**局所進行子宮頸癌に対する**

**Carboplatin + dose dense Paclitaxel併用療法**

**(Dose dense TC療法)による**

**術前および術後化学療法の臨床第II相試験**

**SGSG-016試験**

**試験実施計画書**

**三海婦人科癌スタディーグループ**

第1.0版　2014年7月22日作成

**1.0 試験の概要**

1.1 目的

　本試験の主要な目的は局所進行子宮頸癌に対する術前および術後化学療法としてのCarboplatin3週間毎点滴静注およびPaclitaxel毎週点滴静注の併用療法（Dose dense TC療法：ddTC療法）の効果および安全性を確認することである。

1.2 対象

　病理組織学的に診断の確定した局所進行子宮頸癌患者（FIGOIb2、IIa2、IIb期（2008年分類））を対象とする1)。

1.3 エンドポイント

Primary Endpoint: 2年無再発生存割合

Secondary Endpoint: 術前化学療法における奏効割合、病理学的完全奏効割合、

2年全生存割合、主要な有害事象の種類および発生割合、再発部位、治療完遂率

**2.0 背景と意義**

2.1 子宮頸癌の現状

　子宮頸癌は女性に特有の悪性腫瘍の中で乳癌に次いで2番目に罹患率、死亡率が高い。世界的には年間約50万人が新たに発症し、死亡者数は約27万人に達する2)。日本では年間約8500人が新規に診断され、約3500人が死亡する3)。我が国における子宮頸癌の死亡率は1960年には女性人口10万人あたり21.3であったが、1993年には5.3と大幅に低下した。しかし、1995年以降は死亡率の明らかな低下はみられず、特に40歳未満の若年層ではむしろ増加傾向にある。最近、子宮がん検診の受診開始年齢が30歳から20歳に引き下げられたが、現在のところ20歳代の子宮がん検診受診率は5%未満と低く十分な成果は得られていない。また、ヒトパピローマウイルスワクチンが我が国でも導入されその効果が期待されるが、明確な効果が現れるのは20年以上先のことと予想される。

2.2 子宮頸癌における主治療前化学療法の位置づけ

　主治療前化学療法（NAC）はおもにFIGOIb2期およびII期の局所進行子宮頸癌を対象に手術の根治性の向上、手術適応症例の拡大、遠隔転移の抑制を目的に検討されてきた3)。NACの有用性を証明するにはNAC→広汎性子宮全摘術 （RH）とRH ± 術後放射線治療（RT）あるいは同時化学放射線療法（CCRT）との間で予後の比較が必要である。しかし、これら競合する治療戦略との比較に決着がついておらず、現在のところ子宮頸癌におけるNACは試験的治療の域を出ていない。

　最近報告された2つの大規模なNAC→RHとRH ± 術後RTを比較した第III相試験の結果はいずれもネガティブであった。日本の臨床試験グループJCOGがおこなったIb2期-IIb期に対するBOMP療法（Bleomycin＋Vincristine＋Mitomycin C＋Cisplatin）を用いたNAC→RH ± RTとRH ± RTを比較した第III相試験は予定されていた中間解析でNAC群が標準治療に勝る可能性は極めて少ないと判断され、効果･安全性評価委員会の勧告のもと試験の無効中止が決定された5)。また、米国Gynecologic Oncology Group（GOG）はIb2期を対象にVincristine＋CisplatinによるNAC後のRHとRH単独を比較した第III相試験を行った。その結果、無増悪生存（PFS）（relative risk: 0.998）、全生存（OS）（relative risk: 1.008）の双方でNACによる予後の改善を認めなかった6)。その報告の中でGOGはIb2期に対するNACの将来性について否定的な見解を示した。しかし、これら２つの試験で用いられた化学療法のレジメンには有効性、毒性の両面で少なからず問題があり、結果に対し懐疑的な見方もある。今後、より強力で、かつ毒性の少ないレジメンをNACに用いることでNACの有用性が示される可能性がある。

　一方、NAC→RH とCCRTを比較した大規模な第III相試験の報告は現在のところない。現在、EORTC（ヨーロッパおよびカナダの臨床試験グループ）とインドの臨床試験グループがそれぞれ大規模な第III相試験を行っており、その結果が待たれるところである。しかし、これらの試験の症例集積は進んでおらず、計画よりも試験の進行が遅れている。

2.3 子宮頸癌に対する化学療法の流れ

　子宮頸癌に対する比較的高い効果が確認されている薬剤としてCisplatinの他、Paclitaxel、Topotecan、Vinorelbine、Ifosphamideなどが挙げられる7)。1997年以降、Cisplatinにこれらの薬剤を加えた多剤併用療法に関する第III相試験の結果がGOGから相次いで報告されている。GOG110試験ではCisplatin単剤投与（50mg/m2 / 3 weeks）とCisplatin（50mg/m2 / 3 weeks）にIfosphamide（5g/m2/3weeks）を加えたIP療法の比較が行われ、IP療法において奏効率（18％対31%; *p*=0.006）およびPFS（3.2ヶ月対4.6ヶ月; *p*=0.003）の有意な改善を認めた8)。しかし、OS（8.0ヶ月対8.3ヶ月）の改善は認めなかった。次にCisplatin単剤投与（50mg/m2 / 3 weeks）とCisplatin（50mg/m2 / 3 weeks）にPaclitaxel（135mg/m2/3weeks）を加えたTP療法を比較したGOG169試験が行われ、TP療法において奏効率（19％対36%; *p*=0.002）およびPFS（2.8ヶ月対4.8ヶ月; *p*<0.001）の有意な改善を認めた9)。また、毒性の増強は軽微でQOLは同等であった。しかし、この試験でもOS（8.8ヶ月対9.7ヶ月）の改善は認めなかった。次に報告されたGOG179試験ではCisplatin単剤投与（50mg/m2 / 3 weeks）とCisplatin（50mg/m2 / 3 weeks）にTopotecan（0.75mg/m2day1-3/3weeks）を加えた2剤併用療法が比較され、はじめてOS（6.5ヶ月対9.4ヶ月; *p*=0.017）の改善が示された10)。奏効率（13%対27%; *p*=0.004）、PFS（2.9ヶ月対4.6ヶ月; *p*=0.014）も有意に改善し、QOLに差異はなかった。しかし、Cisplatin + Topotecan 併用療法における毒性の増強が著明であったこと、Cisplatin投与の既往のある症例の割合がGOG179試験では30％弱と少なかったのに対し、GOG169試験では60%近くであったことがOSの差に影響に与えた可能性があることなどによりCislatin + Topotecan 併用療法の有効性に疑問が持たれた。最終的に毒性が比較的軽微であったことなどからTP療法が子宮頸癌における標準的レジメンと考えられることになった。さらに、CisplatinにPaclitaxelあるいはVinorelbine、Gemcitabine、Topotecanを加えた4種類の2剤併用療法のRCT（GOG204試験）の結果が2009年に報告された11)。有意差はなかったもののPFSおよびOSはTP療法でやや良好、QOLは同等であった。その結果、その後も引き続いてTP療法が進行･再発子宮頸癌に対する標準的レジメンとして認識されている。

