不良である。

子宮頸部浸潤癌に対する我が国における伝統的な標準的治療は、広汎子宮全摘術、放射線治療が行われてきたが、最近になってシスプラチンを併用した放射線治療が局所進行癌の標準治療となり、子宮頸癌に対する化学療法の抗腫瘍効果が注目されるようになった¹⁻⁷⁾。イタリアのグループによる第Ⅲ相比較試験の結果、局所進行子宮頸癌症例(Ⅰb2期からⅢb期)に対しては、白金製剤を主体とした術前化学療法後に広汎子宮全摘術を行った方が放射線単独療法と比して良好な予後が得られる可能性が示された⁸⁾。一般に子宮頸部非扁平上皮癌(腺癌や小細胞癌など)は放射線治療、化学療法に抵抗性であるため、その予後は扁平上皮癌と比較して不良であることが知られている。

シスプラチンは子宮頸癌に対する化学療法のkey-drugとなっている。シスプラチンは第一世代の白金製剤で、卵巣癌、子宮頸癌などの婦人科癌をはじめ、様々な癌腫に有効な抗癌剤である。しかし、腎毒性、消化管毒性、神経毒性はその投与規制因子となっており、患者に多大の苦痛をもたらすことが問題となっていた。第二世代の白金製剤である、カルボプラチン(CBDCA)はこれらの毒性が軽減され、卵巣癌においては全く同等の効果が示されている⁹⁾。子宮頸癌においてその効果を検討した研究は少ないが、最近の研究でその有効性が示されている^{10,11)}。子宮頸癌に対する化学療法において白金製剤との併用薬は確立されたものはないが、プレオマイシン(ペプロマイシン)、マイトマイシン、ビンクリスチンなどが使用されている。

パクリタキセル(PTX)はチューブリンの脱重合を阻害することによって抗腫瘍効果を発揮するタキサン製剤である。タキサン製剤の第二世代の薬剤ドセタキセル(DTX)は、1984年にヨーロッパイチイ(European yew, 学名 *Taxus baccata*)の針葉から抽出した前駆体 10-deacetyl baccatin III を用い半合成され、PTX に比し薬理活性ならびに溶解性において優れ、実験腫瘍に対して優れた効果を示すことが見いだされている¹²⁾。主な毒性は、動物実験より、主薬理作用である微小管の脱重合抑制作用に基づくものであり、造血器、腸管、リンパ系、精巣等の細胞回転の速い臓器、または神経運動組織等の微小管が重要な機能を有する臓器に発現するが、抗悪性腫瘍薬として十分許容できるものと考えられている。すでに本邦でも乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、頭頸部癌、胃癌にその適応がみとめられており、これらの領域では広く使用されている。最近になって、PTXが子宮頸癌(特に腺癌)において有効であることが報告され、白金製剤との併用薬として注目されるようになった¹³⁻¹⁵⁾。ドセタキセルは子宮頸癌に対する保険適応薬ではない。しかしながら、子宮頸癌に対して満足される治療効果が得られている保険適応を有する薬剤がない現状において、子宮頸癌患者に対して全額自費診療ではなく、子宮悪性腫瘍として適応のある薬剤に関しては拡大解釈による保険診療で治療されている。また、JCOGの子宮頸癌に対する臨床試験(JCOG-0505)においても、保険適応のないパクリタキセルがkey drugとして使用されている。したがって、当薬剤に関しても他の薬剤と同様に子宮悪性腫瘍という範疇で裁量されるものと考えられる。

卵巣癌においてDTXはPTXとの比較試験で同等の抗腫瘍効果を有し、末梢神経毒性が軽減されたことが示され、DTXがPTXの代替えとして有用な薬剤であることが示された¹⁶⁾。MD Anderson Cancer Centerにおいて行われたDTXの子宮頸癌に対する第Ⅱ相試験では前治療を有する症例において13%の有効率と50%の進行阻止がみられており¹⁷⁾、DTXはCBDCAとの併用を行うことによって、従来行われているシスプラチンを中心とした併用化学療法よりもより患者にとって負担の少ない有用な化学療法となる可能性が高い。

パイロットスタディの成績では術前化学療法と再発例に対してDTXとCBDCAの併用試験を行い、17例中に16例で奏効し、毒性は許容範囲内であった¹⁸⁾。特に、頸部腺癌における奏効率は100%、小細胞癌に対しても著効を示した。三海婦人科スタディグループ(SGSG)で行った第Ⅱ相試験では、進行・再発子宮頸癌67例の奏効率は66.2%であった。組織型別の奏効率は扁平上皮癌は65.7%、

腺癌は67.9%であり、DTXとCBDCAとの併用化学療法が扁平上皮癌、腺癌の両者に同等の有効性を有する可能性が示された。

以上のことから、DTXとCBDCAとの併用化学療法は子宮頸部非扁平上皮癌に対して有効である可能性が示唆されており、子宮頸部非扁平上皮癌に対するDTXとCBDCAとの併用化学療法(第Ⅱ相試験)を計画した。

3. 目的

子宮頸部非扁平上皮癌(Ib2-II期)症例を対象に、Docetaxel(DTX)、Carboplatin(CBDCA)併用化学療法の術前化学療法としての抗腫瘍効果および安全性等について検討する。

4. 対象

子宮頸部非扁平上皮癌 Ib2期あるいは腫瘍径2cmを越える腫瘍を有するII期症例

4-1. 適格基準

以下の基準をすべて満たす症例を対象とする。

- 1) 組織学的確定診断(生検又は手術病理組織診)が得られている子宮頸部非扁平上皮癌で、Ib2期あるいは腫瘍径2cmを越える腫瘍を有するII期の初発症例で手術完遂可能と予測される症例。
- 2) 一般状態 Performance Status (P.S.) が 0~1の症例。
- 3) 年齢20歳以上75歳未満の症例。
- 4) 主要臓器(骨髄、肝、腎など)の機能が保持されている症例。

