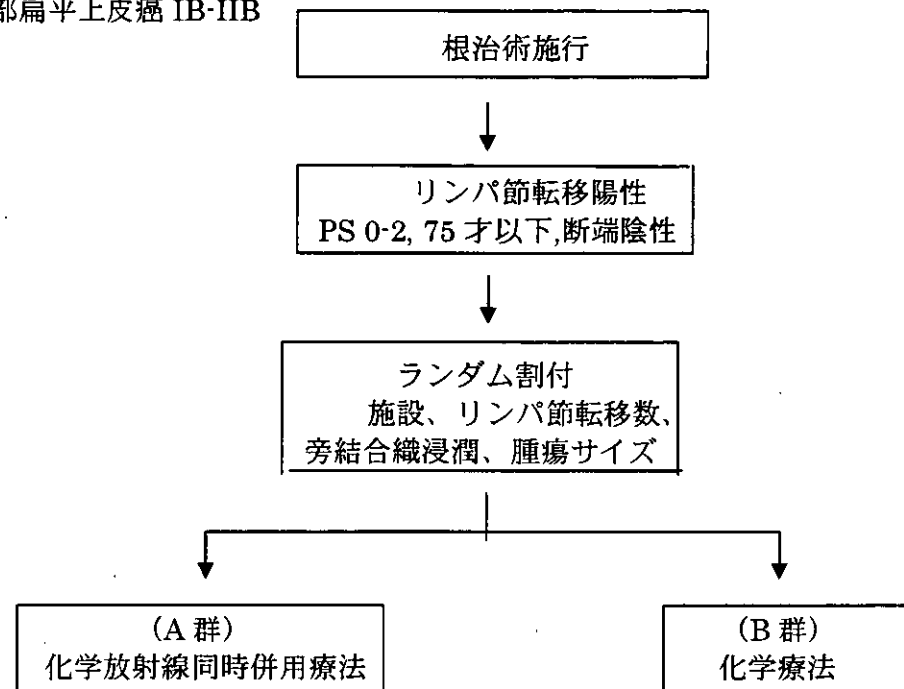


0. 概要

0.1. 臨床試験課題

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する化学放射線同時併用療法と化学療法の有用性に関する臨床第II相無作為割付比較試験。

子宮頸部扁平上皮癌 IB-IIIB



0.2. 目的

本試験は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が確認された患者を対象とし、化学放射線同時併用療法 (A群) あるいは化学療法 (B群) を行い、ランダム化比較にて各治療法の有用性を明確にする。

主たる評価項目は、(1)再発率(局所と遠隔)と、(2)正常組織遅発性反応、とする。

0.3. 対象患者

子宮頸癌 Ib-IIb 期のため根治手術が施行され、組織学的にリンパ節転移が確認された患者。

0.4. 治療

登録被験者は化学放射線同時併用療法群と化学療法群とに、中央割り付け方式により無作為に割り付ける。

施設、臨床進行期、腫瘍サイズ、リンパ節転移数、旁結合織浸潤を層とした動的層化割り付けを行う。

術後の補助療法はインフォームド・コンセントを得て、手術後 2-5 週以内に開始する。

照射は骨盤部に限局して 50 Gy 照射する。

化学療法はシスプラチンを使用する。

	薬剤	投与量	投与法	投与日
A群： 化学放射線 併用療法群	CDDP	1) 放射線療法中 70mg/m ² ,	Div	放射線治療開始日を day 1 として day 1, 29の2回

		2) 放射線治療後 70 mg/m ²		照射開始日をday 1として、 day 57の1回
B群： 化学療法単独群	CDDP	70 mg/m ²	Div	化療開始日をday1 として、 day1, 29, 57の3回

0.5. 目標症例数と研究期間

約 130 例(1群 65 例)

登録期間：2004 年 1 月より登録 3 年間。 追跡期間：登録終了後 5 年。

0.6. 問い合わせ先

適格基準、治療変更基準等、臨床的判断を要するもの：研究事務局（表紙、17.2.）

登録手順、記録用紙(CRF)記入等：データセンター(17.8.)

有害事象報告：効果・安全性評価委員会事務局(17.8.)(データセンターが窓口)

1. 目的と評価指標（エンドポイント）

1.1. 目的

本試験は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が確認された患者を対象とし、化学放射線同時併用療法（A群）あるいは化学療法（B群）を行い、ランダム化比較にて各治療法の有用性を明確にする。

1.2. 評価指標（エンドポイント）

1-2-1. 主要評価指標（プライマリーエンドポイント）

1) 再発率

手術日から起算して、照射野局所の腫瘍の再発・再燃あるいは遠隔転移を認める症例が、全適格例に占める割合を、月ごとに Kaplan-Meier 法で評価する。

2) 正常組織の遅発性有害反応

正常組織の遅発性有害反応は、原則として「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring System」を用いる（資料 14 参照）。ただし、遅発性有害反応に対する患者自覚症状の評価は、本試験用のアンケート用紙を用いる（資料 15 参照）。

1-2-2. 副次的評価指標（セカンダリーエンドポイント）

1) 生存率

手術日から起算して、月ごとに累積生存率と原疾患生存率を Kaplan-Meier 法で評価する。

2) 正常組織の早期反応

術後照射群、非照射対照群の早期有害反応（化学療法開始後 90 日以内）の評価を行う。早期有害反応の評価には、「NCI-CTC（JCOG 日本語訳第 2 版）」を用いることを原則とする（資料 13 参照）。

2. 背景

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

子宮頸癌は女性では胃癌、乳癌について発生が多く、婦人科腫瘍の中では最も頻度が高く約 50% をしめる[1]。組織型では扁平上皮癌が全体の約 80%で、子宮頸部扁平上皮癌の治療法には、主に手術療法と放射線療法が用いられる。いずれの治療法も単独で根治が可能である[2]。子宮頸癌の臨床進行期は 0-IV 期に分類され、通常、進行期分類 IA-II B 期の患者には、手術療法が適用される。近年、集団検診普及に伴い、初期癌の占める割合が増加し、手術の対象となる患者数が増加している[3]。

子宮頸癌術後の摘出標本にリンパ節転移等が検出されると、予後が不良となるため、補助療法が行われる。補助療法には放射線療法と化学療法があるが、従来から放射線療法が広く行われてきた[4-5]。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

