

臨床研究計画書

課 題 名	局所進行子宮頸部腺癌に対するシスプラチンを用いた同時化学放射線療法（Concurrent chemoradiotherapy: CCRT）とシスプラチンとパクリタキセルを用いた CCRT に関する多施設共同ランダム化第Ⅲ相比較試験				
研究責任者 (申請者)	所 属	産婦人科学講座		職 名	学内講師
	氏 名	種市明代	e-mail address	担当者氏名	e-mail address
			tane@jichi.ac.jp	種市明代	tane@jichi.ac.jp

1 臨床研究の対象者

本学附属病院婦人科患者のうち、下記の選択基準を満たし、除外基準のいずれも該当しない者を被験者として選定する。

選択基準

- 1) 病理組織学的に原発巣が子宮頸癌（腺扁平上皮癌、腺癌）と確認されている患者
- 2) FIGO 国際進行期分類（2008年）IIIA、IIIB、IVA期の患者
- 3) 登録日前4週間以内のCTにおいて短径10mm以上の傍大動脈リンパ節腫大を認めない患者
- 4) 一般状態（ECOG Performance Status, PS）が0または1の患者
- 5) 登録時の年齢が20歳以上70歳以下の患者
- 6) 子宮頸癌に対し放射線治療、化学療法、手術等の前治療歴がなく、本試験が初回治療となる患者
- 7) 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている患者（臨床検査値は登録日前14日以内、心電図は登録前28日以内）
 - 好中球数 2,000/mm³以上
 - ヘモグロビン 10g/dL 以上（輸血による補正許容）
 - 血小板数 100,000/mm³以上
 - 総ビリルビン値 1.5mg/dL 以下
 - 血清AST (GOT)、およびALT (GPT) 100IU/L 以下
 - 血清クレアチニン値 1.2mg/dL 以下
 - クレアチニン・クリアランス (Modified Jelliffe式) 50mL/min 以上
 - 心電図 正常または治療を要さない程度の変化
- 8) 本人からインフォームドコンセントを受けることができる患者

除外基準

- 1) 断端癌患者
- 2) 活動性の感染症（38.5℃以上の発熱を有し、画像診断または細菌学的検査にて細菌感染が証明されている）を有する患者
- 3) 水腎症を有する患者（ただし、腎ろう造設や尿路ステント留置の処置がおこなわれている患者は登録可能）
- 4) 登録日前6ヵ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈を有する患者
- 5) 重篤な合併症（コントロール不良な高血圧や糖尿病、出血傾向、ステロイド投与を要する膠原病）を有する患者
- 6) 骨盤部に放射線治療歴を有する患者
- 7) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変

は活動性の重複がんを含めない) を有する患者
8) 子宮頸癌に対し試験開腹が行われた患者
9) 重篤な薬剤過敏症の既往のある患者
10) HBs抗原陽性の患者。ただしHBs抗原陰性でもHBc抗体陽性またはHbs抗体陽性で、かつHBV-DNA定量が感度以上の患者も除外とする。
11) 妊娠中、妊娠の可能性のある、または授乳中の患者
12) その他、担当医師が不適当と判断した患者

2 目標症例数

15 例 (多施設共同研究全体で 240 例)

3 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

(1) 意義

局所進行子宮頸癌に対するCCRT (同時化学放射線治療) は現在の標準治療である。しかし子宮頸部腺癌では標準治療このP-CCRT (シスプラチン併用CCRT) を行っても放射線治療と比べ予後は改善されないという報告もある。そこで遡及解析にて腺癌に対する有効性が示唆されるTP-CCRT (シスプラチン/パクリタキセル併用CCRT) の予後改善効果を標準治療のP-CCRTとのランダム化第Ⅲ相比較試験で検証することは、意義がある。

