

**Ib2- II b期子宮頸がん患者に対する  
Cisplatin+dose dense Paclitaxel (Dose dense TP)  
による周術期化学療法の臨床第 II 相試験**

**Sankai Gynecology Study Group (SGSG)**

**試験実施計画書**

**Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with  
cisplatin and dose dense paclitaxel in patients with  
stage Ib2- II b uterine cervical cancer**

研究事務局

谷岡 真樹（兵庫県立がんセンター腫瘍内科）

連絡先：〒673-8558 兵庫県明石市北王子13-70

TEL: 078-929-1151

FAX: 078-929-2380

E-mail: tanioka@hp.pref.hyogo.jp

2011年6月18日 初版作成

2011年7月20日 第2版作成

## 目次

1.	背景	4
1-1	子宮頸がんの疫学	4
1-2	病期分類と予後	4
1-3	I b-IVa 期子宮頸がんの治療	5
1-4	術前化学療法のレジメン	6
1-5	CDDP+ PTX による化学療法	7
1-6	子宮頸がんにおける PTX と CDDP の用量設定	7
1-7	対象とする病期	8
3.	診断基準	11
4.	症例の選択	13
4-1	適格条件	13
4-2	除外条件	13
5.	説明と同意	15
5-1	説明	15
5-2	同意の取得	15
6.	症例の登録	16
7.	プロトコール治療内容	17
7-1	治療計画	17
7-2	薬剤の投与量、投与スケジュール	18
7-3	用量制限毒性 (DLT) の規準	20
7-4	治療変更基準	20
7-5	併用禁止薬・併用禁止療法	24
8.	必要な評価・検査項目	25
8-1	登録前の評価・検査項目（登録前 28 日以内）	25
8-2	治療期間・観察期間中の評価・検査項目	25

8-3	観察・検査時期	26
9.	効果判定	28
10.	併用療法・支持療法	28
11.	臨床安全性情報の取扱い及び報告	32
11-2	研究事務局と研究代表書の責務	33
11-3	効果・安全性評価委員会での検討	34
12.	予定症例数と研究期間及び統計学的考察	35
12-1	予定症例数	35
12-2	予定症例登録期間と追跡期間	35
12-3	有効性, 安全性の secondary endpoints の解析	35
12-4	定期モニタリング	36
13.	データ公表	37
14.	倫理的事項	38
14-1	患者の保護	38
14-2	インフォームドコンセント	38
14-3	プライバシーの保護と患者識別	39
14-4	プロトコールの遵守	40
14-5	プロトコールの内容変更について	40
14-6	利益相反(conflict of interest)について	41
15.	研究組織	42
16.	参考文献	43
附 1	ECOG の Performance Status (PS) の日本語訳	46

## 1. 背景

### 1-1 子宮頸がんの疫学

婦人科悪性腫瘍は、「卵巣・卵管・腹膜がん」と「子宮がん」が大別される。子宮がんは子宮に発生する悪性腫瘍で 17,433 人/年（1996 年度）の罹患者数があり、1998 年の年齢調整罹患率は 16.1（/10 万人）である<sup>1)</sup>。子宮がんは、子宮頸部に発生し扁平上皮癌が大半を占める「子宮頸癌」と、子宮体部に発生し腺癌が大半を占める「子宮体癌」に大別される。両者の罹患年齢、罹患のリスクファクターなどは異なり、鑑別も比較的容易である。

子宮頸癌は、女性の悪性新生物による死亡の 2~3%を占め、子宮頸癌だけの罹患調査はなされていないが、子宮がん全体の罹患数と子宮がんに占める子宮頸癌の割合から、本邦の婦人科悪性腫瘍の中で最も罹患率が高いがんと言える。しかし海外先進国においては、子宮頸部擦過細胞診を用いた検診が普及<sup>2)</sup>して以来、子宮頸癌患者は激減しており、過去 50 年間に発生頻度と死亡率ともに 75%もの減少がみられ、本邦でも老人保健法制定以来、減少傾向がみられる。また、ライフスタイルの欧米化に伴う、子宮体癌のリスクファクターである高血圧・糖尿病・高脂血症の増加によると考えられている子宮体癌罹患率の増加傾向もあり、子宮がん全体に占める子宮頸癌の割合は、20 年前の 90%以上から約 65%にまで低下している。ただし最近では、子宮頸癌の罹患率に大きな減少傾向は見られなくなり、ほぼ一定である。子宮頸癌は 20 代前半から見られはじめ、40~60 代に最も多く発症する。子宮がん全体の年齢階級別罹患率は、1975 年には高齢まで漸増する傾向があったが、1998 年には 20 代前半から増加し始め 30 才を過ぎて一定となっている。これは子宮頸癌全体の罹患率は低下したものの、若年化の進行を示唆しており<sup>1)</sup>、婦人科受診への抵抗から若年層の検診が十分普及しないために進行例での発見が増えていることに加え、子宮頸癌発症の原因とされる HPV などの性感染症罹患率が増加しているために発症年齢全体が若年化していることが原因と考えられている。ライフスタイルの変化の影響を考えると、今後も若年化傾向が続くことが予想され、女性の寄与が大きくなる社会経済への直接的影響、母子保健の観点からの次世代への間接的影響は無視出来ないと考えられており、若年者への検診の普及推進とともに、若年層を考慮した積極的な治療開発が重要と言える。

### 1-2 病期分類と予後

病期分類には、世界的に FIGO 分類（Fédération Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique）が用いられており、本邦ではそれに準拠した「子宮頸癌取扱い規約」の「臨床

進行期分類」が用いられる（「3 診断基準」参照）。FIGO 分類の病期は、TNM 分類を用いた UICC/AJCC と同じ I~IV 期であるが、さらに腫瘍の局所進展度による亜分類が設けられている<sup>3)</sup>。各病期の割合は、Ia 期：20.2%、Ib 期：31.2%、IIa 期：7.0%、IIb 期：17.3%、IIIa 期：1.0%、IIIb 期：15.5%、IVa 期：3.4%、IVb 期：4.2%であり、約半数が I 期である<sup>4)</sup>。1990 年に治療を開始した子宮頸癌患者の病期別 5 年生存割合は、Ia 期：89.9%、Ib 期：79.4%、IIa 期：63.0%、IIb 期：59.8%、IIIa 期：42.2%、IIIb 期：36.0%、IVa 期：19.4%であり、IVb 期は 0%と明らかに予後不良である。子宮頸癌全体では 5 年生存割合 65%前後であり、過去 25 年間変化していない<sup>5)</sup>。2001 年の本邦での子宮頸癌による年間死亡者数は 2367 人であった<sup>6)</sup>。

### 1-3 Ib-IVa期子宮頸がんの治療

Ⅲ期の局所進行癌に対する初回標準治療として、一般的に手術療法の適応はなく、同時化学放射線療法（concurrent chemoradiation 以下 CCRT）が第一選択と考えられている<sup>7)8)</sup>。この CCRT に関しては複数の大規模ランダム化比較試験<sup>9)10)</sup>とメタアナリシス<sup>11)</sup>があり、放射線療法単独と比較して、CCRT 群の無増悪生存および全生存が有意に良好であることが示された。1999 年 2 月米国 NCI より「放射線治療を必要とする子宮頸癌患者においては、CCRT の適応を考慮すべきである」との勧告が出されている。Ib2（腫瘍径 4cm 以上）～IIb 期には本邦においては一般的に広汎子宮全摘術が施行されているが、米国 NCCN, NCI のガイドラインでは Ib2 期から IIb 期症例に対しては、手術という選択肢は示されておらず、CCRT が推奨されている<sup>7)11)</sup>。Ib2 期などの腫瘍径が 4cm を超える bulky tumor に対しては、CCRT により治療成績の改善がみられるという報告もある<sup>12)</sup>。

