Japanese Gynecologic Oncology Group

子宮頸がん委員会

JGOG1082

実施計画書

子宮頸癌ⅠＢ期－ⅡＢ期根治手術例における術後放射線治療と術後化学療法の第Ⅲ相ランダム比較試験

Adjuvant Chemotherapy Versus Radiotherapy For Postoperative Cervical Cancer ; a phase 3 trial

(略名：AFTER trial)

研究代表者：古澤　啓子

がん・感染症センター都立駒込病院　婦人科

〒113-8677　東京都文京区本駒込 3-18-22

TEL：03-3823-2101

FAX：03-3823-5433

放射線治療事務局：吉村　亮一

東京医科歯科大学医学部附属病院　放射線治療科

〒113-8519　東京都文京区湯島 1-5-45

TEL：03-5803-5311

FAX：03-5803-0147

Version 1.2.：2019 年 12 月 08 日

【改訂履歴】

Version	改訂日	適用対象
0.3	2019 年 4 月 30 日	全参加医療機関
0.4	2019 年 5 月 11 日	全参加医療機関
1.2	2019 年 12 月 8 日	全参加医療機関

第 0.3 版から第 0.4 版への改定内容を以下に示す。

変更項目	変更前	変更後	変更理由
目次	0．実施計画書の要約	0．概要	齟齬の修正
8.5.2 QOL 調査票	QOL 調査研究の質を担保するには、臨床研究コーディネーター（CRC）または看護師などの協力が必須であり、これらのメディカルスタッフの協力が得られるように、施設内で調整しなければならない。各施設の QOL 調査担当者をあらかじめ指名（原則として担当医師以外）し、データセンターへ連絡する。	QOL 調査担当者は、登録時および定められたポイントで患者に調査票と回収用封筒（データセンター宛て）を配布する。	患者個人情報保護の観点から修正
13.1 患者の保護	本試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を順守し、「臨床研究に関する倫理指針」に従って実施する。	本試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を順守し、「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）に従って実施する。	臨床研究法に則った記載に修正

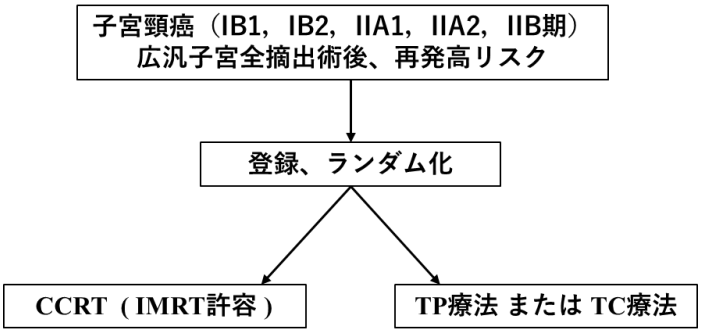
第 0.4 版から第 1.2 版への改訂内容を以下に示す。

変更項目	変更前	変更後	変更理由
0.7 問い合わせ先	データセンター：メディカルエッジ株式会社内 TEL：03-5803-5311 E - mail：system-info@medicaledge.jp	データセンター：メディカルエッジ株式会社内 TEL：050-3553-1309 E-mail：after_trial@medicaledge.jp	電話番号、メールアドレス変更に伴う改訂
5.4 登録に関する問い合わせ	データセンター：メディカルエッジ株式会社内 TEL：03-5803-5311 E - mail：system-info@medicaledge.jp	データセンター：メディカルエッジ株式会社内 TEL：050-3553-1309 E-mail：after_trial@medicaledge.jp	電話番号、メールアドレス変更に伴う改訂

変更項目	変更前	変更後	変更理由
15.4 データセンター、統計担当者	データセンター：メディカルエッジ株式会社内 統計担当者：竹内鉄雄 〒160-0022 東京都新宿区新宿2-12-8 ACN 新宿ビル５階 TEL：03-4400-7070 FAX：03-4330-6198 平日 9-17 時（土曜、日曜、祝祭日、年末年始は受け付けない） E－mail： system-info@medicaledge.jp	データセンター：メディカルエッジ株式会社内 〒160-0022 東京都新宿区新宿2-12-8 ACN 新宿ビル５階 TEL：050-3553-1309 FAX：03-4330-6198 平日 9-17 時（土曜、日曜、祝祭日、年末年始は受け付けない） E-mail： after_trial@medicaledge.jp 統計解析責任者 盛　啓太 静岡県立静岡がんセンター 臨床研究支援センター研究推進室 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地 TEL：055-989-5222 FAX：055-989-5551 E-mail：ke.mori@scchr.jp 臨床疫学担当者 石川　秀樹 京都府立医科大学 大学院医学研究科 〒602-8566 京都府京都市上京区川原町通広小路上る梶井町 465 番地 TEL：075-251-5208 FAX：075-211-7093 E-mail：cancer@gol.com	電話番号、メールアドレス変更に伴う改訂及びがん領域に精通した担当者を選任し解析業務の品質向上を図るため

0.　概要

0.1.　シェーマ



0.2.　目的

術後再発高リスク因子を有する子宮頸癌 IB 期-II 期を対象とし、術後補助療法として同時化学放射線療法に対する化学療法の有用性を比較検討すること。

0.3.　対象

適格基準

1）術前の臨床進行期分類（3.1.参照）が、子宮頸癌 IB1 期、IB2 期、IIA1 期、IIA2 期、IIB 期のいずれかである。

2）術後の組織標本で、病理学的に以下のいずれかの組織型と診断されている。

　　扁平上皮癌（角化型扁平上皮癌、非角化型扁平上皮癌）

　　腺癌（通常型内頸部腺癌、腸型粘液性癌、類内膜癌）

　　腺扁平上皮癌

3）手術摘出標本の病理学的検索により、骨盤リンパ節転移、子宮傍組織浸潤のいずれか、または両方を認める。

4）手術前 56 日以内に行った胸部・上腹部・骨盤造影 CT にて、骨盤リンパ節以外への転移（短径 10mm 以上の腫大）、遠隔転移のいずれも認めない。

5）骨盤リンパ節以外のリンパ節を試験的に摘出した場合には、摘出したリンパ節に病理学的リンパ節転移を認めない。

6）開腹または腹腔鏡手術で広汎子宮全摘出術が実施され、以下のすべてを満たすもの。

　① 肉眼的な残存腫瘍がなく、切除断端陰性

　② 病理学的な摘出骨盤リンパ節個数が 20 個以上

　③ 基靭帯が摘出されている

　④ 摘出標本（固定前）で、膣傍組織・膣の切断長(膣円蓋からの長さ)が 2 ㎝以上

　⑤ 以下の術者規定のいずれも満たした上で手術が行われた

- 手術担当責任医が日本婦人科腫瘍学会の婦人科腫瘍専門医である
- 執刀医が婦人科腫瘍専門医または日本産科婦人科学会の産婦人科専門医である

7) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
8) 一般状態 PS(Performance Status; ECOG)が 0 または 1 である。
9) 術後 42 日以内である。
10) 初回治療である（放射線治療の既往がないこと、術前化学療法の既往がないこと)。
11) 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている症例。
（登録前 14 日以内に検査を実施）

- 好中球数　1500/mm^3 以上
- 血小板数　100,000/mm^3 以上
- ヘモグロビン　10.0 g/dL 以上（輸血後の値も許容する）
- AST(GOT)および ALT(GPT)　100 IU/L 以下
- 総ビリルビン　1.5 mg/dL 以下
- 血清クレアチニン　1.2 mg/dL 以下
- Ccr (Modified Jelliffe 式)　50 mL/min 以上
- 心電図　正常または治療を要さない程度の変化

12) 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている。

除外基準

1) 病理学的に完全摘出できなかったもの(切除断端陽性を含む)。
2) 傍大動脈リンパ節転移（病理学的診断または CT 短径 10mm 以上の腫大）が明らかである。
3) 付属器転移を有する。
4) 腹膜転移（子宮周辺、腸間膜表面など）を認める。
5) 全身的治療を要する術後感染症を有する。
6) 重篤な合併症（肝、腎、心疾患、骨髄機能抑制、感染症など）を有する。
7) 腸管麻痺、腸閉塞を有する。
8) 膀胱瘻、直腸瘻を有する、または疑われる。
9) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
10) 単純 X 線もしくは CT 検査にて間質性肺炎または肺線維症が疑われる。
11) 活動性の重複癌もしくは無病期間 5 年未満の重複癌症例。
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癌に含めない。
12) 重篤な薬剤過敏症の既往がある。

13) パクリタキセル、カルボプラチン、シスプラチンの投与禁忌である。
14) 治療を要する体腔液貯留を有する。
15) HBｓ抗原陽性もしくはHCV抗体陽性である。
16) HIV抗体陽性である。
17) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服又は静脈内）を受けている。
18) ポリソルベート80含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホールＥＬ）含有製剤（シクロスポリンなど）および硬化ヒマシ油含有製剤（注射用ビタミン剤など）に対し過敏症の既往歴を有する。
19) 施設研究責任医師が不適当と判断したもの。

0.4. 試験デザイン

多施設共同、第Ⅲ相ランダム化比較試験

標準治療群：同時化学放射線療法(CCRT)
全骨盤照射：50.4 Gy（3DRTまたはIMRT、いずれかの照射法を施設毎に事前登録）
Cisplatin： 40㎎/㎡　２時間点滴静注　Day1
1週おきに5-6サイクル繰り返す

試験治療群：化学療法　（いずれかのレジメンを施設毎に事前登録）
① TC療法
Paclitaxel：　175㎎/㎡　３時間点滴静注　Day1
Carboplatin：　AUC=6.0　１時間点滴静注　Day1
３週（21日）を１サイクルとして６サイクル繰り返す。
② TP療法
Paclitaxel：　175㎎/㎡　３時間点滴静注　Day1
Cisplatin：　50㎎/㎡　２時間点滴静注　Day1
３週（21日）を１サイクルとして６サイクル繰り返す。

0.5. エンドポイント

Primary Endpoint：
全生存期間（Overall survival: OS）
Secondary Endpoints：
無再発生存期間（Relapse free survival: RFS）
有害事象発生割合（早期および晩期）
QOL（ 子宮頸癌患者に対するQOL調査票 ）
以下項目に対する予後解析

- 骨盤リンパ節転移個数別の２群の予後比較：０個、1-2 個、３個以上
- 組織型別（扁平上皮癌と非扁平上皮癌）の 2 群の予後比較、各群における組織型別の予後比較
- 臨床進行期別の２群の予後比較
- 開腹手術と腹腔鏡手術の２群の予後比較、各群における術式別の予後比較