(2) 目的

局所進行子宮頸部腺癌に対する、P-CCRT または TP-CCRT の有効性と安全性を比較検討すること。

(3) 方法

1. 試験デザイン

多施設共同ランダム化第Ⅲ相比較試験

2. 放射線治療の品質保証

①JGOG (婦人科悪性腫瘍研究機構) から放射線治療施設認定を受けた施設で臨床試験を行う。

②臨床試験の1症例目が終了/中止後 放射線治療の individual case review を行う。
問題なければ2例目以降の臨床試験の登録を行う。

*1例目で問題があった場合は2例目も individual case review を行う。

3. 登録

放射線治療施設認定

放射線治療に関する以下の規準を満たすことを放射線治療施設認定の条件となる。

1) トレイサビリティが確保された線量計による治療装置(外部照射)の精度管理を1回/月以上行っている。

2) 計量法校正登録制度(JCSS)で登録された校正事業者によるリファレンス線量計

校正を1回/2年以上受けている。

3) 腔内照射の実施が自施設で可能である。

4) 腔内照射の実施は放射線治療専門医(日本医学放射線学会・日本放射線腫瘍学会)が行う、あるいはその指導下で放射線腫瘍医が行う。

試験責任医師は、「JGOG1074 放射線治療施設適格性確認票(Appendix13-1)」および「Protocol Knowledge Assessment Form(Appendix13-2)」に必要事項を記入し、JGOG データセンターに FAX にて送付した。施設審査は、JGOG 放射線治療委員会が規定した基準に従い、JGOG 放射線治療委員会と JGOG 子宮頸がん委員会の合議にて行われた。本学附属病院の適格性が確認され、「放射線治療(腔内照射)施設適格通知(Appendix13-3)」を受領した。(2014 年 10 月 27 日)

症例登録

Medidata Rave® (以下、Rave) による WEB 登録。

1) 適格規準を満たし、除外規準にあてはまらない被験者がいた場合、試験責任医師あるいは分担医師は、同意説明文書にて患者本人から文書による同意を取得する。

2) 被験者登録は、下記、Rave の URL にアクセスして、患者背景/適格規準/除外規準を入力の上登録する。(Appendix 2-3)

URL:<https://kitasato-ctcc.mdsol.com/MedidataRAVE/Login.aspx>

3) Web 上で適格症例であると判断された場合、ランダム画面にて割り付け調整因子を入力後、A 群(P-CCRT)か、B 群(TP-CCRT)であるか確認し、登録後 14 日以内に治療を開始する。

4. ランダム割り付け

動的ランダム割り付けにて治療群が決定される。

下記調整因子に基づいて最小化法にて A 群(P-CCRT)、B 群(TP-CCRT)の 2 群に 1:1 の割り付けを行う。

- ① 臨床進行期(FIGO):III 期 vs IVA 期
- ② Performance Status (PS):0 vs 1
- ③ 最大腫瘍径:6.0cm 未満 vs 6.0cm 以上

5. プロトコル治療

割り付けられた治療群を確認後、症例登録から 14 日以内に同時化学放射線療法(Concurrent chemoradiotherapy: CCRT)を開始し、8 週間(56 日間)以内で施行する。

化学療法

A 群:P-CCRT(標準治療群)

Cisplatin(CDDP:40mg/m², iv, weekly)を化学療法とした CCRT

CDDP 40mg/m² (最大量 70mg/body)を週 1 回、同一曜日に静脈内投与をし、1 回投与を 1 サイクルとする。投与回数は 5 回以上、最高 7 回まで可とする。

B 群:TP-CCRT(試験治療群)

Cisplatin(CDDP:30mg/m², iv, weekly)+Paclitaxel(PTX:50mg/m², iv, weekly)を化学療法とした CCRT

CDDP 30mg/m² (最大量 52.5mg/body)と PTX 50 mg/m² (最大量 87.5mg/body)を週 1 回、同一曜日に静脈内投与をし、1 回投与を 1 サイクルとする。投与回数は 5 回以上、最高 7 回まで可とする。

放射線治療

A 群、B 群とも、以下の方法にて行う。

外部照射と高線量率腔内照射(High-dose-rate intracavitary brachytherapy:

HDR-ICBT)の併用で実施する。中央遮蔽挿入前の外部照射線量と、HDR-ICBT 線量の合算(A点)はBiologically effective dose (BED)で 76.8Gy₁₀または 77.7Gy₁₀。

1) 外部照射:全骨盤照射 50Gy/25 回または 50.4Gy/28 回(中央遮蔽 40 又は 41.4Gy より)