好中球数	≥ 2,000/mm ³
血小板数	≥ 10 万/mm ³
血色素量	≥ 9.0 g/dl
GOT、GPT	≤ 100U/l
総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dl
Al-P	≤ 750 U/l (25K-AU)
クレアチニン	≤ 1.5 mg/dl
ECG	治療を要さない範囲内所見
- 5) 投与開始日より3ヶ月以上の生存が期待される症例。
- 6) 本試験の参加について被験者本人の同意が文書にて得られた症例。

4-2. 除外基準

- 1) 38.0°C以上の発熱を有する症例
- 2) 感染症を有する症例または白血球数12,000/mm³以上の症例
- 3) 重篤な合併症を有する症例
 - ・ 心疾患(うっ血性心不全)やコントロール不良の狭心症及び不整脈を有する症例
 - ・ 3ヶ月以内に心筋梗塞の既往を有する症例
 - ・ コントロール困難な糖尿病及び高血圧を有する症例
 - ・ 間質性肺炎や肺線維症を有する症例
- 4) Grade 2以上の神経障害を有する症例
- 5) Grade 2以上の浮腫を有する症例

- 6)活動性の重複癌を有する症例
- 7)排液を必要とする胸水、腹水、心嚢液貯留を伴う症例
- 8)本治療薬剤及びポリソルベート80含有製剤に対し過敏症の既往歴を有する症例。
- 9)タキサン系薬剤の治療歴を有する症例
- 10)その他、試験責任医師が不相当と判断した症例。

5. 被験者の同意

5.1 試験の実施

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従って実施する。また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を尊重する。

5.2 説明と同意

本試験の開始にあたっては、対象となる患者に対し、「同意説明文書及び同意書」(別紙1)を手渡し、下記の内容について説明した上で、本試験への参加について、自由意志による同意を文書で得る。なお、同意取得日および同意者イニシャルを調査票に記入する。

説明内容

- 試験を目的とするものである旨
- 試験の目的
- 試験の責任医師の氏名、職名及び連絡先
- 試験の方法
- 予想される本療法の効果及び予想される被験者に対する不利益
- 他の治療方法に関する事項
- 試験に参加する期間
- 試験の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 試験不参加、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取り扱いを受けない旨
- 被験者に係る秘密が保全される旨
- 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
- 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨

6. 各施設のIRBの承認

本臨床試験の実施にあたっては、各施設の判断により、IRB(治験審査委員会、臨床試験委員会、倫理委員会など)の承認を適宜得ること。

7. 試験方法

7-1. 症例登録

7-1-1. 登録手順

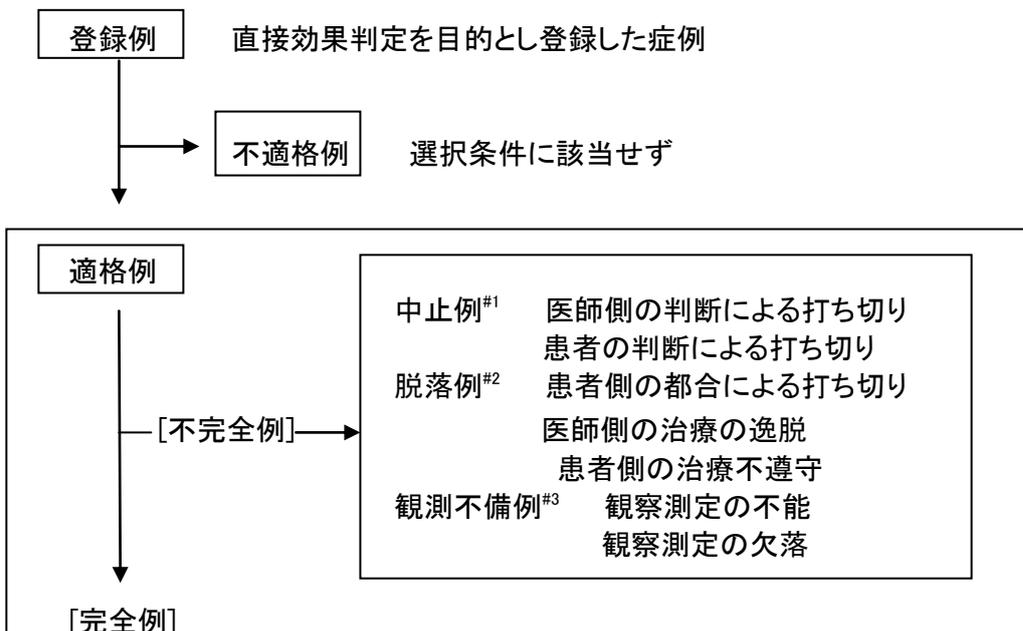
- 1). 症例の選択基準を満たし、除外基準にあてはまらない症例がある場合、試験担当医師は、文書にて同意を取得する。
- 2). 登録連絡票に必要事項を記入の上、登録センターへFAXする。
- 3). 登録センターでは、登録確認票に基づいて登録症例の適格性の再確認を行った後、試験担当医師へFAXにて送付する。
- 4). 試験担当医師は登録確認票にて投与量を確認後、投与を開始する。
- 5). 試験担当医師は投与を開始したら投与開始連絡票に投与開始日を記入の上、登録センターへFAXする。
- 6). 試験終了後、試験事務局からのFAXによる調査票回収の依頼により、調査票に内容記入の上、事務局へ郵送する。