術後の組織学的検査において、リンパ節転移は I 期の患者で約 10%、II 期では約 20-30%に検出される[6-7]。リンパ節転移は各種予後因子中、予後が最も不良となる因子である[8-11]。II 期の患者で 5 年生存率を比較すると、リンパ節転移が無い患者は 85-90%であるが、リンパ節転移が検出された患者は、術後放射線療法を行っても 50-60%程度となる。本病態に対する骨盤部術後照射は、従来から標準的治療とされたきた。しかし、術後照射の意義を検討した臨床試験はほとんどなく、リンパ節転移に対する術後放射線療法が、予後を改善しているのか否か不明である。また、最近では骨盤部術後照射以外の治療法も積極的に取り入れられている。

2.1.3. 再発／増悪形式

子宮頸癌術後の再発には局所再発と遠隔転移がある。局所再発は腔断端部位あるいはその近傍に再発する中心部再発(central recurrence)と、骨盤壁近傍の辺縁部再発(peripheral recurrence)に分類される。いずれの再発も術後3年以内に約70-80%が発生する[12]。遠隔転移は旁大動脈リンパ節より頭側のリンパ節に発生することが多いが、その他、肺や肝臓にも発生する。

局所再発の中でも中心部再発は、術後の検診で比較的容易に診断でき、小さなサイズで腫瘍を検出できる可能性が高い。これらは腔内照射を主体とした放射線療法で根治が可能である[12]。一方、辺縁部再発は診断が難しいため、腫瘍サイズが大きくなって検出されることが多く、外照射や化学療法を行っても根治は困難である[13]。遠隔転移に対しても、現在のところ有効な治療法はない。

2.1.4. 予後因子

子宮頸部扁平上皮癌患者の予後は、(1)腫瘍のサイズ、(2)旁結合織浸潤、(3)子宮頸部浸潤の深さ、(4)脈管浸潤、(5)リンパ節転移等により影響される[8-11]。これらは予後因子と呼ばれ、手術後の摘出標本にこれらの因子が存在すると、予後が不良となるため補助療法が行われる。補助療法には放射線療法と化学療法があり、従来、放射線療法が国内外を含めて広く行われてきた。しかし、術後照射の有用性は、これらの予後因子で前層別された臨床試験から確認されたものではない[14-16]。“骨盤部術後照射により骨盤内再発は減少するが、生存への寄与は不明”、というのが一般的な見解である[4]。

近年、これらの予後因子を組み合わせ、(1)根治手術後に放射線療法を必要としない患者、(2)術後照射により骨盤内制御率が上昇し、その結果予後が改善する可能性のある患者、および、(3)術後照射と全身化学療法を併用すべき患者、に分類する努力がなされている。Gynecologic Oncology Group (GOG)の基準によれば、骨盤内リンパ節転移陰性の患者のうち、(1)リンパ管侵襲があるものでは、間質浸潤が外側1/3におよぶ、中1/3で腫瘍径が2cm以上、内側1/3までだが腫瘍径が5cm以上、のいずれかの場合、あるいは、(2)リンパ管侵襲がないものでは、腫瘍が径4cm以上かつ間質浸潤1/3以上の場合は、手術のみでは骨盤内制御率が不十分とされている[17]。したがって、これらの中等度予後不良群を対象に、骨盤内制御率の改善と生存率の向上を検討する臨床試験が行われ、術後照射により予後が改善したと報告されている[18]。しかし、リンパ節転移がある患者は成果を期待しにくいと、検討対象から除外されている。リンパ節転移のある患者には、有効な術後治療法が示されていない。

2.2. 対象に対する標準治療

上述の如く、リンパ節転移以外の予後不良因子には、骨盤部術後照射の有用性が示唆されている。リンパ節転移が検出された患者も、従来から骨盤部術後照射が行われてきた[4,5]。その根拠は、“子宮頸癌は手術と放射線療法のいずれも、単独で根治が可能である。したがって、両者を併用すればより高い治癒率が期待できる”、と推測されるためであろう。しかし、本併用療法の効果を確認する臨床試験は、ほとんど行われなかった。その最大の理由は、“従来から行われてきた骨盤部術後照射を中止し、生存率が低下した場合は倫理的に問題がある”と考えられるためである。この足かせにより、“臨床医は骨盤部術後照射を行わない臨床試験への参加に消極的で、臨床試験を計画しても対象患者の登録が困難”とされていた。したがって、リンパ節転移のある患者に骨盤部術後照射を行う根拠はないが、現在も広く行われている。

Kinneyらは185例の根治術後リンパ節転移患者を対象に、術後照射の有用性を後向きの研究で解析した。その結果、5年生存率は無治療群72%、術後照射群64%となった。それぞれの群の患者60名では、術後照射群の再発は22名、無治療群21名であった。術後照射群の初発再発は、局所6名、遠隔転移13名であったが、無治療群は局所14名、遠隔転移6名となった。術後照射群は局所再発が減少したが、遠隔転移が多く、生存率の改善を認めなかった[19]。単一施設からは同様な報告が幾つかある。

Lahousen Mらは手術でリンパ節転移陽性あるいは脈管浸潤を認めた76例に、術後補助療法を

行った。術後補助療法は化学療法群(カルボプラチン 400mg/m²+フトレイシ 30mg)、骨盤部照射群、無治療群の3群とした。観察中央値 4.1 年で、無病生存率は3群とも同一になった。補助療法の効果は認められず、患者にとって最も重要なことは、リンパ節郭清と根治術を行うことであった[20]。

最近、リンパ節転移陽性、子宮傍組織浸潤陽性、切除断端陽性の予後不良因子がある患者を対象に、大規模な無作為比較試験が行われた。CDDP と 5-FU による全身化学療法と放射線療法の同時併用群と、術後照射単独群を比較した。4年生存率は同時併用群 81%に対して、放射線単独群は 71%となり、前者が有意に良好となった[21]。同時併用による遅発性反応の発症については、今後も経過観察が必要とされる。この臨床試験はリンパ節転移患者のみを対象としたものではなく、また、全例に放射線療法が行われているため、リンパ節転移陽性例に放射線療法が有用であるか否かは不明のままである。

1999年-2000年にかけて、子宮頸癌を対象として5つの大きな臨床試験の結果が報告された[21-25]。各種の病態に対する全ての臨床試験で、放射線治療にシスプラチンを併用すると、生存率が改善することが確認された。そのため、米国癌研究所による治療指針では、子宮頸癌の放射線治療は術後照射も含めて、標準治療法としてシスプラチンの同時併用を強く推奨している[5]。

