

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(Ccr)(計算値)： ≥ 60 ml/min/body
Ccr は Cockcroft-Gault の式による計算値を用いて、実測値は使用しない。
$$Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dl)}\}$$
 - ・白血球数： $\geq 3,000/\text{mm}^3$, Hb： $\geq 10.0\text{g/dl}$, 血小板： $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ・GOT, GPT： $\leq 100\text{IU/L}$
5. PS は 0~2 である。
6. 年齢は 20 歳以上 75 歳以下である。
7. 子宮頸癌以外の悪性腫瘍に対して、最近 3 ヶ月間に化学療法を受けていない (子宮頸癌に対する化学療法の既往は問わない。子宮頸癌に対する術前化学療法についても許容する。)
8. 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。
- 5.6. 臨床試験の一般的な条件を採用。
7. 本試験では子宮頸癌に対する術前化学療法を施行した患者も臨床試験の対象とする。
8. 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、あるいは傍大動脈リンパ節の転移が陽性である。
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適當と考えられる。

【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

6.1. 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。

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基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(資料2)に必要事項をすべて記入の上、症例登録センターに登録適格性確認票をFAX 送信する。

〔症例登録センター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
臨床試験コーディネーティング部門
〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号
FAX： 0120-579-183 (03-5791-6407) TEL： 03-5791-6400
受付時間：月曜日～金曜日 9：00～17：00
(ただし祝祭日、土曜・日曜、11/5および年末年始は除く)
(これらの休業日にFAX受領は行いうが、登録は翌業務日となる場合がある)

[患者選択基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：043-226-2100
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。
- ・登録適格性確認票（資料2）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。
- ・症例登録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
- ・登録されると「登録結果のお知らせ（資料3）」が症例登録センターからFAXにて担当医に送付されるので保管すること。
- ・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、速やかに症例登録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、登録時に症例登録センターから伝えられる体表面積薬剤投与量は、あ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. 無作為割付と割付調整因子

無作為化割付は、北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門において実施する。
無作為割り付けに際しては、①施設、②傍結合織浸潤、③腫瘍サイズ、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。各因子の区分は以下のとおりである。

- ①施設
- ②傍結合織浸潤：なし、あり
- ③腫瘍サイズ：4 cm以下、4 cmを超える

7. 治療計画と治療変更基準

7.1. プロトコル治療

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。

- ・体表面積から計算されたCDDP投与量は、1 mg/body単位で四捨五入して決定する。
- ・CDDPの最大投与量は100mg/body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、登録時に症例登録センターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あ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殿物を形成し、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器具を用いないこと。
- 生理食塩液またはブドウ糖-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。

	放射線療法	化学療法 (CDDP)	投与方法 投与量
A群： 化学放射線同時 併用療法群	1日1回2Gy 週5日、計25回 総線量50Gy	放射線治療開始日をday 1として day 1, 29, 57の3回	Div 70 mg/m ²
B群： 化学療法単独群		化学療法開始日をday1 として、 day1, 29, 57の3回投与	Div 70 mg/m ²

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、適切に行う。

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5週間、許容総治療期間50日以内とする。

3) 放射線治療装置

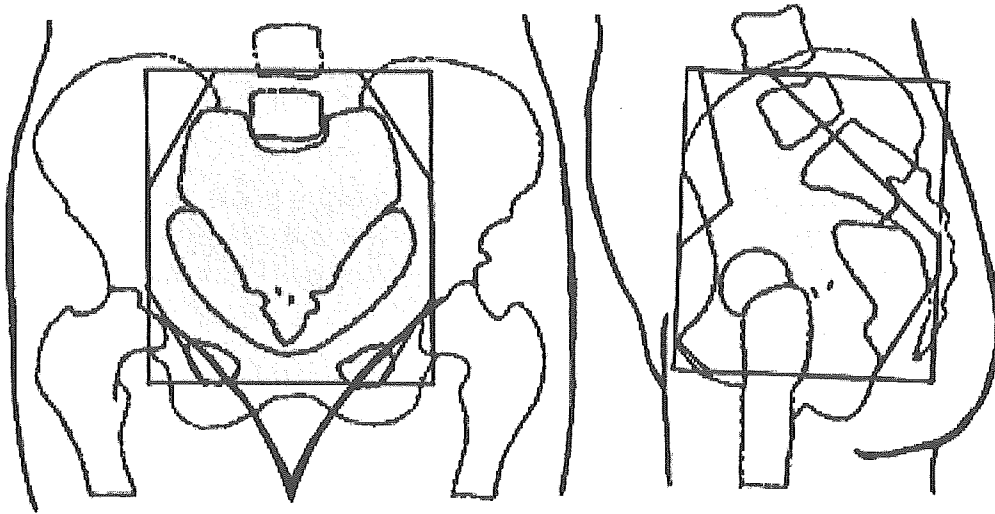
4MV 以上の X 線発生装置で、かつ SSD(Source Surface Distance) または SAD(Source Axis Distance) 100cm 以上のものを用いる。