7-1-2. 症例登録センター

〒683-8504
鳥取県米子市西町36-1
鳥取大学医学部生殖機能医学
電話: 0859-38-6647
FAX: 0859-38-6649
症例登録担当: 佐藤慎也

7-1-3. 症例の取扱い

症例の取扱いについては、日本癌治療学会の判定基準に準じて症例の取扱いを決定する。



- #1 中止例：安全性に関連して医師の判断または患者の判断によって治療を中止した症例
- #2 脱落例：特に安全性とは無関係に、計画された治療が行われなかった症例
薬剤の投与量が 50%未満の症例
- #3 観測不備例：何らかの理由によって治療開始後、効果を確認するために必要な病変の測定がおこなわれなかった症例

有効性、安全性の評価

有効性の主要な解析は適格で正しく治療が開始され、プロトコールを遵守した症例を対象とする。安全性の評価については適格症例のうち、薬剤が1回でも投与された症例とする。

7-2. 投与方法、投与容量および投与計画

7-2-1. 薬剤投与量設定の根拠

本邦において行われた CBDCA + PTX の併用化学療法の間歇投与による至適投与量の検討結果では CBDCA AUC 6、PTX 180 mg/m² までの安全性が確認されている報告がある。一方、DTX については本邦における 第 I 相臨床試験の結果¹⁹⁾、単回および反復投与(3~4週間隔)においては 70~90 mg/m² が最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD)と判断された。また、白血球が 2000/mm³未満に低下した症例が 50 mg/m²より認められ、治療効果においても、50 mg/m² 以上の投与において乳がん等に対し有効性が認められた。これらの結果より、DTX の初回投与量は 60 mg/m² (3週間隔)以上が勧められる。葛谷らは、DTX + CBDCA併用の第 I 相試験を行い、推奨用量を DTX 70 mg/m² + CBDCA AUC 6 または DTX 75 mg/m² + CBDCA AUC 5 と報告している²⁰⁾。英国において行われた卵巣癌におけるDTX +CBDCA 対 PTX + CBDCAの比較試験 (SCOTROC Study)ではDTX 75 mg/m² + CBDCA AUC 5 が投与されたが、その際Grade 3/4 好中球減少が94%に、有熱性のGrade 4 好中球減少が10%に出現した¹⁶⁾。一方、Markmanらが発表したDTX 60mg/m²と CBDCA AUC 6 を併用療法した卵巣癌でのPhase II StudyではGrade 4の好中球減少の発現率は64%であり、有効性も初発再発込みで81%と良好であった²¹⁾。

以上の結果をふまえ、SGSGの施設での安全性を考慮し DTX 60mg/m²、CBDCA AUC 6の投与量を設定した。この投与量を用いて行った子宮頸癌に対するPilot studyにおいて、十分な有効性と安全性が確認されている¹⁸⁾。

7-2-2. 投与量と投与方法

DTX	60 mg/m ² day 1	1-2時間 (250-500 mL) かけて静脈内に投与する。
CBDCA	AUC 6 day 1	2時間 (500 mL) かけて静脈内に投与する。

DTX 投与終了直後から CBDCA を投与する。DTX投与の際はアレルギー、浮腫予防のため、ステロイドを併用してもかまわない。参考として、dexamethasone(デカドロン[®])を使用する方法を下記に示す。

[参考]

デカドロン[®] 4 mg p.o/回 : DTX 投与開始12時間前、投与当日の午前午後、投与翌日の午前に投与する。

DTXとCBDCAの投与量は下記に示すDuboisの式とCalvertの計算式を用いて各施設で算出する(薬剤投与量算出に必要な計算式は登録センターから送付する)。なお、薬剤投与量算出において、小数点以下は切り捨てとする。症例登録時に症例登録センターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は担当医の計算とのダブルチェックのためのものとする。薬剤投与量の計算は原則として症例登録時のみとする。ただし、体重変動が5kg以上となった場合には最新の体重と血清クレアチニン値を用いて改めて算出する。

上記化学療法を3週間毎に最大3コースまで行い、治療効果を検討して手術療法(広汎子宮全摘)を行う。ただし、手術時期の決定は各施設の判断に委ねる。なお、進行(Progressive Disease)を認めた症例に対する手術療法以外の後治療に関しては特に規定しない。また、手術療法後の追加治療に関しても各施設の治療方針に委ねる。

7-2-3-1. 体表面積の算出

体表面積の算出には、下記のDuBois式を用いる。

$$\text{体表面積(m}^2\text{)} = \text{体重(kg)}^{0.425} \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times 71.84 \div 10,000$$

7-2-3-2. DTXの投与方法

＜添付溶解液使用の場合＞

- 1) タキソテール注バイアルに、添付溶解液全量を加えて約15秒間緩やかに振り混ぜ、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この澄明で均一な溶液は1 ml 中に10 mgの DTX を含有する。調製時には添付溶解液は必ず全量使用すること。
- 2) 上記のようにして得られた溶液(プレミックス液)から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

添付の溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、下記の方法によること。

＜5% ブドウ糖液または生理食塩液使用の場合＞

- 1) タキソテール注の 80 mg バイアルには 7 mL、20 mgバイアルには1.8 mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加えて激しく振り混ぜ、バイアルを倒立させ、ある程度泡が消えるまで約10分間放置する。この澄明で均一な溶液は1 ml 中に10 mgの DTX を含有する。
- 2) 上記のようにして得られた溶液(プレミックス)から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液 に混和する。