しかしながら Ib2 期から IVa 期までを対象に術前化学療法後の手術による生存率の改善を目指す試みも 1980 年代から継続して行われている<sup>13-14)</sup>。術前化学療法により微小転移の消失、腫瘍の完全切除、そして切除不能な腫瘍が切除可能になる可能性がある。2003 年に Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Meta-analysis Collaboration group が 18 の術前化学療法後の放射線治療に関する臨床試験を解析し、シスプラチン (CDDP)  $\geq 25\text{mg}/\text{m}^2$  per week または chemotherapy cycles  $\leq 14$  days での臨床試験においては生存期間の延長を示唆した<sup>16)</sup>。また術前化学療法後の手術と根治的放射線照射単独について比較した 5 つの臨床試験を用いて IB 期以上の患者 872 名を解析した結果、5 年で 14%の死亡率の改善が認められ、サイクル間隔 2 週間以下の 5 つの臨床試験では死亡に関するハザード比 0.80 であった<sup>17)</sup>。さらに術前化学療法における奏効は予後因子となる<sup>13, 18)</sup>。しかしながらこ

の Meta-analysis は、様々な病期が含まれていること、化学療法のレジメンに含まれる第3世代の新規抗がん剤が含まれていないこと、そして化学放射線療法との比較がなされていない。以上の点から術前化学療法は依然として標準的治療とはみなされていない。そこで2002年より European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)においてIB2-IIB期患者を対象に標準治療である化学放射線同時併用療法と術前化学療法後手術を比較する無作為化比較試験(EORTC55994)を継続中(2009年7月時点では登録中)である。この試験ではCDDPを最低25mg/m<sup>2</sup> per week、計225mg以上投与することとされている<sup>19)</sup>。この試験の結果次第で術前化学療法がIb-IIb期子宮癌に対する初回治療として標準療法となる可能性は残されている。前述したように子宮頸癌全体では5年生存割合65%前後であり、CCRTを導入してからも過去25年間で向上していない。標準療法であるCDDP単剤によるCCRTでは手術を大きく凌駕する治療効果は得られておらず、子宮頸癌の治療成績の向上のため、一層の治療開発が必要である。

#### 1-4 術前化学療法のレジメン

確立された標準療法のレジメンはないものの、上記の通りCDDPがKey Drugと考えられており、またCDDPとの併用する薬剤としてはパクリタキセル(以下PTX)、トポテカン、イリノテカン等が使用されている。これらCDDPとの併用レジメンを比較した術前化学療法の臨床試験はないものの、2008年のAmerican Society of Clinical Oncologyにおいて進行再発子宮頸癌を対象とした、PTX、トポテカン、ゲムシタビンとビノレルビンをそれぞれCDDPと併用する臨床試験GOG204においてはいずれのArmもCDDP50mg/m<sup>2</sup>+PTX135mg/m<sup>2</sup>/24hrsに対する優越性を示せなかった<sup>20)</sup>。よってCDDP+PTXは現状においては子宮頸癌に対する化学療法において最も期待できるレジメンのひとつと言える。

さらにStage II-IV Mullerian carcinoma(上皮性卵巣癌、卵管癌、腹膜癌)に対するConventional TC(Carboplatin + Paclitaxel)とDose-Dense TC(Carboplatin +weekly Paclitaxel)のランダム化比較試験JGOG3016においては、無増悪生存期間(17.1 vs. 27.9ヶ月)、2年生存率(77.7% and 83.6%)といずれもDose-Dense TCが有意差を持って優れていた。好中球減少性発熱、神経毒性に大きな差はなかった<sup>21)</sup>。また乳がんの術後補助療法としてPTXのtriweekly(175mg/m<sup>2</sup>) vs. weekly(80mg/m<sup>2</sup>)投与の各Arm1200名以上の大規模比較試験では、有意差を持ってWeekly投与が優れており、無病生存期間、全生存期間のhazard ratioはそれぞれ1.27, 1.32であった。Grade3-4の神経毒性は5 vs 8%と大きな差はなかった<sup>22)</sup>。

このことから、化学療法のkey drugがCDDPである子宮頸癌に対して CDDP+weekly PTX併用療法は、現在最も期待できるCDDP + triweekly PTX療法の効果を凌駕し、副作用は許容範囲内にとどまる可能性が十分にあり、その効果を検討する意義はあると考えられる。尚、今後予定している第Ⅲ相試験は今回の臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験結果において標準療法であるシスプラチン単剤によるCCRT よりも2年無増悪生存割合が高く、有害事象が多くないと想定される場合に行われる。

### 1-5 CDDP+ PTXによる化学療法

PTXは微小管阻害剤であり、1990年代後半に承認取得以降、肺癌、乳癌、卵巣癌、胃癌においても高い相効率を示し、多くのがん腫においてその有用性が証明されている薬剤である。進行再発子宮頸癌患者を対象に行われたCDDP75mg/m<sup>2</sup>+ PTX135mg/m<sup>2</sup> (24時間投与) による初回化学療法についての第Ⅱ相試験<sup>23)</sup>において、投与コース数中央値は6コース、奏効率は46.3%であった。Grade3, 4の好中球減少は77.3%、好中球減少性発熱は27.7%と高率であったが、これは免疫力の低下した進行再発患者であったことや47名中44名が全骨盤照射後であったことが一因と考えられる。尚、Grade3以上の神経毒性は6.8%であった。また同じ進行再発子宮頸癌患者に行われたCDDP75mg/m<sup>2</sup>+ PTX175mg/m<sup>2</sup> (3時間投与) による第Ⅱ相試験<sup>24)</sup>では、奏効率は47%、day5から中央値で5日間granulocyte colony-stimulating factorが使用されGrade3, 4の好中球減少は15%、好中球減少性発熱は11.7%、Grade3以上の神経毒性は9%であった。術前化学療法についてはtriweekly CDDP+PTXの報告はないものの、CDDP75mg/m<sup>2</sup>+ PTX175mg/m<sup>2</sup> (3時間投与) +IFM 5g/m<sup>2</sup> とCDDP75mg/m<sup>2</sup>+IFM 5g/m<sup>2</sup> の3週間毎3コース投与の第Ⅲ相比較試験<sup>25)</sup>が報告されており、前者は90名に施行され病理学的奏効率 (残存腫瘍のstromal invasionが3mm以下)は48%、Grade3, 4の好中球減少は59.1%と許容範囲内であり、94%の患者が予定された治療を完遂している。

### 1-6 子宮頸がんにおけるPTXとCDDPの用量設定

卵巣がんに対する第Ⅲ相試験 JGOG3016、上述の乳がんの術後補助療法においては PTX 投与スケジュールは、いずれも標準療法 PTX175mg/m<sup>2</sup> と weekly PTX 80mg/m<sup>2</sup> を比較し後者が優れた成績を収めている。子宮頸癌に対する術前化学療法においても PTX175mg/m<sup>2</sup> (3 時間投与) とそれと同等の効果があると考えられる 135mg/m<sup>2</sup> (24 時間投与) は既に施行されており、効果と安全性が示されている。よって CDDP+weekly PTX 80mg/m<sup>2</sup> (Dose dense TP) のレジメンは安全性を示すことが可能ならば、従来の CDDP+triweekly PTX175mg/m<sup>2</sup> でのよりも奏効率、生存期間