0.6. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数： 290 例（各群 145 例）
登録期間：５年 （2019 年５月～2024 年５月）
追跡期間：登録終了後５年
総研究期間：１０年

0.7. 問い合わせ先

適格基準、治療変更基準など、臨床的判断を要するもの

研究事務局
古澤啓子：がん・感染症センター都立駒込病院 婦人科
〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22
TEL：03-3823-2101（代表）
FAX：03-3823-5433
E-mail：a.furusawa@cick.jp

放射線治療事務局
吉村 亮一：東京医科歯科大学医学部附属病院 放射線治療科
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL：03-5803-5311
FAX：03-5803-0147
E-mail：ysmrmrad@tmd.ac.jp

登録手順、CRF 入力など

データセンター：メディカルエッジ株式会社内
TEL：050-3553-1309
平日 9-17 時（土曜、日曜、祝祭日、年末年始は受け付けない）
E-mail：after_trial@medicaledge.jp

目次

0. 概要 i
0.1. シェーマ i
0.2. 目的 i
0.3. 対象 i
0.4. 試験デザイン iii
0.5. エンドポイント iii
0.6. 予定登録数と研究期間 iv
0.7. 問い合わせ先 iv
1. 目的とエンドポイント 1
1.1. 目的 1
1.2. エンドポイント 1
2. 背景と意義 2
2.1. 背景 2
2.2. 術後補助放射線治療（標準治療） 7
2.3. 術後補助化学療法 8
2.4. 本試験の意義 9
3. 本試験で用いる規準・定義 10
3.1. 臨床進行期分類 10
3.2. pTNM 分類（UICC 第８版に準じる） 11
3.3. 組織型分類 12
3.4. リンパ節の部位と名称 14
3.5. 広汎子宮全摘出術 15
3.6. 本試験における再発の定義 16
3.7. 有害事象 17
4. 患者選択基準 17
4.1. 適格基準 17
4.2. 除外基準 18
5. 登録・割付 19
5.1. 症例登録方法 19
5.2. 事前の手続き 19
5.3. 登録手順 20
5.4. 登録に関する問い合わせ 20
5.5. 登録に際しての注意事項 21
5.6. 症例割付 21
6. 治療計画と治療変更基準 22

6.1. プロトコル治療の割付け.....22
6.2. 標準治療群（CCRT 群）の治療計画.....22
6.3. 試験治療群（化学療法群）の治療計画.....30
6.4. プロトコル治療中止規準.....30
6.5. 標準治療群(CCRT)のプロトコル治療開始・変更基準.....31
6.6. 試験治療群（化学療法群）のプロトコル治療開始・変更基準.....34
6.7. 併用療法・支持療法.....36
6.8. 後治療.....38
7. 予期される有害事象.....39
7.1. 予期される有害反応.....39
7.2. 有害事象/有害反応の評価.....40
7.3. プロトコル治療との因果関係.....40
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....41
8.1. 登録前評価項目.....41
8.2. プロトコル治療期間中の検査と評価.....41
8.3. 追跡調査.....42
8.4. 後治療.....42
8.5. QOL 評価.....43
8.6. スタディカレンダー.....45
9. データの報告方法.....47
9.1. データの集積.....47
9.2. データの管理.....47
9.3. 記録の保存.....47
9.4. CRF の修正.....48
9.5. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの.....48
10. 有害事象の報告.....49
10.1. 重篤な有害事象の定義.....49
10.2. 報告期限.....49
10.3. 重篤な有害事象報告の手順.....49
11. 効果判定とエンドポイントの定義.....50
11.1. 全生存期間（Overall survival, OS）の定義.....50
11.2. 無再発生存期間（Relapse Free Survival、RFS）の定義.....50
11.3. 最終無再発生存日の定義.....50
11.4. 有害事象・術後合併症の発現割合の定義.....50
12. 統計学的事項.....51
12.1. 解析対象集団.....51

12.2. 目標症例数の設定根拠.....51
12.3. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....52
12.4. 有効性に関する主たる解析と判断基準.....52
12.5. Secondary endpoints に関する解析.....52
12.6. 手術方法による予後の報告.....53
12.7. 中間解析.....53
13. 倫理的事項.....54
13.1. 患者の保護.....54
13.2. インフォームド・コンセント.....54
13.3. 個人情報の利用目的および保護.....55
13.4. プロトコルの遵守.....56
13.5. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出.....56
13.6. 本試験に関する利益相反(Conflict of Interest: COI)について.....61
13.7. 試験実施計画変更等の取り扱い.....61
13.8. 健康被害への補償について.....63
13.9. 本研究に参加するすることで予測される利益、不利益について.....63
13.9. 研究の登録.....63
14. モニタリング、監査および報告方法.....64
14.1. 定期モニタリング.....64
14.2. プロトコル逸脱・違反.....64
14.3. 施設訪問監査.....65
15. 組織体制および業務範囲.....66
15.1. 研究組織.....66
15.2. 研究代表者および研究事務局.....66
15.3. 共同研究機関および研究責任者.....66
15.4. データセンター、統計担当者.....66
15.5. JGOG 事務局.....67
15.6. モニタリング委員会.....67
15.7. 施設監査・認定委員会.....67
15.8. 臨床試験審査・倫理委員会.....67
15.9. 効果安全性評価委員会.....67
16. 研究結果の発表.....69
17. 研究データの二次利用.....69
17.1. JGOG-ToMMoバイオバンク事業.....69
18. 業務の委託.....70
19. 参考文献.....71

【Appendix】

１．JGOG1082 試験　患者同意説明書

２．プロトコル治療確認票

３．放射線治療施設適格性確認票

４．放射線治療品質管理・品質保証に関するもの

５．QOL 調査票

６．重篤な有害事象に関する報告書

７．G-CSF 使用に関する ASCO ガイドライン（抜粋）

８．ECOG の Performance Status の日本語訳

９．NCI-CTCAE ver.5.0 JCOG 日本語訳

１０．　JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）9-1、9-2（CTCAE 対応表）

１１．　ヘルシンキ宣言

１２．　体表面積算定表（DuBois の式）

１３．　添付文書　http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

【シスプラチン】シスプラチン「日医工」、シスプラチン「ファイザー」、シスプラチン「マルコ」、ブリプラチン「BMS」、ランダ「日本化薬」

【カルボプラチン】カルボプラチン「サワイ」、カルボプラチン「サンド」、カルボプラチン「日医工」、カルボプラチン「NK」、カルボプラチン「TYK」、パラプラチン「BMS」

【パクリタキセル】タキソール「BMS」、パクリタキセル「サワイ」、パクリタキセル「NK」パクリタキセル「NP」、パクリタキセル「サンド」、パクリタキセル「ホスピーラ」

1.　目的とエンドポイント

1.1.　目的

術後再発高リスク因子を有する子宮頸癌 IB 期-II 期を対象とし、術後補助療法として同時化学放射線療法に対する化学療法の有用性を比較検討すること。

標準治療群：同時化学放射線療法(CCRT)

全骨盤照射：　50.4 Gy

Cisplatin：　40 ㎎/㎡　２時間点滴静注　Day1

1 週毎に 5-6 サイクル繰り返す

試験治療群：化学療法（いずれかのレジメンを施設毎に事前登録）

①TC 療法

Paclitaxel：　175 ㎎/㎡　３時間点滴静注　Day1

Carboplatin：　AUC=6.0　１時間点滴静注　Day1

３週（21 日）を１サイクルとして６サイクル繰り返す。

②TP 療法

Paclitaxel：　175 ㎎/㎡　３時間点滴静注　Day1

Cisplatin：　50 ㎎/㎡　２時間点滴静注　Day1

３週（21 日）を１サイクルとして６サイクル繰り返す。

1.2.　エンドポイント

Primary Endpoint：

全生存期間（Overall survival: OS）

Secondary Endpoints：

無再発生存期間（Relapse free survival: RFS）

有害事象発生割合（早期および晩期）

QOL（子宮頸癌患者に対する QOL 調査票）

以下項目に対する予後解析

- 骨盤リンパ節転移個数別の２群の予後比較：0 個、1-2 個、３個以上
- 組織型別（扁平上皮癌と非扁平上皮癌）の 2 群の予後比較、各群における組織型別の予後比較
- 臨床進行期別の２群の予後比較
- 開腹手術と腹腔鏡手術の２群の予後比較、各群における術式別の予後比較

2．背景と意義

2.1. 背景

2.1.1. 疫学、臨床症状

子宮頸癌は子宮頸部に発生する癌で、発症にはHPV(Human papillomavirus)の子宮頸部への感染が関与しており、多産や喫煙などがリスク因子とされている。近年、欧米を中心とした先進国では10歳代前半にHPVワクチン接種が実施されているが、世界的にみてワクチンの普及は不十分である。

本邦において、子宮頸癌の年齢分布は20歳代後半から増加し、40歳代にピークに達する。近年は、罹患率・死亡率ともに若年層で増加傾向にあり、人口動態統計による2016年の罹患数は10,900人、死亡数は2,710人であった[1)]。好発年齢である30-40歳代ではⅠ期が多く、日本産科婦人科学会による2016年患者年報によると[2)]、Ⅰ期の57.8%が30-40歳代である。

子宮頸癌の臨床症状には異常帯下や不正性器出血などがみられるが、Ⅰ-Ⅱ期の早期癌では顕著な徴候や症状がみられないこともある。Ⅲ期以上になると、腹痛や腰痛、下肢の神経痛、浮腫などの症状が現れるようになり、膀胱や腸管などへの腫瘍浸潤があると、血尿、排尿障害、便秘、血便などの症状をきたすようになり、腎不全に至ることもある。

2.1.2. 病期分類

国際的にFIGO臨床進行期分類(2008年)が用いられており、本邦の子宮頸癌取扱い規約[3)]もこれを採用している。(3.1病期分類参照)

子宮頸癌では、初回治療として放射線治療が用いられることがあるため、手術進行期分類ではなく、下記のような臨床進行期分類を治療前に決定し、以後これを変更しない。

進行期分類の決定には、CTやMRIなどによる画像診断を腫瘍サイズや腫瘍の進展度合いの評価に用いることが許容されているが、臨床進行期決定は全身理学的所見、視診、双合診、コルポスコピー、組織生検、頸管内掻爬、子宮鏡、肺および骨のX線検査、子宮頸部円錐切除術により行う。実質臓器転移（肺、肝臓、脳など）の評価は画像診断で行い、画像診断で実質臓器転移があればⅣB期とする。

