

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。

13.3. 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データセンターへ知らされることはない。

もし誤って患者氏名が伝えられた場合には、記録媒体に寄らず、破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、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。

カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することになり、追跡が長期に渡り、かつ二次がんなどの附随研究による調査も有り得るがんの多施設共同臨床試験においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視できない。

以上より、JCOG では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、JCOG のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

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、患者登録時と有害事象報告を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

13.4. 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。

13.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

13.5.1. 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。

なお、患者への説明文書は、施設毎に改変を加えたものを当該施設IRBの承認を得て用いることができるが、研究実施計画書(プロトコル)については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行う。

13.5.2. 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。JCOGとしてIRBの年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコルの内容変更について

13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコ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。

JCOGでは、臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

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ルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各施設IRBの審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。カバーページにJCOG効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する（従来の「委員長決裁」に相当する）。効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。
カバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、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するプロトコールの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

カバーページへの記載は不要である。

13.6.2. 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。

13.6.3. 記録用紙の修正 (9.1.3.を再掲)

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

14. モニタリングと監査

14.1. 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、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出され、JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、施設研究責任者は定期モニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数-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/施設
- ⑥ 有害反応/有害事象:群
- ⑦ プロトコル逸脱:群/施設
- ⑧ 全生存期間:全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.1.2. 有害事象の許容範囲

本試験は、標準治療 TP 療法に比して試験治療 TC 療法が血液毒性を除いた毒性が軽いことを前提とした非劣性試験である。そのため、有害事象の許容範囲は TP 療法での治療関連死亡やその他の重篤な合併症の頻度に基づいて以下のように設定する。

本試験と同じ治療レジメンで行われた GOG169 における TP 療法での治療関連死亡はこれまで報告されていない。2.3.3. で述べた TC 療法の先行第 II 相試験でも治療関連死亡はなかった。また、TP 療法での Grade4 の非血液毒性として発熱性好中球減少が 0.8%との報告がある⁴³⁾。PTX を用いた治療の場合、生じる可能性のある重篤な有害事象はアナフィラキシーショックや不整脈等の心毒性であるが、いずれも重篤な有害事象としての報告は合計 5%程度を超えるものはない。TC 療法の先行第 II 相試験でも Grade3 の心毒性が 1 例あったものの、重篤な有害事象は 41 例中アナフィラキシーショックが 1 例(2.5%)認められたのみであった。

以上から、治療関連死亡は 3%未満とし、「11.4.9.重篤な有害事象発生割合」に関しては、5%を超えるとき、試験中止を検討することとする。

さらに本試験では患者選択規準、治療変更規準や支持療法の見直しを検討する規準として、GOG の施行した第 III 相試験(GOG169)で報告された TP 療法の重要な有害事象を基に、許容範囲を以下のように設定した(2.3.3.)。GOG169 の TP 療法では、Grade3 の腎毒性が 2.3%に、Grade3 の神経毒性は 3.1%認められている。また、試験治療 TC 療法の先行第 II 相試験では Grade3 の神経毒性は 5.0%であった⁶²⁾。以上から、定期モニタリングで報告される Grade3 の Cre 上昇、神経障害:感覚性、神経障害:運動性の許容範囲をそれぞれ 5%未満とする。

14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

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

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコ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 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「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。

逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「臨床的に妥当な逸脱」が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、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毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

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。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では、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JCOG内の研究者(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)など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など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、監査報告書のJCOG監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOGデータセンター長、JCOG代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者やJCOG運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15. 特記事項

病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない。附随研究の計画はない。

16. 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、JCOG 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。

16.1. JCOG (Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-1、-2、-3、-4、-5 の 5 つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/)

- ・ 指定研究 17 指-1 主任研究者: 堀田知光(東海大学医学部)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-2 主任研究者: 西條長宏(国立がんセンター東病院)
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-3 主任研究者: 大津 敦(国立がんセンター東病院)
「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-4 主任研究者: 渋井壮一郎(国立がんセンター中央病院)
「稀少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-5 主任研究者: 福田治彦(国立がんセンターがん予防・検診研究センター)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