7-2-3-3. CBDCAの投与方法

DTXの投与終了直後より、500 mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し、2時間かけて静脈内投与する。CBDCAの投与量算出には下記のCalvertの計算式を用いる。

Calvertの計算式

$$\text{CBDCA投与量(mg/body)} = \text{AUC目標値} \times (\text{GFR}^* + 25)$$

* GFRはJelliffeの式を用いて算出する

なお、薬剤投与量算出計算式(Dubois式、Clvert式およびJelliffe式)は各施設責任医師にメールにて送付する

7-3. 併用薬と支持療法

7-3-1. G-CSF製剤

G-CSF製剤の投与基準は添付文書の記載通りとし、Grade 4、または38.0°C以上の発熱を有しGrade 3以上の好中球数減少または白血球数減少を認めた場合は、主治医の判断により G-CSF 製剤を投与してもよい。ただし、投与日、投与期間、投与量および好中球数、白血球数の推移を観察・記録すること。

【参考：G-CSF製剤の投与基準(添付文書より)】

(1) 投与開始時期

通常、がん化学療法剤投与終了後、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱(原則として 38.0°C 以上)あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点。

また、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱(原則として 38.0°C 以上)あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された症例で、引き続き同一がん化学療法を施行する場合、次回以降のがん化学療法において、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点。

(2) 投与中止時期

好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合。

なお、好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、G-CSF製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、G-CSF製剤の減量あるいは中止を検討すること。

(3) 好中球数が緊急時等で確認できない場合

投与開始時期および中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

7-3-2. その他

本試験の評価に影響を与えると考えられる薬剤(他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン、サイトカイン等)の併用は行わない。ただし、薬物有害反応の対症療法(制吐剤、抗菌薬、輸血等)など治療上必要と判断された場合には適宜行い、併用薬名、投与期間、投与量等詳細を調査票に記載する。

7-4. 薬剤相互作用

下記の療法・薬剤の併用に注意すること

- a) 他の抗悪性腫瘍剤：併用により骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。
- b) アゾール系抗真菌剤 [ミコナゾール(フロリード)等]、エリスロマイシン(エリスロマイシン)、クラリスロマイシン(クラリシッド、クラリス)、シクロスポリン(サンディミュン)、テルフェナジン(トリルダン)、ミダゾラム(ドルミカム)等：これらの薬剤が P450-CYP3A4 を阻害又は DTX との競合により、DTX の代謝が阻害され、その結果として DTX の血中濃度が上昇し副作用が強くなる恐れがあることが考えられる。
- c) アミノグリコシド系抗生物質：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。

8. 治療内容の変更と修正

8-1. 2コース目以降の投与基準

2コース目以降の投与は、以下の基準をすべて満たしていることを確認した上で開始する。ただし、前コース投与開始から6週間目までに回復していない症例については投与を中止する。

好中球数： $>1,500/\text{mm}^3$ (ただし、G-CSF投与症例では、G-CSF投与終了後48時間以上(G-CSF投与日を含む)観察し確認する。)

血小板数: >100,000/mm³
 総ビリルビン: ≤1.5 mg/dl
 クレアチニン: ≤1.5 mg/dl
 GOT、GPT: 100U/l
 Al-P: 各施設の基準値上限の2.5倍以下
 発熱: 38.0°C未満
 P.S.: 2以下
 神経障害(知覚): Grade1以下; 正常あるいは無変化又は軽度知覚異常、深部腱反射低下
 浮腫: Grade1以下; 浮腫がない又は無症候、治療不要

8-2. 減量基準

前コース投与時に以下の有害事象が発現した場合は、次コースのDTXおよびCBDCAの投与量を下表に従い減量する。ただし、下表に従い減量したにもかかわらず同一の有害事象が発現した場合は、「中止基準」に従い、当該症例における投与を中止する。なお、一度減量した場合は、その投与量で投与を繰り返すこととし、増量はおこなわないこと(下表2の場合は2回の減量が可能)。

【投与量変更基準】

前コースの状態	次コースでの投与量 level
1. 発熱性好中球減少(38.5°C以上の発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少)	DTX: 50 mg/m ² に減量
2. Grade 3以上の血小板減少による出血又は血小板輸血を必要とした場合	CBDCA AUC 5に減量
再度、上記の血小板減少による出血又は血小板輸血を必要とした場合	CBDCA AUC 4に減量
3. 悪心・嘔吐、食欲不振、疲労及び過敏症を除くGrade 3以上の非血液毒性が出現した場合	DTX: 50 mg/m ² に減量

8-3. 中止基準

下記事項が認められた場合には試験担当医師の判断により薬剤の投与を中止し、中止時点で必ず観察、検査、評価を行うとともに、その中止理由および中止時の所見を調査票に記載する。

- 1) 対象から除外すべき事項が判明した場合
- 2) 本人が治療の継続を拒否した場合
- 3) 投与継続が困難であると判断される有害事象が発現した場合
- 4) 明らかな病態の悪化が認められた場合
- 5) 病変の縮小が認められ、手術可能と判断した場合。
- 6) 「投与量の変更」の規定によりDTXあるいはCBDCAを減量したにもかかわらず、同項で規定した有害事象が発現した場合
- 7) 前コース投与開始から6週間目までに前述の投与開始基準に回復していない場合
- 8) その他、主治医が継続不可能と判断した場合

9. 観察項目と検査項目

下記項目について、治療開始時および各コース毎に観察・検査を実施し、調査票に記載する。異常変動が発現した場合には、その程度、発現時期、経過および本治療薬剤との因果関係を調査票に記録する。