Ⅰ期：癌が子宮頸部に限局するもの（体部浸潤の有無は考慮しない）

Ⅱ期：癌が子宮頸部をこえて広がっているが、骨盤壁または腟壁下1/3には達していないもの

Ⅲ期：癌浸潤が骨盤壁にまで達するもので、腫瘍塊と骨盤壁との間にcancer free spaceを残さない、または腟壁浸潤が下1/3に達するもの

Ⅳ期：癌が小骨盤腔をこえて広がるか、膀胱、直腸粘膜を侵すもの

日本産科婦人科学会による 2016 年患者年報 [2]によると、進行期別の罹患数(罹患率)はそれぞれⅠ期 4164 例(53.5%)、Ⅱ期 1804 例(23.2%)、Ⅲ期 917 例(11.8%)、Ⅳ期 899 例(11.5%)であり、本試験の対象となるⅠB 期-Ⅱ期は全体の 61.5%にあたる。

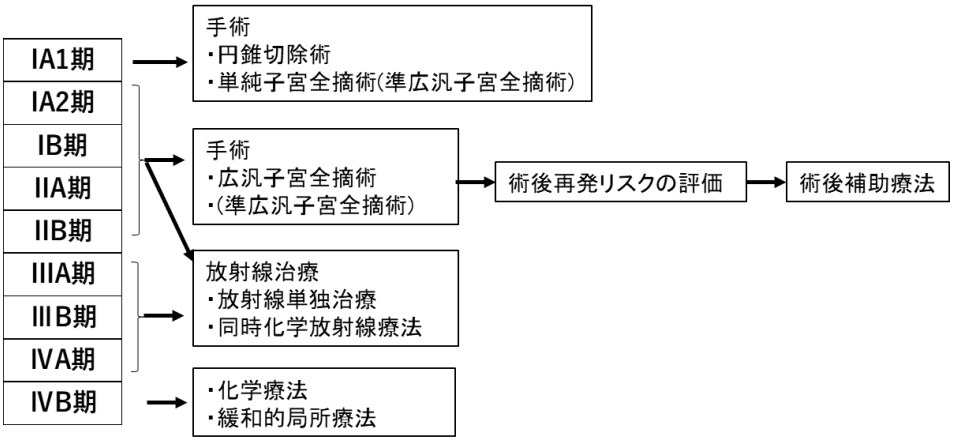
2.1.3. 臨床病理

子宮頸癌のうち大部分は扁平上皮癌であり、腺癌、腺扁平上皮癌と続く。近年は、腺癌が増加傾向にあり、日本産科婦人科学会腫瘍委員会が報告した 2016 年度患者年報 [2]によると、扁平上皮癌 73.5%、腺癌 20.1%、腺扁平上皮癌 3.0%、その他 3.4%であった。本試験の対象となる扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌は、子宮頸癌のほとんど(96.6%)を占める。その他の組織型には、未分化癌や神経内分泌腫瘍が含まれるが（3.3.組織型分類参照)、これらは子宮頸癌の数%にすぎないまれな疾患であり、予後不良であることや、それぞれの特殊組織型にあった治療法の開発が求められていることより、今回の対象から除外し本試験の対象は一般的な扁平上皮癌、腺癌(通常型内頸部腺癌、腸型粘液性腺癌、類内膜腺癌)、腺扁平上皮癌とした。

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

子宮頸癌の標準治療は、図 2.1.4.に示すように、ⅠA期は手術療法、ⅠB-Ⅱ期は手術療法または放射線治療、Ⅲ-ⅣA 期は放射線治療、ⅣB 期は緩和医療(化学療法、緩和的放射線治療)である。

図 2.1.4. 子宮頸癌の病期別標準治療



日本産科婦人科学会の第 59 回治療年報（2011 年治療開始例）[4]による 5 年生存割合は、Ⅰ期 92.2%、Ⅱ期 77.0%、Ⅲ期 55.9%、Ⅳ期 27.5%であった。

<u>再発/増悪形式</u>

初回治療後の再発部位は約 50%が局所(骨盤内)再発であり、15-61%が遠隔(骨盤外)再

発である[5)-8)]。再発率は初回治療時の臨床進行期と相関し[9)10)]、遠隔転移の好発部位は肺、骨、傍大動脈リンパ節である。局所および遠隔再発症例の約 75%は有症状である[11)]。

本試験の対象であるI-II 期では、5 年以内の骨盤内再発は 30.5%、遠隔転移は 30%で、遠隔転移は骨盤内再発例に多くみられたという報告があり[12)]、局所のみならず遠隔の制御も重要である。

初回治療から再発までの中央値は 7-36 ヵ月で、再発の多くは 2 年以内に診断され、89-99%が 5 年以内に診断される[11)]。再発後の生存期間の中央値は 7-42 ヵ月であり[11)]、初回治療での局所制御と遠隔転移予防の両者が予後改善に重要である。

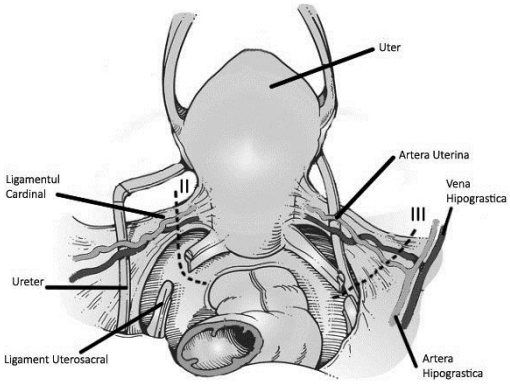
2.1.4.1. IB-II 期の標準治療

本試験の対象であるIB 期-II 期の主治療は、手術療法と放射線治療であるが、本邦ではIB-IIA 期のほとんどに、また IIB 期の症例に対しても手術療法を選択している。その理由として、欧米では高度肥満症など手術適応がない症例が多いことや医療費の面で放射線治療が選択されることが多いのに対し、本邦では広汎子宮全摘出術による根治性を保ちつつ、術後の機能温存を図るために手術術式を改善工夫してきた経緯がある。手術療法の利点としては、病理組織学的所見に基づいた再発リスクの評価が可能であり、その後の治療において症例ごとの個別化が可能であること、卵巣移動術などにより卵巣温存が可能であることが挙げられる。このような背景のもと、IB２期-II 期に対して手術療法と放射線治療の予後が同等とする欧米からの報告[13)14)]がある一方で、本邦からは手術療法の方が良いとする報告[15)16)]もあり本邦では手術療法も選択されている。日本産科婦人科学会腫瘍委員会が報告した 2016 年度患者年報[2)]によると、IB２期に対して手術療法を行った症例は 485 例、放射線療法を行った症例は 142 例であり、Ⅱ期に対して手術療法を行った症例は 846 例、放射線療法を行った症例は 934 例であった。

2.1.4.2. 広汎子宮全摘出術

先述のとおり、子宮頸癌に対する根治的手術療法は、広汎子宮全摘出術が行われる。広汎子宮全摘出術の術式には、図 2.1.4.2.に示すように膀胱子宮靭帯の前層のみを分離切断する術式（TypeⅡ）と、膀胱子宮靭帯の前層と後層を分離してそれぞれ切断する術式（TypeⅢ）がある[17)]。

図 2.1.4.2.　広汎子宮全摘出術（TypeⅡ、TypeⅢ）[17]



本邦で用いられている岡林術式[18]を基本とした広汎子宮全摘出術は TypeⅢに相当し、骨盤神経を温存しながら必要十分な腟壁切除を行うために膀胱子宮靭帯の前層と後層を分離して尿管と膀胱を子宮頸部と腟から遊離して手術操作を行う[17][19]。これに対し、欧米で主に行われている Wertheim 術式[20]は、TypeⅡに相当し、膀胱子宮靭帯の前層のみを分離切断し、後層は処理しない。このため、子宮頸部の周囲組織の切除が岡林術式に比較すると不十分になりやすい。

TypeⅢ広汎子宮全摘出術の実施には高度の技術が必要であり、日本婦人科腫瘍学会では婦人科腫瘍専門医取得要件に広汎子宮全摘出術 15 例以上の執刀を義務づけている。

2.1.4.3.　手術症例における再発リスク分類

手術完遂例では、病理組織学的知見から得られる因子の組み合わせより再発リスク分類が提示され、本邦の治療ガイドライン[21]でも採用されている(表１)。術後再発リスク因子は、腫瘍径、子宮傍結合織浸潤の有無、頸部間質浸潤の深さ、脈管侵襲の有無、手術断端陽性の有無、骨盤リンパ節転移有無、組織型などがあげられる。

米国 NCCN(National Comprehensive Cancer Network)の子宮頸癌に関するガイドライン[22]では、腫瘍径、子宮傍結合織浸潤陽性、頸部間質浸潤、脈管侵襲陽性、手術断端陽性、骨盤リンパ節転移陽性を再発予後因子とし、それらの組み合わせにより高リスクと中リスクを規定している。手術断端に関しては、日米欧での断端陽性に相違があるため、本邦のガイドラインでは手術断端陽性は術後再発リスク因子から除外されている。

骨盤リンパ節転移陽性例に関しては、独立した予後因子であるという報告[23-25]やその転移個数・部位により予後に差があるとの報告[26]、腫瘍径に関しては２㎝あるいは４㎝など大きさにより予後に差があるとの報告[27)-31]、頸部間質浸潤に関しては浸潤の深さを考慮することで予後に違いが生じるとの報告がある[32)-34]。また、これらリスク因子の数による術後補助療法の個別化の必要性も指摘されている[28]。

表１　子宮頸癌の術後再発リスク分類

低リスク群：　以下のすべての項目を満たすもの
① 小さな頸部腫瘤
② 骨盤リンパ節転移陰性
③ 子宮傍(結合)組織浸潤陰性
④ 浅い頸部間質浸潤
⑤ 脈管侵襲陰性

中リスク群：　骨盤リンパ節転移陰性および子宮傍結合(組織)浸潤陰性で、以下のいずれかの項目を満たすもの
① 大きな頸部腫瘤
② 深い頸部間質浸潤
③ 脈管侵襲陽性

高リスク群：　以下のいずれかの項目を満たすもの
① 骨盤リンパ節転移陽性
② 子宮傍結合(組織)浸潤陽性

2.1.4.4.　術後補助療法

本邦の子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版[21]には、『術後補助療法として再発高リスク群には同時化学放射線療法(CCRT)が推奨され(グレード B)、再発中リスク群にはリスク因子の数・程度によって、放射線治療あるいは同時化学放射線療法 (CCRT)が考慮される(グレード C1)』と記載されている。

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の 2016 年度患者年報[2]によると、子宮頸癌 7,784 例のうち、IB 期、II 期で手術療法を施行された症例は 3,447 例であり、術後補助療法は、放射線治療 238 例、同時化学放射線治療 820 例、化学療法 860 例に施行されていた。