16.2. 指定研究以外の研究班

本試験は下記の研究班と 16.1. の 17 指-5 との共同研究である。

- ・ 厚生労働省 厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成 15 年度)
「子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法確立に関する研究」
主任研究者: 嘉村敏治
- ・ 厚生労働省 厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」
臨床研究データマネジメント事業(日本公定書協会 築地分室)

16.3. JCOG 代表者

西條長宏 国立がんセンター東病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 婦人科腫瘍グループ

グループ代表者: 嘉村敏治

久留米大学医学部 産婦人科学講座

〒830-0011 久留米市旭町 67

TEL: 0942-31-7573

FAX: 0942-35-0238

E-mail: tokamura@med.kurume-u.ac.jp

グループ事務局: 勝俣範之

国立がんセンター中央病院

〒104-0045

TEL: 03-3542-2511(2431)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: nkatsuma@ncc.go.jp

16.5. 研究代表者

嘉村敏治

久留米大学医学部 産婦人科学講座

〒830-0011 久留米市旭町 67

TEL: 0942-31-7573

FAX: 0942-35-0238

E-mail: tokamura@med.kurume-u.ac.jp

16.6. 研究事務局

喜多川亮

久留米大学医学部 産婦人科学講座

〒830-0011 久留米市旭町 67

TEL: 0942-31-7573

FAX: 0942-35-0238

E-mail: ryo_kitagawa@kurume-u.ac.jp

16.7. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。ただし、参加施設一覧は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) で 1 カ月に 1 度更新されている。

(2005 年 3 月現在)

施設名(医療機関)	科名	研究責任者	コーディネーター	年間登録数 見込み
北海道大学医学部	産婦人科	櫻木 範明	山本 律	17
札幌医科大学	産婦人科	斉藤 豪	寒河江 悟	6
東北大学医学部	産婦人科	八重樫 伸生	高野 忠夫	4
筑波大学臨床医学系	産婦人科	吉川 裕之	角田 肇	5
群馬県立がんセンター	婦人科	西村 俊信	西村 俊信	2
防衛医科大学校	産婦人科	喜多 恒和	高野 政志	4
埼玉県立がんセンター	婦人科	横田 治重	白井 貴子	6
埼玉医科大学総合医療センター	産婦人科	竹田 省	大久保 貴司	3~4
国立がんセンター中央病院	婦人科	恒松 隆一郎	勝俣 範之	10
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	落合 和徳	落合 和徳	2
癌研究会附属病院	婦人科	梅澤 聡	梅澤 聡	9
東京大学医学部	産婦人科	八杉 利治	八杉 利治	3
順天堂大学医学部	産婦人科	木下 勝之	荻島 大貴	1
新潟県立がんセンター新潟病院	産婦人科	児玉 省二	児玉 省二	2
長岡赤十字病院	産婦人科	須藤 寛人	安達 茂実	2
信州大学医学部	産婦人科	小西 郁生	伊東 和子	2
愛知県がんセンター	婦人科	葛谷 和夫	中西 透	3~4
国立病院機構名古屋医療センター	産婦人科	井上 孝実	前田 修	2
近畿大学医学部	産婦人科	星合 昊	渡部 洋	2
大阪府立成人病センター	婦人科	上浦 祥司	上浦 祥司	4
大阪市立総合医療センター	婦人科	津田 浩史	西村 貞子	4~5
兵庫県立成人病センター	婦人科	西村 隆一郎	山口 聡	8
鳥取大学医学部	産婦人科	寺川 直樹	紀川 純三	4~5
国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター	産婦人科	藤井 恒夫	竹原 和宏	3
国立病院機構四国がんセンター	婦人科	日浦 昌道	野河 孝充	3
国立病院機構九州がんセンター	婦人科	齋藤 俊章	齋藤 俊章	5
久留米大学医学部	産婦人科	嘉村 敏治	牛嶋 公生	5
九州大学病院	産婦人科	平川 俊夫	平川 俊夫	4
佐賀大学医学部	産婦人科	岩坂 剛	横山 正俊	1
鹿児島市立病院	産婦人科	波多江 正紀	大西 義孝	6