において優れた結果を出すことが予想できる。

今回の試験では、CDDP の投与量は上述の meta-analysis<sup>16)</sup> で推奨された 25mg/m<sup>2</sup> per week 以上であり、子宮頸癌に対して使用された実績のある triweekly 75mg/m<sup>2</sup> を採用した。またコース数については上述の大規模第 III 相試験<sup>19)</sup> で推奨される CDDP 計 225mg 以上投与のため 3 コースとした。

以上から、兵庫県立がんセンターにて術前 Dose dense TP 療法 (CDDP 75mg/m<sup>2</sup> triweekly+PTX 60-80mg/m<sup>2</sup> weekly q3weeks) 計 3 コースの第 I 相試験 (計 12 名) を行った。CDDP の投与量は上述の meta-analysis で推奨された 25mg/m<sup>2</sup> per week 以上に準じて設定した。またコース数については上述の EORTC の大規模第 III 相試験で推奨される CDDP 計 225mg 以上投与のため 3 コースとした。有害事象としては PTX70mg/m<sup>2</sup> において Grade4 の肝障害を 1 名認めただのみであり、その他 1 コース目で Dose-limiting toxicity を認めず、3 コース全体でも PTX80mg/m<sup>2</sup> を推奨用量とした。Grade3 の嘔気は認めなかったがこれは 2009 年に認可された Aprepitant を全例に使用していることが大きく寄与していると考えられる。以上より用量設定として CDDP 75mg/m<sup>2</sup> triweekly+PTX 60-80mg/m<sup>2</sup> weekly 3 コースとデザインした。さらに 12 名全員において奏効が認められ、2 名において病理組織学的完全寛解 (pathologic complete response; pCR) が得られた。この良好な成績から術後補助療法は dose dense TP2 コースとし、原則として放射線治療を省略する治療体系とし兵庫県立がんセンターにおいて第 II 相試験を施行している。2011 年 6 月 29 日現在 21 名を登録し集積を継続している。Grade4 の過敏性反応のため、ほとんど化学療法を行わなかった 1 名を除き、効果判定可能な 18 名では全員において奏効が認められ、手術施行した 13 名中 5 名において原発巣が消失し、4 名において pCR が得られている。

### 1-7 対象とする病期

手術、または放射線治療での局所療法のみで治癒可能とされる I-II 期においても、その 5 年生存率は I 期では 80%前後、II 期では 60~70%であり、満足できるものではない。また、I-II 期を対象とした予後因子解析では治療前の腫瘍径がもっとも強い予後不良因子の一つになることが示されたことから、FIGO の国際分類 (1994 年) では I 期の細分類として新たに Ib2 期 (病巣が 4cm をこえるもの) が設定された。それに従って原発巣が 4cm を超えるものを子宮頸がんでは「bulky tumor」と呼ぶ。I-II 期で原発巣が 4cm を超える症例 (bulky I/II 期) は I-II 期全体の約 20%を占め、その 5 年生存率は約 50-65%であり、多変量解析において子宮頸がん Ib-II 期に対する再発の予後因子である (ハザード比 2.34)<sup>26)</sup>。す



なわち、局所治療で治癒が期待できる病期にも関わらず、予後不良因子である bulky tumor を有する場合には、今までの局所治療のみでは不十分であり、より治療効果を高める必要があると考えられる。本試験の目的は、手術という標準治療の治療効果を高めることだけでなく長期予後の改善することであり、bulky tumor を有する Ib2~IIa 期を対象とし、また5年生存率が50%台前半<sup>27,28)</sup>であるIIb期に関してはbulky tumorの有無にかかわらず全身の微小浸潤が想定されるため試験治療の対象とした。

## 2. 目的と評価指標

### 試験の目的

臨床病期 I b2、直接計測または MRI で原発巣 4cm 以上の IIa 期、IIb 期である子宮頸がん患者を対象として、CDDP/PTX を併用した dose dense TP による効果、安全性を含め検討する。

### 評価指標

プライマリーエンドポイント：無増悪生存期間（2 年 PFS）

セカンダリーエンドポイント：術前化学療法における奏効率、病理学的完全奏効割合、安全性、全生存期間（2 年 Overall Survival, OS）、有害事象、再発部位

### 3. 診断基準

病期分類 (staging) には臨床進行期分類 (日産婦 1997 年、FIGO 1994 年) を用いる。

0 期 : 上皮内癌

I 期 : 癌が子宮頸部に限局するもの (体部浸潤の有無は考慮しない)。

Ia 期 : 組織学的にのみ診断できる浸潤癌。肉眼的に明らかな病巣はたとえ表層

浸潤であっても Ib 期とする。浸潤は、計測による間質浸潤の深さが 5mm 以内で、縦軸方向の広がりが 7mm をこえないものとする。浸潤の深さは、浸潤がみられる表層上皮の基底膜より計測して 5mm をこえないものとする。脈管 (静脈またはリンパ管) 侵襲があっても進行期は変更しない。

Ia1 期 : 間質浸潤の深さが 3mm 以内で、広がりが 7mm をこえないもの。

Ia2 期 : 間質浸潤の深さが 3mm をこえるが 5mm 以内で、広がりが 7mm をこえないもの。

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 4cm 以内のもの。

Ib2 期 : 病巣が 4cm をこえるもの。

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

II a 期 : 腔壁浸潤が認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの。

II b 期 : 子宮傍組織浸潤の認められるもの。

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

III a 期 : 腔壁浸潤は下 1/3 に達するが、子宮傍組織浸潤は骨盤壁にまで達していないもの。

III b 期 : 子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの。または明らかな水腎

症や無機能腎を認めるもの

IV期：癌が小骨盤腔をこえて広がるか、膀胱、直腸の粘膜を侵すもの。

IVa期：膀胱、直腸の粘膜への浸潤があるもの。

IVb期：小骨盤腔をこえて広がるもの。

## 4. 症例の選択

### 4-1 適格条件

- 1) 原発巣が組織診にて子宮頸がんと確認されている患者（組織型を問わない）
- 2) 臨床進行期 I b2、原発巣 4cm 以上の IIa 期、IIb 期であり、かつ腹部 CT または PET-CT にて明らかな傍大動脈リンパ節腫大や遠隔転移のない患者
- 3) 登録日時点の年齢が 20 歳以上、70 歳以下の患者
- 4) PS (ECOG 基準) が 0~2 の患者
- 5) 前治療のない患者（初回治療であること）
- 6) 主要臓器（骨髄、心、肺、腎など）に高度な障害がなく、かつ登録前 7 日以内の臨床検査値が以下の基準を満たす患者

- |                  |  |
|------------------|--|
| ①好中球数            | : 1,500/mm <sup>3</sup> 以上                 |
| ②血小板数            | : 10 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上 |
| ③ヘモグロビン          | : 9.0g/dL 以上                               |
| ④AST (GOT)       | : 施設正常上限の 3 倍以下                            |
| ⑤総ビリルビン          | : 1.8mg/dL 以下                              |
| ⑥血清クレアチニン        | : 1.5mg/dL 以下                              |
| ⑦ Ccr ≥ 60ml/min | Ccr は Cockcroft-Gault の式を用いる（実測値は使用しない）    |