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。

前後対向2門、および4門照射時の代表的照射野を下記に示す。



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. プロトコル治療中止・完了基準

7.2.1. プロトコル治療完了の定義

- ① 化学放射線同時併用群は50日以内に50 Gyの放射線治療が終了し、かつCDDPの3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。
- ③ 下記の場合も完了に含める。
 - 1) 化学放射線同時併用群において放射線療法が遷延したが、50日以内に終了した場合。
 - 2) 化学放射線同時併用群において総線量50 Gy放射線治療を完遂できなかったが、50日以内に44 Gy以上を照射した場合。
 - 3) 両群ともにレベル1に減量した化学療法を含めて、化学療法が3回終了した場合。

7.2.2. プロトコル治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

- ① 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合
 - 1) 治療変更基準(7.3.)でのプロトコル治療中止の規定に該当した場合
 - 2) 治療変更基準以外で、有害事象により、担当医が中止を必要と判断した場合

- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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
- ⑤ 病勢の明らかな進行が認められた場合
- ⑥ 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、①の場合最終コースの終了日(4週1コースの場合day28)、④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. 治療変更基準

本臨床試験においては化学療法より放射線治療の完遂に重点をおく。そのため、何らかの有害事象が観察された場合、最初に化学療法の開始延期、減量が行われ、更に重篤な有害事象が発生した場合には放射線治療が休止される。子宮頸癌に対する放射線併用シスプラチンの投与量の文献的減量基準を資料16に示した。この基準を参照して以下のような減量、中止基準とした。

7.3.1. 化学療法の基準投与量減量

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70mg/m²に設定した。しかし、本臨床試験開始以後、全登録症例の最初の6例中3例以上が毒性のため予定の治療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starting doseを減量する（starting doseの減量が必要となった場合は、研究事務局より各施設へ連絡を行い、それ以降に登録する症例から減量を行うこととする）。

更に、starting doseの減量を行った症例においても最初の6例中3例以上が毒性のため予定治療を完遂できない場合は、更にその後の登録患者からシスプラチンのstarting doseを減量する。

Starting doseの減量は以下の基準による。

	試験開始時	6症例評価後に 減量した場合 (1回目)	6症例評価後に 減量した場合 (2回目)
シスプラチン (starting dose)	70 mg/m ² IV day1, 29, 57	60 mg/m ² IV day1, 29, 57	50 mg/m ² IV day1, 29, 57

7.3.2. 治療変更基準

放射線治療において、次頁の表の「放射線治療延期基準」のいずれかに該当した場合、放射線治療を延期する。放射線延期後14日以内に「放射線治療再開基準」を全て満たした場合は放射線治療を再開する。14日間以上中断しても毒性が回復しない場合は、プロトコール治療を中止する。

化学療法治療において、2-3回目のCDDP投与5日前から投与当日（ただし投与前）の間に実施された最新の検査値が下記の「化学療法延期基準」のいずれかに該当する場合は、CDDPの投与を延期する。延期後14日以内に「化学療法延期後の再開基準」を全て満たす場合はCDDPを投与する。

化学放射線併用療法群において延期後14日以内に化学療法を開始できない場合は、化学療法は行わずにプロトコールに規定された放射線治療のみを可能な限り続行する。

化学療法単独群において延期後14日以内に化学療法を開始できない場合は、プロトコール治療を中止する。

2-3回目のCDDP用量は「7.3.3.の化学療法2、3回目の投与量設定基準(減量基準)」に従う。「減量基準」と「化学療法延期基準」の両方にあてはまる場合は、延期した上で減量も行う。