計 約 130 例

16.8. JCOG 臨床試験審査委員会

プロトコール審査提出の前に JCOG 委員会事務局に最新の委員構成を確認して記載すること。

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG 臨床試験審査委員会の審査承認を得たものである。

(構成は 2005 年 3 月現在)

委員長	飛内賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	下山正徳	国立がんセンター中央病院
委員	福田治彦	国立がんセンターがん予防・検診研究センター
委員	藤原康弘	国立がんセンター中央病院
委員	島田安博	国立がんセンター中央病院
委員	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	渡辺 亨	国際医療福祉大学
委員	南 博信	国立がんセンター東病院
委員	朴 成和	静岡がんセンター
委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター中央病院
委員	手島昭樹	大阪大学医学系研究科
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
※ 委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	森谷亘皓	国立がんセンター中央病院
委員	鷲巣賢一	静岡がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学研究科
委員	野村和弘	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	室 圭	国立がんセンター中央病院

ただし、※印の委員は婦人科腫瘍グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

連絡先: JCOG 委員会事務局 臨床試験審査委員会事務局長 室 圭

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

(構成は 2005 年 10 月現在)

委員長	島田 安博	国立がんセンター中央病院
副委員長	久保田 馨	国立がんセンター東病院
委員	西條 長宏	国立がんセンター東病院
	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科
	大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科
	江口 研二	東海大学医学部

	國頭 英夫	国立がんセンター中央病院
	高上 洋一	国立がんセンター中央病院
	松村 保広	国立がんセンター研究所支所
	南 博信	国立がんセンター東病院
	早川 和重	北里大学医学部
	手島 昭樹	大阪大学医学系研究科
	岡本 浩明	横浜市立市民病院
	坪井 正博	東京医科大学
	広中 秀一	静岡県立静岡がんセンター
	笹子 三津留	国立がんセンター中央病院
	加藤 抱一	国立がんセンター中央病院
	塚崎 邦弘	長崎大学医学部
	清水 千佳子	国立がんセンター中央病院
	勝俣 範之	国立がんセンター中央病院
	庭川 要	静岡県立静岡がんセンター
	田仲 和宏	九州大学医学部
	石倉 聡	順天堂大学医学部附属練馬病院
	渋井 壮一郎	国立がんセンター中央病院
	塚本 泰司	札幌医科大学
	福岡 正博	近畿大学医学部
	北野 正剛	大分大学医学部
	古瀬 純司	国立がんセンター東病院
事務局長	安藤 正志	国立がんセンター中央病院
事務局	野沢 浩江	国立がんセンター情報研究部/日本公定書協会
	今野 良子	国立がんセンター情報研究部/日本公定書協会

ただし、※印の委員は婦人科腫瘍グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

JCOG 委員会事務局 効果・安全性評価委員会事務局長 安藤正志

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(内線 2404)

FAX:03-3542-7006

E-mail:jcogoffice@ml.jcog.jp

16.10. データセンター

JCOG データセンター

(国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部臨床情報研究室ならびに財団法人日本公定書協会臨床研究データセンター築地分室)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター情報研究部内

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374

E-mail: jcogdata@ml.jcog.jp

Web: <http://www.jcog.jp/>

代表(データセンター長):

福田 治彦

統計担当:

柴田 大朗 / 浅川 誉

データマネージャー:

本郷 恭子 / 竹内 千瑞子

ケースレポートフォーム作成:

加幡 晴美

プロトコルコーディネーター:

河本 博 / 齋藤 勇

16.11. プロトコル作成

久留米大学医学部

喜多川 亮

17. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での JCOG 全体または研究グループで決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な JCOG または研究グループの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および JCOG データセンター長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、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、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。

18. 参考文献

1. 財団法人がん研究振興財団 がんの統計, 2003
2. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 73: 1001-5. 1996
3. 婦人科腫瘍委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌 56: 7-10. 2004
4. 子宮頸癌取り扱い規約改訂第2版. 金原出版株式会社, 1997
5. 婦人科腫瘍委員会報告(第38回治療年報). 日本産科婦人科学会雑誌 56: 751-65. 2004
6. 厚生労働省人口動態統計, 2001
7. NCI Clinical Alert Urges New Standard of Care for Invasive Cervical Cancer, URL: <http://www.nci.nih.gov/clinicaltrials/developments/cervical-cancer-alert0600>
8. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 197-204. 1992
9. Womack C, Warren AY. Achievable laboratory standards; a review of cytology of 99 women with cervical cancer. *Cytopathology* 9: 171-7. 1998
10. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 703-16. 1995
11. Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, et al. Late effect of multiple daily fraction palliation schedule for advanced pelvic malignancies (RTOG 8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 961-7. 1994
12. Spanos WJ Jr, Perez CA, Marcus S, et al. Effect of rest interval on tumor and normal tissue response--a report of phase III study of accelerated split course palliative radiation for advanced pelvic malignancies (RTOG-8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 399-403. 1993
13. Sommers GM, Grigsby PW, Perez CA, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol* 35: 150-5. 1989
14. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 9: 150-4. 1997
15. Borgelt B, Gelber R, Larson M, et al. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 1633-8. 1981
16. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, et al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: A multivariate analysis. *Ann Thorac Surg* 77: 1179-1182. 2004
17. Kitagawa R, Kamura T. The review of GOG 169 trial. *Mebio Oncology* 2: 81-83. 2004
18. van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 44: 2354-61. 1979
19. Brader KR, Morris M, Levenback C, et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 16: 1879-84. 1998
20. Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 63: 1283-6. 1989
21. Seki M, Nakagawa K, Tsuchiya S, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases from uterine cervical cancer. Operation method by lung tumor size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 876-81. 1992
22. Chou HH, Wang CC, Lai CH, et al. Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 442-8. 2001
23. Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, et al. Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 450-5. 2005
24. Kasamatsu T, Onda T, Yamada T, et al. Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of

- cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 89: 39-44. 2005
25. Samlal RA, Van Der Velden J, Van Eerden T, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 8: 78-84. 1998
 26. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, et al. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 73: 1027-34. 1989
 27. Brader KR, Morris M, Levenback C, et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 16: 1879-84. 1998
 28. Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 63: 1283-6. 1989
 29. Zanetta G, Torri W, Bocciolone L, et al. Factors predicting response to chemotherapy and survival in patients with metastatic or recurrent squamous cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 58: 58-63. 1995
 30. 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* 15: 165-71. 1997
 31. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 17: 2676-80. 1999
 32. Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 21: 123-6. 1996
 33. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3: 1079-85. 1985
 34. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J* 9: 425-32. 2003
 35. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14: 792-5. 1996
 36. Morris M, Brader KR, Levenback C, et al. Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 16: 1094. 1998
 37. Lacava JA, Leone BA, Machiavelli M, et al. Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 15: 604. 1997
 38. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 77: 446-9. 2000
 39. Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, et al. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 81: 213-5. 2001
 40. Abu-Rustum NR, Lee S, Massad LS. Topotecan for recurrent cervical cancer after platinum-based therapy. *Int J Gynecol Cancer* 10: 285-8. 2000
 41. Thigpen JT, Vance R, Punecky L, et al. Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncol*. 22: 16-24. 1995
 42. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 20: 1832-7. 2002
 43. 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* 22: 3113-9. 2004
 44. Thigpen JT, Blessing JA, Fowler WC Jr, et al. Phase II trials of cisplatin and piperazinedione as single agents in the treatment of advanced or recurrent non-squamous cell carcinoma of the

- cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 70: 1097-100. 1986
45. Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 19: 1275-8. 2001
 46. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 39: 332-6. 1990
 47. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7: 1748-56. 1989
 48. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 12: 2654-66. 1994
 49. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 332: 1004-14. 1995; Erratum in: *N Engl J Med* 333: 75. 1995
 50. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 18: 102-5. 2000
 51. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 8: 1263-8. 1990
 52. Papadimitriou CA, Sarris K, Mouloupoulos LA, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 17: 761-6. 1999
 53. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18: 3084-92. 2000
 54. DuBois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1320-9. 2003
 55. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel In Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 17: 3194-3200. 2003
 56. Pignata S, Silvestro G, Ferrari E, et al. A Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 17: 756-60. 1999
 57. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez A, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy of untreated locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 12: 541-547. 2001
 58. Long HJ III, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin versus cisplatin plus topotecan versus MVAC in stage IVB, recurrent, or persistent carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 397(abstract). 2004
 59. Fracasso PM, Blessing JA, Wolf J, et al. Phase II evaluation of oxaliplatin in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 90: 177-80. 2003
 60. Mickiewicz E, Garbino C, de Mendoza FH, et al. Paclitaxel and Carboplatin as First Line Treatment for Advanced Carcinoma of the Cervix. *Proc Am Soc Clin Oncol* 37: 825. 2001
 61. Kitagawa R, Katsumata N, Watanabe T, et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 5048. 2004
 62. 喜多川 亮, 嘉村 敏治, 吉川 裕之ら. IVb 期・再発子宮頸癌に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用療法(TC 療法)の多施設共同臨床第 II 相試験(厚生労働科学研究)—最終解析結果—. *日本産科婦人科学会雑誌* 57: 420(abstract). 2005

63. Belani CP, Kearns CM, Zuhowski EG, et al. Phase I trial, including pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations, of combination paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 676-684. 1999
64. Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke, Allan T. van Oosterom, Michaele C. Christian, Steve G. Gwyther. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 3, 205-216, February 2, 2000
65. Shoenfeld & Richter. Required Sample Size for comparing survival. *Biometrics* 38, 163-170, 1982
66. Lan K, Demets L: Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 70: 659-663, 1996.

19. 附表 Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (NCI-CTCAE ver3. 日本語訳 JCOG/JSCO 版)
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ TP 療法 実施要綱 (例)

説明文書・同意書

「 JCOG0505：IVb期、^{ヨンビー き}残存・^{ざんぞん}再発^{さいはつしきゅうけい}子宮頸がんに対する
^{バクリタキセル シスプラチン} Paclitaxel/Cisplatin ^{へいようりょうほう}併用療法 vs. ^{バクリタキセル カルボプラチン} Paclitaxel/Carboplatin併用療法
の^{かひかくしけん}ランダム化比較試験」
へのご協力のお願い

JCOG 婦人科腫瘍グループ

1. はじめに

この説明文書は、子宮頸がんに対する 2 種類の抗がん剤治療（TP 療法と TC 療法）の有用性を比べる臨床試験について説明したものです。担当医師による説明をおぎない、あなたの理解を助けるために用意されています。この文書だけでは医師の説明の代わりにはなりませんので、必ず担当医師の説明を受けてください。お読みになって、わからないことや疑問点などがありましたら、担当医師または臨床試験コーディネーター（^{シリアルシー}CRC）に遠慮なくおたずねください。

2. あなたの病状と治療について

これまでの検査結果から、あなたの病状は以下であることがわかっています。

- () 未治療の子宮頸癌 IVb 期：がん細胞が子宮頸部やその周囲にとどまらず、遠くの臓器に拡がって（遠隔転移して）います。
- () 残存子宮頸癌：手術や放射線などの治療が行われましたが、生きたがん細胞が残っています。
- () 再発子宮頸癌：手術や放射線などによる治療で、一時はがんがなくなった、もしくは、おとなしくなり残骸のように見えたが、再び出てきています。