2.4 dose dense TP療法によるNAC

　最近、日本国内でII-IV期のMullerian carcinoma（上皮性卵巣癌、卵管癌、腹膜癌）に対するPaclitaxel+Carboplatin併用療法（TC療法）とddTC療法のランダム化比較試験（JGOG3016）が行われ、無増悪生存期間(17.5 vs. 28.2ヶ月)、全生存期間(62.2 vs. 100.5ヶ月)のいずれにおいてもdd TCが有意差をもって優れていたことが示された12)。また、乳がんの術後補助療法としてのPaclitaxelのtriweekly（175mg/m2）vs. weekly (dose dense)（80mg/m2）投与を比較した各アーム1200名以上の大規模比較試験で有意差をもってweekly投与が優れていること（PFS、OSのハザート比はそれぞれ1.27, 1.32）が示されている13)。これら２つの試験では血液毒性、末梢神経毒性などの主要な毒性において両群間で著明な差異は無かった。

　このように他の女性特有の癌におけるPaclitaxelのdose dense投与の有効性から子宮頸癌においてもPaclitaxelをdose dense投与することで副作用を許容範囲内に留めつつ効果を増強する可能性が期待される。そこで三海婦人科癌スタディーグループ（SGSG）はTP療法のpaclitaxelをweekly投与したdose dense TP療法（ddTP療法）をNACに用いた第II相試験（SGSG013試験）を行った14)。この試験ではFIGOIb2期からIIb期を対象にPaclitaxel 80mg/m2 (day 1, 8, 15) + Cisplatin 75mg/m2 (day 1)を用いたNACを3サイクル投与した後にRHが行われた。その結果、病理学的完全奏効28%を含む奏効率94%、2年無再発生存率88.2%、2年全生存率94.1%と非常に良好な結果が示された。一方、Grade3/4の毒性について嘔気12%、食欲低下10%、感覚性末梢神経2%、運動性末梢神経障害2%、倦怠感6%、感染2%、下痢4%、低ナトリウム血症4%と非血液毒性が比較的高率に発生した。これらの毒性の多くはシスプラチン投与に起因すると推測された。また、治療完遂割合は69%とやや低めであった。

2.5 CisplatinをCarboplatinに変更した根拠

　2012年の米国臨床腫瘍学会でJCOG0505試験の結果が報告された15)。この試験は進行再発子宮頸がんにおけるTC療法のTP療法に対する非劣性を証明することを目的とした第III相試験である。OSにおいてハザード比0.994（90%CI: 0.789-1.253, p=0.032）で非劣性が示された。この結果から子宮頸癌における併用化学療法において、CarboplatinはCisplatinに劣らない効果を有することが期待される。そこで、ddTP療法のレジメンにおいて毒性がより軽微でコントロールしやすいCarboplatinをCisplatinに代えて用いることで効果を落とすことなくコンプライアンスを向上させることができると考えた。コンプライアンスの向上は治療完遂割合の増加につながり、ひいては治療全体の有効性の向上が期待できる。前述のJGOG3016試験で進行卵巣癌患者に対するPaclitaxel 80mg/m2毎週投与＋Carboplatin AUC=6の安全性が確認されていることから、本試験でも同一の投与量を設定することで安全性が担保される12)。以上のことからCisplatinをCarboplatinに変更することは妥当と考えられる。

2.6 術後に化学療法を追加する根拠

　術後患者における再発高リスクとして後腹膜リンパ節転移、腟断端陽性、子宮傍結合織浸潤、子宮頸部間質浸潤などが挙げられる。子宮頸癌治療ガイドライン（2007年版）ではこれらの予後不良因子を有する術後患者に対し、そのリスクに応じてRTまたはCCRTを追加することが推奨されている4)。しかし、RH後に照射を行うことでリンパ浮腫、腸閉塞などの合併症が高率に発生することが危惧される。このような理由からすでに国内の多くの施設でRH後の追加治療として化学療法が行われている現状にある。大規模な臨床試験での子宮頸癌に対する術後化学療法の妥当性は検証されていないが、前述のSGSG013試験でNAC後のRH、さらに術後に化学療法を追加することの有用性と安全性が示された14)。そこで、本試験でも手術摘出物病理組織検査で再発高リスク症例と考えられた場合には術前と同様の化学療法を追加することとした。

　以上のような根拠から、局所進行子宮頸癌に対するddTC療法による術前および術後化学療法の効果および安全性を確認するための第II相試験を計画した。

**3.0 本試験で用いる基準**

3.1　病期分類

　病期分類はFIGO国際進行期分類（2008年）を用いる。

3.2　有害事象評価

　有害事象評価にはNCI-CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)日本語訳 JCOG/JSCO版を用いる。