2) HDR-ICBT:A 点線量 1 回 6Gy、計 3 回

*全骨盤照射 50 または 50.4Gy 以降も、HDR-ICBT が開始できない場合には、

HDR-ICBT は中止し外部照射による Boost(全骨盤照射と合計して 64.8Gy-72Gy まで)に切り替える。

*治療前に臨床的に骨盤壁へ結節状に達する子宮傍組織浸潤、および治療前 CT/MRI 上短径 1cm 以上の骨盤内リンパ節がある場合の Boost は任意とする。

なお他院で同じ試験に登録した患者の外部照射後の HDR-ICBT のみの依頼については、受け入れを行わない。

6. プロトコル治療の変更および中止の基準

以下、プロトコル治療変更規準については次の用語を用いる。また、プロトコル治療の変更には Grade は CTCAE ver4.0 による。

本試験においての「延期」、「中止」、「休止」については以下に規定する。

延期： 化学療法 of 投与開始の延長、および投与開始を規定より遅らせること

中止： プロトコル治療（化学療法、放射線治療の両方）を終了し再開しない場合

休止： 放射線治療に関して、条件を満たせば再開する可能性のある一時中断

以下の表の規準に従い、プロトコル治療の休止/延期を行う。

		放射線治療		化学療法	
		開始規準 (すべてを満たす)	休止規準 (いずれかに該当)	開始規準 (すべてを満たす)	延期規準 (いずれかに該当)
全身状態	PS	3以下	4	2以下	3
	発熱	38°C未満	38°C以上	38°C未満	38°C以上
骨髓機能	好中球数	500/mm ³ 以上	500/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上	1,000/mm ³ 未満
	血小板数	25,000/mm ³ 以上	25,000/mm ³ 未満	75,000/mm ³ 以上	75,000/mm ³ 未満
肝臓	AST (GOT)	—	—	100 IU/L以下	101 IU/L以上
	ALT (GPT)	—	—	2.0mg/dL未満	2.0mg/dL以上
	総ビリルビン	—	—	1.5 mg/dL未満	1.5 mg/dL以上
腎臓	血清クレアチニン	—	—	1.5 mg/dL未満	1.5 mg/dL以上
胃腸	下痢 イレウス	Grade 2以下	Grade 3以上	Grade 2以下	Grade 3以上
神経	末梢神経障害 (運動性・感覚性)	—	—	Grade 2以下	Grade 3以上
耳・迷路	聴覚障害	—	—	Grade 1以下	Grade 2以上
その他 (脱毛、疲労、悪 心、便秘、食欲 不振を除く)	上記以外の 有害反応	その他の 非血液毒性 Grade 2以下	その他の 非血液毒性 Grade 3以上	その他の 非血液毒性 Grade 2以下	その他の 非血液毒性 Grade 3以上

放射線治療

「放射線治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、放射線治療のすべてを休止する。その後「放射線治療開始規準」をすべて満たした場合は放射線治療を再開する。ただし、休止は 2 週間まで可能とし、2 週間を経過しても開始規準を満たさない場合、プロトコル治療中止とする。

化学療法

開始規準

2 サイクル以降、投与開始前 1 日以内に「化学療法の投与開始規準」の条件をすべて満たしていることを確認のうえ、各投与を開始する。ただし、G-CSF 使用例はその最終投与日から 3 日以上経過した後にこの規準を満たすことを確認する。これらの条件を満たさない場合、満たすまで投与開始を延期する。延期は 1 週間単位で延期し、2 週間まで延期可能とする。なお、2 週間延期した時点で開始規準を満たさない場合、化学療法は中止とするが、プロトコル治療（放射線治療のみ）は続行する。

減量規準

2 サイクル以降の化学療法において以下、減量規準に該当する有害事象が認められた場合、薬物の因果関係の有無によらず、次サイクルの投与量を以下表にしたがって CDDP および PTX の用量を 1Level ずつ減量する。

一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与し、増量は行わない。ただし、Level -1 まで減量したにもかかわらず、減量規準に該当する有害事象が次サイクル開始前に発現した場合は、化学療法は中止とするが（Level -2）、プロトコル治療（放射線治療のみ）は続行する。

複数の有害事象が生じたことにより、減量規準の複数の項目に該当した場合も、減量する Level は加算しない。

その他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、減量してもよい。ただし、その減量理由を eCRF に入力すること。

CDDP 減量規準

有害事象	Grade
好中球減少	Grade 3(1,000/mm ³ 未満)以上
血小板減少	Grade 3(50,000/mm ³ 未満)以上
末梢神経障害(運動性・感覚性)	Grade 2 以上
聴覚障害	Grade 2 以上
上記以外の非血液毒性 (悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)	Grade 3 以上