本邦でも従来からリンパ節転移患者に対して、骨盤部術後照射が行われてきた。しかし、最近では諸外国からの報告をもとに、術後放射線療法、化学療法、化学放射線併用療法の3つの治療法が並列に行われ、標準的治療法が存在しない状態となっている(JGOG アンケート結果:梅咲直彦私信)。これらの中で、過去の臨床試験から最も高い効果が報告されているのは、シスプラチンを用いた化学放射線併用療法である[21]。本邦の婦人科腫瘍医にも、化学放射線併用療法を標準治療法と考える傾向がみられている。したがって、本試験ではこれを選択肢の1つとする。

放射線治療による有害事象には、早期反応と遅発性反応がある。遅発性有害反応は照射後4ヶ月以上経過して出現する放射線に特有の有害事象で、一度出現すると症状の改善が難しい。そのため放射線治療による有害事象では、一般的に遅発性有害反応を意味することが多い。術後照射の場合、外部照射単独であれば直腸障害が出現する可能性は低い。しかし、照射野内に入り込む小腸の容積が増えることや、腸管の運動が低下していることなどにより、癒着、血行障害などの小腸障害の発症には注意が必要である。その他、膀胱障害、下肢の浮腫出現などがある。特に下肢の浮腫は術後照射を行うと60%以上に出現し、患者のQOLを著しく低下させる[26]。術後照射におけるその他の遅発性有害反応発生率は、障害の分類法と発症率の算出法によって異なるが、5-20%とされる[4]。これらの発症率は、手術あるいは根治的放射線治療単独に比べて高頻度になる。[24]。

従来から術後照射は広く行われてきたが、照射による利益は未だに明確になっていない。一方、遅発性有害反応は術後照射により確実に発症する。したがって、患者に対する利益が明確でないと、患者は治療を受けることにより障害のみを被る可能性がある。これらの事実から、リンパ節転移のある患者に術後放射線療法を行う場合、早急に根拠を明確にする必要がある。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 放射線療法

リンパ節転移を含めて、子宮頸癌術後予後不良因子がある患者には、術後照射が行われてきた。術後照射は国内・海外のいずれでも、腫瘍床と所属リンパ節を含めた全骨盤照射が施行された。照射線量は国内では多くの報告が 50 Gy(2 Gy/day, 5x/week, 25 回)とし、海外でも 45-50 Gy(1.7-1.8Gy/day, 5x/week, 25-29 回)が照射されている。

前述の如く、子宮頸癌術後のシスプラチンと 5-FU を併用した化学放射線同時併用療法は、大規模な無作為比較試験が行われた。照射線量は 49.3 Gy であったが、現在までのところ、遅発性反応の明らかな増加は報告されていない[21]。

2.3.2. 薬 剤

転移あるいは再発子宮頸部扁平上皮癌に、単独で有効性が証明されている薬剤は少ない。国際的に最も広く使用され、有用性が示されているのはシスプラチン(CDDP)である。3 週毎に 50-100mg/m² を投与した場合、response rate は 18-50%と報告されている[27-28]。最近では、

paclitaxel や gemcitabine などの薬剤も有用性が報告されている[29-30]。

放射線治療と同時併用した場合、安全性と有用性が最も研究されている薬剤はシスプラチンである。シスプラチン特有の副作用として、腎毒性と聴神経障害が報告されている。放射線と同時併用した場合、これらの毒性の増強、あるいは放射線障害の増加は報告されていない[21]。

2.3.3. 本試験のレジメン

子宮頸癌 Ib-IIa 期に根治手術とリンパ節郭清を行い、リンパ節転移(放射線単独群 84%、化学放射線併用療法群 87%)、断端、旁結合織微小浸潤を認めた患者を対象に、大規模な無作為比較試験が行われた。患者は無作為に放射線療法(RT)群と化学放射線同時併用療法(CT+RT)群とに割り付けられた。照射線量は 49.3Gy(29分割)、化学療法は CDDP 70 mg/m²と 5-FU 1000mg/m²/day の 96 時間持続点滴した。化療は放射線療法の第 1 日目に行い、3 週毎に繰り返した。268 例が登録され、243 例が解析対象となった(127 例の CT+RT 群、116 例の RT 群)。無病生存率と全生存率は CT+RT 群が有意に良好で、hazard ratio は 2.01、1.96 となった。4 年無病生存率はそれぞれ 63%と 80%、全生存率は 71%と 81%であった。Grade 3,4 の毒性は RT 群ではほとんど認めなかったが、CT+RT 群では下痢 G3 : 12 例、顆粒球減少 G3-4 : 35 例、白血球減少 G3,4 : 43 例、嘔気 G3 : 17 例、嘔吐 G3,4 : 15 例などがあった。局所再発は RT 群 20 例、CT+RT 群 7 例、遠隔転移 RT 群 13 例、CT+RT 群 9 例、局所+遠隔 : RT 群 5 例、CT+RT 群 4 例であった[21]。同時併用による遅発性反応の発症については、今後も経過観察が必要とされる。この試験では CDDP と 5-FU が併用されているが、5-FU の有用性は不明である。また、リンパ節転移患者のみを対象としたものではなく、全例に放射線療法が行われているため、放射線療法の有用性は不明である。

Kinney らは 185 例の根治術後リンパ節転移患者を対象に、術後照射の有用性を後ろ向きの研究で解析した。その結果、5 年生存率は無治療群 72%、術後照射群 64%となった。それぞれの群の患者 60 名では、術後照射群の再発は 22 名、無治療群 21 名であった。術後照射群の初発再発は、局所 6 名、遠隔転移 13 名であったが、無治療群は局所 14 名、遠隔転移 6 名となった。術後照射群は局所再発を減少したが、遠隔転移が多く発生し、生存率の改善に寄与せず、有用性は無いとしている[19]。Lahousen らは放射線治療と化学療法の両者共に有用性を疑問視する報告を行った[20]。

上記のように各種の報告があるが、最も信頼性の高いのは、化学放射線併用療法と放射線療法とを比較した報告で[21]、前者の有用性が報告されている。しかし、この試験では放射線療法の有効性が判明していない。そのため、本試験では最も信頼できる放射線と CDDP を同時併用する化学放射線同時併用療法と、CDDP のみを行う化学療法とを比較し、放射線治療の有用性を検討する。CDDP は腎毒性のため、前日から点滴によるハイドレーションを行う必要があり、入院治療を行う。ただし、化学療法終了後は患者の状態により、外来通院治療も可能である。