	放射線治療 延期基準	放射線治療再開基 準(全てを満たす)	化学療法延期基準	化学療法延期後の 再開基準(全てを満 たす)
白血球数	<1,000 / mm ³	≥2,000/mm ³	<3,000 / mm ³	≥3,000/mm ³
ヘモグロビン	—	—	<8.0 g/dl	≥8.0 g/dl
血小板数	<25,000/mm ³	≥25,000/mm ³	<75,000/mm ³	≥75,000/mm ³
血清クレアチニン	—	—	>1.5 mg/dl	≤1.5 mg/dl
下痢・腹痛等の腹 部非血液毒性	Grade 4	≤Grade 3	≤Grade 3	≤Grade 2

7.3.3. 化学療法2、3回目の投与量設定基準（減量基準）

前コースにおける最悪値として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に減量した後に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以後の化学療法を中止とする。

- ① 白血球減少：白血球数<2000 /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/dl
- ④ 下痢、腹痛等の腹部のgrade 3以上の非血液毒性（NCI-CTC）

薬 剤	レベル	レベル用量		
シスプラチン	レベル 0	70 mg/m ² IV day1, 29, 57	60 mg/m ² IV day1, 29, 57	50 mg/m ² IV day1, 29, 57
	レベル- 1	50 mg/m ² IV day 29, 57	40 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. 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、「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ール逸脱とはしない。

①G-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。

②CDDP 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、アミノグリコシド系抗生物質、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

プロトコー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プロトコール治療を中止した場合は、この限りではない。

- ① CDDP以外の抗がん剤
- ② その他、抗腫瘍効果が認められている薬剤

7.5. 後治療

- ・ プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。ただし、有害事象に対する支持療法は必要に応じて行ってもよい。
- ・ プロトコー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. 予期される有害事象

8.1. 有害事象/有害事象の評価

化学放射線併用群と化学療法単独群の早期有害事象(化学療法開始後90日以内)の評価を行う。早期有害事象の評価には、「NCI-CTC (JCOG日本語訳第2版)」を用いる(資料18参照)。有害事象の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。

遅発性有害事象は、原則として「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme」を用

いる（資料19参照）。ただし、有害事象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12参照）。治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を、“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事象と、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”とするかどうかは決定される）。

“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、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. 予期される有害事象

本試験において予期される有害事象は以下のとおり。

8.2.1. 化学療法により予期される薬物有害事象

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%、クレアチン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチン上昇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)溶血性尿毒症症候群(0.1%未満)、(8)心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈(0.1%未満)、(9)溶血性貧血(0.1%未満)、(10)間質性肺炎(0.1%未満)、(11)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満)、(12)劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)、(13)消化管出血(0.1%未満)、消化性潰瘍(0.1%未満)、消化管穿孔(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)} 、 食欲不振	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、口角炎
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、レムニッテ徴候
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 Na、K、Cl、Ca、P、 Mg 等の異常	テタニー様症状
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、脱水

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事象

1) 早期有害事象

悪心・嘔吐、腹痛、下痢

白血球減少、血小板減少、赤血球減少

放射線治療部位の皮膚発赤、脱毛

- 2) 遅発性有害(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事象

- 1) 早期有害事象：
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) 遅発性有害(遅発性放射線)反応：
特別な有害事象は報告されていない。薬剤及び放射線による有害事象が、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. 化学療法単独（B群）において予期される有害事象