3.3　腫瘍縮小効果

　治療効果判定にはRECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)　ver1.1を使用する。

**4.0 患者選択基準**

4.1 適格基準

1. 組織診にて子宮頸癌と確認されている患者（組織型を問わない）。

2. FIGO進行期Ib2、IIa2、またはIIb期の患者。

3. 一般状態（ECOG Performance Status）が0～2である患者。

4. 十分な主要臓器機能を有する患者（臨床検査は登録日前28日以内に行われたものとする）。

①　好中球数 1,500 /mm3以上

②　血小板数 100,000 /mm3以上

③　AST（GOT）､ALT（GPT） 100 IU/L以下

④　血清総ビリルビン 1.5 mg/dl未満

⑤　血清クレアチニン 1.5 mg/dl未満

⑥　心電図 正常範囲または無症状でかつ治療を必要としない程度の異常（心疾患､重篤な不整脈が無いこと）

⑦末梢神経障害 Grade1以下（CTCAEver4.0）

5. 治療開始後生存期間が3ヶ月以上期待できる患者。

6. 登録時の年齢が20歳以上の患者（上限は規定しない）。

7. 本試験参加について文書にて本人からの同意 （不可能な場合はその法定代理人などの患者に代わって同意を成し得る者）が得られた患者。

4.2 除外基準

1. 当該疾患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る患者。

2. 全ての活動性の重複癌患者。

例：同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし、皮膚の基底細胞癌と扁平上皮癌、並びに局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含めない。

3. 重篤な合併症を有する患者。

例：重篤な心疾患又は脳血管障害､コントロール困難な糖尿病又は高血圧症､肺線維症､間質性肺炎､出血､活動性の消化性潰瘍又､重篤な神経疾患を有するものは除外する。

4. ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホールＥＬR）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）の投与歴に関連して過敏症が発現したことのある患者｡

5. アルコール不耐患者。

6. ウイルス性肝炎のキャリア患者（厚生労働省研究班によるガイドラインで核酸アナログの投与が推奨される患者）。

7. 抗生剤を必要とする活動性の感染症患者。

8. 間質性肺炎の症状、その兆候を有する患者。

9. 妊娠､授乳中及び妊娠している可能性のある患者。

10. 本試験の完遂やその後のフォローアップが困難であると予測される患者、または担当医が不適当と判断した患者。

**5.0 薬剤情報**

各薬剤の詳細情報については各々の添付文書で常に最新情報を確認するよう努めること。なお、本邦における最新の添付文書情報は下記より検索することができる。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 <http://www.info.pmda.go.jp/index.html>

5.1 Paclitaxel

5.1.1 Paclitaxelの概要

Paclitaxelは微小管重合の前駆体として作用し、チュブリン二重体サブユニットよりも微小管に対する親和性が強い。微小管の安定化により正常な微小管ネットワークの動的再構築を阻害し細胞死を引き起こす。主な毒性は骨髄抑制（主に好中球減少）、末梢神経毒性、関節痛、筋肉痛、過敏反応などである。過敏反応は適切な前投薬の使用によって軽減される。現在、上皮性卵巣癌の初回治療の標準的治療薬のひとつとして、また、再発上皮性卵巣に対する治療薬剤の選択肢のひとつとして世界的に広く用いられている。さらに乳癌、子宮体癌、肺癌その他の癌治療薬としても広く用いられている。

5.1.2 薬剤添付文書の抜粋情報

1） 製品名 :パクリタキセル注30mg/5mL「NK」、パクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」

パクリタキセル注射液30ｍｇ｢サワイ｣、パクリタキセル注射液100ｍｇ｢サワイ｣

2） 成分・含量 :1バイアル5 mL、16.7ｍL 中に各々パクリタキセル30、100mg を含有する。

3） 主な有害反応

過敏症

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、直腸疼痛、嚥下障害、直腸障害、歯肉炎、腹部膨満感、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）、ビルビリン上昇（5％未満）

泌尿器

電解質異常（5％～20％未満）、BUN 上昇、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、掻痒、皮膚疾患、皮膚潰瘍、蕁麻疹、爪の障害、表皮剥離、色素沈着、皮膚腫脹、皮膚炎、皮膚乾燥、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、味覚倒錯、視力異常、眼疾患、結膜炎、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼

乾燥、角膜炎、結膜出血、光視症、味覚喪失、眼痛、耳痛、舌異常感（5％未満）

呼吸器

呼吸困難（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）

4） 重大な副作用

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。

白血球減少等の骨髄抑制

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。なお、国内の3 時間点滴静注による第Ⅱ相試験（本剤単独）においてグレード3 以上の白血球減少、好中球減少の発現率はそれぞれ43.7％（163/373）、6.3％（284/372）であった。

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。

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。

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。

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。

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。

消化管壊死、腸管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍

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

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）等が現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。

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、腸菅減圧法等の適切な処置を行うこと。

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。

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。

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。

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

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）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。

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。

5.2 Carboplatin

5.2.1 Carboplatinの概要

CarboplatinはCisplatinと同様にプラチナ製剤に分類される薬剤の一つで、DNAに対する作用は二価のアルキル化剤に類似している。Cisplatinと異なり、消化管、腎、神経に対する毒性はまれであり、骨髄毒性（好中球減少と血小板減少）がCarboplatinの用量規制因子である。水分付加も必要ないので投与が簡便であり、外来投与も可能である。Carboplatinは腎から排泄されるので、腎機能によって副作用の重篤度が異なってくる。そのためほとんどの症例で本剤の投与量は腎糸球体濾過率とターゲットAUCをもとにカルバートの計算式を用いて決定されている。本試験ではこの計算式を用いることにより患者間の薬剤曝露量の均一化を図り、毒性の予測可能性を向上させている。AUC は 4−7 が標準的投与量と考えられている。

5.2.2 薬剤添付文書の抜粋情報

1） 製品名 :パラプラチン注射液50mg／パラプラチン注射液150mg／パラプラチン注射液450mg／カルボプラチン点滴静注液50mg「サンド」／カルボプラチン点滴静注

液150mg「サンド」／カルボプラチン点滴静注液450mg「サンド」

2） 成分・含量 :1 バイアル5､15､45mL 中に各々CBDCA 50､150､450mg を含有する。

3） 主な有害反応

消化器

悪心・嘔吐、食欲不振（10％以上または頻度不明）、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

蕁麻疹（10％以上または頻度不明）、発疹（1～10％未満）、掻痒感（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％以上または頻度不明）、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）、心悸抗進、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、疼痛等）、低蛋白血症（1％未満）