女性 :  $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\} \times 0.85$

- 7) 本試験登録前に患者本人による署名、日付が記載された同意文書を得られた患者

### 4-2 除外条件

- 1) 他の治験薬、フェニトインまたはフルシトシンを常用している患者
- 2) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する者、およびシスプラチン、パクリタキセルに対

し過敏症の既往歴のある患者

- 3) 多量のがん性腹水、または腸管麻痺、腸閉塞を有する患者
- 4) 活動性の感染症を有する患者
- 5) 末梢神経障害を有し、日常生活に支障のある患者
- 6) 不安定狭心症、または、登録日前 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往のある、または治療を有する重篤な不整脈を合併している患者
- 7) 明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 8) 活動性の重複癌を有する患者（同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。）
- 11) 重篤な合併症（コントロール不良の糖尿病または高血圧、出血傾向）のある患者
- 12) 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性のある者、又は避妊の意思のない患者
- 13) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される患者
- 14) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている患者
- 15) 両側水腎症を有する患者（尿管ステントや腎瘻により改善していれば登録可）
- 16) その他、担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者

## 5. 説明と同意

### 5-1 説明

本試験の実施に当たり、担当医は下記の事項に関して「説明文書、同意文書（附 1）」を用いて患者及び家族等に手渡して口頭で説明する。

説明内容

- 1) 病名（I b2-IIb 期がんであること）、病状（転移臓器）
- 2) 他の治療法の有無及びその内容
- 3) 研究の目的及び方法
- 4) 期待される効果、及び薬物有害反応とその対応
- 5) 研究への参加（自由意思で決定できること）
- 6) 不参加であった場合でも不利益を被ることはないこと
- 7) 参加同意後もしくは治療開始後であっても随時これを撤回できること
- 8) その他人権保護に関し必要な事項

### 5-2 同意の取得

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説明文付き同意書で得る。その際には、患者に考慮する時間を与え、患者本人が内容をよく理解したことを確認した上で、参加の依頼を行う。

## 6. 症例の登録

対象症例の適格規準を満たし除外規準に該当しない症例は、登録・適格性確認票に必要事項を記入して、研究事務局に連絡・登録する。

登録先

研究事務局

谷岡 真樹（兵庫県立がんセンター腫瘍内科）

連絡先：〒673-8558 兵庫県明石市北王子13-70

TEL：078-929-1151（PHS8714）

FAX：078-929-2380

E-mail：tanioka@hp.pref.hyogo.jp



## 7. プロトコール治療内容

### 7-1 治療計画

化学療法 (CDDP+PTX) : 3 週ごと、術前 3 コース術後 2 コース。2-5 コース目の化学療法を行う場合、コース開始規準を満たすことを確認した上で投与を行う。原則として 3 コース終了まで治療を行うが、PD または治療継続が困難となる有害事象が発現した場合は 3 コース実施せずに手術療法に移行してもよい。標準術式は広汎子宮全摘術（所属リンパ節である骨盤リンパ節郭清を含む）を施行し、傍大動脈リンパ節郭清は施行しない。尚、制吐剤として Aprepitant の使用を強く推奨する。

治療アルゴリズム：

#### ① 術前 Dose dense TP により PR または CR が得られた場合

術前化学療法を 3 コース完遂後原則として 6 週間以内に広汎子宮全摘術（骨盤リンパ節郭清を含む）を施行する。

1) 術後断端陰性かつ残存病変のない場合は術後 6 週間以内に Dose dense TP 療法を開始し、2 コース追加し治療終了とする。

2) 術後に切除断端陽性もしくは明らかな残存病変のある場合、術後化学療法 Dose dense TP2 コースも選択可能であるが、各施設の判断により標準的な CCRT を選択することを許容する。

#### ② 術前 Dose dense TP により PD または 3 コース後に SD となった場合

1) 可能な限り速やかに広汎子宮全摘術（骨盤内リンパ節郭清を含む）を施行する。術後補助療法は術後 6 週間以内に Dose dense TP2 コースも選択可能であるが、各施設の判断により、標準的な骨盤放射線治療もしくは CCRT の選択を許容する。

2) 広汎子宮全摘術施行が困難であった場合は、標準的な CCRT を施行し、放射線治療に関しては骨盤外照射と腔内照射またはブースト照射を行う。

#### ③ 術前 Dose dense TP により重篤な有害作用を認め化学療法の継続困難であった場合

有害事象からの回復を待ち、速やかに広汎子宮全摘術（骨盤リンパ節郭清を含む）を施行する。術後補助療法は標準的な骨盤放射線治療を選択する。

術前化学療法 1-3 コース目 (3 コース終了後 4 週間以内に広汎子宮全摘術施行)

薬剤	投与量	投与法	投与日 (day)								
			1	8	15	22	29	36	43	50	57
CDDP	75 mg/m <sup>2</sup>	div.	↓			↓			↓		
PTX	80 mg/m <sup>2</sup>	div.	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

術後化学療法 4-5 コース目 (術後 6 週間以内に開始)

薬剤	投与量	投与法	投与日 (day)						
			1	8	15	22	29	36	43
CDDP	75 mg/m <sup>2</sup>	div.	↓			↓			
PTX	80 mg/m <sup>2</sup>	div.	↓	↓	↓	↓	↓	↓	

7-2 薬剤の投与量、投与スケジュール

CDDP :	75 mg/m <sup>2</sup>	day1	
PTX :	80 mg/m <sup>2</sup>	day1, 8, 15	q3weeks

体表面積から計算された CDDP の投与量は 1 mg/body (2 mL) 単位で切り捨て決定する。

投薬参考例（あくまでも例示であり、この限りではない）

Day1

#イメンド 125mg シスプラチン投与の1時間以上前に内服

#レスタミン 10mg 5錠 パクリタキセル投与の30分前に内服

- ① 生理食塩水 500ml  
硫酸マグネシウム液（補正用）20ml 2A 2時間
- ② 生理食塩水 50ml  
デキサート 16mg（デキサメサゾン13.2mg）  
ザンタック 50mg 30分
- ③ ブドウ糖 250ml  
タキソール 80mg/m<sup>2</sup> 1時間
- ④ 生理食塩水 50ml  
カイトリル 1mg 15分
- ⑤ 生理食塩水 300ml  
シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup> 1時間
- ⑥ ソルデム1 500ml 2袋 4時間
- ⑦ マンニゲン 20% 200ml 1時間
- ⑧ ソルデム1 500ml 1袋 2時間

（強い嘔気が予想される場合、カイトリルからアロキシ0.75mgへ変更を考慮する）

Day2、3

#イメンド 80mg 午前中に内服

- ① 生理食塩水 500ml 2時間
- ② 生理食塩水 50ml  
デキサート 12mg（デキサメサゾン9.9mg） 15分
- ③ ソルデム1 500ml 3袋 6時間

（強い嘔気が予想される場合、Day4、5 イメンド 80mg、デカドロン4~8mg 分2内服考慮）

Day8、15

#レスタミン 10mg 5錠 パクリタキセル投与の30分前に内服

- ① 生理食塩水 50ml  
デキサート 8mg（デキサメサゾン6.6mg、嘔気なければ徐々に減量可能）  
ザンタック 50mg 30分
- ② ブドウ糖 250ml  
タキソール 80mg/m<sup>2</sup> 1時間
- ③ 生理食塩水 50ml