PTX 減量規準

有害事象	Grade
発熱性好中球減少	Grade 3 以上 (好中球数が 1,000/mm ³ 未満、かつ 1 回でも 38.3°C を超える、または 1 時間を超えて持続する 38°C 以上)

	の発熱)
好中球減少	Grade 4(500/mm ³ 未満)が5日以上継続する場合
末梢神経障害(運動性・感覚性)	Grade 2 以上
上記以外の非血液毒性 (悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)	Grade 3 以上

減量する場合の投与量

A 群:P-CCRT(標準治療群)

Level	CDDP 投与量(mg/m ²)
Level 0	40
Level -1	30
Level -2	化学療法中止

B 群:TP-CCRT(試験治療群)

Level	CDDP 投与量(mg/m ²)	PTX 投与量 (mg/m ²)
Level 0	30	50
Level -1	20	40
Level -2	化学療法中止	化学療法中止

プロトコル治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療（化学療法および放射線治療）を中止する。

- 1) 明らかな原病の増悪が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコ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た場合
 - ② 2 週間を超えて放射線治療開始規準（7.4.1）を満たさない場合
 - ③ 有害事象などによる治療延期のため、プロトコル治療が完了していなくても治療開始日から 8 週間（56 日間）を超えた場合
 - ④ その他、有害事象により担当医がプロトコル治療中止を必要と判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
- 5) プロトコル治療中の死亡
- 6) その他

登録後治療開始前に増悪（急速な増悪によりプロトコル治療が開始できない）を確認した場合登録後、2 週間を経過しても何らかの理由でプロトコル治療が開始できない場合
エンドポイントに影響をおよぼす程度のプロトコル違反が判明した場合
登録後に病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

7. 調査項目、評価項目

患者背景：被験者識別番号、被験者イニシャル、生年月日（年齢）、登録年月日、

同意取得年月日、治療開始予定年月日、原発巣（組織診断名、臨床進行期、腫瘍径）、主な合併症と既往歴、アレルギー素因または薬剤過敏症既往

体重、PS（ECOG）

臨床検査

- 1) 血液学的検査：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板
- 2) 血液生化学検査：T-Bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、Na、K、血清クレアチニン
- 3) クレアチニン・クリアランス
- 4) 尿検査（随時尿）：尿潜血反応
- 5) 妊娠反応試験（閉経前被験者のみ）

安静時 12 誘導心電図

腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、CA125

視診触診

細胞診 組織診

胸部 CT 上腹部/骨盤 CT

骨盤部 MRI（T2 強調像）

自他覚症状

スタディカレンダー

項目	登録前	毎週	完遂/ 中止時	追跡期間		
				完遂3ヶ月後 /中止3ヶ月後	完遂/中止 6ヶ月～2年	2年以降
被験者背景	● ¹⁾	-	-	-	-	-
体重・PS	● ¹⁾	● ³⁾	●	必要に応じて適宜実施		
臨床検査	血液検査	● ¹⁾	● ³⁾			
	生化学検査	● ¹⁾	● ³⁾			
	尿検査	● ²⁾	必要に応じて適宜実施			
安静時12誘導心電図	● ²⁾	必要に応じて適宜実施				
腫瘍マーカー	● ²⁾	必要に応じて 適宜実施	●	3ヶ月ごと ⁵⁾	半年ごと ⁵⁾	
視診/触診	● ²⁾		●			
細胞診			●			
組織診	●		●	必要に応じて適宜実施		
胸部CT	● ²⁾		●	6ヶ月ごと ⁵⁾	1年に1回 ⁵⁾	
上腹部/骨盤CT	● ²⁾		●			
骨盤MRI	● ²⁾	●				
有害事象報告 (自他覚)	● ¹⁾	← ⁴⁾				→

- 1) 登録日前 14 日以内に実施
 - 2) 登録日前 28 日以内に実施
 - 3) 投与日 1 日前以内に実施
 - 4) 有害事象は治療期間中は各サイクル、追跡期間中は次来院時までの最悪値を把握する
 - 5) 一度、増悪・再発を認めて以降は規定しない
- なお腫瘍マーカーは治療前に異常値があったもののみ、治療終了後も追跡する。

individual case review

本試験では放射線治療の品質を確保するために、本学附属病院にて症例登録をされた第 1 症例目のみ、以下の手順にて「Individual case review」を実施する。