- 1) 早期有害事象：
化学療法のためのため、化学療法（8.2.1.）と同じ。化学放射線同時併用より有害事象は少ないと予測される。
- 2) 遅発性有害事象：
化学療法のためのため、化学療法（8.2.1.）と同じ。化学放射線同時併用より有害事象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) 全身状態：PS(ECOG)、体重
 - 2) 自他覚症状
 - ① 全身症状：疲労、発熱
 - ② 神経症状：末梢神経障害、認知障害、聴覚障害、視力障害
 - ③ 皮膚(腹部・外陰部)：発赤、色素沈着、脱毛
 - ④ 下肢：浮腫、静脈炎
 - ⑤ 胃腸：食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、腹痛
 - ⑥ 泌尿器：頻尿、残尿感(残尿測定していれば測定量)、排尿困難
 - ⑦ 出血：Grade3/4の血小板減少を伴う出血
 - ⑧ 感染：好中球減少を伴う、または伴わない
 - 3) 身体所見：内診、鎖骨上窩リンパ節触診
 - 4) 末梢血算：ヘマトクリット、白血球数、血小板数
 - 5) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カルシウム、カリウム
 - 6) 尿検査(随時尿)：尿糖定性、尿蛋白定性、沈渣
 - 7) クレアチニン・クリアランス(Ccr)(計算値)
 - 8) 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. 化学放射線同時併用療法群（A群）は週に1回、化学療法単独群（B群）は2週に1回検査を実施する。ただし、化学療法実施前の検査は、投与5日前から投与当日（ただし投与前）の間の検査値を許容する。

なお、化学放射線同時併用療法群が放射線治療を終了し、化学療法のみになった場合は、化学療法単独

群と同じ間隔で検査を実施してよい。

- 1) 全身状態：PS(ECOG)、体重
- 2) 自覚症状（NCI-CTCの有害事象項目）
 - ① 全身症状：疲労、発熱
 - ② アレルギー症状
 - ③ 神経症状：末梢神経障害、認知障害、聴覚障害、視力障害
 - ④ 皮膚(腹部・外陰部)：発赤、色素沈着、脱毛
 - ⑤ 胃腸：食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、腹痛
 - ⑥ 泌尿器：頻尿、残尿感(残尿測定していれば測定量)、排尿困難
 - ⑦ 出血：Grade3/4の血小板減少を伴う出血
 - ⑧ 感染：好中球減少を伴う、または伴わない
- 3) 身体所見：内診、鎖骨上窩リンパ節触診
- 4) 末梢血算：ヘモグロビン、白血球数、血小板数
- 5) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、BUN、クレアチニン、ナトリウム、クロール、カリウム

9.2.2.全プロトコール治療終了／中止時に評価する項目

- 1) 全身状態：PS(ECOG)、体重
- 2) 自覚症状
 - ① 全身症状：疲労、発熱
 - ② アレルギー症状
 - ③ 神経症状：末梢神経障害、認知障害、聴覚障害、視力障害
 - ④ 皮膚(腹部・外陰部)：発赤、色素沈着、脱毛
 - ⑤ 胃腸：食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、腹痛
 - ⑥ 泌尿器：頻尿、残尿感(残尿測定していれば測定量)、排尿困難
 - ⑦ 出血：Grade3/4の血小板減少を伴う出血
 - ⑧ 感染：好中球減少を伴う、または伴わない
- 3) 末梢血算：ヘモグロビン、白血球数、血小板数
- 4) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、BUN、クレアチニン、ナトリウム、クロール、カリウム
- 5) 尿検査(随時尿)：尿糖定性、尿蛋白定性、沈渣
- 6) クレアチニン・クリアランス(Ccr)(計算値)

9.2.3. 有効性評価項目

全コース終了／中止後2週間以内に以下の検査を行い、効果判定時に評価する。

- ◇ 身体所見：内診、鎖骨上窩リンパ節触診、下肢浮腫を含む。
- ◇ 胸部X-P(2方向)：肺野条件
- ◇ 上腹部・骨盤CTまたはMRI
- ◇ 膣細胞診

9.3. 治療終了／中止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、全例に対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、効果安全性評価委員会に承認を求める。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。診察は原則としてプロトコール治療終了／中止後はじめの6ヵ月は1-2ヵ月1回、その後は3-4ヵ月に1回、3年目以降は、半年に1回以上とする。なお、検査は年に1~2回原則として実施することとする。

追跡期間の安全性評価は、医師による客観的評価と患者自身による主観的評価を行う。患者による主

観的評価は、年1回患者に所定の書式を用いてアンケート調査を行う(添付資料12)。調査結果は遅発性有害事象の判定に加味して、追跡調査用紙に記載する。

9.3.1. 治療終了/中止後の安全性評価

プロトコール治療開始後90日間は”NCI-CTC : NCI Common toxicity index”、91日以降の追跡期間中は”RTOG /EORTC” Morbidity Scoring Scheme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事象とする。

