

### 11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- 最終プロトコール治療日から31日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡
  - ・治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。
- 予期されるGrade 4の非血液毒性(NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)
  - ・“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るGrade 4 の非血液毒性
  - ・予期されていても重篤な有害事象は、通常報告の対象となる
- 予期されないGrade2、Grade3 の有害事象
  - ・“8.2.予期される有害反応”と薬剤添付文書のいずれにも記載されていないGrade 2～3相当の有害事象
- 永続的または顕著な障害
  - ・再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等
- その他重大な医学的事象
  - ・11.1.1.の□□、11.1.2.の□～□のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

## 11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

### 11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医は、施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

#### 1 次報告；

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72 時間以内に、“AR/ADR 急送1次報告書”に所定事項を記入し、研究事務局へFAX 送付と電話連絡を行う。

#### 2 次報告；

さらに施設研究責任者は“AE/AR/ADR 報告書”に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから7日以内に、研究事務局へ郵送またはFAX送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

#### 3 次報告；

施設研究責任者は“AE/AR/ADR 報告書”の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に、研究事務局へ郵送またはFAX送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

### 11.2.2. 通常報告

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

## 11.3. 研究代表者／研究事務局の責務

### 11.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止(データセンターと全参加施設へ連絡)や、参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

### 11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は施設から急送報告または通常報告された有害事象が、“11.1.報告義務のある有害事象”に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから15日以内に、効果・安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と、有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された“AR/ADR 急送1次報告書”および“AE/AR/ADR 報告書”に、研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)等を含めること。また、11.1.1□の30日以内の死亡、11.1.2. □の31日以降の死亡のうち、治療関連死と判断されるもの、及び、11.1.2□予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、“AE/AR/ADR 報告書”の“II.有害事象の分類-その他”にもその旨記載する。

### 11.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が、定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は、定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

## 11.4. 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. エンドポイントの定義

### 12.1. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。  
注：原則として、最終解析や中間解析における有効性のエンドポイントの解析には“全登録例”または“全適格例”を用い、安全性(毒性・有害事象)の解析には“全治療例”を用いる。ただし、定期モニタリングの集計においては、不適格の判定、プロトコル治療実施の有無についての情報の確実性に欠けるため、全登録例を用いる。

#### 12.1.1. 全登録例

“6.1.登録の手順”に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を“全登録例”とする。

#### 12.1.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された“不適格例”を除く集団を“全適格例”とする。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による“不適格例”は全適格例に含める。

グループによる“不適格例”の決定に際しては、最終解析においては代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による“不適格例”を含めないことができる。

#### 12.1.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を“全治療例”とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった“治療非施行例”の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかは、データセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

## 12.2. エンドポイントの定義

### 12.2.1. 全生存期間 Overall survival

手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 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。

### 12.2.2. 原疾患生存率

手術日を起算日とし、子宮頸癌が原因による死亡日までの期間。

- ・ 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。

### 12.2.3. 再発率

手術日を起算日とし、子宮頸癌の局所再発および遠隔転移が確認されるまでの期間。

- ・ 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。

### 12.2.4. 有害事象(有害反応)発生割合

#### 早期有害反応

化学療法開始日から90日以内に発生した合併症を早期反応とする。適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれNCI-CTC 日本語訳JCOG 版による全コース中の最悪のgrade の頻度を(群別に)求める。

血液/骨髄：ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板

全身症状：発熱、体重減少

皮膚科/皮膚：脱毛

胃腸：食欲不振、便秘、脱水、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐

肝臓：ビリルビン、低アルブミン血症、SGOT、SGPT

感染：

神経学：神経障害・感覚性

腎/泌尿生殖器：クレアチニン

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外のGrade 3以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

#### 遅発性有害反応

治療開始日から91日以上経過して発生した合併症を遅発性有害反応とする。適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれNCI-CTC 日本語訳JCOG 版(Late effect)による全コース中の最悪のgrade の頻度を(群別に)求める。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項目に従って頻度を求める。

### 12.2.4. 重篤な有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が開始された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれか

の重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコル治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内の全ての死亡。  
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 最終化学療法日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade 4 の非血液毒性 (血液/骨髄区分の有害事象を除く)。