4） 重大な副作用

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

麻痺性イレウス（0.1％未満）

腸管麻痺（食欲不振、嘔気・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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

聴力（0.1％未満）

難聴、耳鳴等があらわれることがあるので、観察を十分に行ない、異常が認められた場

合には投与を中止するなど、適切な処置を行なうこと。

5） 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\_

**6.0　患者の同意**

　本試験の実施にあたり､下記の事項を原則として患者本人(不可能な場合はその法定代理人などの患者に代わって同意を成し得る者、代諾人)によく説明し､文書により自由意思による同意を得ること。患者にはコピーしたものを渡し、同意文書は原本を厳重に保管する。

6.1 患者に対する説明事項

1. 病名と病状

2. 本試験が臨床試験であること。臨床試験と一般診療との違い

3. 本試験の根拠、意義、必要性、目的

4. 試験治療の内容

5. 薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など

6. 試験のデザイン（第II相試験であること）

7. 試験治療により期待できる効果

8. 予期される毒性（治療関連死、後遺症の可能性も含む）

9. 本試験に参加することで手術施行のタイミングを失する可能性があること（その際にはRTまたはCCRTを施行することを含む）

10. 現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性等

11. 試験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益

12. 代替治療法

13. 代替治療を選択した場合の利益と不利益

14. 試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと

15. 参加後の同意撤回は自由であり不利益を受けないこと

16. 人権が保護されること

17. 氏名や個人情報は守秘されること

18. 担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者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こと

19. 参加予定の被験者数

20. 被験者の試験への参加継続に影響する可能性がある情報があった場合、速やかに被験者に伝えられること

21. 費用負担と健康障害(補償)

22. 本試験に関する利益相反について

**7.0 試験審査委員会（IRB）**

本試験は各施設の試験審査委員会の審査を受け、承認された後に実施する。また、研究者のCOIについて各施設の規定に従って審査を受けること。

**8.0 登録方法**

　本試験の該当症例があった場合には適格性を確認した上で文書による同意を得た後に登録事務局にFAXで連絡する。登録事務局は適格性を再確認し登録の可否をFAXで連絡する。登録に際して患者氏名、イニシャル、カルテ番号、生年月日などは用いず、施設ごとの通し番号を用いる。患者の同定が可能となるように各施設で対応表を作成すること（連結可能匿名化）。登録後は患者ごとに割り振られた症例登録番号を用いる。

　参加施設から事務局への患者情報の送付には症例報告書（CRF）を用いる。CRFのやりとりは郵送で行う。

**登録事務局：**

|  |
| --- |
| **〒673-8558　兵庫県明石市北王子町13-70**  **TEL: 078-929-1151（内線8088）**  **FAX: 078-929-2380**  **E-Mail： nagao@hp.pref.hyogo.jp**  **登録責任者：　 長尾　昌二** |

**9.0 治療計画**

9.1 試験デザイン

第II相試験

9.2 試験治療

Carboplatin AUC =6 Day1 DIV

Paclitaxel　　 80mg/m2　 Day1, 8, 15　　 DIV

3週間サイクルで施行

　上記化学療法を術前に3サイクル施行する。3サイクル目の化学療法終了後6週間以内に広汎性子宮全摘術（所属リンパ節の郭清を含む）を施行する。広汎性子宮全摘術の施行にあたっては施設の判断で必要に応じて傍大動脈リンパ節を追加してもよい。原則として術前に3サイクルの試験治療を行うが、PDまたは治療継続が困難な有害事象が発現した場合は化学療法を中止し、9.3に従って対応する。術後療法は9.4に従って実施する。

9.3 術前化学療法が完遂できなかった場合の対応

9.3.1 PDとなった場合

→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。広汎子宮全摘術施行が困難な場合は速やかにCCRTなどの他の根治的治療に移行する。

9.3.2 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（骨盤内リンパ節郭清を含む）を施行する。広汎子宮全摘術施行が困難な場合は速やかにCCRTなどの他の根治的治療に移行する。

9.4 術後療法の実施基準

9.4.1 肉眼的に残存病変のない場合

1. 術後病理標本において切除断端、骨盤リンパ節転移、脈管侵襲、傍組織浸潤のすべてが陰性の場合

→術後試験治療は追加しない。

2. 術後病理標本において切除断端、骨盤リンパ節転移、脈管侵襲、傍組織浸潤のうち1つでも陽性の場合

→術後6週間以内に化学療法を再開し、3サイクルを追加する。

9.4.2肉眼的に残存病変のある場合

→原則として試験治療を中止し、適切な追加治療を行う。

9.5 Paclitaxelの投与法および投与量の算出法

1. 前投薬に引き続いて投与する。

2. Paclitaxelは生食あるいはブドウ糖液250mLに溶解し、専用ラインを用いて60分で点滴静注する。

3. 体表面積の算出にはDuBoisの式を用いる。

体表面積（ｍ2）=体重（kg）0.425×身長（cm）0.725×71.84/10,000

4. 1サイクル目Day1のPaclitaxelの投与時は特に厳重な観察を行うこと。

　Paclitaxel投与開始10から15分間はベッドサイドでの観察を行うこと。バイタルサインの確認、問診は基本的に投与開始から1時間までは15分毎に行うことが望ましい。

9.6 Carboplatinの投与法および投与量の算出法

1. CarboplatinはDay1にPaclitaxelに続いて投与する。

2. Carboplatinは生食あるいはブドウ糖液250mLに溶解し、60分で点滴静注する。

3. Carboplatinの投与量は下記に示すCalvertの計算式17)を用いる。

＜Calvert の計算式＞

Carboplatin投与量(mg/body)＝AUC目標値×(GFR＋25)

GFRは下記のCockroft-Gaultの式を使用して算出する18)。

Cockroft-Gaultの計算式

Ccr = (140 - age) × weight × 0.85/serum creatinine × 72

Ccr (ml/min), age (years), weight (kg), serum creatinine (mg/dL)