試験責任医師もしくは放射線腫瘍医は、第 1 症例目につき、以下に規定する品質保証 (QA) 対象書類を、第 1 症例目のプロトコル治療終了/中止後 30 日以内を目処に JGOG データセンターへ郵送する。なお、第 1 症例目の QA 結果が届くまで、2 症例目以降の症例登録は実施しない。

*品質保証 (QA) 対象書類

提出物には患者氏名等をマスキングし、症例登録番号を記載する。

①、②につき、治療開始から終了/中止までの全治療過程について提出する。

① 外部照射

- Beams Eye Views (全門)
- Daily treatment record
- RTPS の打ち出し (エネルギー、ガントリ、Prescribed point、MU 等)

② 腔内照射

- 2 方向 X-P/CT/MRI (毎回アプリケーション留置時) …A 点、ICRU 点のわかるもの
- Treatment record
- RTPS の打ち出し (線量分布、activity, dwell time/position)

中央病理判定

本試験では、登録された症例の適格性を確保するために、病理診断が正しく行われているか否かを中央病理判定により確認する。

1) 中央病理判定委員会

開催予定時期 : 中間解析時点、全症例の登録終了時点

委員会メンバー : JGOG 病理委員会および必要に応じて他グループの病理診断担当者も可能とする

2) スライド/病理レポート提出方法

- ① 全登録症例について、子宮頸部原発巣の HE 染色プレパラート 1 枚および病理レポートを JGOG データセンター送付する。
- ② プレパラートおよび病理レポートは患者氏名等の個人情報をマスキングし症例登録番号『JGOG1074-***』を記載する。

トランスレーショナルリサーチ (translational research: TR)

本試験への文書同意が得られた患者から、別途、トランスレーショナルリサーチ (translational research: TR) への参加に文書同意が得られた場合に限り、TR を実施する。

TR の同意有無は本試験への参加の必須条件とはしない。

主研究である JGOG1074 の症例登録が終了した時点で、本附属病院に TR に参加同意を得た症例が居た場合は、JGOG1074 データセンターへ当該症例の免疫染色用未染スライドを送付する。TR では p53、p16INK4a、EGFR、VEGR、mTOR の免疫組織化学を行う。子宮頸部原発巣のパラフィン包埋ブロックから 4 μ m の厚さで簿切し、免疫染色用未染プレパラートを連続切片で 7 枚作成 (p53、p16INK4a、EGFR、VEGR、mTOR、HE および予備) する。未染スライドは個人情報をマスキングし、個人を特定できないよう充分配慮した上、新たに「組織コード」をわりあて送付する。

免疫組織化学の結果は JGOG 1074 の臨床成績と合わせて解析する。

なお現時点で検討を予定しているバイオマーカーは上記であるが、子宮頸部腺癌あるいは子宮頸部胃型腺癌の早期発見・診断・腫瘍縮小効果などの治療効果に関連するバイオマーカーが同定された場合、その関与を検索するための解析を追加する可能性がある。免疫組

織化学以外の新たな TR を開始する場合、再度、JGOG 臨床試験審査委員会ならびに本附属病院の IRB の承認を経て実施する。

8. エンドポイントと解析方法

1) 主要評価項目(Primary endpoint):

全生存期間(Overall survival, OS)

P-CCRT 群に対する試験治療群 TP-CCRT 群の優越性を検証することである。TP-CCRT 群が P-CCRT 群に対して統計学的に有意に上回った場合のみ、TP-CCRT 群が P-CCRT 群より有効な治療法であると結論する。

試験全体の有意水準は両側 5%とする。最終解析における主要評価項目の検証においては、中間解析で消費した有意水準を考慮することで多重性の調整を行う。

両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、log-rank 検定で行う。累積生存曲線の描画、生存期間中央値や年次生存率の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。生存期間中央値の 95%信頼区間には Brookmeyer and Crowley の方法を用い、年次生存率の 95%信頼区間には Greenwood の方法を用いる。

主解析を補足する解析として、割り付け調整因子を層とした層別 log-rank 検定を行い、割り付け調整因子の生存期間への影響を考察する。

2) 副次評価項目(Secondary endpoints):