2.3.4. 後治療

再発・転移が確定するまでは他の治療は行わない。ただし、治療に伴う有害反応に対する治療は制限しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験は primary endpoint を再発率と正常組織の遅発性反応とした。その後、追跡調査を行い生存率を検討する。癌の治療法の効果判定に再発率や生存率を用いるのは、一般的判定基準である。放射線治療の有害事象には、早期の反応と遅発性反応の 2 種類がある。遅発性反応は放射線療法に特有な有害事象で、一度発生すると症状の改善が難しいため、負の放射線治療効果を判定する上で、極めて重要な因子となる。

2.4.2. 患者集積見込み

本試験は 1 群あたり 60 例、計 120 例により治療の有用性を判定する。脱落症例、解析不能例を 10%程度と考慮すると、1 群あたり 65 例、計 130 例の登録を必要とする。

子宮頸癌 I-II 期の新鮮患者は、全国で約 3000 例/年である。リンパ節転移はこれらの患者の

10-25%にみられるため、対象患者は年間 450-750 例となる。研究に参加する施設を 12 施設とすると、年間約 60 例の登録を行うため、1 施設当たり年間約 5-6 例程度の登録を目指す。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

過去の単一施設からの報告では、子宮頸癌根治術後リンパ節転移患者に骨盤部術後照射を行った場合、生存率の改善は認められなかった。再発や転移患者にシスプラチン単剤の治療を行った場合、抗腫瘍効果は有効率が 20%前後で著効は期待しにくい。一方、予後不良因子のある患者を対象に、放射線療法単独と化学放射線併用療法を比較すると、後者が有意に優っていた。本試験ではリンパ節転移のある患者のみを対象に、化学放射線併用療法と化学療法単独を比較する。過去の各種報告から、化学放射線併用療法群と化学療法群との再発率をそれぞれ 25%、40%と仮定した。両群の再発率の差を 15%として登録患者数を算出すると、有意差を検出できる患者数は 120 例となる。

本試験は子宮頸癌術後リンパ節転移例のみを対象に、補助療法として化学放射線同時併用療法と化学療法の有用性を検討するが、本試験と同様な臨床研究はない。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

手術患者における重要な予後因子は、骨盤内リンパ節転移以外に腫瘍サイズ、リンパ管侵襲の有無、間質浸潤の程度、子宮傍組織浸潤の有無、切除断端の状態、が挙げられている。ラムダム化試験ではこれらの因子に対して動的割付を行う。また、手術は施設により異なる可能性があるため、施設を割付調整因子に含める。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険の要約

2.5.1. 予想される利益

現在までのところ、骨盤部術後照射を行うことの有用性は分かっていない。一方、放射線治療により骨盤部位の消化管、膀胱・尿管、リンパ管および骨盤骨が照射される。手術により損傷を受けた各臓器・組織に、さらに放射線による損傷が加味される。したがって、各臓器・組織の遅発性反応が、増幅されて出現する可能性がある。最も明瞭に出現する遅発性副作用は、下肢や外陰部の浮腫である。手術単独でもある程度の浮腫が出現するが、術後照射を行うと高頻度に高度の浮腫が出現し、患者の QOL を著しく低下させる[26]。照射を行わない第一の利益は、これらの晩発性反応を防止できることである。

術後照射は明らかな病巣部位が無く、予防的に行うため、広範囲な部位に治療を行う。放射線治療を一度行った部位は、再発しても再度放射線治療を行うことが困難である。一方、術後照射を行わずに万一再発した場合、腫瘍の存在している部位に限局した患者毎の個別化治療が可能である。これが第二の利益となる。

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常

保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費は、

すべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参

加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

上述の如く、骨盤部術後照射により生存率が改善するか否かが不明である。本試験は放射線治療を行わなくても、生存率は低下しないことを検証することが最終的な目的である。したがって、放射線治療が生存率の改善に役立っている場合は、化学療法単独群では従来成績より生存率が低下する可能性がある。一方、放射線治療群は上述の遅発性反応が出現する可能性があり、治療による利益は明確ではないが、有害事象が一定の頻度で確実に発生する不利益がある。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5.患者選択規準」、「7.3.治療変更規準」、等をグループ内で慎重に検討した。また、臨床試験では試験開始後は、年 2 回の定期モニ

タリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと、効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や、予期されない有害事象、予想以上の再発が生じた場合には、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って、慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

本試験は効果が明確でない補助療法を排除することが目的のため、化学放射線同時併用療法群に比べて、化学療法単独群の再発率・生存率が向上する可能性は極めて少ない。むしろ、化学療法単独群は化学放射線同時併用群より局所再発が多少増加すると推測される。しかし、救済療法により局所制御が再度得られ、長期の腫瘍制御率と生存率は、両群で同様になることが推測される。したがって、累積生存率や原疾患生存率は最終的に両群で違わないことを検証する。その結果、子宮頸癌根治手術後は不必要な術後照射を行わず、患者の QOL を低下させる遅発性有害反応を予防することに重要な意義がある。

3. 薬剤情報

3.1. Cisplatin (CDDP) : シスプラチン

商品名：シスプラチン、プラトシン、プリプラチン、ランダ

特徴・作用機序

ガン細胞の DNA と結合し、DNA 合成及びそれに引き続くガン細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

適 応

卵巣腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経が細胞種、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、

主な薬物動態

T1/2：約 100 時間(8 相)、 排泄：尿中、 投与後 24 時間 17-21%(単回投与)、約 28%(5 日間連続投与)

主な薬物有害反応

消化器：悪心・嘔吐、下痢、口内炎、イレウス、腹痛、便秘、等

精神神経系：末梢神経炎(しびれ、麻痺、等)、言語障害、頭痛、味覚障害、意識障害、等

その他の有害反応：過敏症、循環器症状、脱毛、全身倦怠、発熱、等

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

急性腎不全、汎血球減少症、ショック・アナフィラキシー様症状、聴力低下・難聴・耳鳴、鬱血乳頭・球後視神経炎、脳梗塞、血栓性微小血管症、心筋梗塞・鬱血性心不全、(いずれも頻度不明)