子宮頸がんの治療法には、手術・化学療法（抗がん剤）・放射線療法があります。あなたの場合は、病巣が拡がっていたり、放射線をすでに限界量まであてているために、手術や放射線療法などは有効ではありません。このような場合は、抗がん剤を使うのが一般的です。抗がん剤であなたのがんを完全になくすことまではできないのですが、IVb 期・残存・再発子宮頸がんの半分近くの人としこりを小さくしたり、がんの進行を一時的に抑える効果があることがわかっています。がんを完全になくすことはできなくても、進行を抑えることができれば、「症状を軽くする」ことや、「より長く通常の生活をする」ことが期待でき、これらが抗がん剤を使う目標となります。抗がん剤を使わないときと直接比較した成績ではありませんが、使うことにより数ヶ月くらいの延命効果も期待できます。抗がん剤はすべての人に効くわけではないので

すが、今の医学知識では効く人だけを特定することはできませんので、みなさんに治療を受けていただいて、様子を見ながらすすめることとなります。

3. 標準的な化学療法(TP 療法)と新しい治療(TC 療法)

それでは、どのような抗がん剤を使えばよいかですが、今のところ子宮頸がんにも最も効果があるとされているのは、シスプラチン(略して P)という薬です。さらに効果を高めるために、ほかの抗がん剤とシスプラチンを組み合わせた併用療法が欧米で検討されてきました。そこで、パクリタキセル(略して T)という新しい抗がん剤をシスプラチンに加えた併用療法(パクリタキセル+シスプラチン療法、略して TP 療法)が、IVb 期・残存・再発子宮頸がんの 10 人中 4~5 人のしこりを半分以下に小さくするなど、効果の高い治療であると分かり、現在最も優れた治療(標準治療)として世界的に認められています。

しかし、パクリタキセル+シスプラチン療法はあとで述べるように吐き気や腎臓に対する影響などの副作用が比較的強く、これを避ける目的で時間をかけてゆっくり点滴する必要があります。具体的には、点滴のたびに少なくとも 3 日間ほど入院していただかなければならず、患者さんに負担がかかる治療法といえます。

そこで私達は、がんに対する効果を減らすことなく、より負担の少ない治療を開発したいと思いました。ここで考えたのが、TP 療法の「P(シスプラチン)」を、「カルボプラチン(略して C)」という薬に変えたパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法(パクリタキセル+カルボプラチン療法、略して TC 療法)です。この治療は、副作用が全般に少ないため点滴をゆっくりする必要がなく、約 5 時間で点滴が終わります。このため、病院によっては入院することなく外来での治療が可能です。

カルボプラチンはシスプラチンと同じ系統の抗がん剤で、子宮頸がんに対するカルボプラチン単独の効果はシスプラチンに劣るとされています。しかし、パクリタキセルと併用した場合には(パクリタキセル+カルボプラチン療法)、IVb 期・残存・再発子宮頸がんの 10 人中 6 人近くの人々のしこりを半分以下に小さくしたという報告もあり、パクリタキセル+シスプラチン療法に劣らない子宮頸癌を抑える効果があるのではないかと期待しています。しかし、2 つの治療法を直接比べたことがないため、同じくらい

よい治療かどうかはまだわからず、副作用はどの程度か、患者さんの負担はどの程度かなども含め、総合的に利点と欠点をしらべる必要があります。そこで、私達は、この2つの治療を直接比較してどちらが優れた治療法かを決めるための臨床試験を計画しました。

臨床試験とは、患者さんのご協力により参加していただき、治療法や診断法の効果や安全性を調べ、よりよい治療法や診断法を確立する研究のことで、医学の進歩のために必要不可欠なものです。現在行われている TP 療法をはじめとする多くの治療法も、国内や海外での臨床試験によって進歩し、確立されてきました。