再発高リスク群には、従来全骨盤照射が適応とされてきたが、米国 SWOG(Southwest Oncology Group)で、広汎子宮全摘出術が施行された IA2・IB・IIA 期子宮頸癌のうち、骨盤リンパ節転移陽性、子宮傍結合識浸潤陽性、切除断端陽性のいずれかが確認された 268 例を対象として、全骨盤照射と CCRT を比較したランダム化比較試験(SWOG8797)[13]が行われた。この試験では CCRT 群は放射線治療単独群に比較して全生存期間、無増悪生存期間が有意に優れていた。さらに、この臨床試験を含んだ review でも IB1、IIA 期でリスク因子を有する症例は術後 CCRT が良好と報告されている[28]。本邦でも複数のリンパ節転移を有する症例に対する CCRT の有用性は認められており[35]、現在の標準治療とされるに至った。

再発中リスク群の術後補助療法は、1/3 をこえる間質浸潤、脈管侵襲、頸部腫大の 3 因子のうち 2 因子以上の術後再発リスク因子を有する症例を対象に、無治療群と全骨盤照射を受けた群との RCT(GOG092 試験)が行われ、術後放射線治療群に有意な再発率の低下が認められた[36]。この臨床試験を含んだ Cochrane systematic review では、再発中リ

スク群の IB 期症例では、術後の放射線治療は再発率を減少させるが、OS に関しては明らかな改善効果が示されなかった。また、術後放射線治療はリンパ浮腫などの有害事象を増やす可能性もあり、リスクとベネフィットを考慮して選択すべきであるとされている[37]。

NCCN ガイドラインでは、再発低リスク群に対しては術後経過観察でよいとされており、本邦のガイドラインでも同様である。

上記のように、再発高リスク群に対する術後補助療法の必要性についてはコンセンサスが得られているのに対し、再発中リスク群に対する術後補助療法の有効性は確立していないことより、本試験の対象は再発高リスク群のみとした。

2.2. 術後補助放射線治療（標準治療）

前述のように、IB-II 期術後再発高リス群に対する術後補助療法の標準治療は CCRT である。

CCRT の放射線治療は、全骨盤照射 1 回 1.8-2Gy、計 45-50.4Gy が用いられる[38][39]。照射法は、従来から行われている前後対向 2 門あるいは直交 4 門法すなわち 3 次元放射線治療(3DRT)と強度変調放射線治療(IMRT)がある。

IMRT は、通常の高エネルギーX 線を用いた高精度外部照射の一つである。逆方向治療計画(inverse plan)に基づき、空間的・時間的に不均一な放射線強度をもつビームを多方向から照射する。それにより、標的体積(Target volume)に必要線量を十分に照射しつつ、周囲に存在するリスク臓器(Organ at Risk :OAR)への線量を耐容線量以下に抑えた線量分布の達成が期待できる。IMRT は従来の 3DRT と比較して小腸線量を減らし、有意に急性有害事象の発生率を低下させることが報告されており[40-42]、米国のガイドライン[22]では術後放射線療法として IMRT が許容されている。術後 CCRT では子宮が摘出されているため、子宮の生理的移動や腫瘍縮小に伴う照射ターゲット位置の変化への対応を考慮する必要がなく、IMRT のメリットを活かすことが比較的容易である。

JGOG 子宮頸がん委員会で行ったアンケート調査[43]では、術後の放射線照射に IMRT を行っている施設は 129 施設中 23 施設(18%)であり、現在、本邦において術後 CCRT における 4 門照射法と IMRT を比較する多施設共同非ランダム化検証的比較試験(JCOG1402 試験)が進行中である。

なお、術後腟断端陽性例については腟内照射が行われるが、本試験の対象からは腟断端陽性例は除外している。

CCRT の化学療法は、CDDP を使用したレジメンが広く受け入れられている。局所進行子宮頸癌に対する根治を目指した CCRT では、CDDP40 ㎎/㎡、weekly、5 サイクルが標準治療として用いられており、JGOG1066 試験[44]により日本人に対するレジメンの忍容性と有用性が確認されている。術後 CCRT の化学療法は 3 週毎投与や weekly 投与などがあるが、米国で現在進行中の臨床試験(GOG263 試験、RTOG0724 試験)では CDDP40 ㎎/㎡、weekly、5-6 サイクルを標準治療として実施している。

術後 CCRT の急性期(早期)有害事象として、下部消化管毒性、尿路系毒性、血液毒性などがみられ、Grade2/3 以上のものは、それぞれ 32-94%/0-56%、1-26%/0-3%、40-87%/9-48%と報告されている[44-46]。晩期有害事象(放射線治療開始より 91 日以降)として、術後放射線治療の影響による下部消化管障害(腸閉塞など)、尿路系障害、下肢浮腫の増加が挙げられる。晩期有害事象は出現すると難治性であり、早期有害事象と比較してより問題である。Grade2/3 以上のものが消化管 6-28%/6-19%、尿路系 4-8.6%/0-5%と報告されている[47)-52)]。

術後 CCRT 治療後の再発例は、照射範囲外の再発には再発部位に対する局所照射が可能であるが、骨盤内再発や多発遠隔転移に対しては全身化学療法が主体となる。放射線治療後の化学療法では投薬量の工夫が必要であり、延命目的の治療となることが多い。

2.3. 術後補助化学療法

術後 CCRT が標準治療であるにも関わらず、2006 年頃より本邦を中心に術後補助化学療法が実施されており、JGOG 子宮頸がん委員会が行ったアンケート調査(129 施設が回答)では 72%の施設で術後補助化学療法を実施していた[43)]。

最近の報告では、子宮頸癌 IB1-IIB 期の術後再発高リスク群に対しプラチナ製剤を含むレジメンを用いた化学療法を施行し 4 年生存率が 76.0%であったとする報告[53)]や、IB-IIA 期の術後再発高リスク群に対しプラチナ製剤を含むレジメンを用いた化学療法を施行し、5 年生存率が 90.6%であったとする報告[54)]がある。術後補助化学療法と術後 CCRT を比較した後方視検討では、リンパ節転移陽性の子宮頸癌 IB-IIB 期で術後補助化学療法の 5 年再発率、5 年死亡率はそれぞれ 36.6%、24.7%であり、術後 CCRT の 5 年再発率、5 年生存率はそれぞれ 34.1%、21.8%であったと報告している[55)]。

術後補助化学療法の有効性を検討する前向き研究では、子宮頸癌 IB 期・IIA 期リンパ節転移症例を対象とした塩酸イリノテカン/ネダプラチンによる術後補助化学療法に関する第 II 相試験(JGOG1067 試験)が行われ、5 年無増悪生存割合は 77.2%、5 年全生存率は 86.5%という良好な結果であった[56)]。さらに、子宮頸癌 IB-IIA 期リンパ節転移症例を対象としたパクリタキセル/ネダプラチンによる術後療法に関する第Ⅱ相試験(KCOG1101 試験)では、2 年無増悪生存割合は 79.0%(90%CI:69.0-86.2%)、2 年全生存割合は 93.5%(95%CI:83.7%-97.5%)であったと報告されている[57)]。本試験で用いるパクリタキセル/カルボプラチン（TC）療法およびパクリタキセル/シスプラチン（TP）療法は、これまでに JCOG0505 試験[58)]によりⅣB 期および再発子宮頸癌に対する TP 療法と TC 療法の同等な有効性が証明され、標準治療として確立しており、実臨床でも広く採用されている[43)]。これまで TC 療法または TP 療法を用いた術後補助化学療法の前向き研究は行われていないが、実臨床では広く採用されている。術後補助化学療法としてタキサン+プラチナ製剤の有効性は前述の KCOG1101 試験で示されており、日常診療への一般可能性を考え、本試験のレジメンは TC 療法または TP 療法とした。実際に、米国で行われている術後

再発高リスク症例に対する第Ⅲ相試験(GOG725 試験)でも試験治療群に TC 療法が採用されており、国際的にみても試験治療として TC 療法を採用することは妥当である。本試験で採用している投与法は、再発進行子宮頸癌を対象とした JCO0505 試験および GOG240 試験に準ずるものであり、安全性の担保された投与量である。

また、術後補助放射線治療と術後補助化学療法を比較した後方視検討において、治療成績に有意な差がなく、有害事象は術後補助化学療法で腸閉塞と排尿障害が有意に少なく下肢リンパ浮腫が少ない傾向にあったという報告がある[59]。

術後補助化学療法を行う利点として、①全身療法である化学療法は遠隔転移の制御が放射線治療に勝る可能性がある、②放射線治療が発症率を上げる術後有害事象(腸閉塞、リンパ浮腫など)を減少させ、長期の QOL を改善しうる、③局所再発した場合は放射線治療での救済を試みることが可能である、などがあげられる。

2.4. 本試験の意義

術後補助化学療法の利点は、前述のように局所根治療法後の遠隔制御により良好な予後が期待できること、また、下部消化管毒性や尿路系毒性といった放射線治療特有の重篤な晩期有害事象を回避できることである。このため、前述のように本邦では半数以上の施設で術後補助化学療法を施行しており、これまでに術後補助化学療法の良好な予後が報告されてきている[56)57)]。一方で、術後 CCRT の消化管合併症軽減を目的とした照射法（IMRT）が開発され、実地臨床で行われるようになってきた。放射線治療と化学療法という違う異なる治療手段の比較により術後化学療法が less　toxic　new といえる根拠に乏しく、また、本試験の先行研究である術後補助化学療法の有効性を検討する前向き試験（JGOG1067 試験）[56)]で、術後補助化学療法の良好な予後が示唆されたことより、本試験は優越性試験とした。

世界的には、これまでに標準治療と術後化学療法のランダム化比較試験は行われてこなかった。この背景として、欧米と比較して本邦では再発高リスク群を有するような症例に対し手術療法を行う割合が高いことがあげられる。米国のガイドライン[22)]では IIB 期に対し根治的 CCRT が推奨治療であり、本試験の対象となる再発高リスク群に対し手術を選択している割合が本邦より少ない。この背景には、体格の差や本邦と欧米における術式の違いがある。本邦の手術療法（TypeⅢ広汎子宮全摘出術）は根治性に優れており、術後全骨盤照射を行う有用性は不明である。

術後補助化学療法で局所再発した場合、再発巣に対する放射線治療により局所コントロールが可能となることが期待できる。このため、本試験の Primary Endpoint は全生存期間とした。

術後補助放射線治療と術後補助化学療法の前向き比較試験は本邦の実地臨床に即しており、本試験は意義あるものであり、術後補助化学療法は今後の標準治療にとって代わる可能性がある。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 臨床進行期分類