禁 忌

1)重篤な腎障害のある患者、2)本剤又は他の白金を含む薬剤に過敏症の既往歴、3)妊婦又は妊娠の可能性

慎重投与

1)腎障害、2)肝障害、3)骨髄機能抑制(増悪)、4)聴器障害、5)感染症を合併、6)水痘(致命的全身症状)、7)高齢者、8)小児、9)長期間使用している患者(腎障害、骨髄機能抑制が強く現れ遷延性に推移)

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：抗悪性腫瘍剤、放射線照射

パクリタキセル、

ミカ'リシド'系抗生物質、塩酸バンコマイシン、アムホテリシン B、70ピド、

フェニチン(抗てんかん剤)

4. 本試験で用いる規程・定義

4.1. 病気分類基準

病気分類(staging)には「子宮頸癌取扱い規約(第2版)」を用いる(添付資料10参照)。

4.2. リンパ節の名称

リンパ節の名称は Classification of regional lymph nodes in Japan (Int J Clin Oncol 2003, 8:248- 275)を用いる(添付資料11参照)。

5. 患者選択基準

子宮頸癌のため根治手術を受け、術後摘出標本の組織学的検査でリンパ節転移が確認された症例の中、本研究の対象患者は、以下の条件を満たさなければならない。

5.1. 適格条件

1. 子宮頸部扁平上皮がん患者で、術前の臨床進行期が IB-IIB 期である。
2. 子宮頸癌根治手術が行われ、根治的に切除された(明らかな残存病巣はない)。
3. 術後摘出標本に組織学的にリンパ節転移が確認された。
4. 登録前 14 日以内の臨床検査値で適切な主要臓器機能を保持している。
 - ・ 血清クレアチニン値： ≤ 1.0 mg/dl
 - ・ クレアチニン・クリアランス(24 時間値)：体表面積補正は行わず実測値で 60ml/min 以上
 - ・ 白血球数： $3,000/\text{mm}^3$ 以上, Hb： 10.0g/dl 以上, 血小板： $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ・ GOT, GPT： 100IU/l 以下, 血清総ビリルビン： 2.0mg/dl 未満
5. 骨盤部の手術・放射線療法は今回が初回である(虫垂炎手術を除く)。
6. PS は 0~2 である。
7. 年齢は 20 歳以上 75 歳以下である。
8. 化学療法の既往は問わない。
9. 文書による同意が得られている。

【設定根拠】

- 1.2.3.4. 今回の臨床試験の対象を限定する項目で、この条件を満たす患者を臨床試験の対象とする。
5. 腹部手術の既往は消化管の有害事象発生頻度を増加させるため除外する。
- 6.7. 臨床試験の一般的な条件を採用。
8. 本試験では術前化学療法を施行した患者も臨床試験の対象とする。
9. ヘルシンキ宣言に基づいて設定した。

5.2. 除外条件

1. 骨盤部の手術の既往がある(虫垂炎を除く)。
2. 骨盤部位への放射線療法の既往がある。
3. 摘出標本の病理学的検査で切除断端が陽性である。
4. 予後が 6 か月に満たないと推定される。
5. 腎機能障害がある。
6. 照射部位に活動性の結核、真菌症などの難治性感染症がある。
7. 活動性の重複癌がある。

8. 医学的、心理学的または他の要因により不相当と考えられる。

【除外基準設定根拠】

- 1.2. 放射線療法による有害事象が効果判定に含まれるため対象外とする。
3. 追加治療を行う必要があり、倫理的にも本試験の対象外である。
4. 再発率・生存率、有害事象発生共に判定できないので対象外とする。
5. プラチナ製剤を使用するため、腎機能障害がある場合は対象外とする。
- 6-8. ヒトを対象として実施する臨床試験の一般的除外項目として設定した。

6. 登録・割付

5.1. 登録の手順

患者の登録はインフォームド・コンセントを得て、手術後2-4週以内に行う。

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票をFAX送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所
〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号
TEL: 03-5791-6400
FAX: 03-5791-6399
平日9~17時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

宇野 隆
千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL: 043-226-21009
FAX: 043-226-2101
e-mail: unotakas@faculty.chiba-u.jp

6.1.1. 登録に際しての注意事項

- ・ プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 電話登録の場合、2日以内に登録適格性確認票をデータセンターにFAX送付する。
- ・ 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- ・ 登録されると「登録確認通知」がデータセンターからFAXにて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- ・ 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)は行わない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ・ 誤登録・重複登録が判明した際は、速やかにデータセンターに連絡すること。
- ・ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積薬剤投与量は、飽くまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。

6.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、□施設、□stage (I/II)、□リンパ節転移数、□他の予後因子で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1. プロトコール治療

7.1.1. 化学療法

登録後1週間以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを行う。

	薬剤	投与量	投与法	投与日
A群： 化学放射線 併用療法群	CDDP	1) 放射線療法中 70 mg/m ²	Div	放射線治療開始日をday 1として day 1, 29の2回
		2) 放射線治療後70 mg/m ²		照射終了日をday 0として、 day 57の1回
B群： 化学療法単独群	CDDP	70 mg/m ²	Div	化療開始日をday1 として、 day1, 29, 57の3回

- ・ 体表面積から計算されたCDDP投与量は、1 mg/body (2ml) 単位で切り捨てて決定する。
- ・ CDDPの最大投与量は100mg/m²とする。
- ・ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、飽くまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・ 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

【使用上の注意】

- ・ 注射液は Cl⁻ イオン濃度が低い輸液を用いる場合には活性が低下するので、必ず生理食塩水と混和すること(5%ブドウ糖液など、α イオンの存在しない糖質溶液には混注しないこと)。
- ・ アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解がおこるので避けること。
- ・ アルミニウムと反応して沈澱物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。
- ・ 生理食塩液またはブドウ糖—生理食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。本剤は光により分解するので直射日光を避けること。また点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

7.1.2. 放射線療法

以下の項目につき、各試験担当の放射線治療医と相談の上適切に記載する。

1) 開始時期と休止期間等

放射線治療は化学療法1コース目のday 1に開始する。予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量のmodification は行わない。

2) 線量と分割法

1回2 Gy、1日1回、週5日、計25回、総線量50 Gy、総治療期間35日、許容総治療期間45日

間とする。

3) 放射線治療装置

6MV 以上のX線発生装置で、かつSSD(Source Surface Distance)またはSAD(Source Axis Distance) 100cm 以上のものを用いる。

4) 標的体積 (target volume)