①無増悪生存期間(Progression-free survival, PFS)

TP-CCRT 群と P-CCRT 群の無増悪生存期間が等しいという帰無仮説の検定を log-rank 検定で行う。累積無増悪生存曲線の描画、無増悪生存期間中央値や年次無増悪生存率の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。無増悪生存期間中央値の 95%信頼区間には Brookmeyer and Crowley の方法を用い、年次無増悪生存率の 95%信頼区間には Greenwood の方法を用いる。

また割り付け調整因子を層とした層別 log-rank 検定を行い、割り付け調整因子の無増悪生存期間への影響を考察する。

画像診断による増悪・再発症例については、その部位ごとの集計を行う。さらに、骨盤内無増悪期間、遠隔転移無発現期間については、探索的な解析を行う。

②有害事象発現割合

安全性の解析対象集団に対して、有害事象の発現例数と発現割合を群ごとに集計する。有害事象の評価には CTCAE ver4.0 を用いる。また、Grade 3 以上の有害事象および重篤な有害事象の発現例数と発現割合を群ごとに集計するとともに、両群においてオッズ比とその 95%信頼区間を算出する。

薬剤との因果関係が疑われた副作用においても、有害事象と同様の集計解析を行う。

中間解析

本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断するために、本試験では試験期間中に 1 回中間解析を行う。中間解析では、主要評価項目の解析を本解析に準じて実施する。試験の進捗が予定通り進んだ場合、中間解析の実施時期は登録開始から 3.5 年時点となり、登録例数が 128 例、イベント数（死亡数）が 52 例と予想されるが、進捗状況を考慮し、目標症例数 240 症例の約 50%である 128 症例が登録された時点で実施する。情報は解析時点のイベント数（死亡数）とし、本試験の総情報量を 172 例の死亡とすることで、中間解析時の情報分数を定める。

試験全体の有意水準を両側 5%に保つために、中間解析と最終解析の検定の多重性を Lan & Demets の α 消費関数 (O'Brien & Fleming タイプ) を用いて調整する。

中間解析の結果に基づいて、効果・安全性評価委員会は試験の継続、中止、必要な試

験実施計画書の変更について勧告を行う。

(4) 期間

許可されてから平成 34年 7月 31日まで
上記のうち登録期間は、平成 33年 1月 31日まで
(追跡期間 : 登録終了後 1.5年)

4 臨床研究に参加することにより被験者に対して期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に起こる不快な点、臨床研究終了後の対応

(1) 被験者にとって期待される利益

- ・ A 群 : P-CCRT (標準治療群) に割り当てられた場合は、日常診療として行う標準治療であり、試験に参加することで被験者個人には直接の利益はない。
- ・ B 群 : TP-CCRT (試験治療群) に割り当てられた場合は、治療効果が標準治療である P-CCRT より勝っていた場合には、生存期間の延長等利益を得られる可能性がある。
- ・ TP-CCRT を受ける場合でも、入院治療費は包括医療費支払い制度方式での費用負担となるため、重篤な合併症に対する治療が必要になった場合を除いて、同入院期間での P-CCRT を受ける患者との患者負担額の差は生じない。

(2) 被験者に対して起こりうる危険

- ・ A 群 : P-CCRT (標準治療群) に割り当てられた場合は、日常診療として行う標準治療であり、研究に起因する危険はない。
- ・ B 群 : TP-CCRT (試験治療群) に割り当てられた場合は、治療効果が従来の P-CCRT に比し劣っていた場合、治療の有害事象により不利益を被る可能性がある。抗がん剤を 2 剤使用することで有害事象の頻度が高くなり、放射線治療の休止、ひいては総治療期間の延長による治療成績の悪化の可能性がある。またパクリタキセル特有の有害事象 (アナフィラキシー様症状、末梢神経障害、関節痛、筋肉痛、脱毛、その他薬剤添付文書に記載) が起こる可能性がある。

(3) 被験者に対して必然的に起こる不快な点

- ・ 放射線治療・CCRT に起因する有害事象
- ・ シスプラチンを使用することで起こる有害事象
- ・ B 群 : TP-CCRT (試験治療群) の場合は、パクリタキセルを使用することで起こる有害事象
- ・ 無作為割付のため被験者が治療を選択できないこと