4. それぞれの治療方法について

パクリタキセル+シスプラチン (TP) 療法とパクリタキセル+カルボプラチン (TC) 療法の方法は、以下の通りです。

1) パクリタキセル+シスプラチン (TP) 療法

1 日目にパクリタキセルを 24 時間かけて点滴し、2 日目にシスプラチンを 2 時間で点滴します。これを 3 週間（副作用の程度により個人差があります）に 1 回行い、症状が悪くなったり副作用が強すぎない限り、合計 6 回まで繰り返します。後で述べるようなシスプラチンの腎臓に対する影響を避けるためには、尿をたくさん出して腎臓に薬がたまらないようにする必要があります。したがって、シスプラチンを点滴した後も、たくさんの水分を時間をかけて点滴するので、点滴には毎回、少なくとも 3 日程度は点滴が持続することになり、その間は入院が必要です。

2) パクリタキセル+カルボプラチン (TC) 療法

1 日目にパクリタキセルを 3 時間で点滴し、引き続きカルボプラチンを 1 時間で点滴します。点滴は 5 時間くらいで終わりますので、病院によっては外来で受けることもできますし、入院される場合も TP 療法より短くすみます。点滴は、TP 療法と同じく 3 週間に 1 回、合計 6 回まで繰り返します。

5. それぞれの治療法の副作用について

この治療の副作用は、抗がん剤の中でもそれほど強いものではなく、日常生活を続けながら受けていただけるものです。どんなものがどれくらい出るかは、個人差が大きく、

実際に受けてみないとわからないので、治療はあなたのお身体の様子をみながら慎重にすすめられます。副作用が辛い時などは担当医師にお知らせください。副作用が出ないようにあらかじめ薬を点滴したり、副作用が出たときも適切に対処します。重い副作用が出たときは、一時的に治療をお休みしたり投与量を減らしたりして症状を軽くします。生命をおびやかすような危険な副作用が生じた場合は、試験治療そのものを中止します。なお、副作用で治療を中止した後は、病状に応じた治療を行います。

また、ここに書いてあるもの以外の副作用が出る可能性もありますので、ご自身でも何かいつもと体調が違うと感じたときは、担当医師までご連絡ください。

1) 2つの治療法で共通のよく出る副作用

2つの治療法でみられる副作用は、吐き気・嘔吐、脱毛、しびれ、白血球減少、筋肉痛・関節痛、アレルギー反応などです。

●よくでる副作用

吐き気（むかむか）・嘔吐（吐くこと）、食欲不振：多くの患者さんで点滴後 2～4 日にみえます。症状が強い場合は 1 週間ほど続くことがあります。点滴の前には制吐剤といって、吐き気を予防する薬を点滴しますし、吐き気止めの薬を飲んでいただくことで症状を和らげます。

脱毛：ほとんどの患者さんで最初の点滴から 2 週目くらいからみえます。かつらが必要なくらい脱毛しますが、治療が終わればまた生えてきますし、半年くらいで生えそろうきます。

しびれ（末梢神経毒性）：数回の治療をしたころから、手指の先や足の裏にしびれがみえます。具体的には、歩行時の足の裏の違和感、物をさわったときの感覚低下などですが、「お箸が持ちにくくなる」など、日常生活に支障をきたす場合もあります。治療が終了する頃には、ほとんどの患者さんに現れますが、治療後半年もすると、大半の患者さんで、ほとんど気にならなくなります。はっきりと効果が確認されている予防法はありません。

白血球（好中球）減少：多くの患者さんで、点滴から 7～14 日目後に血液中の白血球（好中球）の数が少なくなります。白血球が少なくなっても自覚症状はないのですが、白血球は、細菌と闘う兵隊のような役割をするので、ある一定以上の数がないと外部か