計画標的体積(planning target volume: PTV)は腫瘍床と腸骨リンパ節・閉鎖リンパ節領域を含む全骨盤領域とする。具体的には、上縁は腰椎4-5の間、下縁は閉鎖孔下縁、両側縁は腸骨内側から2cm外方とする。側方の照射野を用いる場合、前方の辺縁は恥骨結合上端を含む必要がある。後方の辺縁は少なくとも仙椎1-3を含むようにすべきである。照射野の形成にはブロックまたはmultileaf collimator を用いる。

治療は前後対向2門照射または前後左右対向4門で開始し、1回の治療においては各門全てを照射する。1日2 Gyとして週5回照射し、25回で50 Gy照射する。

5) 線量分布計算

a) 標的基準点

標的基準点是对向2門照射における中心軸上の体厚中心点とする。

b) 標的内の線量均一性

PTV への線量のばらつきが標的基準点線量の $\pm 5\%$ を越える場合には補償フィルターの使用が望ましいが、本試験では必要とはしない。

c) 線量分布図、線量計算

標的基準点を含む横断面の線量分布図を作成し、治療終了時における標的基準点の総線量を記載する。CTに基づく線量分布計算を出力することが望ましいが、本試験では必須とはしない。

また、線量計算、モニターユニット算出にあたって、不均一補正は行わない。

6) 位置決め

X線CT所見に基づき、CTまたはX線シミュレータによる位置決めを行い、同時に位置決め写真を撮影ないし作成する。

治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。なおEPID(electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。

位置決め写真および照準写真は必要に応じて、効果・安全性委員会による検討(15.1.章参照)のため、放射線治療照射録とともに提出が要求されることがある。

7.2. プロトコール治療中止・完了規準

7.2.1. プロトコール治療完了の定義

- ① 化学放射線同時併用群は50 Gyの化学放射線併用治療後に行われる1コースの化学療法が終了。
- ② 化学療法単独群は、3コースの化学療法が終了。

7.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - 1) Grade 4の非血液毒性が認められ、放射線治療を1週間休止しても回復しない場合(非血液毒性: NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - 2) 有害事象により次コース開始が2週間遅延した場合
 - 3) 治療変更規準(7.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - 4) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止を必要と判断した場合
- 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など
 - ・プロトコール治療中止/終了日は、□の場合最終コースの終了日(4週1コースの場合 day28)、□の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.3. 治療変更規準

子宮頸癌に対して放射線と併用するシスプラチンの投与量は前記の如く設定した。しかし、本臨床試験開始以後、6例中3例以上が毒性のため予定の放射線治療とシスプラチン投与量を完遂出来ない場合は、その後の登録患者からシスプラチンの規準投与量を減量する。また、子宮頸癌に対する放射線併用シスプラチンの投与量の変更基準を資料11に示した。この規準を参照して以下のような減量、中止規準を作成した。

7.3.1. 化学療法の規準投与量減量

本臨床試験開始以後、6例中3例以上が毒性のため放射線治療の中止やシスプラチン投与量の減量が生じた場合は、その後の登録患者からシスプラチン投与量を以下の規準で減量する。

薬 剤	用 量	減量後用量
シスプラチン	70 mg/m ²	60 mg/m ²
	60 mg/m ²	50 mg/m ²
	50 mg/m ²	40 mg/m ²

7.3.2. 化学療法減量/中止規定：

前コースで以下のいずれかの毒性が見られた場合、シスプラチンの用量レベルをひとつ下げる。レベル-1にて以下の毒性が見られない場合も再増量は行わない。レベル-1にしても以下のいずれかの毒性が見られた場合は化学療法を中止とする。

- ① 白血球減少：白血球数 < 2500 / mm³
 - ② 血小板減少：血小板数 < 5.0 × 10⁴ / mm³
 - ③ 血清クレアチニン > 2.0 mg/d
 - ④ クレアチニン・クレアランス 50ml/min以下
 - ⑤ 下痢、腹痛等の腹部の grade 3以上の非血液毒性 (NCI-CTC)
- ・ 投与当日または直近の検査値が投与可能条件を満たさなければシスプラチン投与を1週間延期する。
 - ・ 1週間延期後、投与可能条件を満たせば前回投与と同じ用量レベルで投与。満たさなければさらに1週間延期する。
 - ・ 2回の延期(2週間延期)後、投与可能条件を満たせば前回より1レベル低い用量レベルで投与する。満たさなければ、以後シスプラチンを投与しない。

7.3.3. 化学療法減量の用量レベル

薬 剤	用 量	レベル用量		
シスプラチン	レベル 0(全量)	70 mg/m ² IV	60 mg/m ² IV	50 mg/m ² IV
		day1, 29, 57	day1, 29, 57	day1, 29, 57

レベル 1	49 mg/m ² IV day 29, 57	42 mg/m ² IV day 29, 57	35 mg/m ² IV day 29, 57
レベル 2	投与しない	投与しない	投与しない

7.3.4. 放射線照射の変更規準

以下の場合を除き化学療法の延期、中止の場合も放射線照射は継続する。

- ・ 血液毒性grade 4または非血液毒性grade 4が出現した場合は、回復するまで放射線も中断する。
- ・ 10日間以上中断しても上記毒性が回復しない場合は、放射線療法を中止する。

7.3.5. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「17.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先：宇野 隆

千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL：043-226-2100

FAX：043-226-2101

e-mail：unotakas@faculty.chiba-u.jp

7.4. 併用療法・支持療法

7.4.1. 推奨される／推奨されない併用療法・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。

□G-CSF

G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	・好中球1000/mm ³ 未満で発熱（原則として38度以上）が見られた時点 ・好中球500/mm ³ が観察された時点 ・前コースで好中球1000/mm ³ 未満で発熱（原則として38度以上）が見られた場合や、好中球500/mm ³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球1000/mm ³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	・各薬剤の適正な投与量 ・各薬剤の適切な投与方法
中止時期	・好中球が最低値を示す時期を経過後5000/mm ³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が2000/mm ³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、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。

□CDDP 投与当日の注意

- ・ CDDP投与当日あるいは数日間、制吐剤の投与を行う。
- ・ CDDP 投与当日は、アミガリシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイド系抗炎症薬を投与しない、または併用する際は慎重に投与を行う。
- ・ CDDPの投与前日から点滴を行い、ハイドレーションを行って十分な尿量を確保する。利尿が不十分な場合は、利尿剤の投与を行う。