臨床進行期分類には『子宮頸癌取り扱い規約病理編　第４版 2017 年』[3] の『臨床進行期分類（日産婦 2011，FIGO2008）』を用いる。

臨床進行期分類は治療開始前に決定し、以後これを変更してはならない。進行期分類の決定に迷う場合には軽いほうの進行期に分類する。

網掛け部は本試験の対象

Ⅰ期：癌が子宮頸部に限局するもの（体部浸潤の有無は考慮しない）

IA 期：組織学的にのみ診断できる浸潤癌

肉眼的に明らかな病巣は、たとえ表層浸潤であっても IB 期とする。浸潤は、計測による間質浸潤の深さが５㎜以内で、縦軸方向の広がりが７㎜をこえないものとする。浸潤の深さは、浸潤がみられる表層上皮の基底膜より計測して５㎜をこえないものとする。脈管（静脈またはリンパ管）侵襲があっても進行期は変更しない。

IA1 期：間質浸潤の深さが３㎜以内で、広がりが７㎜をこえないもの

IA2 期：間質浸潤の深さが３㎜をこえるが５㎜以内で、広がりが７㎜をこえないもの

IB 期：臨床的に明らかな病巣が子宮頸部に限局するもの、または臨床的に明らかではないが IA 期をこえるもの

IB1 期：病巣が４㎝以下のもの

IB2 期：病巣が４㎝をこえるもの

Ⅱ期：癌が子宮頸部をこえて広がっているが、骨盤壁または腟壁下 1/3 には達していないもの

IIA 期：腟壁浸潤が認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの

IIA1 期：病巣が４㎝以下のもの

IIA2 期：病巣が４㎝をこえるもの

IIB 期：子宮傍組織浸潤の認められるもの

Ⅲ期：癌浸潤が骨盤壁にまで達するもので、腫瘍塊と骨盤壁との間に cancer free space を残さない、または腟壁浸潤がした 1/3 に達するもの

IIIA 期：腟壁浸潤は下 1/3 に達するが、子宮傍組織浸潤は骨盤壁にまで達してはいないもの

IIIB 期：子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、または明らかな水腎症や無機能腎を認めるもの

Ⅳ期：癌が小骨盤腔をこえて広がるか、膀胱、直腸粘膜を侵すもの

ⅣA 期：膀胱、直腸粘膜への浸潤があるもの
ⅣB 期：小骨盤腔をこえて広がるもの

3.2. pTNM 分類（UICC 第８版に準じる）

手術所見や摘出材料の病理組織学的検索により TNM 分類を補足修正したもので、pT, pN, pM として表す。

ｐＴ：原発腫瘍の進展度

ｐTX　原発腫瘍が評価できないもの

ｐT0　原発腫瘍を認めない

ｐTis　浸潤前癌（carcinoma in situ）

ｐT1　癌が子宮頸部に限局するもの（体部への進展は考慮に入れない）

ｐT1a　組織学的にのみ診断できる浸潤癌
肉眼的に明らかな病巣は、たとえ表層浸潤であってもＴ1ｂとする。浸潤は、計測による間質浸潤の深さが５㎜以内で、縦軸方向の広がりが７㎜をこえないものとする。浸潤の深さは、浸潤がみられる表層上皮の基底膜より計測して５㎜をこえないものとする。脈管（静脈またはリンパ管）侵襲があっても進行期は変更しない

ｐT1a1　間質浸潤の深さが３㎜以内で、広がりが７㎜をこえないもの

ｐT1a2　間質浸潤の深さが３㎜をこえるが５㎜以内で、広がりが７㎜をこえないもの

ｐT1b　臨床的に明らかな病巣が子宮頸部に限局するもの、または臨床的に明らかではないが T1a をこえるもの

ｐT1b1　病巣が４㎝以下のもの

ｐT1b2　病巣が４㎝をこえるもの

ｐT2　癌が子宮頸部をこえて広がっているが、骨盤壁または腟壁下 1/3 には達していないもの

ｐT2a　腟壁浸潤が認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの

ｐT2a1　病巣が４㎝以下のもの

ｐT2a2　病巣が４㎝をこえるもの

ｐT2b　子宮傍組織浸潤の認められるもの

ｐT3　癌浸潤が骨盤壁にまで達するもので、腫瘍塊と骨盤壁の間に cancer free space を残さない、または腟壁浸潤が下 1/3 に達するもの

ｐT3a　腟壁浸潤は下 1/3 に達するが、子宮傍組織浸潤は骨盤壁にまで達していないもの

ｐT3b　子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、または明らかな水腎症や無機能腎を認めるもの

ｐT4　癌が小骨盤腔をこえて広がるか、膀胱、直腸粘膜を侵すもの

ｐN：所属リンパ節

ｐNX　所属リンパ節を判定するために最低必要な検索が行われなかったとき

ｐN0　所属リンパ節に転移を認めない

ｐN1　所属リンパ節に転移を認める

ｐM：遠隔転移

ｐM0　遠隔転移を認めない

pM1　遠隔転移を認める

3.3. 組織型分類

臨床進行期分類には『子宮頸癌取り扱い規約病理編　第４版 2017 年』[3)]の組織学的分類、上皮性腫瘍に準じる。

網掛け部は本試験の対象

Ⅰ上皮性腫瘍　Epithelial tumors

A.　扁平上皮病変および前駆病変 Squamous cell tumors and precursors

1．扁平上皮内病変 Squamous intraepithelial lesions (SIL)/子宮頸部上皮内腫瘍 Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

a. 軽度扁平上皮内病変　Low-grade SIL (LSIL)/CIN1

b. 高度扁平上皮内病変　High-grade SIL (HSIL)/CIN2

c. 高度扁平上皮内病変　High-grade SIL (HSIL)/CIN3

2．扁平上皮がん Squamous cell carcinoma

a. 角化型扁平上皮癌　Squamous cell carcinoma, keratinizing type

b. 非角化型扁平上皮癌　Squamous cell carcinoma, non-keratinizing type

c. 乳頭状扁平上皮癌　Papillary squamous cell carcinoma

d. 類基底細胞癌　Basaloid carcinoma

e. コンジローマ様癌　Condylomatous (warty) carcinoma

f. 疣（いぼ）状癌　Verrucous carcinoma

g. 扁平移行上皮癌　Squamotransitional carcinoma

h. リンパ上皮腫様癌　Lymphoepithelioma-like carcinoma

3．良性扁平上皮病変　Benign squamous cell lesions

a. 扁平上皮化生 Squamous metaplasia

b. 尖圭コンジローマ Condyloma acuminatum

c. 扁平上皮乳頭腫　Squamous papilloma

d. 移行上皮化生　Transitional metaplasia

B.　腺腫瘍および前駆病変 Glandular tumors and precursors

1．上皮内腺癌　Adenocarcinoma in situ (AIS)

2. 腺癌 Adenocarcinoma
   a. 通常型内頸部腺癌　Endocervical adenocarcinoma, usual type
   b. 粘液性癌　Mucinous carcinoma
      （1）　胃型粘液性癌　Mucinous carcinoma, gastric type
      （2）　腸型粘液性癌　Mucinous carcinoma, intestinal type
      （3）　印環細胞型粘液性癌　Mucinous carcinoma, signet-ring cell type
   c. 絨毛腺管癌　Villoglandular carcinoma
   d. 類内膜癌　Endometrioid carcinoma
   e. 明細胞癌　Clear cell carcinoma
   f. 漿液性癌　Serous carcinoma
   g. 中腎癌　Mesonephric carcinoma
   h. 神経内分泌癌を伴う腺癌　Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma

C.　良性腺腫瘍および腫瘍類似病変
1. 頸管ポリープ　Endocervical polyp
2. ミュラー管乳頭腫　Müllerian papilloma
3. ナボット嚢胞　Nabothian cyst
4. トンネル・クラスターTunnel clusters
5. 微小腺管過形成　Microglandular hyperplasia
6. 分葉状頸管腺過形成　Lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH)
7. びまん性層状頸管過形成　Diffuse laminar endocervical hyperplasia
8. 中腎遺残および過形成　Mesonephric remnants and hyperplasia
9. アリアスーステラ反応　Arias-Stella reaction
10. 頸管内膜症　Endocervicosis
11. 子宮内膜症　Endometriosis
12. 卵管類内膜化生　Tuboendometrioid metaplasia
13. 異所性前立腺組織　Ectopic prostate tissue

D.　その他の上皮性腫瘍　Other epithelial tumors
1. 腺扁平上皮癌　Adenosquamous carcinoma
   すりガラス細胞癌　Glassy cell carcinoma
2. 腺様基底細胞癌　Adenoid basal carcinoma
3. 腺様嚢胞癌　Adenoid cystic carcinoma
4. 未分化癌　Undifferentiated carcinoma

E. 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumors
1. 低異型度神経内分泌腫瘍　Low-grade neuroendocrine tumor (NET)

a. カルチノイド腫瘍　Carcinoid tumor

b. 非定型的カルチノイド腫瘍　Atypical carcinoid tumor

2. 高異型度神経内分泌癌　High-grade neuroendocrine carcinoma (NEC)

a. 小細胞神経内分泌癌　Small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC)

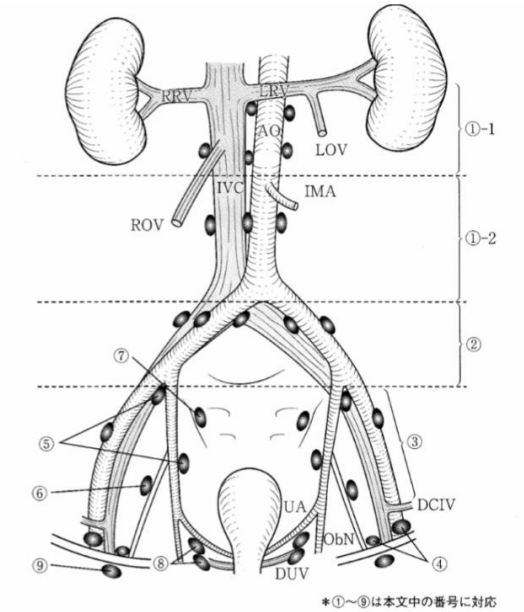
b. 大細胞神経内分泌癌　Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)