血清クレアチニン値は手術直後のものは用いないこと

4. PS=2の患者で血清クレアチニン値が0.6未満の症例では血清クレアチニン値を0.6として計算する。

5. Carboplatinの最大投与量は1000mg/bodyとする。

9.7投与スケジュール

投与スケジュール（例）

Day 1

9:00 前投薬

　　　 9:30　 生食250ml + Paclitaxel　80 mg/m2  60分DIV

10:30 生食250ml＋Carboplatin AUC 6 60分DIV

11:30 投与終了

Day 8および15

9:00 前投薬

9:30　 生食250ml + Paclitaxel　80 mg/m2  60分DIV

10:30 投与終了

9.8 Premedication

　Paclitaxel投与30分前にデキサメサゾン20mg静脈内投与、ジフェンヒドラミン50mg、塩酸ラニチジン50mgを投与する。アレルギーの発症がなければデキサメサゾン8mg、4mg、2mg、1mg と適宜減量してもよい。

9.9 1サイクル目のDay1投与開始基準

　4.1の適格基準に従う。

9.10 2サイクル目以降のDay1投与開始基準

|  |
| --- |
| **好中球数≧1,500 /mm3（投与当日または前日）**  **血小板数≧75,000 /mm3（投与当日または前日）**  **脱毛、疲労、悪心、便秘を除く非血液毒性がGrade1以下**  **画像診断および臨床的に明らかなPD、病態悪化あるいは**  **合併症の増悪を認めないこと。** |

　上記基準を満たさなかった場合には投与を最大3週間延期できる。3週間目に上記基準を満たさなかった場合には試験治療を中止する。

9.11 Day8, 15の投与開始基準

|  |
| --- |
| **好中球数≧500 /mm3（投与当日または前日）**  **血小板数≧50,000 /mm3（投与当日または前日）** |

9.12 体重の変動による投与量の補正

　体重の増減がプロトコール治療開始時と比較して10％未満の場合は次サイクルの投与量の再計算による補正を必要としない。10%以上の増減があった場合には投与の再計算を行う。

9.13 減量基準

1. 前サイクル中に以下の減量規準に1つでも該当した場合は次サイクル以降の投与量を9.14の薬剤Levelに従い1Level 減量する。

2. 減量規準に複数該当した場合にも次サイクルの減量は1 Levelずつ実施する。（一度に2Level は減量しない）

3. 減量後に再度減量規準に抵触した場合には次サイクルにおいても9.14の薬剤Levelに従いさらに1 Level 減量する。

4. 減量回数は2回までとし、3回以上の減量は行わない。2回の減量後に再度減量規準に抵触した場合には次サイクル以降の試験治療を中止する。

5. 一度投与量を減量した場合には再増量はそれ以後行わないものとする。

PaclitaxelおよびCarboplatinの2剤を1Level減量する場合

投与開始規準を満たさず、2週間を超えて（15日以上）3週間まで（21日以下）の延期を要した場合

前サイクル中に好中球減少（DLT−ANC）\*もしくは血小板減少（DLT−PLT）\*\*をきたした場合

前サイクル中にGrade3の非血液毒性（脱毛、疲労、悪心、便秘、末梢神経障害を除く）を認めた場合

Paclitaxelのみ1Level減量する場合

前サイクル中にGrade2 以上の末梢神経毒性を認めた場合

\* 好中球減少（DLT−ANC）とは下記①②のように定義する。

①発熱性好中球減少:CTCAE v4.0に規定されているように発熱を伴う好中球数の減少とする。

②G−CSF製剤の使用にもかかわらず7日以上持続するGrade4の好中球減少（好中球数500/mm3 未満）:合併症のない7日未満のGrade4の好中球減少は含まれない。

\*\*血小板減少（DLT−PLT）とは下記①②のように定義する。

①Grade4 （<25,000/mm3 未満）の血小板減少。

②出血傾向を伴う血小板減少（25,000 以上50,000/mm3未満）を認めるか、血小板輸血を必要とした場合。

9.14 減量方法

**Level Paclitaxel (mg/m2) Carboplatin (AUC)**

**0 80 6**

**-1 70 5**

**-2 60 4**

**-3 　　　 中止 　　　 中止**

9.15 中止基準

1. 3週間延期しても投与開始基準を満たさない場合

2. 8.12の減量基準に従った投与量の減量を行ったにもかかわらずさらに減量基準に抵触し、それ以上の減量ができない場合。

3. 血清クレアチニンが2.0mg/mLを超えた場合。

4.　Grade3以上の聴力障害を認めた場合

5. 画像診断および臨床的に明らかなPD、病態悪化、あるいは合併症が増悪する場合。

6. 主治医が試験治療の継続が不可能と判断した場合。

7. 患者本人が試験治療の中止を希望した場合。

9.16 許容される併用・支持療法

9.16.1 G-CSF

1. 好中球数が500/mm3未満の場合には担当医の判断でG-CSFを投与する。

2. 好中球数が5000/mm3を超えた場合には担当医の判断で中止する。

3.　G-CSFは患者の希望があれば他院で投与しても構わない（中止の判断を伴う血液検査は研究参加施設で行う）。

4. 次コース投与の少なくとも48時間前にはG-CSFの投与を中止する。

9.16.2 制吐剤

　悪心・嘔吐の軽減を目的とした5-HT3 拮抗薬、ステロイドの予防的投与を行う。必要に応じてアプレピタントの使用も許容する。

9.16.3 抗アレルギー剤

　Paclitaxelによるアレルギー反応の予防を目的としたステロイドおよび抗ヒスタミン薬など予防的投与を行う。

9.16.4 許容されるその他の併用・支持療法、手術

1. 合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤（抗菌剤、鎮痛剤、輸血など）の併用 が必要と判断された場合は適宜用いることができる。

2. Paclitaxelによる末梢神経障害対策を目的とする各種対症療法は許容される。

9.17 許容されない併用・支持療法、手術

　悪性腫瘍の治療を目的とした薬剤の投与を含む一切の治療はプロトコール治療の終了・中止まで許されない。これらにはPaclitaxelおよびCarboplatin以外のすべての抗がん剤、免疫療法、放射線治療などが含まれる。悪性腫瘍の治療を目的としない他の治験薬の投与も許容されない。