9-1. 患者背景

患者イニシャル、性別、生年月日(年齢)、入院・外来、身長、体重、体表面積、病変部位(原発巣、転移巣)、組織診断名、診断方法、TNM 分類、臨床病期、PS、合併症、既往歴、アレルギー要因または薬剤過敏症既往、同意取得年月日

9-2. 一般所見

血圧、体重、体温

PS: ECOG の PS のGrade 表に基づいて 5 段階 (0, 1, 2, 3, 4) で評価する。

9-3. 臨床検査

1) 血液学的検査

白血球数、白血球分画、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

検査時期: 化学療法開始直前に1回、化学療法施行中は随時施行し、特に骨髄抑制の強い場合は少なくとも週に1回実施する。

2) 血液生化学検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、Al-P、LDH、BUN、クレアチニン、クレアチニン・クリアランス、電解質(Na、K、Cl、Ca)

検査時期: 化学療法開始直前に1回、化学療法施行中は少なくとも3~4週に1回実施する。

3) 尿検査

尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、沈渣

検査時期: 化学療法開始直前に1回、その後は適宜実施する。

4) 腫瘍マーカー

検査時期: 原則として化学療法開始直前に1回、その後は月1回実施する。

5) 循環器検査

可能ならば ejection fraction を測定することが望ましい。

検査時期: 開始前に1回、その後は必要に応じて適宜実施する。

9-4. 自・他覚的随伴症状

本試験期間中に新たに発現または悪化した自・他覚的随伴症状(視覚障害を含む)は、その症状、発現日、程度、処置内容および経過ならびに本試験薬との因果関係を調査票に記入し、当該症状が消失あるいは軽快するまで観察する。因果関係「なし」と判定した場合はその理由をコメントする。有害事象の判定基準は「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 の日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。

9-5. 病巣所見

9-5-1. 病巣部位の計測、評価

有効性評価は「WHOのRECIST基準」に準じて実施する(付表参照)。効果判定は原則としてMRIを用いて行い(造影の有無は問わない)、施設判定に委ねる。なお、効果判定は毎コース毎に画像評価することが望ましい。

9-5-2. がん性体腔液の有無

がん性体腔液が発現した場合は確認した日を、投与開始前よりがん性体腔液が存在する場合はその変化を調査票に記載する。

9-5-3. 新病巣の出現の有無

新病巣の出現が認められたときは、調査票に病巣部位を確認した年月日およびその確認方法を記載する。

10. 評価項目

10-1. Primary endpoint

有効性の評価

抗腫瘍効果: 試験責任医師が効果判定を行い、調査票に記載する。

臨床効果の評価は「WHOのRECIST基準」に従って評価する。

10-2. Secondary endpoint

安全性の評価

安全性の評価については「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0の日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。本試験開始後、試験中に認められた全てのイベントを記録する。異常所見、症状、検査値の内容、重症度、推移(発現日、処置、経過、転帰)ならびに薬剤との関連性を調査票に記載する。

本薬剤との因果関係は次の基準に従い判定する。

0: 関連なし 1: 多分関連なし 2: 多分関連あり 3: 明らかに関連あり 9: 不明

なお、関連性2, 3, 9のものについては有害事象として扱い、関連性0, 1と判定したイベントについては、その判定理由を調査票に記載する。

11. 試験薬剤情報

使用薬剤に関する一時情報は薬剤添付文書の記載内容とする。薬剤添付文書の改定時には新添付文書を参照のこと。医薬品情報提供ホームページ: (<http://www.pharmasys.gr.jp>)

11-1. ドセタキセル(DTX)

1) 製品名: タキソテール注

2) 成分・含有量: 80 mg 製剤 1バイアル (ポリソルベート80 2 mL)中に DTX
水和物を Docetaxelとして 80 mg 含有する]
20 mg 製剤 1バイアル (ポリソルベート80 0.5 mL)中に DTX
水和物を DTXとして 20 mg 含有する

3) 剤 型: 注射用製剤

4) 性 状: 黄色 ~ 黄褐色澄明の粘稠性の液

5) 貯 法: 遮光保存

6) 使用期限: 製造年月日より18カ月

7) 包装状態: 1バイアル(溶解液添付) / 小箱

11-2. DTX 用添付溶解液

- 1) 成分・含有量: 1バイアル中に 13(w/w)% エタノール溶液 6 mL (80 mg製剤用) あるいは 1.5 mL (20 mg製剤用)を含有する
- 2) 剤 型: 注射用製剤
- 3) 性 状: 無色澄明の液
- 4) 貯 法: 遮光保存
- 5) 使用期限: 製造年月日より24カ月

11-3. カルボプラチン(CBDCA)

- 1) 製 品 名: パラプラチン注射液
- 2) 成分・含有量: 1バイアル(5 mL、15mL、45mL)中にカルボプラチンをそれぞれ 50 mg、150 mg、450 mg含有する。
- 3) 剤 型: 注射用製剤
- 4) 性 状: 無色～微黄色澄明の液
- 5) 貯 法: 遮光・室温保存
- 6) 使用期限: 製造年月日より2年間
包装状態: 1バイアル／小箱