7.4.2. 許容される併用療法・支持療法

- ・ 下痢や腹痛、悪心・嘔吐に対して、支持療法は必要に応じて行ってもよい。

7.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。ただし、再発転移が確認された場合は、この限りではない。

- プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤
- その他、抗腫瘍効果が認められている薬剤

7.5. 後治療

- ・ プロトコル治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・ プロトコル治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

8. 予期される有害反応

8.1. 有害事象/有害反応の評価

化学放射線併用群と化学療法単独群の早期有害反応(化学療法開始後90日以内)の評価を行う。早期有害反応の評価には、「NCI-CTC (JCOG日本語訳第2版)」を用いる(資料13参照)。有害反応のgradingに際しては、それぞれgrade 0~4の定義内容にもっとも近いものにgradingする。

晚期有害反応は、原則として「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring System」を用いる(資料14参照)。ただし、有害反応に対する患者自覚症状の評価は、本試験用のアンケート用紙を用いる(資料15参照)。

治療関連死の場合、original NCI-CTCでは原因となった有害反応を、“grade 5”とすることになっているが、本試験の記録用紙への記録においては“grade 5”とせず、“grade 4”とする。治療関連死に際して見られた有害反応と、死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の“死亡時の状況”欄に記述し、急送報告を行う(急送報告を含む事後の検討において、“grade 5”とするかどうかが決定される)。

“9.2. 治療期間中の評価項目”、“9.3. 治療終了後の評価項目”で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に、“grade”とその“grade”の発現日を記載する。それ以外の毒性については、“grade 3”以上が観察された場合のみ、治療経過記録用紙の自由記入欄に、毒性項目と“grade”およびその“grade”の発現日を記載する。

記録用紙に記入した“grade”は、カルテにも必ず記録を残すこと。

8.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

8.2.1. 化学療法により予期される薬物有害反応

使用予定のシスプラチンの副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%。食欲不振62.2%、全身倦怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、血小板減少17.0%、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。

1. 重大な副作用 (1)急性腎不全(0.1%未満)、(2)汎血球減少(0.1%未満)、(3)ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)、(4)聴力低下・難聴(1.4%)、耳鳴(1.7%)、(5)うっ血乳頭(0.1%未満)、球後視神経炎(0.1%未満)、皮質盲(0.1%未満)、(6)脳梗塞(0.1%未満)、(7)血栓性微小血管症(0.1%未満)、(8)心筋梗塞、うっ血性心不全(0.1%未満)、(9)溶血性貧血(0.1%未満)、(10)間質性肺炎(0.1%未満)

2. その他の副作用

種類\頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 (注1)、食欲不	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、 消化管出血、口角炎、急性膵炎

	振		
過敏症(注2)			発疹,ほてり
精神神経系		末梢神経障害(しびれ,麻痺等)	言語障害,頭痛,味覚異常,意識障害,見当識障害,けいれん,レールミッテ徴候
肝臓		GOT 上昇, GPT 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇,	ビリルビン上昇, γ -GTP 上昇,
循環器			動悸,頻脈,心房細動,心電図異常,レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム, カリウム, クロル, カリウム, リン, マグネシウム等の異常	
皮膚	脱毛		癌痒,色素沈着
その他	全身倦怠感	発熱	眩暈,疼痛,全身浮腫, 血圧低下,吃逆,高尿酸血症,胸痛
注1) 処置として制吐剤等の投与を行う			
注2) この様な症状が現れた場合には中止する。			

8.2.2. 放射線照射により予期される有害反応

1) 早期有害反応:

悪心・嘔吐、腹痛、下痢、
白血球減少、
放射線治療部位の皮膚発赤、脱毛

2) 晚期有害(遅発性放射線)反応:

消化管障害:直腸・S字結腸のびらん・潰瘍・狭窄、腸管穿孔・閉塞
泌尿器系障害:
骨折
下肢・外陰部の浮腫:

8.2.3. 化学放射線同時併用(A群)により予期される有害反応

1) 早期有害反応:

特別な副作用は報告されていない。薬剤及び放射線による副作用が、高頻度に発現する可能性があるが、現在は分かっていない。

2) 晚期有害(遅発性放射線)反応:

特別な副作用は報告されていない。薬剤及び放射線による副作用が、高頻度に発現する可能性があるが、現在は分かっていない。

8.2.4. 化学療法(B群)において予期される有害反応

1) 早期有害反応:

化学療法のみのため、化学療法と同じ。化学放射線同時併用より有害反応は少ないと予測される。

2) 晚期有害反応:

化学療法のみのため、化学療法と同じ。化学放射線同時併用より有害反応は少ないと予測される。

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目

・ 検査日は登録前14日以内の検査とする(2週前の登録日と同一曜日までを含む)。

- 1) 身体所見：内診、鎖骨上窩リンパ節触診、下肢浮腫を含む
- 2) 全身状態：PS(ECOG)、体重、
- 3) 自他覚症状(NCI-CTCの有害事象項目)
 - ① 全身症状：疲労、発熱、
 - ② 皮膚：発赤、びらん、色素沈着、脱毛、下肢の浮腫
 - ③ 胃腸：食欲不振、便秘、腹痛、下痢、悪心・嘔吐
 - ④ 泌尿器：頻尿、排尿時痛、残尿感、排尿困難
 - ⑤ 出血：Grade3/4の血小板減少を伴う出血
 - ⑥ 感染：
- 4) 末梢血算：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数(ANC：桿状核球＋分節核球)、血小板数
- 5) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP、
- 6) 腫瘍マーカー：CEA、SCC、
- 7) 尿検査(随時尿)：尿糖定性、尿蛋白定性、
- 8) 24時間クレアチニンクリアランス(体表面積補正なし)
- 9) 腔断端細胞診
- 10) 胸部X-P(2 方向)：肺野条件

9.2. 治療期間中の検査と評価

9.2.1. 週1 回評価する安全性評価項目

- 1) 自他覚症状 (NCI-CTCの有害事象項目)
 - 全身症状：疲労、発熱、
 - (イ) 皮膚：発赤、びらん、色素沈着、脱毛
 - (ウ) 胃腸：食欲不振、便秘、腹痛、下痢、悪心・嘔吐
 - (エ) 泌尿器：頻尿、排尿時痛、残尿感、排尿困難
 - (オ) 出血：Grade3/4の血小板減少を伴う出血
 - (カ) 感染：
- (キ) 末梢血算：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数(ANC：桿状核球＋分節核球)、血小板数
- (ク) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、カルシウム、ナトリウム、カリウム