### 7-3 用量制限毒性 (DLT) の規準

(1) 血液毒性による DLT の定義 (下記のいずれか)

- 1) 発熱性好中球減少 (好中球数  $1,000/\text{mm}^3$  未満、かつ  $38.5^\circ\text{C}$  以上: NCI-CTC grade3) が認められた場合
- 2) grade 4 好中球減少 (好中球数  $500/\text{mm}^3$  未満) が 8 日以上続く場合 (G-CSF の使用は可能である。)
- 3) grade 4 血小板減少 (血小板数  $25,000/\text{mm}^3$  未満) を認めた場合
- 4) grade 3 血小板減少 (血小板数  $25,000/\text{mm}^3$  以上  $50,000/\text{mm}^3$  未満) かつ出血傾向を認めるか、輸血を行った場合

(2) Grade3 以上の非血液毒性 (ただし、以下の有害事象を除く)

- 「悪心」、「嘔吐」、「食欲不振」、「下痢」
- 「高カルシウム血症」、「低カルシウム血症」、「高ナトリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「高カリウム血症」、「低カリウム血症」

(3) コース開始規準を満たさず、2 コース開始が 15 日以上延期された場合

(4) 化学療法中にプロトコール治療が中止となった場合。ただし、患者拒否によりプロトコール治療中止となった場合を除く。

本試験を継続する上で問題となる有害反応が発現した場合や、DLT の定義に問題が生じた場合は、研究事務局の判断について各研究担当医師と協議を行った上でプロトコールの変更などの対応を決定する。

### 7-4 治療変更基準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止：治療の一部または全部の、再開しない途中終了

休止：条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ：治療薬の 1 剤以上を投与せずに次の投与スケジュールにすすむこと  
以下に従って、投与量変更を行う。一度投与量を減量した場合、増量は行わない。

#### 7-4-1. 血液毒性による投与変更規準

7-3に定義する血液毒性による DLT (dose-limiting toxicity) が起こった場合、

投与変更規準は以下の規準に従う。

1) 血液毒性によるDLT がはじめて起こった場合

→次回投与よりCDDPを1 レベル減量

2) 投与レベルを1 レベル減量しても、再び血液毒性によるDLT が起こった場合

→次回投与よりCDDPをさらに1 レベル減量

3) さらに血液毒性DLT が起こった場合

→用量レベル -3 となればすべての化学療法投与中止、プロトコール中止とする7-4-2.

### 血液毒性遅延による投与変更基準

(1)第2 サイクル以降の開始規準

好中球数	1,000 /mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000 /mm <sup>3</sup> 以上
血清クレアチニン	1.5 mg/dL 未満
感染	感染を疑う 38℃以上の発熱なし
非血液学的有害事象	神経症状がグレード 2 以下

(2)第2 サイクル以降の開始規準を満たさない場合の投与変更規準

1) 投与予定日に、上記開始規準を満たさない場合、

→CDDP、PTX 共に投与を休止し、最大、3 週間まで延期してもよい。

2) 延期1週間(day22-29)以内に、上記開始規準を満たした場合

→前回と同じ投与量で投与する。1 週間延期(day29)までに、開始規準を満たさなければ、投与を休止し、さらに最大2 週間まで延期してもよい。

3) 3 週間(day43)延期までに、投与開始規準を満たせば、用量レベル表に基づき、

→血液毒性による投与遅延の場合、CDDPを前回より1 レベル減じて投与。

→延期3 週間(day43)の時点で上記開始規準に満たない場合は、以後CDDP、PTXともに投与を中止し、プロトコール治療を中止とする。

(3)サイクル内開始規準(PTX のday8, 15 の投与開始規準)

### day8, 15 の PTX の投与基準

好中球数	500 /mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	50,000 /mm <sup>3</sup> 以上
感染	感染を疑う 38°C以上の発熱がない
非血液学的有害事象	神経症状が Grade2 以下

#### (4) サイクル内開始規準を満たさない場合の投与変更規準

1) 予定日に、上記開始規準を満たさない場合、PTX 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 (day15 またはday22) 以内に、上記開始規準を満たした場合  
→前回と同じ投与量で投与する。1 週間延期 (day15 またはday22) 後、開始規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。

3) 2 週間 (day22, day29) 延期までに、上記投与開始規準を満たした場合  
→PTXは前回と同じ投与量で投与。次サイクルより、CDDPを前回より1 レベル減じて投与。

→2 週間 (day22, day29) をもっても、上記開始規準に満たない場合は、以後 CDDP、PTXともに投与を中止し、プロトコール治療を中止とする。

#### 7-4-3. 非血液毒性による投与変更規準

##### (1) 末梢神経毒性による投与変更規準

1) grade 2 以上を認めた場合

→PTXを1 レベル減量

2) 投与レベルを1レベル減量しても、再びgrade 2 以上を認めた場合

→PTXをさらに1 レベル減量または対症療法により用量レベルを維持する

→用量レベル-3 となれば投与を中止し、プロトコール治療を中止とする

3) 末梢神経毒性遅延による投与変更規準

grade 3 以上を認めた場合

→**grade 2** 以下になるまでPTXの投与を開始しない。**3週間**以上投与を延期しても**grade 2** 以下にならない場合は、プロトコール治療を中止となる。

#### (2) 肝障害による投与変更規準

肝障害の頻度はそれほど多くないが、**grade3** 以上の肝障害(施設基準上限の5倍以上)が生じた場合は、次回のPTXの用量レベルを必ず**1** レベル減量する。投与の延期は、担当医の臨床的判断により、最大**3** 週間まで可能であるが、投与を中止してプロトコール治療を中止としてもかまわない。また、投与を継続する場合には、血液毒性が増加する可能性があるため、十分な注意が必要である。

#### (3) 腎毒性による投与変更規準

腎障害が生じた場合は、適切な補液が望ましい。血清クレアチニンが**1.5 mg/dL**以上または治療前と比較して**2倍以上**に上昇した場合には、次回は**CDDP1**レベル減量が推奨される。減量後再度クレアチニン上昇しその後のプロトコール継続により腎機能悪化が予想される場合には担当医の判断によりプロトコール治療中止とする。尚、PTXは肝代謝のため、腎障害時にも減量せずに投与可能である。CDDPによる腎障害によりCDDPの投与を中止しても、プロトコール治療が有効と判断される場合にはコース内の**Day8, 15**のPTXを継続投与し、その後プロトコールを中止する。

#### (4) 過敏性反応による投与変更規準

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。**Grade1-2** が出現した場合には、次回の化学療法は**full premedication** 後に投与を行うことが推奨される。**full premedication** を行なったにもかかわらず、**grade3** の過敏性反応が生じた場合は、薬剤の投与を中止し、プロトコール治療中止とする。**Grade3-4**の過敏性反応を認めた場合には少なくともPTXの投与は中止、担当医の判断にて試験治療を中止も検討する。

#### (5) 嘔吐、食欲不振による投与変更規準

十分な制吐剤を使用した上でCDDP投与に起因すると考えられる**グレード4**の嘔吐、食欲不振が出現した場合には、次回の化学療法は**CDDP1**レベル減量行うことを考慮してもよい。減量にもかかわらず再度**グレード4**の嘔吐、食欲不振が生じた場合は、薬剤の投与を中止し、プロトコール治療中止とする。