12. 試験薬剤の副作用

12-1. DTX の副作用および臨床検査値の異常変動

1) 重大な副作用

- (1) 骨髄抑制: 骨髄抑制 [白血球減少 (60 mg/m²: 97.2%、70 mg/m²: 97.3%)、好中球減少 (60 mg/m²: 95.2%、70 mg/m²: 98.1%)、ヘモグロビン減少 (60 mg/m²: 50.9%、70 mg/m²: 70.0%)、血小板数減少 (60 mg/m²: 11.7%、70 mg/m²: 17.3%) 等]があらわれるので、血液検査を十分に行い、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。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- (2) ショック症状 (0.1%)・アナフィラキシー様反応 (0.2%): 呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候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。
- (3) 黄疸、肝不全、肝機能障害 (頻度不明): 黄疸、肝不全、AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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) 急性腎不全 (頻度不明): 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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) 間質性肺炎 (0.1%): 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するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 心不全 (0.2%): 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など適切な処置を行うこと。
- (7) 播種性血管内凝固症候群 (0.1%): 播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。症状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。
- (8) 腸管穿孔 (0.1%未満)、胃腸出血 (0.1%)、虚血性大腸炎、大腸炎 (頻度不明): 腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわ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) イレウス (頻度不明): イレウス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) 急性呼吸促迫症候群 (頻度不明): 急性呼吸促迫症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (11) 急性腭炎 (頻度不明): 急性腭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。
- (12) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑 (頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮診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。
- (13) 心タンポナーデ、浮腫・体液貯留 (頻度不明): 心タンポナーデ、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。
- (14) 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症 (頻度不明): 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。
- (15) 感染症 (頻度不明): 敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。
- (16) その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象が報告されている。

12-2. CBDCA の副作用および臨床検査値の異常変動

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 (40.1%)、赤血球減少 (36.14)、ヘマトクリット値減少 (31.65%)]、白血球減少 (56.42%)、好中球減少 (7.4%)、血小板数減少 (42.67%)、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。
- (2) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%): 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、血圧低下等の症状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。
- (3) 脳梗塞 (0.1%未満): 脳梗塞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。
- (4) 急性腎不全 (0.1%未満): 急性腎不全等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン値等に異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 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。
- (6) 間質性肺炎 (0.1%): 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常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) 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。
- (8) 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。

13. データモニタリングと報告方法

13-1. データの公表

研究結果については、試験責任医師の連名でしかるべき学会に発表し、論文として報告する。研究結果として発表するまでは、いかなる発表についても事前に研究代表者の同意を得るものとする。

13-2. 被験者の機密保護

症例記録用紙の作成、取扱い等においては、被験者の機密保護について配慮する。被験者は登録番号で特定し、氏名としてはイニシャル等を用いる。

13-3. データの保存

試験に関する記録で、検査データ・試験審査委員会の記録・被験者の同意に関する記録などは、GCPの理念に従って実施医療機関において保存する。

14. 統計学的事項

14-1. 目標症例数設定の根拠

進行子宮頸癌に繁用されているCAP療法やAP療法、TJ療法などの奏効率は凡そ60-80%と報告されている。これらより、本療法の期待奏効率を70%、閾値を50%と設定し、 $\alpha = 0.05$ (片側)、 $\beta = 0.2$ とすると、必要な症例数は、48例となる。脱落例を加味し60例とした。

14-2. 最終評価

評価委員会(世話人代行も可)が目標症例数に達したと判断した場合、試験を終了し効果及び安全性について最終評価を行う。評価は評価委員会(世話人代行も可)と主治医の評価、症例記録、また画像データ等によって第三者の立場から、症例の取扱いおよび有効性、安全性の評価を行う。

14-2. データの取り扱いと解析方法

症例の取扱いに従い、症例を分類し、集計する。有効性解析対象について患者背景、病巣所見をまとめ、対象患者の特性を示す。臨床効果については、その分布をまとめ、PR 以上およびCR の割合とその 95% 信頼区間とを求める。

有害事象については、発生した有害事象のgradeの分布をまとめ、grade 1-4の発生割合を症例項目毎に求める。

15. 緊急時の連絡と対応

試験責任医師は、試験薬との因果関係が明らかに否定できない重篤な副作用が認められた場合は発現後または発現を知り得てから24時間以内に医療機関の長、評価委員会(世話人代行も可)及び薬剤発売企業に対し口頭報告し、かつ文書による報告を3日以内に行う。

また、試験薬との因果関係がないと判断した重篤な随伴症状^{#4}が見られた場合についても、試験責任医師は薬剤発売企業に、速やかに口頭報告および文書(重篤な副作用に関する報告書)による報告を3日以内に行う。なお、必要に応じてその情報を試験参加の他の医療機関に連絡し、各試験責任医師の判断の下に患者への情報提供を行う。

#4) 重篤な随伴症状: 死亡または死亡につながる恐れのある症状、永続的障害など。

16. 症例記録記入上の注意

- 1). 黒または青のボールペンで記入する。
- 2). 記入部分の訂正は二重線で消し、署名または訂正印を捺印して訂正事項をその上または下の余白に記入する。なお、重要な訂正がある場合は、訂正年月日、訂正理由を記載する。
- 3). 表紙の試験責任医師名の欄にはそれぞれの医師が自筆署名および捺印を行い、記入年月日の欄には調査票の記載が完了した日付を記載する。
- 4). 試験責任医師が試験期間中に変更になった場合、試験終了報告書には試験責任医師全員の記載をする。

17. 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、評価委員会(世話人代行も可)は変更内容を決定し、速やかに変更内容とその理由を試験責任医師に文書により報告する。

試験実施計画書の重大な変更が行われる場合には、評価委員会(世話人代行も可)は、当該医療機関の長に報告し、変更の了承を得るとともに、試験審査委員会の承認を得て、速やかに変更内容とその理由を試験責任医師に文書により報告する。

18. 試験の中止

本試験中に中止せざるを得ない理由が生じた場合、評価委員会(世話人代行も可)は速やかに試験責任医師に試験の中止およびその理由を文書により報告する。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、評価委員会(世話人代行も可)は、速やかに試験責任医師に試験の中止およびその理由を文書により報告する。