9.2.2. コース毎および全コース終了時に評価する安全性評価項目

- 1) 全身状態：体重、PS(ECOG)、
- 2) 自他覚症状 (NCI-CTCの有害事象項目)
 - ① 全身症状：疲労、発熱、
 - ② 皮膚：発赤、びらん、色素沈着、脱毛
 - ③ 胃腸：食欲不振、便秘、腹痛、下痢、悪心・嘔吐
 - ④ 泌尿器：頻尿、排尿時痛、残尿感、排尿困難
 - ⑤ 出血：Grade3/4の血小板減少を伴う出血
 - ⑥ 感染：
- 3) 尿検査(随時尿)：尿糖定性、尿蛋白定性
- 4) 末梢血算：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数(ANC：桿状核球＋分節核球)、血小板数

- 5) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、カルシウム、
ナトリウム、カリウム、CRP、
- 6) 24 時間クレアチニンクリアランス（体表面積補正なし）

9.2.3. 有効性評価項目

プロトコール治療中は全コース終了時に以下の検査を行い、効果判定時に評価する。

- 1) 身体所見：内診、鎖骨上窩リンパ節触診、下肢浮腫を含む。
- 2) 胸部CT
- 3) 上腹部・骨盤CT
- 4) 腫瘍マーカー：CEA、SCC
- 5) 膣細胞診

9.3. 治療終了後の検査と評価項目

登録された症例は全例が追跡対象となる。そのため、試験期間中は患者が追跡調査を拒否した場合をのぞき、全例にたいして追跡調査を可能な限り行う。生死の確認、再発の有無、正常組織の遅発性反応の追跡調査期間は、最終症例登録より5年間とする。予定追跡期間終了時点で、研究班においてさらに追跡の延長が必要と判断された場合には、延長理由と期限を明記し、評価部会に承認を求める。担当医師および分担研究者は、協力して患者の診察および追跡調査を行う。診察は原則としてはじめの6ヵ月は1-2ヵ月1回、その後は3ヵ月に1回、3年目以降は、半年に1回以上とする。

9.3.1. 治療終了後の安全性評価

最終化学療法終了後3ヶ月間は“NCI-CTC：NCI Common toxicity index”、その後の追跡期間中“RTOG /EORTC” Morbidity Scoring Systemに従いスコアリングを行い、最も強い反応gradeをそれぞれの急性および遅発性有害反応とする。

- 1) 全身状態：体重、PS(ECOG)、発熱、
- 2) 自覚症状（NCI-CTC の有害事象項目）
 - ① 全身症状：疲労、発熱、
 - ② 皮膚：発赤、びらん、色素沈着、脱毛、下肢の浮腫
 - ③ 胃腸：食欲不振、便秘、腹痛、下痢、悪心・嘔吐
 - ④ 泌尿器：頻尿、排尿時痛、残尿感、排尿困難
 - ⑤ 出血：Grade3/4の血小板減少を伴う出血
 - ⑥ 感染：
- 3) 末梢血算：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数(ANC：桿状核球+分節核球)、血小板数
- 4) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP、臨床検査
- 5) 検尿
- 6) 画像診断：胸部単純 X 線

9.3.2. 治療終了後の有効性評価

- 1) 自覚症状
- 2) 身体所見（内診、鎖骨上窩リンパ節触診を含む）
- 3) 腫瘍マーカー検査
- 4) 膣細胞診
- 5) 画像診断：追跡期間終了まで6ヶ月に1回程度CTによる腹部・骨盤部位の画像診断を行うことを原則とする。遠隔転移が疑われた場合は、前記以外に必要な画像検査を随時施行する。

9.4. スタディカレンダー

コース(化学放射線群)	治療前	1				2				3			4			5	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	16	17
全身状態																	
理学所見(含む内診)	●				●				●				●				
体重、PS	●				●				●				●				
臨床検査																	
白血球、Hb、血小板	●				●				●				●				
画(好中球)	●				●				●				●				
GOT, GPT, T-Bil	●				●				●				●				
Cr, BUN, Na, K, Ca	●				●				●				●				
FDP, PT	●				●				●				●				
PaO2	●				●				●				●				
SCC	●				●				●				●				
CCr(24時間)	●				●				●				●				
尿検査(尿糖,尿蛋白)	●				●				●				●				
放射線検査(効果判定)																	
胸部X-P	●													●			
骨盤部CT/MR	●													●			
膣細胞診	●													●			
毒性評価																	
自覚症状チェック	●				●				●				●				
他覚症状チェック	●				●				●				●				
緩和スコア	●				●				●				●				
治療																	
CDDP		●				●				●							
記録用紙提出																	
登録適格性確認票	●																
治療開始報告用紙	●																
治療経過記録用紙															●		
治療終了報告用紙															●		
効果判定記録用紙															●		
追跡調査用紙																	

10. データ収集

10.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

1. 登録適格性確認票(白) — 電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターにFAX
 2. 治療前記録(青) — 登録後2週間以内
 - 2)-1 背景因子
 - 2)-2 腫瘍評価
 3. 治療経過記録 — プロトコール治療中止/終了後2週間以内
 - 3)-1 治療(黄)
 - 3)-2 検査(黄)
 - 3)-3 毒性(黄)
 4. 治療終了報告(赤) — プロトコール治療中止/終了後2週間以内
 5. 追跡調査(白) — 追跡調査依頼書に記載された期限内に
- ・ “1)登録適格性確認票”は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。
 - ・ “2)治療前記録～4)治療終了報告”は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名、患者イニシャルなど)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後5日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。
 - ・ “5)追跡調査”はデータセンターで行われるモニタリング、あるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

10.2. 記録用紙の送付方法

- ・ 登録適格性確認票を除き、すべてのCRFは郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信とする。

11. 有害事象の報告

“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局／研究代表者へ報告する。

報告書式は添付資料を利用する。

なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業“医薬品等安全性情報報告制度”による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく“企業報告制度”による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

- プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡
プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる。
(「30日」とは、最終プロトコール治療日をday 0とし、その翌日から数えて30日を指す)
- ③ 予期されないGrade 4の非血液毒性(NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)
“8.2.予期される有害反応”に“重篤な有害反応”として記載されていないものが該当する