3.4. リンパ節の部位と名称

リンパ節の部位の規定と名称は『子宮頸癌取り扱い規約病理編第４版 2017 年』[3)]の『リンパ節の部位と名称』を用いる。

子宮頸癌の所属リンパ節は、②総腸骨リンパ節、③外腸骨リンパ節、④鼠経上リンパ節、⑤内腸骨リンパ節、⑥閉鎖リンパ節、⑦仙骨リンパ節、⑧基靭帯リンパ節である。

図 3.4. 子宮頸癌治療に関係するリンパ節の名称と解剖学的指標



① 傍大動脈リンパ節　para-aortic nodes

1-1 高位傍大動脈リンパ節

1-2 低位傍大動脈リンパ節

② 総腸骨リンパ節　common iliac nodes

③ 外腸骨リンパ節　external iliac nodes

④ 鼠経上リンパ節　suprainguinal nodes

⑤ 内腸骨リンパ節　internal iliac nodes

⑥ 閉鎖リンパ節　obturator nodes

⑦ 仙骨リンパ節　sacral nodes

⑧ 基靭帯リンパ節　parametrial nodes
⑨ 鼠経リンパ節　inguinal nodes

3.5. 広汎子宮全摘出術

１）　手術担当責任医

本試験において、手術担当責任医は日本婦人科腫瘍学会の婦人科腫瘍専門医に限る。執刀医は婦人科腫瘍専門医または日本産科婦人科学会の産婦人科専門医であることとする。

２）　広汎子宮全摘出術の術式

TypeⅢ広汎子宮全摘出術を行う。すなわち、子宮傍結合織を腟傍結合織とともに最も側方で切除し、仙骨子宮靭帯を子宮から離れて切断し、上部腟(2-3 ㎝)と共に子宮を摘除する。子宮動脈は尿管側方の起始部で切断する。膀胱子宮靭帯前層と後層を分離し(尿管トンネル形成)、前層を切断する。尿管は、広靭帯へ入る部分から膀胱に至るまで露出し基靭帯から分離し、膀胱子宮靭帯後層を切断する。癌の浸潤が疑われなければ骨盤自律神経温存を考慮する。基靭帯血管は骨盤壁で切断する。

本試験において、子宮傍組織の切除範囲は、側方へ 2 ㎝以上、腟および腟傍組織の切除は 2 ㎝以上とする。摘出所属リンパ節個数は 20 個以上（病理学的個数）とする。

本試験において、広汎子宮全摘出術の根治性担保は非常に重要であり、手術術式標準化のため、婦人科腫瘍専門医修練施設であり、当該施設で実施している広汎子宮全摘出術が年間 10 例以上ある施設が望ましい。

腹腔鏡下手術に関しては、2018 年 4 月の診療報酬改定で、子宮頸癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術が新たに保険適用となったが、米国を中心に実施されていた開腹手術と低侵襲手術（腹腔鏡下及びロボット支援下手術）による広汎子宮全摘出術の予後を検証するための大規模ランダム化比較試験（LACC 試験）において、術中・術後合併症の頻度や術後 QOL において、開腹手術群と低侵襲手術群との間に差が認められなかったものの、低侵襲手術群の 4.5 年無病生存率・全生存率が、開腹手術群よりも劣っており、領域（骨盤内）再発の割合が多かったことが報告された[60]。

日本産科婦人科学会および関連学会は共同で子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術の安全性を担保するための会告を発表しており、本試験もこれに準ずる。関連学会の会告は以下の通りである。

1.子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術を実施する場合、患者に LACC 試験の結果および自施設の実績を提示し、患者の治療選択権を尊重し、十分に話し合い、必要な理解・同意を得ること

2.日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医（腹腔鏡）と日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医の協力体制の下で、あるいは腹腔鏡手術手技に十分習熟した日本婦人科腫瘍

学会婦人科腫瘍専門医が、子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術を実施すること

3.子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術を実施する場合、先進医療で認められていた適用疾患（IA2 期・IB1 期・IIA1 期の子宮頸癌）の範囲を超えないこと

4.腫瘍細胞が腹腔内に曝露・散布されることがないように、腟管の切開や子宮の摘出方法に十分に留意すること。

上記に加え、本試験では腹腔鏡下広汎子宮全摘出術は、開腹広汎子宮全摘出術を年間 10 例以上、かつ腹腔鏡下広汎子宮全摘出術を 10 例以上実施している施設に限り許容する。

３）　系統的骨盤リンパ節郭清

リンパ節の郭清範囲は所属リンパ節とし、両側の全てのリンパ組織を摘除する。所属リンパ節の名称と位置は子宮頸癌取り扱い規約[3)]に従い、以下のものとする。すなわち、総腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、内腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節、仙骨リンパ節、基靭帯リンパ節、鼠経上リンパ節である。

４）　傍大動脈リンパ節の生検、郭清

本試験において、傍大動脈リンパ節生検および郭清の有無は問わないが、病理組織学的に傍大動脈リンパ節転移が確認された場合は、本試験の対象から除外する。

５）　付属器摘出

両側付属器を摘出する。

卵巣を温存する場合の基準は以下のすべてを満たす場合とする（以下のすべてを満たせば、卵巣の温存は両側、片側いずれも可とする）。

① 閉経前の温存希望者である

② 術前の組織診断で扁平上皮癌と診断されている

③ 術中の肉眼所見で転移を認めない

3.6.　本試験における再発の定義

本試験における局所領域再発、遠隔再発は以下のとおりとする。

１）　局所領域再発

骨盤内（腸骨上端、骨を含まない骨盤骨内側、外陰部内側で囲まれる領域）に腫瘍が存在している場合。

主として切除断端・骨盤側壁・腟・卵巣・骨盤リンパ節・膀胱・直腸が該当する。

腸管表面を含む腹膜播種・皮膚・外陰部・腹壁・小腸・結腸・骨に存在した場合は局所領域再発には含めない。

２）　遠隔再発

局所領域以外の部位の再発。遠位リンパ節は遠隔再発とする。

３）　分類不能の再発

１）と２）どちらにも分類できないもの。臨床的にあきらかな再発であるが内診や画像で局在が不明な場合、何らかの原因で検索が行えない場合等が含まれる。

3.7.　有害事象

3.7.1.　有害事象の定義

登録後、追跡調査期間終了までに発生した、あらゆる好ましくない意図しない兆候、症状、疾患であり、本試験との因果関係は問わない。合併症が試験期間中に増悪した場合も含む。

本プロトコルでは、プロトコル治療開始前の CTCAEv5.0-JCOG の規準に準じたグレードより、1 段階以上悪化した場合を有害事象とする。また、病勢の進行、または新病変の出現は有害事象としては取り扱わない。ただし、明確に判断できない場合は有害事象として取り扱う。

3.7.2.　有害事象評価

有害事象評価には「有害事象共通用語規準 v5.0　日本語訳　JCOG 版(CTCAEv5.0-JCOG)」を、術後合併症の頻度には JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類) ver2.0(CTCAE 対比表)をそれぞれ用いる。【Appendix 参照】

4.　患者選択基準

以下の適格基準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1.　適格基準

1)術前の臨床進行期分類（3.1.参照）が、子宮頸癌 IB1 期、IB2 期、IIA1 期、IIA2 期、IIB 期のいずれかである。

2)術後の組織標本で、病理学的に以下のいずれかの組織型と診断されている。

扁平上皮癌（角化型扁平上皮癌、非角化型扁平上皮癌）

腺癌（通常型内頸部腺癌、腸型粘液性癌、類内膜癌）

腺扁平上皮癌

3)手術摘出標本の病理学的検索により、骨盤リンパ節転移、子宮傍組織浸潤のいずれか、または両方を認める。

4)手術前 56 日以内に行った胸部・上腹部・骨盤造影 CT にて、骨盤リンパ節以外への転移（短径 10mm 以上の腫大)、遠隔転移のいずれも認めない。

5)骨盤リンパ節以外のリンパ節を試験的に摘出した場合には、摘出したリンパ節に病理学的リンパ節転移を認めない。

6)開腹または腹腔鏡下でTypeⅢ広汎子宮全摘出術が実施され、以下のすべてを満たすもの。

①肉眼的な残存腫瘍がなく、切除断端陰性

②病理学的な摘出骨盤リンパ節個数が20個以上

③基靭帯が摘出されている

④摘出標本（固定前）で、膣傍組織・膣の切断長（膣円蓋からの長さ）が2㎝以上

⑤以下の術者規定のいずれも満たした上で手術が行われた

- 手術担当責任医が日本婦人科腫瘍学会の婦人科腫瘍専門医である
- 執刀医が婦人科腫瘍専門医または日本産科婦人科学会の産婦人科専門医である

7)登録時の年齢が20歳以上75歳以下である

8)一般状態PS(Performance Status; ECOG)が0または1である

9)術後42日以内である

10)初回治療である（子宮頸癌に対する放射線治療の既往がないこと、術前化学療法の既往がないこと）

11)主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている症例

（登録前14日以内に検査を実施）

- 好中球数　1500/mm^3 以上
- 血小板数　100,000/mm^3 以上
- ヘモグロビン　10.0g/dL 以上（輸血後の値も許容する）
- AST(GOT)およびALT(GPT)　100IU/L 以下
- 総ビリルビン　1.5mg/dL 以下
- 血清クレアチニン　1.2mg/dL 以下
- Ccr (Modified Jelliffe 式)　50mL/min 以上

Modified Jlliffe の計算式

Ccr(ml/min)=[98-{0.8*(年齢-20)}]/血清クレアチニン（mg/dl）

- 心電図　正常または治療を要さない程度の変化

12)本試験の参加について文書による同意が本人より得られている。

4.2. 除外基準

1)病理学的に完全摘出できなかったもの(切除断端陽性を含む)。

2)傍大動脈リンパ節転移（病理学的診断またはCT短径10mm以上の腫大）が明らかである。

3)付属器転移を有する。

4)腹膜転移（子宮周辺、腸間膜表面など）を認める。

5)全身的治療を要する術後感染症を有する。

6)重篤な合併症（肝、腎、心疾患、骨髄機能抑制、感染症など）を有する。
7)腸管麻痺、腸閉塞を有する。
8)膀胱瘻、直腸瘻を有する、または疑われる。
9)インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
10)単純Ｘ腺もしくはCT検査にて間質性肺炎または肺線維症が疑われる。
11)活動性の重複癌もしくは無病期間５年未満の重複癌症例
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癌に含めない）
12)重篤な薬剤過敏症の既往がある。
13)パクリタキセル、カルボプラチン、シスプラチンの投与禁忌である。
14)治療を要する体腔液貯留を有する。
15)HBｓ抗原陽性もしくはHCV抗体陽性である。
16)HIV抗体陽性である。
17)ステロイド剤の継続的な全身投与（内服又は静脈内）を受けている。
18)ポリソルベート80含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホールＥＬ）含有製剤（シクロスポリンなど）および硬化ヒマシ油含有製剤（注射用ビタミン剤など）に対し過敏症の既往歴を有する。
19)施設研究責任医師が不適当と判断したもの。