19. 試験の終了

評価委員会(世話人代行も可)は、必要な場合は当該医療機関の長に終了報告を提出し、その写しを研究代表者に送付する。

20. 組織

20-1. 三海婦人科スタディグループ(SGSG)会長

鳥取大学医学部生殖機能医学 教授 寺川直樹

20-2. 研究代表者

鳥取大学医学部附属病院がんセンター 教授 紀川純三

20-3. 効果安全性委員会

国立がんセンター中央病院	腫瘍内科	勝俣範之
埼玉医科大学がんセンター	腫瘍内科	佐々木康綱

20-4. 評価委員会

兵庫県立がんセンター	婦人科	西村隆一郎
四国がんセンター	婦人科	日浦昌道
埼玉医科大学国際医療センター	婦人科腫瘍科	藤原恵一
安佐市民病院	産婦人科	永井宣隆
鳥取県立中央病院	産婦人科	皆川幸久

20-5. 事務局

〒683-8504

鳥取県米子市西町36-1

鳥取大学医学部生殖機能医学教室

電話:0859-38-6647

FAX: 0859-38-6649

事務局長: 鳥取大学医学部

生殖機能医学

島田宗昭

20-6. プロトコール作成委員会

委員長: 鳥取大学医学部

生殖機能医学

板持広明

委員: 四国がんセンター

婦人科

ウロブレスキ順子

安佐市民病院

産婦人科

大下孝史

兵庫県立がんセンター

婦人科

武木田茂樹

呉医療センター

婦人科

竹原和宏

兵庫県立がんセンター

腫瘍内科

松本光史

埼玉医科大学国際医療センター

婦人科腫瘍科

長尾昌二

鳥取大学医学部

生殖機能医学

島田宗昭

21. 引用文献

- 1) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al.: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 17: 1339-1348, 1999
- 2) Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Eng J Med 340: 1137-1143, 1999
- 3) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Eng J Med 340: 1144-1153, 1999
- 4) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage 1B cervical carcinoma. N Eng J Med 340: 1154-1161, 1999
- 5) Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 18: 1606-1613, 2000
- 6) Thomas GM : Improved treatment for cervical cancer—concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Eng J Med 340: 1198-2000, 1999
- 7) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. : Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 358: 781-786, 2001
- 8) Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al.: Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. J Clin Oncol 20: 179-188, 2001

- 9) Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al.: Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systemic meta-analyses of individual patient data from 37 randomised trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Br J Cancer 78 : 1479–1487, 1998
- 10) McGuire WP, Arseneau JC, Blessing JA, et al: A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 7: 1462–1468, 1989
- 11) Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al : A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix– a Southwest Oncology Group study. Gynecolo Oncol 39: 332–336, 1990
- 12) Ringel I, Horwitz SB: Studies with RP56976 (Taxotere) : A semisynthetic analogue of taxol. J Natl Cancer Inst 83 : 288–291, 1991
- 13) Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al.: An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. Anticancer Drugs 8: 657–661, 1997
- 14) Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, et al.: Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 19: 1275–1278, 2001
- 15) Cerrotta A, Gardan G, Cavina R, et al.: Concurrent radiotherapy and weekly paclitaxel for locally advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A pilot study with intensification of dose. Eur J Gynaecol Oncol 23: 115–119, 2002
- 16) Vasey PA, Scottish Gynaecological Cancer Trials Group : Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). Proc Am Soc Clin Oncol 21: 202a, 2002 (abstr. 804)
- 17) Kudelka AP, Verschraegen CF, Levy T, et al.: Preliminary report of the activity of docetaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. Anti-Cancer Drugs 7: 398–401, 1996
- 18) Nagao S, Fujiwara K, Oda T, et al : Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervical cancer. A pilot study Gynecol Oncol 96: 805–809, 2005
- 19) 田口 鐵男、古江 尚、仁井谷 久暢 他:新規抗癌剤RP56976(Docetaxel)の第I相臨床試験. 癌と化学療法 21 : 1997–2005, 1994
- 20) 葛谷 和夫、那波 明宏、中西 透 他:ドセタキセル(TXT)・カルボプラチン(CBDCA)併用化学療法における上皮性卵巣癌を対象とした第I相臨床試験. 第40回 日本癌治療学会 2002, (abstr. #PO27-1)
- 21) Markman M, Kennedy A, Webster K, et al : Combination chemotherapy with carboplatin and decetaxel in the treatment of cancers of the ovary and fallopian tube and primary carcinoma of the peritoneum. J Clin Oncol 19: 1901–1905, 2001

付 表 1

WHOのRECIST基準

評価病巣を標的病変(target lesion)、非標的病変(non-target lesion)に分け、各々について検査、評価を行う。

1) 標的病変/非標的病変の決定

- (ア) 標的病変はCT、MRI又は胸部X線で計測可能な最長径20mm以上、又はヘリカルCTで計測可能な最長径10mm以上の病変とし、最高10病変までとする。放射線照射野内の病変については標的病変に含めないこととする。
- (イ) 非標的病変は、標的病変以外の評価病変とする。

2) 病変の検査・調査

- (ウ) 標的病変の検査にはCT、ヘリカルCT、MRI又は胸部X線を用いることとし、病変の最長径を計測し、その結果を症例報告書に記入する。
- (エ) 非標的病変の検査には、CR、PDが判定可能な手段を用いることとし、CR/non-CR、non-PD/PDの判定を行い、その結果を症例報告書に記録する。