#### (6) 脱毛、下痢による投与変更は行わない。

### 化学療法の用量レベル表

Level	CDDP	PTX
0	75mg/m <sup>2</sup>	80mg/m <sup>2</sup>
-1	60mg/m <sup>2</sup>	60mg/m <sup>2</sup>
-2	50mg/m <sup>2</sup>	40mg/m <sup>2</sup>
-3	投与中止	投与中止

#### 7-5 併用禁止薬・併用禁止療法

1. 他の抗がん治療（化学療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法）、治験薬
2. 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。
3. 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、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：PTXとの併用により骨髄抑制等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。



## 8. 必要な評価・検査項目

### 8-1 登録前の評価・検査項目（登録前28日以内）

背景：生年月日（年齢）、身長、体重、病期、組織診断名、PS

血液一般：ヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板

血液生化学：TP, Alb, T-Bil, AST (GOT), ALT (GPT), BUN, Cr, ALP, Na, K, Ca, CCr

（CCrはCockcroft-Gaultの式（p13）を用い、実測値は使用しない）

腫瘍マーカー：SCC、CEA

感染症検査：HCV抗体、HBs抗原

心電図

病変の評価：胸部レントゲンまたはCT（単純も可、PET-CTも登録前評価のみ可とする）、腹部・骨盤造影CT（またはPET-CT）、骨盤MRI

### 8-2 治療期間・観察期間中の評価・検査項目

下記の検査観察項目を各投与時期に測定する。

理学所見 PS

血液一般：ヘモグロビン、白血球、好中球数、血小板

血液生化学：TP, Alb, T-Bil, AST (GOT), ALT (GPT), BUN, Cr, ALP, Na, K, Ca

腫瘍マーカー：SCC, CEA

自覚症状 口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐、疲労、下痢、末梢神経障害（運動障害/感覚障害）、筋肉痛/関節痛、脱毛、発疹/落屑、その他の所見

### 8-3 観察・検査時期

(●は必須、△は任意の項目)

コース	登録前	1コース			2~3コース			術前	4~5コース			中止/終了時	追跡*5
		1	8	15	1	8	15		1	8	15		
DAY	28日以内							15日以内					
CDDP		↓			↓				↓				
PTX		↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓		
身体所見, PS*1	●	●	●	●	●	△	△	●	●	△	△	●	●
血算*1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	△
生化学*1	●	●	●	●	●	△	△	●	●	△	△	△	△
有害事象	●	●	●	●	●	△	△	●	●	△	△	●	●
CEA, SCC	●											△	△
HBs-Ag, HCV-Ab*2	●												
心電図	●							△					
胸部 X-p/(PET-) CT*3	●							△				△	●
腹部 CT/PET-CT*3	●											△	●
骨盤 MRI	●				● *4			●	△			△	△

(\*1) : 採血、身体所見は前々日、前日の結果も採用可とする。

(\*2) : HBs-Ag、HCV-Ab は登録前1年以内に測定された結果を使用可とする。

(\*3) : 胸部は単純レントゲン写真、CT または PET-CT、腹部は腹部 CT または PET-CT にて病変の有無を判断する。

(\*4) : 2コース目 Day15 から 3コース目開始までに効果判定目的の骨盤 MRI を施行する。1

コース目終了時及び術後化学療法中の骨盤 MRI 撮影は任意とする。

(\*5) : 追跡調査は、登録終了後の 2 年 3 か月間は 3 か月毎に実施する。少なくとも身体所見、PS の評価を行い、経過観察中においてプロトコール治療中止/終了後 6 カ月おきに胸部は単純レントゲン写真、CT または PET-CT、腹部は腹部 CT または PET-CT 施行を必須とする。登録から少なくとも 2 年 3 か月間とする。

## 9. 効果判定

治療効果判定には、奏効率、生存期間、無増悪期間、再発部位、治療関連毒性、骨盤内増悪率が含まれる。

### 1) 生存期間

登録日から死亡日または打ち切りまでの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

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。

### 2) 無増悪生存期間

登録日から再発確認日、または打ち切り日までとする。

### 3) 再発部位

すべての再発した部位である。特に骨盤内再発か遠隔転移かを評価する。

### 4) 治療関連毒性

治療に関連すると考えられる毒性の発症時期、程度（Grading）を評価する。治療関連毒性により治療を休止した回数、期間を評価する。

### 5) 奏効率

本試験での効果判定（腫瘍縮小効果）はセカンダリーエンドポイントとして評価するものである。評価可能病変をもつ症例において、腫瘍縮小効果を判定する。奏効についてはRECIST version 1.1に従って判定するが、奏効期間については不要とする。

## 10. 併用療法・支持療法

### 10-1 推奨されるまたは推奨されない支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

#### ① 化学療法時の悪心・嘔吐

NK1阻害剤（イメンド®）、5HT3 阻害剤（カイトリル®等）の予防投与を強く推奨する。また5HT3阻害剤の使用にもかかわらず、悪心・嘔吐が出現する場合は、必要に応じて、それ以外の制吐剤（ステロイド、メトクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等）を投与する。経口摂取が著しく低下した場合は、水分と電解質の補充を行う。長期間の水分摂取低下は、脱水を招き、CDDP 投与に伴う腎機能障害を来すとともに、重篤な電解質異常まで招くことがあるため、注意を要する。糖尿病合併例では、血糖値と電解質の変動に十分留意すること。

## ② 化学療法による腎障害防止

CDDP投与日の計1500ml以上の輸液に加えて、必要に応じて、CDDP 投与前、投与後の十分な尿量確保のため、マンニトールの投与を行う。また可能であればマグネシウム製剤をCDDP投与前に使用する（例：シスプラチン投与前のハイドレーション用補液に硫酸マグネシウム（補正用）20mlを 2A混注）。マンニトールで尿排泄促進がない場合、必要であれば500ml以上の補液または利尿薬を使用する。

## ③ 発熱性好中球減少（GTCAEver. 4 では好中球数 $<1,000/\text{mm}^3$ かつ1回でも $38.3^\circ\text{C}$ を越える、または1時間以上持続する $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱）

1) 好中球減少時（好中球数 $<1,000/\text{mm}^3$ ）に $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱がある場合には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。

2) 比較的高度の好中球減少時（好中球数 $<500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $<500/\text{mm}^3$ になると予想される場合）に伴う発熱の場合には、緑膿菌スペクトルをもち、広域スペクトラムの抗生物質（第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど）の静脈内投与を原則とする。

3) 好中球数（特に好中球数 $\leq 100/\text{mm}^3$ かどうか）・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択（薬剤、多剤併用か単剤か）を行う。多剤併用は原則として $\beta$ ラクタム系とバンコマイシンの併用とする。

## ④ 化学療法時の血液毒性

### 1) 白血球・好中球減少

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	<ul style="list-style-type: none"><li>・好中球<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満で発熱(原則として<math>38^\circ\text{C}</math>以上)が見られた時点</li><li>・好中球<math>500/\text{mm}^3</math>未満が観察された時点</li><li>・前コースで好中球<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満で発熱(原則として<math>38^\circ\text{C}</math>以上)が見られた場合や、好中球<math>500/\text{mm}^3</math>未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球<math>1,000/\text{mm}^3</math>が観察された時点</li></ul>
使用量 使用方法	<ul style="list-style-type: none"><li>・フィルグ<sup>®</sup>ラスチム<math>50\mu\text{g}/\text{m}^2</math>またはレノグ<sup>®</sup>ラスチム<math>2\mu\text{g}/\text{kg}</math>またはナルトグ<sup>®</sup>ラスチム<math>1\mu\text{g}/\text{kg}</math> 1日1回皮下注または、</li><li>・フィルグ<sup>®</sup>ラスチム<math>100\mu\text{g}/\text{m}^2</math>またはレノグ<sup>®</sup>ラスチム<math>5\mu\text{g}/\text{kg}</math>またはナルトグ<sup>®</sup>ラスチム<math>2\mu\text{g}/\text{kg}</math> 1日1回静脈内投与</li></ul>
中止時期	<ul style="list-style-type: none"><li>・好中球数が最低値を示す時期を経過後、<math>5,000/\text{mm}^3</math>以上に達した場合は投与を中止する。</li><li>・好中球数が<math>2,000/\text{mm}^3</math>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。</li></ul>