### 13. 統計的事項

#### 13.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、米国がん研究所から標準治療として推奨されている化学放射線同時併用療法(A群)に対し、化学療法単独(B群)が、primary endpointである(1)再発率において、許容範囲(15%)を超えて有意に上回らないかどうか、(2)正常組織の遅発性有害反応の出現が有意に少ないか否か、を検証することである。

再発は救済治療により腫瘍が再度制御される可能性がある。したがって、最終的に両群の生存率は同一にある可能性が高い。そのため、最終的には両群の全生存期間が許容範囲内となり、正常組織の遅発性有害反応発症率で化学療法単独群の優越性が証明できた場合には、化学療法単独が化学放射線同時併用療法より有用な治療法であると結論する。許容範囲内となることが証明できなかった場合、あるいは他のエンドポイントで優越性が証明できなかった場合には、化学放射線同時併用療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

(これでよいか否か竹内 正弘 教授に確認して頂く)

#### 13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

(以下は竹内 正弘 教授にお聞きして書き改める)

主要評価項目を再発率と正常組織の遅発性有害反応とし、術後化学放射線同時併用群と化学療法単独群との間で優位性を検討する試験で、許容できるハザード比を (1.3?) とする。試験期間として受け入れ期間3年、追跡期間を5年とする。術後化学放射線同時併用群と化学療法単独群との想定再発率を、それぞれ25%と40%とする。有意水準を片側5%、検出力を80%と仮定する。中間解析としてO'Brien and Fleming  $\alpha$ 型の消費関数による第一種の過誤の調整を行うものとする。評価可能例数として、1群あたり60例、計120例となる。脱落患者、解析不能例を10%程度と考慮すると、1群あたり65例計130例となる。

#### 13.3. 中間解析と試験の早期中止

- ・ 試験期間の途中において、試験の主たる目的が達成されたかどうか評価するために主として再発率のエンドポイントの解析を行うことを中間解析と呼ぶ。
- ・ 中間解析の場合の有効中止、無効中止の規準について十分に検討する。
- ・ 中間解析で登録中止となった場合、その後の追跡期間のデフォルトは、予め登録完了後の追跡期間としてプロトコルで予定していた期間とする。予定していた期間よりも追跡期間を短縮もしくは延長する場合は、効果・安全性評価委員会に改訂申請が必要である。

##### 13.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で、2回の中間解析を行う。1回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の

モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者の  
プロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と  
思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。

原則として中間解析中も登録は停止しない。

### 13.3.2. 中間解析の方法

中間解析は分担研究者竹内とデータセンターが行う。試験全体の $\alpha$ エラーを5%に保つために、  
中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & DeMets の $\alpha$ 消費関数を用いて調整し、群間  
の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 $\alpha$ 消費関数として、O'Brien & Fleming タイ  
プを用いる（→引用：Lan K, Demets L: Discrete sequential boundaries for clinical trials.  
Biometrika 70: 659-663, 1996）。中間解析の詳細について、データセンターの担当統計スタッ  
フが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の  
中間解析は、担当以外の統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。中間解析において、  
B 群の生存期間がA 群のそれを上回り、層別ログランク検定のp 値が上記方法により規定され  
た水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B 群の生存曲線が  
A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の可否を検討  
することとする。

### 13.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとして、データセンターより効果・安全性評価委員会に提出  
され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、  
運営委員会において試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否  
および結果公表の可否を勧告する。

中間解析の結果により効果安全性評価委員会試験から本試験の中止の勧告が出されない限り、  
試験が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は中間解析結果を知  
ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について  
中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部  
の変更を行うか否かを決定する。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試  
験中止許可願い」または「プロトコル改正願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会  
の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができる。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から5 年間とする。

## 13.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的でsecondary endpoints の解析を行う。  
Secondary endpoint の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間  
比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということを意味しない  
ことに注意する。

### 13.4.1. 安全性のsecondary endpoints の解析

secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、化学療法による薬物有害反応、術  
後照射早期合併症割合/晩期合併症割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とす  
る（14-1 定期モニタリング）。

術後照射早期合併症割合、術後照射晩期合併症割合については、いずれも化学療法による合併  
症を増大させないかどうかに関心があるため、後者が前者を上回らないことを期待する。区間推  
定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じてFisher の直接検定を用いて群間比  
較を行う。

#### 13.4.2. 有効性のsecondary endpoints の解析

secondary endpoints のうち有効性のエンドポイントは、再発に対する積極的治療を含めた粗生存率および原疾患生存率であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。