(4) 被験者に対する臨床研究終了後の対応

- ・ 治療結果は本人に説明する。
- ・ 病巣所見や治療効果を判定するため診察、細胞診、腫瘍マーカー採取、画像検査 (CT または MRI) を通常診療範囲内で適宜行う。
- ・ 治療完遂/中止後は、明らかな増悪を認めるまでは後治療を認めない
増悪を認めた場合は治療には制限を設けないが、後治療の内容と期間についてデータセンターに報告する。放射線治療単独で継続し続けることも禁止しない。

5 臨床研究に係る個人情報の保護の方法 (被験者を特定できる場合の取り扱いを含む)

被験者にかかわるデータは研究責任者が連結可能匿名化をした上で、研究に使用する。匿名化の対応表及びデータは、研究責任者が産科婦人科学部門において、それぞれパスワードを設定したファイルに記録し、USB メモリに保存して、鍵の掛かるキャビネットに保管する。同意書も同様に鍵の掛かるキャビネットに保管する。

本研究では中央病理判定委員会に1症例あたり1枚のHE染色プレパラート、および病理レポートを提出する。この際も研究責任者が連結可能匿名化して提出するため、個人情報外部に漏れる事はない。また患者がTRについて承諾した場合は1症例あたり7枚の未染プレパラートを提出する。この際も研究責任者が連結可能匿名化して提出するため、個人情報外部に漏れる事はない。

研究期間終了後、本研究の結果が公表された後、資料及び匿名化の対応表はシュレッダーにかけて処分する。電子記録媒体の廃棄は保存データの消去を行う。すべての情報が不要となった場合（すべての情報を消去した場合）、その電子媒体は粉碎等の物理的な廃棄を行う。

また中央病理判定とTRについてはプレパラートを該当施設に送付するが、送付した先での取り扱いは以下のようになる。

【中央病理判定用のプレパラート】

本附属病院にて匿名化されたプレパラートを北里大学臨床研究機構に集積し、スライド保管用ケースに収納し、施錠可能な所定の保管庫にて保管する。使用が終了したプレパラートは本附属病院に返却していただくか、北里大学臨床研究機構内で廃棄もしくは焼却処分する。

【TR用のプレパラート】

症例登録終了時点(2021年1月予定)に本附属病院にて匿名化された免疫染色用未染プレパラートを、JGOG 頸がん委員会委員長の施設である東海大学医学部附属病院（予定）に送付する。施錠可能な品質が担保できる場所に保管し、試験終了後5年あるいは結果公表後3年保管した後は破棄もしくは焼却処分される。

6 共同研究機関の名称、共同研究者の所属、職名、氏名

研究組織

特定非営利活動（NPO）法人 婦人科悪性腫瘍研究機構（Japanese Gynecologic Oncology Group: JGOG）

子宮頸がん委員会 委員長 三上 幹男

東海大学医学部附属病院 産婦人科

研究代表者

長井 裕

琉球大学大学院医学研究科環境長寿医科学女性・生殖医学講座

研究事務局

長井 裕

琉球大学大学院医学研究科環境長寿医科学女性・生殖医学講座

戸板 孝文

琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座

放射線治療 QA 事務局

大野 達也

群馬大学重粒子線医学センター

統計担当者

道前 洋史 / 竹内 正弘

北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）

JGOG 事務局

特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

JGOG データセンター

北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部

青谷 恵利子

モニタリング委員会 (JGOG 子宮頸がん委員会/JGOG 放射線治療委員会)