**10.0観察項目**

10.1 治療開始前の評価項目

　下記項目について、治療開始前4週間以内に観察・検査を実施し記録する。

10.1.1 患者背景

　年齢、診断名、臨床進行期、組織診断名、TNM 分類、合併症、既往歴、アレルギー素因または薬剤過敏症既往

10.1.2 一般所見

　身長、体重、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）10.1.3 臨床検査

1. 血液学的検査: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

2. 血液生化学検査: AST、ALT、血清ビリルビン、血清クレアチニン、血清BUN、血清Na、Cl、K、Ca

3. 腫瘍マーカー: CA125、CA19-9、SCC（扁平上皮癌以外では省略してもよい）

4. 感染症スクリーニング検査

5. 心電図

6. 胸部X-p

7. 病巣の評価

原則として病巣の評価はヘリカルCTを用いた遠隔転移の検索およびMRIによる局所の評価を行う。

10.1.4 自・他覚的随伴症状

　試験治療前から存在する非血液毒性を記録する。有害事象の判定基準は「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 の日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。

10.2治療中の評価項目

10.2.1臨床検査

1. 血液学的検査（原則として1週間ごとに行う）

　白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

2. 血液生化学検査（各サイクルごとに1回行う）

　AST、ALT、血清ビリルビン、血清クレアチニン、血清BUN、血清Na、Cl、K、Ca

3. 腫瘍マーカー（各サイクルごとに1回行う）

　CA125、CA19-9、SCC（扁平上皮癌以外では省略してもよい）

4. 心電図（必要に応じて担当医の判断で行う）

5. 胸部X-p（必要に応じて担当医の判断で行う）

10.2.2 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・他覚的随伴症状は受診の都度、診療録内に記録する。当該症状が消失あるいは軽快するまで観察すること。有害事象の判定基準は「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 の日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。

10.3腫瘍縮小効果の判定

　術前は1サイクルごと、術後は試験治療開始前および試験治療終了時に画像評価を行う。原則として術前はMRI、術後はヘリカルCTを用いて評価する。術前の画像評価は腫瘍縮小効果の判定、術後試験治療開始前の画像評価は残存腫瘍の検索、試験治療終了時の画像評価は再発•再燃の検索およびその後のfollow upのbaselineとして用いることを主目的としている。なお、有効性評価は「WHOのRECIST基準v.1.1」を用いて実施する。

10.4 治療終了後のfollow up

　追跡調査はプロトコール治療中止・終了後の2 年間は3 ヵ月ごとに行う。追跡調査では少なくとも全身状態の評価と内診、直腸診、腟断端の細胞診検査、CA125、CA19-9、SCC（扁平上皮癌以外では省略してもよい）検査を実施する。患者の経過観察においては6ヶ月ごとにヘリカルCTを行う。追跡調査の間隔、CTの間隔を施設の事情に応じて縮めること、MRIを併用することは妨げない。

**11.0 評価項目**

11.1 Primary endpoint

　無再発生存期間（2年無再発生存割合）

　治療開始日を起算日とし、評価可能病変の存在する場合にはPDが確認されるまでの期間、評価可能病変のもともとない場合には病変の進行が確認された日までの期間。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。本試験の結果をSGSG014試験におけるddTP療法の無再発生存期間（2年無再発生存割合）と比較する。

11.2 Secondary Endpoint

1. 術前化学療法における奏効割合

　担当医師が効果判定を行い記録する。臨床効果の評価は「WHOのRECIST基準version1.1」に従って評価する。本試験の結果をSGSG014試験におけるddTP療法の全生存期間（2年全生存割合）と比較する。

2. 病理学的完全奏効割合

3. 全生存期間（2年全生存割合）

　治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡が確認された日までの期間。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。本試験の結果をSGSG014試験におけるddTP療法の全生存期間（2年全生存割合）と比較する。

4. 主要な有害事象の種類および発生割合

　安全性の評価については「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 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解析する。本試験の結果をSGSG014試験におけるddTP療法の有害事象の種類および発生割合と比較する。

5. 治療完遂率

　術前3サイクルを目標に投与を行う。

**12.0 予想される副作用とその対策**

12.1 血液毒性：

　白血球減少、好中球減少、赤血球減少、血小板減少などが発現することがある。必要に応じてG-CSF投与、成分輸血（赤血球、血小板）等を行う。成分輸血の可否は担当医の判断に委ねる。

12.2 非血液毒性

1. アナフィラキシー様反応

　Paclitaxelに対するアナフィラキシー様反応の発現が報告されているので、治療を開始する前に十分な問診を行った上、Premedicationを正確に実施すること。アナフィラキシー反応が出現した場合には速やかに適切な処置を行う。Paclitaxelのアナフィラキシー様反応が出現した場合には次コースにおいてはlong premedicationを行ってもよい。再度アナフィラキシー様反応を認めた場合には試験治療を中止する。

2. 末梢神経障害

　手足のしびれ感など、末梢神経障害が報告されている。重篤な場合には試験治療を中止する。減量・中止はプロトコールに示された手順に従って行う。

3. 筋肉痛、関節痛

　Paclitaxel投与後2〜3日で症状が現れ、数日内に寛解するのが普通である。疼痛が強い場合には鎮痛薬の使用を考慮する。

4. 循環器症状

　不整脈、無症候性徐脈があらわれることがある。（少なくとも初回投与時にはECGモニターによる観察を行う。）

5. 消化器症状

　悪心・嘔吐、口内炎が起きることがある。制吐剤の使用は担当医の判断に委ねる。

6. 皮膚症状

　脱毛、皮疹、潮紅などが認められることがある。これらが出現した場合には主治医の判断で適切な処置を行う。

7. 発熱

　発熱が認められた場合には速やかにその原因の検索を行い適切に対処する。特に、発熱性好中球減少症が疑われた場合にはガイドラインに沿った厳重な管理が必要である。次コース以降はプロトコールの規定に従って薬剤を減量する。