- 1) 全身状態：PS(ECOG)、体重
- 2) 自覚症状
 - ① 全身症状：疲労、発熱
 - ② 神経症状：末梢神経障害、認知障害、聴覚障害、視力障害
 - ③ 皮膚(腹部・外陰部)：発赤、色素沈着、脱毛
 - ④ 下肢：浮腫、静脈炎
 - ⑤ 胃腸：食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、腹痛
 - ⑥ 泌尿器：頻尿、残尿感(残尿測定していれば測定量)、排尿困難
 - ⑦ 出血：Grade3/4の血小板減少を伴う出血
- 3) 身体所見：内診、鎖骨上窩リンパ節触診
- 4) 末梢血算：ヘマトクリット、白血球数、血小板数
- 5) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カルシウム、カリウム
- 6) 尿検査(随時尿)：尿糖定性、尿蛋白定性、沈渣
- 7) クレアチニン・クリアランス(Ccr)(計算値)
- 8) 胸部X-P(2方向)：肺野条件

患者による主観的評価は、自覚症状の有無とその症状が日常生活に及ぼす支障の程度を記載してもらう。調査項目は、

- 1) 排尿障害
- 2) 排便障害
- 3) 下肢・外陰浮腫
- 4) 浮腫に対する治療の有効性とする。

9.3.2. 治療終了/中止後の有効性評価

- 1) 身体所見(内診、鎖骨上窩リンパ節触診を含む)
- 2) 腔細胞診
- 3) 画像診断：追跡期間終了まで6ヶ月に1回程度CTおよびMRI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

化学療法	治療前 (登録前2週間以内)	1コース				2コース(治療変更後の許容範囲は+2週間)				3コース(治療変更後の許容範囲は+2週間)				治療終了または中止後から2週間以内	追跡期間
		1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週		
CDDP 投与日 (投与日を各コースの開始日とする)		● 注1				● 注1				● 注1					
放射線照射		1日1回2Gy 週に5回を5週間継続 許容総治療期間は50日													
全身状態: PS, 体重	●	●	△	●	△	●		●		●		●		●	●
自覚・他覚症状: (全身症状、神経症状、皮膚、下肢、胃腸、泌尿器、出血、感染) 注2)	●	●	△	●	△	●		●		●		●		●	●
身体所見: (内診、鎖骨上窩リンパ節触診、下肢浮腫)	●		●				●			●				●	●
臨床検査 Hb、白血球、血小板、 総タンパク、アルブミン、 GOT、GPT、T-Bil、 Al-phos、BUN、Cr、 Na、K、Cl	●	●	△	●	△	●		●		●		●		●	●
尿検査(尿糖定性、尿蛋白定性、沈渣)	●													●	
CCr (計算値)	●													●	
胸部 X-P (2方向)	●													●	●
腫細胞診														●	
腹部・骨盤部 CT/MRI														●	●
記録用紙の提出															
登録確認票を FAX 送付	●注2)														
治療前記録用紙の提出			●												
治療経過記録用紙の提出 (化学療法、放射線療法、毒性)						●				●				●	
中止・終了報告書用紙の提出														●	
追跡調査用紙の提出															●注3)
患者アンケートの実施															●注3)

●: 両群に共通 △: 化学放射線同時併用群のみ

注1): 各コース投与開始5日前から投与当日(ただし投与前)の間に実施すること
最大2週間まで投与開始の延長が可能

注2): 術後2~4週間以内に送付

注4): 年に1回実施

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とする。
登録適確性確認票は試験開始前にあらかじめプロトコールとともに北里データセンターから各施に配布される。

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1) 登録適確性確認票(白)資料2 | — 症例登録センターにFAX |
| 2) 治療前記録用紙(青)資料4 | — 登録後2週間以内 |
| 3) 治療経過記録用紙 | — 各コース終了、終了後2週間以内 |
| 3)-1 化学療法(黄)資料5 | |
| 3)-2 急性毒性(黄)資料6 | |
| 3)-3 放射線療法(黄)資料7 | |
| 3)-4中止・終了報告(黄)資料8 | |