５．登録・割付

5.1.　症例登録方法

Gravity EDCシステムによるWEB登録
本システムは24時間365日利用可能である。

Gravity EDCシステムはインターネットを経由してアクセス可能な臨床試験データ管理システムである。また、SSL 暗号化通信による安全なインターネットアクセスが保たれているほか、高度な物理的、論理的セキュリティによりデータの安全性が保たれている。

5.2.　事前の手続き

本試験の患者登録を開始する前に、以下の事前手続きを行う。
１）ユーザー登録申請
各施設の試験責任医師および分担医師は、EDCシステム入力ID、パスワードを取得する。
２）各施設の試験責任医師は、術後 CCRT 群となった際の放射線照射法（3DRT または IMRT)、術後化学療法群となった際の化学療法レジメン（TC療法またはTP療法）を

登録する。
IMRT を希望する施設は、放射線治療事務局による参加施設認定を要する。

5.3. 登録手順

１）適格基準を満たし、除外規準にあてはまらない患者がいた場合、試験責任医師あるいは分担医師は文書にて同意を取得する。
２）患者登録は、下記の URL にアクセスして必要事項を入力の上、EDC 操作マニュアルに従って登録する。
URL：https://www.gravity-edc.net/jgog1082/
（Web 登録は 24 時間登録可能）
３）Web 上で適格症例であると判断された場合、ランダム画面にて調節因子を入力後、術後 CCRT 群であるか術後化学療法群であるか確認する。
４）試験責任医師あるいは分担医師は、割付けられたプロトコル治療を、登録後 21 日以内に開始する。

5.4. 登録に関する問い合わせ

患者登録や EDC システムに関する問い合わせ先
データセンター：メディカルエッジ株式会社内
TEL：050-3553-1309
平日 9-17 時（土曜、日曜、祝祭日、年末年始は受け付けない）
E-mail： after_trial@medicaledge.jp

適格性など医学的判断に関する問い合わせ先
試験事務局
古澤　啓子：がん・感染症センター都立駒込病院　婦人科
TEL：03-3823-2101
FAX：03-3823-5433
E-mail： a.furusawa@cick.jp

放射線治療事務局
吉村　亮一：東京医科歯科大学医学部附属病院　放射線治療科
TEL：03-5803-5311
FAX：03-5803-0147
E-mail：ysmrmrad@tmd.ac.jp

5.5. 登録に際しての注意事項

１）一度登録された患者の登録取り消し（データベースからの抹消）はされない。重複登録の場合も初回登録情報（登録番号、割付群）を採用する。

２）適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認表をデータセンターに郵送やFAXで送付する必要はない。

３）入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

４）誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.6. 症例割付

動的ランダム割付にて群が決定される。

下記調節因子に基づいて最小化法にて術後 CCRT 群、術後化学療法群の 2 群に 1:1 の割付を行う。

① 登録施設

② 組織型：扁平上皮癌 / 腺癌、腺扁平上皮癌

③ FIGO 進行期

6. 治療計画と治療変更基準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合には、担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合「プロトコル逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。

6.1　プロトコル治療の割付け

データセンターにおいて以下のいずれかに割付けを行う。
担当医師は割付けられた群のプロトコル治療を登録後 21 日以内に開始する。

標準治療群：同時化学放射線療法(CCRT)
　全骨盤照射：　50.4 Gy
　Cisplatin（CDDP）：40 ㎎/㎡　２時間点滴静注　Day1
　　1 週毎に 5-6 サイクル繰り返す

試験治療群：化学療法（いずれかのレジメンを施設毎に事前登録）
　①TC 療法
　Paclitaxel（PTX）：　175 ㎎/㎡　３時間点滴静注　Day1
　Carboplatin（CBDCA）：　AUC=6.0　１時間点滴静注　Day1
　３週（21 日）を１サイクルとして６サイクル繰り返す。
　②TP 療法
　Paclitaxel（PTX）：　175 ㎎/㎡　３時間点滴静注　Day1
　Cisplatin（CDDP）：　50 ㎎/㎡　２時間点滴静注　Day1
　３週（21 日）を１サイクルとして６サイクル繰り返す。

6.2. 標準治療群（CCRT 群）の治療計画

<u>治療スケジュール</u>

以下の図 6.2.に示すとおり、CDDP 40 ㎎/㎡（上限 70 ㎎/body）を放射線治療開始と同時に 1 週 1 サイクルとして、5-6サイクル行い（CCRT の開始予定日を day1 として day1、day8、day15、day22、day29、day36)、全骨盤照射（50.4Gy/28Fr）を同時併用する(CDDP day36 の投与は主治医判断で中止可能)。
放射線治療終了時点で化学療法は終了とし、第２サイクル以降は７日毎（同一曜日）を原則とする。延期は１週間単位で延期し、連続２回（２週間）まで延期可能とする。連続３回延期となった場合、化学療法のみ中止とする。
放射線治療の総治療期間 38 日間、許容総治療期間は 52 日間とする。放射線治療の総治療

期間が 53 日以上となることが明らかとなった場合はプロトコル治療中止とする。

図 6.2.　CCRT の治療スケジュール

	投与量および照射量	方法	治療日
			1　8　15　22　29　36　日目
CDDP	40mg/㎡/day	div.	↓　↓　↓　↓　↓
全骨盤照射	1.8Gy/回	照射	↓↓↓↓↓　↓↓↓↓↓　↓↓↓↓↓　↓↓↓↓↓　↓↓↓↓↓　↓↓↓

6.2.1.　シスプラチン(CDDP)の投与方法

<u>CDDP 投与のタイミング</u>

放射線治療開始日（day1）と同日に化学療法を開始することを原則とするが、放射線治療開始後 3 日以内（day4）までに化学療法を開始することを許容する。放射線治療開始日前（day0 以前）に化学療法を開始することは許容しない。化学療法 2 サイクル目以降は投与予定日から＋2 日以内の投与は許容する（投与予定日が day15 の場合は day17 の投与を許容）。

CDDP 投与日の CDDP 投与は、同日の放射線治療の照射前・照射中・照射後の別を問わない。

各サイクルとも開始前にはサイクル開始基準を満たしていることを確認する。ただし、1 サイクル目にはサイクル開始規準を適用せず、2 サイクル目から適用する。

<u>CDDP の投与量</u>

CDDP40 ㎎/㎡を点滴静注する。体表面積から計算された投与量は、1 ㎎/body（2ml）単位で切り捨てて決定する。計算より投与量が 70 ㎎/body を超える場合には、70mg/body を上限とし切り捨てる。これを生食 350～500ml に混じ、遮光して 2 時間かけて点滴静注する。シスプラチン投与前後には適切な輸液負荷を行い、十分な時間尿量が得られていることを確認する。

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±10%以内の場合は投与量の補正は行わないが、±10%を超える体重変動がみられた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。また、再計算を行って以降、さらに再計算時の体重に比して±10 ㎏を超える体重変動がみられた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

6.2.2.　施設登録（放射線治療の施設基準）

本研究の放射線治療は３次元放射線治療（3DRT）または強度変調放射線治療（IMRT）のいずれかを用いる。

3DRT で参加する施設には特別な条件を設定することはないが、プロトコル内容を遵守した治療を行わねばならない。しかし IMRT は以下の 1) 2)の全ての条件を満たしたと評価され、JGOG 放射線治療委員会が認定した施設のみで実施可能である。それ以外の施設で

本研究において IMRT で参加することは許容しない。
1）放射線治療施設適格性確認票に回答していること。
①IMRT 施設基準（厚労省保険局医療課長通知（保医発第 0305003 号平成 20 年 3 月 5 日））を満たしていること。
②日本放射線腫瘍学会（IMRT）公認の IMRT ガイドライン（2008 年 4 月）および IMRT 物理技術ガイドライン 2011(2011 年 4 月)を遵守可能な施設であること。
③日常診療で子宮頸癌または体癌の全骨盤照射として IMRT を 5 人以上実施した実績があること。）
2) IMRT 治療計画内容の事前確認を受け、JGOG 放射線治療委員会によりプロトコル規定を遵守した治療計画が可能であると判断されていること。
①IMRT での本研究参加を希望する施設は過去の実症例の治療計画を 1 例提出し評価を受ける必要がある。

6.2.3. 放射線治療

３次元放射線治療（3DRT）または強度変調放射線治療（IMRT）のいずれの照射法を用いるか、事前に施設毎登録する。

IMRT で登録した施設が3DRT を実施することは許容されるが、3DRT で登録した施設が IMRT で実施することは許容しない。3DRT で登録した施設が IMRT で実施する場合にはあらためて施設登録をし直す必要がある。

断端腟内照射の併用については各施設の判断とし、方法や線量について本プロトコルでは規定しない。

1）開始時期と休止期間

放射線治療は化学療法 1 コース目の day1 に開始することを原則とするが、同一日でなくても許容する（6.2.1.参照）。予定休止期間は設けない。祝祭日や機器メンテナンスなどにより照射が不可能となった場合は翌治療日に順延するが、線量は変更しない。

放射線治療を休止した場合、1 週間の照射日が 5 日未満の場合には、土日、祝祭日の照射を許容する。ただし、1 週間の最大照射日数は 5 日までとする。1 日 2 回照射は許容しない。

放射線治療の総治療期間が許容総治療期間である 52 日間を超えることが明らかとなった場合、プロトコル治療を中止する。

2）線量と分割法

1 回 1.8Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 28 回、総線量 50.4Gy
総治療期間 38 日間、許容総治療期間 52 日間とする。

3）放射線治療装置

6MV 以上のＸ線発生装置

4）位置決め

a）　治療体位と固定方法

治療計画用 CT の撮影時および治療時の体位は、両腕が治療ビームに照射されないように背臥位にて両手を胸の上で組むなどの状態とする。

IMRT を用いる場合には専用の固定具（バキュームクッション、シェル、ベースプレートなど）を用いるなどして固定し、セットアップエラーや治療中の体動の抑制を図る。放射線治療中の照射野中心位置の固定精度が±５㎜以内に収まるような固定方法とする。

b）　治療計画 CT 撮影および治療時の前処置

腟断端の可視化のため、原則として腟断端に金属マーカーや造影剤を浸した少量のガーゼを挿入するが、婦人科診察台がないなどの理由で挿入が困難な場合は挿入しないことを許容する。