8. 感染症

　感染症が疑われた場合にはその原因によって速やかに抗生剤、抗真菌剤など適切な薬剤投与、全身状態の管理を行う。

9. その他

　その他、予期せぬ毒性が出現した場合にはその都度適切に対応する。

12.3 健康被害に対する補償

　本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じたときは適切な治療、その他必要な措置を受けることができるように試験責任医師、試験分担医師、実施医療機関が対応する。ただし、提供される治療などは健康保険を適用し、その他金銭での補償は行わない。

**13.0 試験の安全性の確保**

13.1 重篤な有害事象が発現した場合の対応

　試験担当医師は本研究中に重篤な副作用及び随伴症状が発現した場合には、本治療とは直接関係がないと思われる場合であっても速やかに試験責任医師（研究事務局）に連絡する。試験担当医師から報告を受けた試験責任医師（研究事務局）は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講じる。重大事項はその後の対応について効果および安全性評価委員と協議する。協議の結果について試験担当医師全員に文書で伝達する。

詳細は以下の通りとする。

**緊急連絡先**

|  |
| --- |
| **兵庫県立がんセンター　婦人科　　　長尾 昌二**  **〒673-8558　兵庫県明石市北王子町13-70**  **TEL: 078-929-1151（内線8088）**  **FAX: 078-929-2380**  **E-Mail： nagao@hp.pref.hyogo.jp** |

　出張、その他の理由でやむを得ず試験責任医師が不在となる場合には必ず代行の要員を立てる。また、その旨を前もって試験参加施設にメールで知らせる。

13.2 臨床安全性情報の取り扱いおよび報告

　薬剤有害反応の評価方法はCTCAE ver.4を用いる。

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。

13.3 急送報告

1. 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）

2. 急送報告の期限（研究事務局に連絡）

①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）

②急送２次：知り得てから7日以内

③急送3次以降：追加報告が必要な情報が得られた時点

13.4 通常報告

1. 対象（因果関係が完全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

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・先天異常などで周知が必要と思われる有害事象など

2. 通常報告の報告様式および期限（研究事務局に連絡）

①1次：知り得てから15日以内

②2次以降：追加報告が必要な情報が得られた時点

13.5 報告後の流れ

1. 報告受領後、試験責任医師（研究事務局）は速やかに内容を確認する。必要に応じて担当医師に問い合わせを実施する。

2. 試験責任医師（研究事務局）は効果および安全性評価委員に内容を報告する。

3. 効果および安全性評価委員は有害事象に関する見解、当面の対応と今後の方針などを試験責任医師（研究事務局）に指示する。

4. 試験責任医師（研究事務局）は効果安全性評価委員の指示に基づき、研究参加施設への緊急周知などを適切に実施する。

13.6試験責任医師（研究事務局）の責務

1. 登録停止と緊急通知の必要性の判断

　試験責任医師（研究事務局）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担当医師への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。

2. 効果および安全性評価委員会への報告

　試験責任医師（研究事務局）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、効果および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試験責任医師の見解と対応の妥当性について審査を依頼する。

3. 施設代表者への通知

　試験責任医師（研究事務局）は効果および安全性評価委員会への報告を行った場合、効果および安全性評価委員会の審査勧告内容を分担研究者に通知する。

13.7 効果および安全性評価委員会での検討

　効果安全性評価委員会は報告内容を審査、検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について試験責任医師に文書で勧告する。

13.8 中間解析

　本試験では20例の症例が集積した時点で中間解析を一度実施する。試験継続の可否は総合的に判断するが、3例以上の広汎性手術全摘術の施行不可能例の発生を試験中止の目安とする（SGSG013試験では51例中1例で広汎性手術全摘術が施行できなかった）。試験中止の是非は効果および安全性評価委員会が判断する。

13.9 試験の中止

　中間解析の結果を含め、本試験中に試験全体の中止が想定されるような重篤な有害事象が発生した場合、試験責任医師（研究事務局）はプロトコール委員会と協議の上、本試験の中止を含めた取り扱いについて効果および安全性評価委員会で審議する。効果および安全性評価委員会が中止を勧告した場合、試験責任医師（研究事務局）は速やかに試験の中止およびその理由を研究参加施設に報告する。

**14.0 モニタリングおよび監査**

14.1 定期モニタリング

　試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているかを確認する目的で定期モニタリングを行う。定期モニタリングは原則として年2回行う。収集された「症例報告書」などの記入データに基づき研究事務局は定期モニタリングレポートを作成する。定期モニタリングレポートは監査およびモニタリング委員会に報告する。監査およびモニタリング委員会は定期モニタリングレポートについて検討し、問題がなければその内容を確定する。その後、研究事務局は定期モニタリングレポートを試験参加施設へメールにて送付する。

　モニタリング内容に問題を認める場合には監査およびモニタリング委員会を開催し、検討する。監査およびモニタリング委員会の速やかな開催が困難な場合にはWeb上での検討も考慮する。

14.2 モニタリング項目

1) 症例集積達成状況：登録症例数－累積／期間別、全施設／施設別

2) 適格性：不適格例／不適格の可能性のある症例

3) 試験実施計画書治療中／治療終了の別、中止／終了理由

4) 治療前背景因子

5) 重篤な有害事象

6) 有害反応／有害事象

7) 試験実施計画書逸脱（逸脱の可能性のある症例を含む）

8) 外科的切除術の内容

9) 再発の有無、生存期間：全登録例

10) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.3 プロトコール逸脱・違反

　薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。定期モニタリングでは一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある患者」として定期モニタリングレポートに列記され、研究事務局および監査およびモニタリング委員会の検討を経て、以下のいずれかに分類される。

14.3.1　違反（violation）

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

1) 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす

2) 施設責任医師／施設分担医師／施設に原因がある

3) 故意もしくは系統的

4) 危険もしくは逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に患者ごとの内容を記載する。

14.3.2　逸脱（deviation）

　14.3.1の違反にも、14.3.3の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

14.3.3　許容範囲（acceptable deviation）

　許容範囲内の軽度の逸脱は定期モニタリングレポートに掲載しない。

14.4 監査

　登録数の多い施設（5例以上を目安とする）については当該施設での監査を行う。監査は監査およびモニタリング委員会のメンバーの中から研究事務局が1名を指名して行う。監査担当者は、被監査組織と日程調整を行い、日程が確定後、必要に応じて監査の申込を行う。監査においては