#### 13.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の群間比較、有効性のsecondary endpoints の群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターと分担研究者竹内が“最終解析レポート”としてまとめ、研究事務局、研究代表者、臨床試験審査委員会に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた“総括報告書”を作成し、臨床試験審査委員会、データセンターに提出する。

臨床試験審査委員会の総括報告書承認をもって“試験終了”とする。

#### 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（付表）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

###### 14.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の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こと。  
臨床試験（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）との違い
- 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) プロトコール治療の内容  
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
- 5) プロトコール治療により期待される効果  
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 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、及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の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 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等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

氏名や個人情報等は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

委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)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、試験の研究代表者(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。

### 14.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、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、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、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。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本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

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

### 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なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

### 14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

#### 14.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB(機関審査委員会: Institutional Review Board)で承認されなければならない。

IRB承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

#### 14.5.2. IRB承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会またはIRBの審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。IRBの年次更新承認書の提出は求めない。

### 14.6. プロトコールの内容変更について

#### 14.6.1. 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ならない。

#### 14.6.2. プロトコール改正/改訂時の施設IRB承認

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

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

改正に対するIRB承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

#### 14.7. 健康被害補償

本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害は、やむを得ず発生することが予測される。本試験はランダム化を行う試験であるが、通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものである。本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償しない。そのため、本試験の実施に伴い、各医療機関における試験責任医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行処置として、医師賠償責任保険に加入する。

#### 15. モニタリングと監査

##### 15.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリング(central monitoring またはin-house monitoring)であり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリング(on site monitoring)は行わない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、モニタリングに関する規定に従って検討される。

##### 15.1.1. モニタリングの項目

- 集積達成状況：登録数－累積／期間別、全施設／施設別
- 適格性：不適格例／不適格の可能性のある患者：群／施設
- プロトコル治療中／治療終了の別、中止／終了理由：群／施設
- 治療前背景因子：群
- 重篤な有害事象：群／施設
- 有害反応／有害事象：群
- プロトコル逸脱：群／施設
- 全生存期間：全登録例
- その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

##### 15.1.2. 有害事象の許容範囲

対象疾患、State of the Art、試験治療の内容等により、予期される主な有害事象の許容範囲を設定する。

治療関連死亡がある程度予期される試験においては、過去の研究におけるその頻度を示し、各試験における許容範囲をその設定根拠とともに、割合(%)または実患者数で示す。幅のある記述も可である。許容範囲は飽くまでも参考値であり、重篤な有害事象については、統計学的有意性に基づいた推論はが、必ずしも適切ではないため、信頼区間や検定手法等、統計学的な記述は不要である。

治療関連死亡が予期されない試験においては、臨床安全性情報ガイドラインにおける“重篤な



有害事象(治療終了後30日以内のすべての死亡、31日以降の治療関連が否定できない死亡、およびgrade 4の非血液毒性)”としての許容範囲を、その設定根拠とともに割合(%)で示す。

### 15.1.3. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等が、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。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で、試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が、“逸脱の可能性のある症例”としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

#### 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。

- 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす affecting endpoint evaluation
- 担当医/施設に原因がある caused by investigator
- 故意または系統的 intentional or systematic
- 危険または逸脱の程度が著しい dangerous or extreme
- 臨床的に不適切である clinically inappropriate

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

#### 2) 逸脱deviation

1) の違反にも、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ことが望ましい。

#### 3) 許容範囲acceptable deviation

研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

## 15.2. 施設訪問監査

研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名する研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者等が作成する標準業務手順書(SOP)に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任者、監査委員会にのみ報告され委員会外に公表される場合は施設名は伏せられる。

## 16. 特記事項

### 16.1. 病理診断の中央判定(病理中央診断)

病理中央診断の施設外判定は行わない。

## 17. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正(Amendment)ではなく、改訂(Revision)とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

### 17.1. 研究グループと研究代表者

厚生労働省効果的医療技術の確立推進臨床研究事業研究助成金 (H15-効果(がん)-037)  
子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究に関する研究班

研究代表者 : 伊東久夫

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 : 043-226-2099  
FAX : 043-226-2101  
e-mail : [hisao@med.m.chiba-u.ac.jp](mailto:hisao@med.m.chiba-u.ac.jp)

17.2. 研究事務局

研究事務局 : 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](mailto:unotakas@faculty.chiba-u.jp)