【中央プロトコール別添 1 参照】

GOG 施設監査・認定委員会

【中央プロトコール別添 1 参照】

JGOG 臨床試験審査委員会

【中央プロトコール別添 1 参照】

JGOG 効果安全性評価委員会

【中央プロトコール別添 1 参照】

JGOG 病理委員会

【中央プロトコール別添 1 参照】

7 研究者等の所属、職名、氏名、研究倫理講習会受講日

産科婦人科学	教授	鈴木光明	平成 25 年 3 月 4 日	
産科婦人科学	准教授	藤原寛行	平成 25 年 1 月 21 日	
産科婦人科学	准教授	嵯峨 泰	平成 25 年 2 月 22 日	
産科婦人科学	講師	竹井裕二	平成 25 年 1 月 21 日	
産科婦人科学	講師	町田静生	平成 25 年 1 月 21 日	
産科婦人科学	学内講師	種市明代	平成 25 年 1 月 21 日	
産科婦人科学	病院助教	佐藤尚人	平成 25 年 1 月 21 日	
産科婦人科学	病院助教	高橋寿々代	平成 25 年 3 月 6 日	
産科婦人科学	病院助教	葭葉貴弘	平成 25 年 3 月 6 日	
産科婦人科学	病院助教	高橋詳史	平成 25 年 3 月 6 日	
産科婦人科学	病院助教	永嶋友美	平成 25 年 2 月 28 日	
産科婦人科学	病院助教	廣瀬典子	平成 25 年 2 月 28 日	
産科婦人科学	病院助教	森澤宏行	平成 25 年 3 月 18 日	
産科婦人科学	病院助教	小柳貴裕	平成 25 年 3 月 18 日	
看護学部/看護部	准教授	小原泉	平成 25 年 2 月 18 日	試験協力者
臨床腫瘍科	ラボランチン	矢内花郁	平成 25 年 3 月 18 日	試験協力者

8 インフォームド・コンセントのための手続き

研究者から被験者に対して説明文書を用いて説明し、同意を得られた場合は、同意書に署名又は記名・押印をいただき受領する。

9 インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

別紙のとおり

10 研究に係る資金源、起こりうる利益相反及び研究者等の関連組織との関わり

(1) 資金源

治療・検査は健康保険の範囲内で行う。保険診療費を除く研究に必要な経費は、特定非営利活動 (NPO) 法人 婦人科悪性腫瘍研究機構 (Japanese Gynecologic Oncology Group: JGOG) より主たる資金提供を受けて実施する。なお、この臨床試験において使用

される薬剤の販売元である製薬会社も JGOG の賛助企業として JGOG へ資金提供しているが、この臨床試験に使用目的を限定したものではない。

(2) 起こりうる利益相反

なし

(3) 研究者等の関連組織との関わり

本附属病院の試験責任医師および試験担当医師の「本試験に係る利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告書に基づき、本附属病院が規定する利益相反審査委員会において、必要に応じ審査・承認を受ける。本試験の研究代表者、JGOG データセンター担当者および統計解析担当者についても同様に、所属機関の規定に則り、利益相反に関する審査・承認を受ける。さらに、本試験の結果公表の際には、学会発表者および論文著者として記載される全ての研究者の「本試験に係る利益相反」の自己申告書を JGOG の COI 委員会に提出して、審査を受けなければならない。JGOG の COI 委員会において、すべての発表者/著者について利益相反に関する承認を得た後でなければ、国内・国外の学会発表または論文紙上発表として結果を公表することはできない。

11 臨床研究に伴う補償の有無(臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、補償内容を含む。)

本試験への参加により発生する医療費は、健康保険制度の範囲でまかなわれる。また、本試験への参加により被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、適切な治療を行う。本試験では、医療費・医療手当等の金銭的な補償は行わない。通常の診療と同様に健康保険が適応される。

12 研究結果の公表

研究結果は、最終解析終了後に効果・安全性評価委員会の承認を経て、専門誌に投稿し、あるいは専門学会に発表する。いずれの場合も公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、被験者の個人情報は一切公表しない。

別記様式第3号（第14条関係）

臨床研究許可決定通知書

平成27年 1月23日

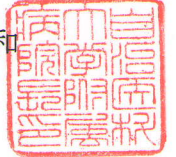
申請者（研究責任者）

産科婦人科学

学内講師 種市 明代 殿

自治医科大学附属病院

病院長 安田 是 和



受付番号：第 臨B14-81号

課題名：局所進行子宮頸部腺癌に対するシスプラチンを用いた同時化学放射線療法
(Concurrent chemoradiotherapy:CCRT)とシスプラチンとパクリタキセルを
用いたCCRTに関する多施設共同ランダム化第Ⅲ相比較試験

さきに申請のあった上記の課題について、平成27年1月19日開催の臨床研究倫理審査委員会Bでの審査結果を踏まえ、研究の実施を許可することに決定したので通知します。

なお、臨床研究倫理審査委員会の判定結果は下記のとおりでした。

記

判定結果	承認 条件付承認 変更の勧告 不承認 中止 その他
理由、条件、 勧告 又は意見	