治療前記録、治療経過記録 (CRF) 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施設に郵送される。登録後5日経過しても郵送されない場合は、北里データセンターに電話等で連絡すること。

- | | |
|-----------------|----------------------------------|
| 4) 追跡調査用紙(赤)資料9 | — 追跡調査の時期にすみやかに北里データセンターへ提出すること。 |
|-----------------|----------------------------------|

10.2. 記録用紙の送付方法

- 登録適確性確認票を除き、すべてのCRFは郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適確性確認票および登録結果のお知らせのみ、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、施設研究責任者は北里データセンターへ報告する。北里データセンターはすみやかに研究事務局へ報告を行う。報告書式は資料10-11を使用する。

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。

- ① 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)
- ② 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)
3.1.に記載されていないものが該当する

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。

- ① 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。
- ② 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.予期される有害事象”に、重篤な有害事象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
- ③ 予期されないGrade2、Grade3 の有害事象
 - ・“8.2.予期される有害事象”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
- ④ 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
- ⑤ その他重大な医学的事象
 - ・11.1.1.の①②、11.1.2.の①~④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、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、“有害事象 急送1次報告書”（資料10）に所定事項を記入し、北里データセンターへ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“有害事象2次3次通常追加報告書”（資料11）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、北里データセンターへ郵送または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“有害事象2次3次通常追加報告書”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、北里データセンターへ郵送または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“有害事象2次3次通常追加報告書”（資料11）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、北里データセンターへ郵送または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(北里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。北里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“有害事象 急送1次報告書”（資料10）および“有害事象2次3次 報告書”（資料11）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、11.1.1①の30日以内の死亡、11.1.2. ①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、11.1.1.②予期されない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、“有害事象 報告書”の“有害事象の分類-その他”にもその旨記載する。

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. 解析対象集団と評価項目の定義

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評価項目の解析には“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。有効性に関する結果の頑健性を検討するために、全登録例を対象とした解析も実施する。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. 評価項目の定義

12.2.1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、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

登録日を起算日とし、原疾患による死亡日までの期間を原疾患生存期間とする。これにもとづきKaplan-Meier法で推定された生存率を原疾患生存率とする。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・他病死、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。

- ・治療関連死は最終生存確認日をもって原疾患による死亡とする。

12.2.3. 再発率

登録日を起算とし、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までの期間を無再発期間とする。無再発期間より Kaplan-Meier 法で推定された再発率を再発率とする。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・他病死、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。
- ・治療関連死は最終生存確認日をもって打ち切りとする。

12.2.4. 有害事象の発生割合

早期有害事象

化学療法・化学放射線療法開始日から90日以内に発生した有害事象を早期反応とする。適格・不適格を問わず、プロトコー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(資料18参照)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、血小板

全身症状：発熱、体重減少

皮膚：脱毛

胃腸：食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、腹痛

肝臓：ビリルビン、低アルブミン血症、GOT、GPT

感染：

神経学：神経障害・感覚性

腎/泌尿生殖器：クレアチン

遅発性有害事象

治療開始日から91日以上経過して発生、あるいは治療後から持続する有害事象を遅発性有害事象とし、医師による客観的評価と患者による主観的評価を行う。適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とする。有害事象(毒性)の医師による評価は、それぞれRTOG/EORTC 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。患者による評価は本試験用のアンケート項目(資料12)に従って、患者自覚症状の頻度と日常生活への支障の程度を解析する。

12.2.4. 重篤な有害事象発生割合

プロトコー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) プロトコール治療期間中、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. 主たる解析と判断基準

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、主要評価項目であるKaplan-Meier法により推定された再発率において、許容範囲(15%)を超えて有意に上回らないことを13.3.2.で記述する有意水準を用いて検証することである。そして、

- 1) 化学放射線同時併用療法の再発率に対し化学療法単独の再発率の非劣性が検証され、
- 2) 化学療法単独における正常組織の遅発性有害事象発現率が化学放射線同時併用療法のそれ

に比べて低いことが示唆された場合には、
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。非劣性が検証されなかった場合、あるいは遅発性有害事象発現率が低いことが示唆されなかった場合には、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。