17.3. 放射線治療研究事務局

研究事務局 : 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](mailto:unotakas@faculty.chiba-u.jp)

17.4. 外科手術研究事務局

研究事務局 : 野澤志朗 (青木大輔、藤井多久磨)

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室  
〒160-8582 新宿区信濃町 35  
TEL : 03-3353-1211 内線62397  
FAX : 03-3226-1667  
e-mail : [aoki@sc.itc.keio.ac.jp](mailto:aoki@sc.itc.keio.ac.jp), [fujit@sc.itc.keio.ac.jp](mailto:fujit@sc.itc.keio.ac.jp)

17.5. 参加施設

施設 コード	施設名 (医療機関)	科名	研究責任者	コーディネーター	放射線治療担当	年間登録数 見込み
1.	慶應義塾大学病院	産婦人科	野澤 志朗	藤井多久磨	茂松直之	4-5
2.	大阪医科大学附属病院	産婦人科	植木 實			
3.	近畿大学医学部附属病院	産婦人科	星合 昊	渡辺 洋	西村恭昌	
4.	和歌山県立医科大学附属病院	産婦人科	梅咲 直彦		岸 高志	
5.	兵庫県立成人病センター	婦人科	西村隆一郎			

	—					
6.	千葉大学医学部附属病院	産婦人科	三橋 暁	宇野 隆	宇野 隆	
7.	北里大学病院	産婦人科	蔵本博行		早川和重	
8.	千葉県がんセンター	婦人科	田中尚武		幡野和男	
9.	国立病院東京医療センター	産婦人科	新井宏治			
10.	国立栃木病院	産婦人科	菊池正晃			
11.	国立埼玉病院	産婦人科	三上幹男			
12.	足利日赤病院	産婦人科	春日義生			

計 例

#### 17.6. 臨床試験審査委員会

委員長 野田起一郎 (近畿大学学長)  
副委員長 辻井 博彦 (独立行政法人 放射線医学総合研究所)  
委員 安藤 敏暢 (東京歯科大学市川総合病院)  
委員 平岡 真寛 (京都大学大学院)  
委員 早川 重和 (北里大学医学部)

連絡先:

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所内

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究に関する研究班(事務代表 金原 淳)

〒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)

#### 17.7. 効果・安全性評価委員会

委員長 辻井 博彦 (独立行政法人 放射線医学総合研究所)  
委員 安藤 敏暢 (東京歯科大学市川総合病院)  
委員 平岡 真寛 (京都大学大学院)  
委員 早川 重和 (北里大学医学部)

連絡先:

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所内

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究に関する研究班(事務代表 金原 淳)

〒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)

## 17.8 データセンター

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所  
子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究に関する研究班  
〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号  
TEL: 03-5791-6400  
FAX: 03-5791-6399  
代表 (データセンター長) : 金原 淳

統計担当: 竹内 正弘  
北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門  
〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号  
TEL: 03-3791-6322  
FAX: 03-3444-2546

## 17.9. プロトコール作成

委員長	伊東 久夫	(千葉大学大学院)
副委員長	宇野 隆	(千葉大学大学院)
委員	池田 恢	(国立がんセンター中央病院)
委員	西村 隆一郎	(兵庫県立成人病センター)
委員	青木 大輔	(慶應義塾大学医学部)

事務局: 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](mailto:unotakas@faculty.chiba-u.jp)

## 18. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、研究班決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な研究班ポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコールに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究グループ代表者の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表

者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が研究事務局の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