### 2) 貧血

Hb $<7.0\text{g}/\text{dl}$  の場合、出血部位の有無の検索とともに濃厚赤血球輸血等を行い、ヘモグロビン値の改善を図ることを考慮する。

### 3) 血小板減少

血小板数が $2.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$  以下または出血傾向がある場合、担当医の判断で血小板輸血を行う。

### ⑤ 食欲不振

経口摂取が著しく低下した場合には水分と電解質の補充を行う。化学療法によるものとは無関係に、放射線治療による腸閉塞などが潜んでいる可能性もあるため、長期間継続する場合には原因検索にも努めること。長期間の水分摂取低下は、脱水を招き、CDDP 投与に伴

う腎機能障害を来すとともに、重篤な電解質異常まで招くことがあるため、注意を要する。糖尿病合併例では、血糖値と電解質の変動に十分留意すること。

#### ⑥ 末梢神経障害

運動性または感覚性の末梢神経障害（grade 2 以上）をきたした場合には、パクリタキセルの適切な減量を行い、2段階減量しても症状の改善が認められないもしくは悪化が認められた場合は投与休止を行うこと。

### 10-2 許容される併用療法/支持療法

合併基礎疾患および有害事象の治療を目的とした薬剤（降圧剤、血糖降下剤、緩下剤、止痢剤、鎮痛剤、等）の使用は原則として許容される。他の合併基礎疾患に対する併用療法は原則として制限しない。ただし、CDDP の添付文書に記載された相互作用を起こす薬剤を使用する際には十分に注意すること。

### 10-3 許容されない併用療法/支持療法

プロトコル規定以外の化学療法、ホルモン療法や免疫療法・分子標的療法、手術療法、局所放射線治療、その他抗腫瘍効果を目的とした治療は、プロトコル治療中およびプロトコル治療完了後の再発もしくは再燃まで禁止する。

## 11. 臨床安全性情報の取扱い及び報告

薬剤有害反応の評価方法は CTCAE ver. 4 を用いる

臨床安全性情報の取り扱い及び報告

試験期間中に生じた臨床安全性情報については「JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン」に準じて以下のように定める。

### 11-1 急送報告

対象

- ① 試験治療中または試験治療最終日から試験治療観察期間内に発生した事象によるすべての死亡(因果関係問わない)
- ② 予測されない Grade4 の有害事象(因果関係を完全に否定できるものは除く)

急送報告の報告様式、期限、報告先

報告様式	報告期限	報告先
急送 1 次	知り得てから 72 時間以内(詳細報(第一報)を 24 時間以内に提出する場合は省略可)	研究事務局 へ FAX
急送 2 次	知り得てから 7 日以内	
急送 3 次以降	追加報告が必要な情報が得られた時点	

\* 症例報告書(CRF)へも忘れずに記載し、矛盾が生じていないか確認すること。

### 2) 通常報告

対象(因果関係を完全に否定できるものは除く)

- ① 試験最終日から 31 日以降の死亡(試験治療最終日を day0 とする)
- ② 予測される Grade4 の非血液毒性



- ③ 予測されない Grade3 の有害事象
- ④ その他重大な医学的事象・永続的または顕著な障害・先天異常・阪神がん研究グループで周知が必要と思われる有害事象、等

通常報告の報告様式、期限、報告先

報告様式	報告期限	報告先
1次	知り得てから 15 日以内	研究事務局 へ FAX
2次以降	追加報告が必要な情報が得られた時点	

\* 症例報告書(CRF)へも忘れずに記載し、矛盾が生じていないか確認すること。

3) 報告後の流れ

- ① 報告書受領後、研究事務局は、速やかに内容を確認する。必要に応じて試験担当医師へ問い合わせを実施する。
- ② 研究事務局は、効果安全性評価委員長と研究責任者に内容を報告する。
- ③ 効果安全性評価委員長は、有害事象に関する見解、当面の対応と今後の方針等を、研究責任者と研究事務局に指示する。
- ④ 研究事務局は、効果安全性評価委員長の指示に基づき、効果安全性評価委員長への稟議、参加施設への緊急周知等を適切に実施する。

11-2 研究事務局と研究代表書の責務

■ 登録停止と緊急通知の必要性の判断

研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度を判断し、必要に応じて登録の一時停止や研究担当医師への周知事項の緊急連絡等の対応策を講ずる。

■ 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、報告された有害事象が、「急送報告の対象とすべき有害事象」に該当す

ると判断した場合、効果・安全性評価委員会に文書で報告する。同時に、当該有害事象に対する研究代表者の見解と対応の妥当性について、審査を依頼する。

■ 施設の研究者への通知

研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査勧告内容を施設責任者に文書で通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表者は、院長に研究代表者の判断を文書にて通知する。

### 11-3 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、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

## 12. 予定症例数と研究期間及び統計学的考察

### 12-1 予定症例数

50 例とする。

Ib2～IVa 期を対象とした現在の標準的治療と考えられる化学放射線併用療法を比較した RTOG9001 試験の中で、腫瘍径 5cm 以上の Ib2 期および II 期の化学放射線併用療法群（136 名）の 2 年無増悪生存割合は 74%であった。RTOG9001 試験においては約半分の Ib2, II a 期患者（65 名）が含まれているが、本試験ではこの病期では手術先行を選択する患者が多く、症例全体に占める割合は小さいと予想されるため、必ずしも対象の予後が RTOG9001 よりも大きく良好となるとはいえない。しかし、2 年無増悪生存割合が 70%を下回る場合には今回の PTX/CDDP 併用術前化学療法が有望だとはいえない。よって本試験の閾値 2 年無増悪生存割合は 70%と設定する。さらに本試験では 2 年無増悪生存率の 15%の上乗せを期待して期待 2 年無増悪生存割合は 85%と設定する。 $\alpha$ エラー（片側）を 5%、検出力を 90%、閾値 2 年無増悪生存割合を 70%、期待 2 年無増悪生存割合を 85%と設定し、指数分布を仮定したもとで必要症例数は 47 例と計算される。実際には若干の追跡不能例などの打ち切りの影響が考えられる。以上より対象例数を 50 例とする。また兵庫県立がんセンターにて施行中の「Ib2-IIb 期子宮頸癌患者に対する Cisplatin+weekly Paclitaxel による術前化学療法の臨床第 I/II 相試験」に登録された第 II 相部分の約 20 名は本試験とほぼ同じ基準で治療されており、本試験参加患者として組み込んで扱う。

### 12-2 予定症例登録期間と追跡期間

登録期間は 2 年間。SGSG における登録可能患者は年間 20 例程度と予想される。従って予定症例数である 50 例は、組み込んだ 20 例を含めると 2 年間で集積可能と思われる。また追跡期間を登録終了後 2 年とし、総研究期間は 4 年とする。