13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

主要評価項目を再発率とし、術後化学放射線同時併用群が化学療法単独群との間で非劣性を検討する試験とする。術後化学放射線同時併用群の想定再発率を15%と仮定し、化学療法単独群の想定再発率は術後化学放射線同時併用群に比べて15%は上回らないものと仮定する。有意水準を片側5%、検出力を80%に設定するとき、1群あたり75例、計150例となる。不適格例を約10%程度と考慮し、一群あたり85例、計170例となる。一群あたり85例に設定し、両側有意水準5%、化学放射線同時併用療法の遅発性有害事象発現率を20%と想定した場合、5%以下の化学療法単独の遅発性有害事象発現率と化学放射線同時併用療法のそれとの違いを検出力80%以上で検出することができる。なお、再発率の非劣性および遅発性有害事象発現率の優越性が示されたときに限り化学療法単独の有用性を結論付けるため、それぞれの検定に対する有意水準の調整は行わない。

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。

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を評価するために主要評価項目である再発率および遅発性有害事象発現率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、無効中止の基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、1回の中間解析を行う。そこで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。

中間解析は、予定登録数の2/3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、北里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北里データセンターが行う。試験全体の α 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 α 消費関数を用いて調整し、群間の再発率の差について統計学的有意性を調べる。 α 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、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、北里データセンターが行い、中間解析レポートを作成する。中間解析において、Kaplan-Meier法によって推定されたB群の再発率が、A群のそれに15%は上回らないことが上記の有意水準で示された場合、原則として試験を中止する。

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症例登録から5年間とする。

13.4. 副次的評価項目の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次的評価項目の解析を行う。副次的な評価項目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の意味しないことに注意する。

13.4.1. 安全性の解析

安全性の評価項目は、化学療法による薬物有害事象、術後照射早期有害事象発現割合/遅発性有害事象発現割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする（15・1 定期モニタリング）。

術後照射早期有害事象発現割合、術後照射遅発性有害事象発現割合については、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. 有効性の副次的評価項目の解析

有効性の副次的評価項目は、正常組織の遅発性有害事象の出現率、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。

遅発性有害事象の出現率を算出し、二項分布の正確な信頼区間を構成する。Fisherの直接確率法を用いて出現率が処置群間で同じであるという仮説を検定する。

生存関数および原疾患生存関数をKaplan-Meier法により推定し、生存率および原疾患生存率を算出する。これらの区間推定には、Green-Woodの公式を用いるものとする。必要に応じて、Logrank検定および層別Logrank検定を用いて群間比較、Coxの比例ハザードモデルを用いた探索的解析を実施する。

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すべての評価項目に対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコ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、主要評価項目の群間比較、有効性の副次的評価項目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、および研究代表者に提出する。

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(資料20)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。
- 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
- 5) 試験のデザイン
- 6) プロトコル治療により期待される効果
- 7) 予期される有害事象、後遺症とその対処法について
- 8) 費用負担と補償
- 9) 代替治療法
- 10) 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
- 11) 病歴の直接閲覧について
- 12) 同意拒否と同意撤回
- 13) 人権保護
- 14) データの二次利用
- 15) 質問の自由

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1部コピーし、患者本人に手渡し、原本は施設において保管する。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

登録患者の氏名は参加施設から北里データセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、年齢、あるいは患者識別コード（該当時のみ）を用いて行われ、患者名など第三者が当該施設の職員やデータベース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データセンターのデータベースに登録されることはない。

施設、北里データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかに問わず、症例登録を除き、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、各施設からIRB承認文書のコピーを北里データセンターへFAX送付する。

IRB 承認文書原本は各施設が保管、FAXは北里データセンターが保管する。

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、各施設はIRB 承認文書のコピーを北里データセンターへ送付する。IRB 承認文書原本は各施設が保管、コピーは北里データセンターが保管する。

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。本試験は無作為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、かつプロトコー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。

モニタリングは北里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。

北里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

- ① 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患者：群／施設
- ③ プロトコール治療中／治療終了の別、中止／終了理由：群／施設
- ④ 治療前背景因子：群
- ⑤ 重篤な有害事象：群
- ⑥ 有害事象／有害事象：群
- ⑦ プロトコール逸脱：群／施設
- ⑧ 全生存期間：全登録例