3) 効果基準

(オ) 標的病変の評価

- ① 完全効果(CR): 全ての標的病変の消失
- ② 部分効果(PR): 初回投与前(Baseline)の最長径の和を評価の基準とし、標的病変の最長径和で少なくとも30%の縮小
- ③ 安定(SD): 投与開始後の最小の最長径和を評価の比較基準とし、PRの資格に十分な縮小もなく、またPDの資格に十分な増大もないもの
- ④ 増悪(PD): 投与開始後に記録された最小の最長径和を評価の比較基準とし、標的病変の最長径和で少なくとも20%の増大又は1つ以上の新病変の出現

(カ) 非標的病変の評価

- ① 完全効果(CR): 全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化(基準値内)
- ② 非完全(non-CR)/非増悪(non-PD): 1つ以上の非標的病変の持続又は/及び基準値より高い腫瘍マーカーレベルの維持
- ③ 増悪(PD): 1つ以上の新病変の出現。存在する非標的病変の明らかな増悪

4) 総合効果の評価

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	non-CR/non-PD	なし	PR
PR	non-PD	なし	PR
SD	non-PD	なし	SD
PD	いずれでもよい	あり又はなし	PD
いずれでもよい	PD	あり又はなし	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

SGSG 005 付随研究

**胃型形質を有する子宮頸部粘液性腺癌の抗癌剤
感受性に関する検討**

実施計画書

三海婦人科スタディグループ

SGSG

1. 背景

子宮頸部腺癌は子宮頸癌全体の20%を占め、先進国においては近年増加傾向にある。子宮頸部扁平上皮癌に比して、子宮頸部腺癌特に進行癌症例の予後は不良であり、その原因のひとつとして化学療法や放射線治療に対する低感受性が挙げられている。さらに、子宮頸部扁平上皮癌の90%以上でHPV(ヒトパピローマウイルス)が発癌に関与するのに対して、子宮頸部腺癌ではHPVの発癌への関与はやや低率である報告が多く、HPV感染以外の発癌経路の存在が示唆される。

子宮頸部腺癌の1-3%を占める極めて稀な粘液性腺癌である悪性腺腫は、非常に高分化度であるために診断が困難であることが多い。その多くは、化学療法や放射線療法に対して治療抵抗性を示し予後不良である。また、悪性腺腫の発癌機構はいまだ明らかではない。

悪性腺腫は形態的には正常の頸管腺に類似するが、胃幽門腺型の粘液を産生する。兵庫県立成人病センターの臨床病理学的検討では、子宮頸部腺癌の約20%に胃幽門腺型は存在し、胃幽門腺型の粘液を産生する腺癌(胃型腺癌)は悪性腺腫に限らず予後不良であることが明らかとなった。胃幽門腺型を有する子宮頸部腺癌の化学療法感受性を検討することは子宮頸部腺癌の予後不良である原因解明の一助となり得る。

したがって、SGSG-005“子宮頸部非扁平上皮癌(Ib-II期)に対する術前化学療法としてのDocetaxel + Carboplatin 併用療法の有効性及び安全性に関する検討(第II相試験)”の付随研究として、胃型形質を有する子宮頸部粘液性腺癌の抗癌剤感受性に関する検討を計画した。

2. 目的

子宮頸部非扁平上皮癌において、組織形態学的差異(胃型腺癌と非胃型腺癌)と化学療法の治療効果との関連を検討すること

3. 対象

SGSG-005“子宮頸部非扁平上皮癌(Ib-II期)に対する術前化学療法としてのDocetaxel + Carboplatin 併用療法の有効性及び安全性に関する検討(第II相試験)”に登録された症例のうち、文書による同意を得られた症例。

4. 適格基準

臨床研究 SGSG-005の適格基準に準じる

5. 被験者に対する説明と同意

説明内容

試験目的

研究方法と期待される効果

個人情報の保護に関すること

研究費用と補償

同意しない場合であっても不利益を受けないこと

同意した場合でも随時これを撤回できること

その他

6. 各施設のIRBの承認

本試験の実施にあたっては、各施設の判断によりIRB（治験審査委員会、臨床試験委員会、倫理委員会など）の承認を適宜得ること。

7. 試験方法

組織学的確定診断に用いた組織標本（術前化学療法施行前）と手術摘出標本（手術不能症例では生検組織標本）について各々、HE染色標本と未染標本4枚を試験参加施設にて作成する。HE染色標本を用いて、病理医による中央病理再評価（Central pathological review）を行い、胃型腺癌と非胃型腺癌に分類して化学療法の効果との関連を検討する。未染標本を用いて免疫組織化学による胃幽門腺型の形質に関する検討を行う。

臨床試験症例登録終了後に、標本は下記の標本送付先（兵庫県立成人病センター 婦人科）に集積した後にCentral pathological reviewを行う。標本送付に際して、患者情報は一切付記しない（標本と患者を同定する施設登録番号のみプレパラートに記載する）。登録患者の検査結果は全て登録施設に報告する。なお、患者への検査結果に関する説明は各施設の判断に委ねる。

8. 標本送付先

〒673-8558 明石市北王子町 13-70

兵庫県立がんセンター 婦人科

西村隆一郎

Tel: 078-929-1151

9. Central pathological review責任者

京都大学医学部附属病院 病院病理部

三上芳喜

Tel: 075-751-3488

10. 付随研究代表者

兵庫県立がんセンター 婦人科
西村隆一郎
Tel: 078-929-1151

11. 付随研究実務担当者

愛媛大学大学院医学系研究科
医学専攻病態制御部門臓器病態制御医学講座
生殖病態外科学分野 小島淳美
Tel: 089-960-5379