### 12-3 有効性、安全性のsecondary endpointsの解析

本試験の有効性の Secondary endpoints は全生存期間であり、これは定期モニタリングの項目とする。生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合には Kaplan-Meier 法を用い、年次生存割合の区間推定には Greenwood の公式を用いて行う。

本試験の安全性の Secondary endpoints は有害事象発生割合であり、これは定期モニタリングの項目とする。割合の区間推定には二項分布に基づく正確な方法を用いる。

#### **12-4 定期モニタリング**

登録期間中は6ヶ月毎に登録状況及び重篤な有害事象の有無および有害事象の頻度、重症度を検討する。

### 13. データ公表

試験終了後に有害事象、治療効果に関する解析を行い、効果・安全性評価委員会の審査を経て公表する。公表は研究責任者がしかるべき論文発表の形で発表する。学会発表については SGSG としての症例登録の多い施設が行う。

症例の追跡期間が終了した時点での生存に関するデータを中心に効果・安全性評価委員会の審査を経て公表する。

## 14. 倫理的事項

### 14-1 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。

### 14-2 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兵庫がんセンターの IRB 承認が得られた説明文書（付表の説明文書また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) 病名、病期、推測される予後に関する説明。
- 2) 本試験が臨床試験であるということ。臨床試験(clinical trial)と一般診療(clinical practice)の違い。
- 3) 本試験のデザインおよび根拠（rationale:意義、登録数、必要性、目的など）。
- 4) プロトコル治療の内容：薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。
- 5) プロトコル治療により期待される効果：延命、腫瘍縮小、症状緩和など。
- 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。  
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法について。
- 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での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- 8) 代替治療法：現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果毒性など。

9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益：

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る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、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

12) 人権保護：氏名や個人情報を守秘されるための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二次利用（メタアナリシスなど）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、施設の研究責任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する。

## 2) 同意

試験についての説明を行った日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験へ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、付表の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書を2部作成（複写可）し、1部は患者本人へ、1部はカルテに保管する。

### 14-3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、患

者 ID を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへ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、研究事務局のデータベースに登録されることはない。被験者識別コードは研究責任者が保管を行う。

#### 14-4 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わない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

#### 14-5 プロトコールの内容変更について

##### 1) プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行 (activation) に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し、承認を得なければいけない。改訂申請は効果・安全性評価委員会により、以下の3つの区分に分けられ、それぞれ取り扱われる。

##### 1) 改正 (Amendment) :

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。効果・安全性評価委員会および各病院 IRB の審査承認を要する。

##### 2) 改訂 (Revision)

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。効果・安全性判定委員会の承認を要する。IRB の審査承認については各病院の取り決めに従う。

##### 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容変更ではなく、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などの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布されるプロトコールの補足説明。書式は問わない。効果・安全性評価委員会への報告を要する。



#### 4) プロトコール改正/改訂時の 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兵庫県立がんセンター病院の倫理審査委員会(または IRB)で承認されなければならない。

#### 14-6 利益相反(conflict of interest)について

本試験に用いるシスプラチン、パクリタキセルに関して研究組織に属する事務局、担当医師より、特に開示すべき利益相反はない。

## 15. 研究組織

研究責任者 兵庫県立がんセンター 婦人科 藤原 潔

兵庫県明石市北王子 13-70 tel 078-929-1151

e-mail: kfujiwara@hp.pref.hyogo.jp

研究事務局 兵庫県立がんセンター 腫瘍内科 谷岡真樹 (PHS8714)

兵庫県明石市北王子 13-70 tel 078-929-1151

e-mail: tanioka@hp.pref.hyogo.jp

統計責任者 森田智視 横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学・疫学

プロトコール委員会

プロトコール委員長：山口 聡（兵庫県立がんセンター）

大下 孝史（市立三次中央病院） 竹原 和宏（呉医療センター）

松元 隆（四国がんセンター） 長尾 昌二（埼玉医科大学）

佐藤 慎也（鳥取大学） 平田 英司（広島大学）

松本 光史（兵庫県立がんセンター）

効果安全評価委員会

国立がん研究センター中央病院 乳腺腫瘍内科 勝俣 範之

神戸大学附属病院 腫瘍血液内科 向原 徹

## 16. 参考文献

1. 財団法人がん研究振興財団 がんの統計, 2003
2. Sasieni PD, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. Br J Cancer 73: 1001-5. 1996
3. 子宮頸癌取り扱い規約改訂第2版. 金原出版株式会社, 1997
4. 婦人科腫瘍委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌 56: 7-10. 2004
5. 婦人科腫瘍委員会報告(第38回年報). 日本産科婦人科学会雑誌 56: 751-65. 2004
6. 厚生労働省人口動態統計, 2001
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer-v2.2006, National Comprehensive Cancer Network.
8. Diagnosis and treatment of cervical carcinoma: ACOG Practice bulletin No.35,2002
9. Morris M, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer\* N Engl J Med 1999;340:1137-43
10. Rose PG, et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer: N Engl J med 1999;340:1144-53
11. Cervical cancer(PDQ®):Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institute.
12. Keys HM, et al: Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma: N Engl J med 1999;340:1154-61
13. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, Katsaros D, Landoni F, Lissoni A, Malzoni C, Sartori E, Scollo P, Torri V, Zola P, Mangioni C. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. J Clin Oncol 2005;23: 4137-45.
14. Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. J Clin Oncol 2000;18: 1740-7.
15. 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.
16. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003;39:

2470–86.

17. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33: 24–38.
18. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Amoroso M, Salerno MG, Maneschi F, Cuttillo G, Paratore MP, Scorpiglione N, Mancuso S. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 1998;34: 341–6.
19. Gonzalez-Martin A, Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, Garcia JF, Lapuente F, Rojo A, Chiva LM. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;110: S36–40.
20. B. J. Monk MS, D. S. McMeekin, D. E. Cohn, L. Ramondetta, C. H. Boardman, J. Benda , Abstract; Background: A prior GOG phase III study of CIS versus CIS + paclitaxel (PC) indicated that PC is superior in terms of response rate (RR 36% vs 19%. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA5504).
21. S. Isonishi, M. Yasuda, F. Takahashi, et al. Randomized phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin (c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin (dd-TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5506)
22. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *Engl J Med* 2008;358:1663–71
23. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 1999 ;17(9):2676–80.
24. Papadimitriou CA, Sarris K, Mouloupoulos LA, et al. Phase II Trial of Paclitaxel and Cisplatin in Metastatic and Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix. *J Clin Oncol* 1999; 17:761–766
25. Buda A, Fossati R, Colombo N, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4137–45.
26. Lin HH, Cheng WF, Chan KW, et al. Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet Gynecol.* 1996 ;88(2):274–9.
27. L.-C. Horn, U. Fischer, G. Raptis, et al. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:310–315.

28. 婦人科腫瘍委員会報告;第 43 回治療年報 1995 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. 日産婦誌 2009;61:1041-1067

## 附 1 ECOG の Performance Status (PS) の日本語訳

Grade	Performance Status
	<p>0. 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ふるまえる。</p> <p>1. 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。例えば家事、事務など。</p> <p>2. 歩行や身の回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。</p> <p>3. 身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助が入り、日中の 50%以上は起床している。</p> <p>4. 身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。</p>

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。