1. 説明同意文書を含む必要な文書が適切に保存されているか
2. 提出された文書の記載内容が診療録に適切に記載されているか
3. 試験治療の重大な逸脱がないか
4. その他、試験の実施体制に問題がないか

などの項目について確認する。

　監査実施後に監査担当者は監査結果報告書を作成し、監査およびモニタリング委員会に提出する。監査およびモニタリング委員会による承認後、研究事務局は被監査組織に監査結果報告書を送付する。

**15.0 症例の取り扱い**

1. 1サイクル以上の投与が可能であった症例を完全適格例とする。

2. 中止基準以外の理由によって投与を中止した場合、脱落例とする。

3. 適格基準に違反した場合は、不適格例とする。

4. 脱落例および不適格例はすべての解析対象から除外する。

**16.0 研究期間**

症例集積期間：2014年9月1日（SGSG014試験の症例登録が終了次第開始する）　～　2016年12月31日

経過観察期間：2.5年

症例登録終了後2年間の経過観察期間を設ける。

研究期間は症例の集積状況により変更することがある。

**17.0 目標症例数**

　年間20例の登録があると見込み、予定登録症例数を2.5年間で50症例とする。

**18.0 最終解析**

　最終解析は、最終症例登録後2年経過した時点で行うが、安全性、feasibilityの評価は可能になった時点で適宜行う。

**19.0 研究成果の発表**

　本研究により得られた結果は、しかるべき学会または論文の形で速やかに公表する。

原則として学会報告は症例登録数の最も多かった施設の代表者が行い、また、論文執筆におけるauthorshipは試験責任医師に帰属するものとする。共著者は症例登録数が多い順に選択し、論文の投稿規定に従って人数を決定する。また、共著者にはSGSG事務局担当者を含める。共著者は出来るだけ本試験の実務担当を行ったものを選出する。

**20.0 倫理的事項**

20.1 遵守すべき諸規則

　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。また、｢医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)｣を尊重し、臨床試験に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）に従って実施する。

20.2 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基づいた倫理原則を遵守し試験を実施する。

20.3 患者への説明

　登録に先立って、担当医は患者本人にIRBの承認が得られた説明同意文書を渡し、6.1に示した内容を口頭で詳しく説明する。

20.4 患者の同意

　試験に関する説明を行い、患者本人(不可能な場合はその法定代理人などの患者に代わって同意を成し得る者、代諾人)が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、説明をした医師と説明を受け同意した患者名と、同意を得た日付を記載し、各々自著により署名する。同意文書は1部をコピーし、患者本人に手渡す。原本は施設で保管する。

20.5 プロトコールの遵守

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

20.6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。

1. 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。

1. 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。

2. 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参加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。

20.7 本試験の利益相反（Conflict of Interest :COI）について

　本試験の試験責任医師および試験担当医師の「本試験に係る利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告書に基づき、倫理審査委員会において審査・承認を受ける。

20.8 健康被害に対する補償

　本試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じたときは、適切な治療、その他の必要な措置を受けることができるように試験代表医師、試験責任医師、試験実務担当医師、実施医療機関が対応する。ただし、提供される治療には健康保険を適用し、その他金銭での補償は行わない。

20.9 試験内容の登録

　試験が開始され次第ただちにUMIN-CTRへの臨床試験登録を行う。臨床試験登録および更新の業務は事務局が責任を負う。

**21.0 研究組織**

21.1 三海婦人科スタディグループ（SGSG）会長

松江市民病院　院長 　　　　紀川　純三

21.2 試験責任医師および研究事務局

兵庫県立がんセンター　婦人科　　　長尾　昌二

〒673-8558　兵庫県明石市北王子町13-70

TEL: 078-929-1151

FAX: 078-929-2380

E-Mail: nagao@hp.pref.hyogo.jp

21.3 効果および安全性評価委員会

三重大学 田畑　　務

東京医科大学茨城医療センター 藤村　正樹

21.4 プロトコール委員会

兵庫県立がんセンター 山口　　聡

JA広島総合病院 大下　孝史

鳥取大学 佐藤　慎也

四国がんセンター 竹原　和宏

兵庫県立がんセンター 長尾　昌二

広島大学 平田　英司

兵庫県立がんセンター 松本　光史 　　　愛媛大学 松元　　隆

21.5 監査およびモニタリング委員会

鳥取大学 佐藤　誠也

静岡がんセンター 武隈　宗孝

兵庫医科大学 鍔本　浩志

兵庫県立がんセンター 若橋　　宣

**22.0 参考文献**

1. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Obstet 2009;105:107-8

2. Parkin DM: Grobal cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2:596

3. 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス

<http://ganjoho.jp/public/cancer/data/cervix_uteri.html>

4. 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版. 東京: 金原出

版, 2007

5. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, et al: Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102) Br J Cancer 2013;108:1957-63

6. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, et al: 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;106:362-369

7. Long HJ: Management of metastatic cervical cancer: Review of the literature. J Clin Oncol 2007; 25:2966-74

8. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al: Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1997; 15:165–7

9. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al : Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2004; 22:3113–9

10. Long HJ III, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al: Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2005; 23:4626–33

11. Monk BJ, Sill M, McMeekin DS, et al: Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVb, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009; 27:4649-55

12. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al: Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Oncol 2013;14:1020-6

13. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al: Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 2008;358:1663-71

14. Yamaguchi S, Fujiwara K, Sato S, et al: Cisplatin with dose-sense paclitaxel before and after radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: Final results of a multicenter phase II study (Sankai Gynecology Study Group 013). Proc. ASCO 2014; abstract #5526

15. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al: A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer. Proc. ASCO 2012; abstract #5006

16. 坪内博仁: 化学療法により発症するB型肝炎対策 –厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告-. 肝臓 2009; 50: 38

17. Calvert A.H. et al ; Carboplatin dosage : Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J.Clin.Oncol 1989; 7: 1748-56

18. Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41