## 19. 参考文献

1. 伊東久夫、宇野 隆、磯部公一：B各論、26.子宮頸癌。放射線治療マニュアル(平岡真寛、井上俊彦、笹井啓資編)、中外医学社、407-421, 2001.
2. Ito H, Kutuki S, Nishiguchi I, Shigematsu N, Kuribayashi T, Nakayama T, Ka W-J, Takemasa K, Uematsu M, Ando Y and Kubo A (1994) Radiotherapy for cervical cancer with high-dose rate brachytherapy - Correlation between tumor size, dose and failure -. *Radiother Oncol* 31(3):240-247.
3. 子宮癌頭登録 日産婦誌 54(4):705-716, 2002. (check ?)
4. Perez CA. Uterine Cervix. in Perez CA and Brady LW (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1998, pp 1768-1800.
5. PDQ® Cancer Information Summaries: Adult Treatment: Cervical cancer, professional. <http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment>.
6. Inoue T, Okumura M.: Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation *Cancer* 1984 54(8):1714-1719.
7. Samlal RAK, van der Velden J, Ten Kate FJW, et al. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 80:1234-1240,1997.
8. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastasis in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 46:507-510,1975.
9. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al. Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 138:550-556,1980.
10. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 33:34-39, 1989.
11. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, et al. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 78:1438-1446,1996.
12. Ito H, Kumagaya H, Shigematsu N, Nishiguchi I, Nakayama T and Hashimoto S (1991) High dose rate intracavitary brachytherapy for recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(5):927-932.
13. Morrow CP, Curtin JP: Tumors of the cervix. (In) Synopsis of Gynecologic Oncology. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998, pp 107-151.
14. Remy JC, Maio TD, Fruchter RG, et al. Adjunctive radiation after radical hysterectomy in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 38:161-165,1990.
15. Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL, et al. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 37:390-395,1990.
16. Burghardt E, Baltzer J, Harjanto TA, et al. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70:648-655,1992.
17. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 38:352-357,1990.
18. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study.

- Gynecol Oncol 73:177-183, 1999.
19. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, et al. Value of adjuvant whole-pelvic irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: A matched-control study. Gynecol Oncol 34:258-262, 1989.
  20. Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial. Gynecol Oncol 173(2):196-201, 1999.
  21. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy plus radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 18:1606-1613.
  22. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 340:1137-1143, 1999.
  23. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. Clin Oncol 17(5):1339-48, 1999.
  24. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340(15):1144-53, 1999.
  25. Keys HM, Bundy BM, Stehman FB, et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trials of the Gynecologic Oncology Group. N Engl J Med 340:1154-1161, 1999.
  26. 田中達也、小島淳美、市村草、他：婦人科癌に対する骨盤内リンパ節郭清後の下肢浮腫についてのアンケート調査。(西村 隆一郎私信)
  27. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, et al.: Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 5 (11): 1791-5, 1987.
  28. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.: A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 32 (2): 198-202, 1989.
  29. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGehee R : Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrence or advanced Squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 17(9):2676-2680, 1999.
  30. Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, et al.: A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 76 (1): 63-6, 2000.

## 20. 付表Appendix

- 資料 1. 説明文書
- 資料 2. 同意書
- 資料 3. 適格性確認票
- 資料 4. 患者病歴 (主訴、既往歴、現病歴、手術所見、病理所見、等)
- 資料 5. 患者経過報告書
- 資料 6. 有害事象 急送一次報告書
- 資料 7. 有害事象 報告書 (二次、三次、通常)
- 資料 8. 体表面積表
- 資料 9. 子宮頸癌臨床進行期分類 (日産婦学会1997年)
- 資料 10. 骨盤部リンパ節の名称
- 資料 11. 放射線とシスプラチンの同時併用法

- 資料12. Performance status scale (ECOG)
- 資料13. 毒性規準 (NCI-CTC 日本語訳JCOG 版改訂第2 版の抜粋)
- 資料14. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Systemの抜粋
- 資料15. 浮腫に対する自覚症状のアンケート用紙
- 資料16. ヘルシンキ宣言 (日本医師会和訳)

厚生労働省科学研究費補助金（効率的利用技術の確立推進臨床研究事業）

III. 研究成果の刊行に関する一覧

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawata T, Ito H, et al	Radiation-Induced Chromosome Aberrations in Ataxia Telangiectasia Cell Line: high frequency of deletions and misrejoining detected by fluorescence in situ hybridization.	Radiat Res	159	597-603	2003
斎藤正好、 伊東久夫 他	マウス実験腫瘍に対する水溶性プロポリスの抗腫瘍効果について	Biotherapy	17	39-45	2003
伊東久夫	放射線は何故癌に効くのか—より効果を上げるためには—	日本医師会雑誌	130(9)	1193-1197	e
伊東久夫 川 田哲也、他	子宮頸癌治療の Controversy 6.放射線治療	産科と婦人科	70(5)	601-606	2003
片山 仁 伊 東久夫、他	放射線治療の新しい流れ	日本医師会雑誌	130(9):	1177-119	2003
宇野 隆 伊 東久夫、他	子宮頸癌：術後放射線照射のエビデンスは？	臨床婦人科産科	57(2)	1494-1497	2003





20030452

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。