IMRT を用いる場合には、子宮のなくなった小骨盤腔へ小腸が落ち込むことを予防するため、また、腟断端位置に対する膀胱・直腸容量の変化の影響を最小にするため、排尿・排便（ガス）後、300 ccほど飲水し、その約１時間後蓄尿した状態で実施する。治療計画 CT の撮影時に、もし直腸内に内容物やガスが著明に認められた場合には、改めて排便・排ガスを促したのちに再撮像を行う。

c）　治療計画用画像

CT シミュレーションにおいて単純 CT と造影 CT の両者を行うことが望ましいが必須とはしない。しかし、治療装置に付属した Megavolt(MV)-CT を用いた治療計画は許容しない。

IMRT を用いる場合には、CT 撮像範囲は横隔膜から会陰より尾側 10 ㎝までの範囲とする。スライス厚および間隔は３㎜以下とする。

ｄ）　位置照合

①　3DRT

治療装置による照合写真は治療開始時には必ず撮影する。照合は施設が保有する画像照合装置を用い、２方向以上の画像または CT により照射位置を確認する。

②　IMRT

治療装置による照合写真は治療毎に必ず撮像する。照合は施設が保有する画像照合装置を用い、２ 方向以上の画像または CT により照射位置を確認する。骨構造を基準に、治療計画 CT 再構成像と位置照合を行う。治療装置に付属した CT 装置（MV-CT、コーンビーム CT、同室 CT など）での照合も許容する。蓄尿を監視するため、週１回程度 CT 装置を用いた画像の取得が推奨される。

5) 標的体積

3DRT においても IMRT においても標的体積は同一とする。

a) 肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume :GTV）

肉眼的病変の切除後であり、GTV は定義されない。

b) 臨床標的体積(clinical target volume :CTV)

術後腟断端部・腟傍組織（CTV vaginal cuff and paracolpium）と所属リンパ節領域（CTV LN subclinical）を加えたものとする。

i) 術後腟断端部・腟傍組織（CTV vaginal cuff and paracolpium）

前・後・側方および上下縁は下表を参考にする。

表

前方	膀胱後壁あるいは恥骨後脂肪織後縁（尿道は含める）
後方	直腸間膜前縁あるいは直腸前壁の漿膜面（ダグラス窩に腹水がある場合は腹水も含める）
側方	肛門挙筋群内側縁（座骨直腸窩は含めない）
上縁	・腟断端のマーカーあるいはガーゼ留置がある場合：上記前後縁、側方縁にて定義された構造を、腟内留置物の最頭側から 1-1.5cm 頭側まで囲む ・腟断端のマーカーあるいはガーゼ留置がない場合：上記前後縁、側方縁にて定義された構造を、小腸あるいは腹水の最尾側どちらか低い方をみとめるスライスまで囲む
下縁	・腟断端のマーカーあるいはガーゼ留置がある場合：上記前後縁、側方縁にて定義された構造を、留置物の最頭側から 3-4cm 尾側まで囲む（少なくとも恥骨結合の半分まで）。なお、術後病理により必要であればさらに尾側まで伸ばす。 ・腟断端のマーカーあるいはガーゼ留置がない場合：上記前後縁、側方縁にて定義された構造を、恥骨結合の半分まで囲む。なお、術後病理により必要であればさらに尾側まで伸ばす。

ii) 所属リンパ節領域（CTV LN subclinical）

骨盤内リンパ節（総腸骨、外腸骨、内腸骨、閉鎖、仙骨前リンパ節領域）の領域とする。蓄尿造影 CT を用いて囲い込むことが望ましく、囲みに関しては日本放射線腫瘍学会編放射線治療計画ガイドライン 2016 年版を参照する。術後に生じたと考えられるリンパのう胞は全体を含めるが、表の線量制約の遵守が困難な場合には、担当医の判断で一部を削除することは許容される。

c) 計画標的体積（planning target volume :PTV）

i) PTV 術後腟断端部・腟傍組織（PTV vaginal cuff and paracolpium）

腟断端・傍腟組織は前後を膀胱・直腸に囲まれており、これらの体積に影響されてその位置が変動しうることが報告されている。蓄尿時の CT から描出した CTV 術後腟・腟傍組織に対して、日々の膀胱・直腸容量の変動およびセットアップマージンを考慮し、左右 0.5 ㎝、頭尾側方向 1 ㎝、腹背方向に 1.5 ㎝のマージンを加えたものを PTV とする。

ii） PTV 所属リンパ節領域（PTV LN subclinical）

リンパ節組織は血管に沿うように存在するため、基本的に骨構造と同じ動きをし、臓器の移動による影響は受けにくいと考えられる。従って、CTV LN subclinical から 0.5 ㎝程度のマージンを加えたものを PTV LN subclinical とする。

6）リスク臓器

蓄尿単純 CT あるいは蓄尿造影 CT を用いて輪郭を抽出する。骨盤骨および大腿骨頭を除き、当該臓器が描出されたすべてのスライスで囲う。3DRT の場合には小腸および骨盤骨、大腿骨は線量評価の対象とならないため囲い込みは任意とするが、IMRT を用いる場合には以下のリスク臓器全てを囲む必要がある。

直腸：全長に渡る外輪郭（上縁は S 状結腸移行部、下縁は照射野下縁を目安とする）

膀胱：膀胱外輪郭

小腸（bowel bag）：治療中・治療間の小腸移動を考慮し、常に小腸が含まれる体積として bowel bag を定義する。PTV 上縁より 2 ㎝頭側のスライスから、蓄尿 CT で最も尾側のレベルまで囲い込む。

骨盤骨：骨髄の代替指標として定義する。PTV の頭尾側 2 ㎝の範囲のスライス面に存在する 骨構造（腰椎、仙椎、腸骨、坐骨、大腿骨）を描出する。骨構造描出の際は骨髄・椎間板を除くことなく、内部も埋めた構造物として描出する。

大腿骨頭：両側を同一名の構造物として描出する。

7）照射方法および線量分布計算

a） 照射方法

① 3DRT

前後左右の 4 門照射を基本とするが、適宜、ウェッジや field in field 法等の使用を許容する。

② IMRT

事前に JGOG 放射線治療委員会の承認を得ている方法で施行する。

b） 標的基準点

① 3DRT

標的基準点は、原則として PTV の中心ないしその近傍に位置するように設定する。腸管内の空気が存在する位置には設定しない。

② IMRT

線量評価は D50%処方(PTV の中央値線量が処方線量以上となる)を採用する。従って IMRT の線量基準点を必ずしも明示する必要はない。

c) 標的内の線量均一性

① 3DRT

PTV への線量が処方線量の 95%以上 107%以下となるように計画する。

② IMRT

治療計画の最適化計算は逆方向治療計画で行う。PTV の線量が可能な限り均一になるように最適化計算を繰り返す。以下の PTV 目標値を参照する。なお、PTV D50%を 100%に設定できない治療計画装置では、可能な限り 100%に近い値とする。ただし、100%を下回ってはならない。

d） 線量分布図、線量計算（モニターユニット計算）

線量計算は造影剤による影響を避けるため単純 CT にて行う。線量分布計算では、治療計画用 CT をもとに、各施設で利用可能な不均質補正を行う。不均質補正のアルゴリズムは Super position 相当以上の精度のものを使用する。

IMRT を使用する場合には PTV およびリスク臓器に下記の DVH パラメータを求め下表の各項目について記録する。線量計算グリッドサイズは 3 ㎜以下とし、手術で挿入された人工物によるアーチファクトが線量計算に影響を与えると考えられる場合は、適宜アーチファクトを輪郭化し水の CT 値で置換する。

8） リスク臓器ー最大線量（処方線量ではなく線量分布計算による線量）

① 3DRT

線量制約は加えないがリスク臓器の線量はできる限り抑えるように努力をする。

② IMRT

下表の線量設定を参照する。しかし、いくつかのパラメータが許容範囲を超えても、必ずしも治療計画の逸脱とはせず、担当医の臨床的判断に基づき治療計画採用の可否を決定する。

輪郭	治療計画装置上の輪郭名		目標	許容範囲
全ての照射体積		Global Dmax	<115%	<120%
PTV	PTV	D50% D98% D95% D2%	=100% >90% >95% <110%	- >85% >90% <115%
PTV と小腸・腹膜の	OL_PTV_Bowel	Dmax	<105%	<110%

オーバーラップ				
直腸	Rectum	V40Gy V50Gy Dmax	<85% <40% <110%	<95% <60% <120%
膀胱	Bladder	V45Gy Dmax	<50% <110%	<70% <120%
小腸・腹膜（PTV 上縁 2cm まで）	Bowel Bag	V40Gy	<40%	<50%
骨盤骨（PTV 上縁 2cm まで）	Pelvic Bones	V10Gy V40Gy	<85% <30%	<95% <50%
大腿骨頭	Femoral Joint	V30Gy	<40%	<60%

6.3. 試験治療群（化学療法群）の治療計画

TC 療法もしくは TP 療法の選択は各施設に委ねる。各施設は、本試験参加登録時にいずれのレジメンを用いるか登録する。登録後 21 日以内に治療を開始する。

① TC 療法

Paclitaxel（PTX）　175 ㎎/㎡　３時間点滴静注　Day1

Carboplatin（CBDCA）　AUC=6.0　１時間点滴静注　Day1

３週（21 日）を１サイクルとして６サイクル繰り返す。

② TP 療法

Paclitaxel（PTX）　175 ㎎/㎡　３時間点滴静注　Day1

Cisplatin（CDDP）　50 ㎎/㎡　２時間点滴静注　Day1

３週（21 日）を１サイクルとして６サイクル繰り返す。

<u>投与量の計算方法</u>

PTX および CDDP 投与量は体表面積あたりで算出し、0.1 ㎎/body 単位で切り捨てて決定する。ただし、薬剤投与量を計算する際の体表面積は 2.0 ㎡を上限として用いる。

PTX 投与に伴う重篤な過敏症を防止するため、PTX 投与前にデキサメタゾン、抗ヒスタミン薬および H2 受容体拮抗薬の前投薬を行う。

CDDP は、投与前と投与後に、1/2 生理食塩水などを用いてそれぞれ 1000ml 以上の輸液を行い、十分な時間尿量が得られていることを確認する。

CBDCA の投与量は、Calvert の計算式を用いて算出し、0.1 ㎎/body 単位で切り捨てて決定する。

CBDCA 投与量（㎎/body）＝目標 AUC6.0×（GFR+25）

GFR に関しては、Jelliffe の計算式を用いた値を代入することとする。

GFR=｛98-0.8×(年齢-20)｝/血清クレアチニン値×体表面積/1.73×0.9

血清クレアチニンについては酵素法を使用し測定することとし、登録前に複数回測定した平均値を用いることが望ましい。また、血清クレアチニンは最低値を 0.7 ㎎/dl とする。

算出された CBDCA 投与量は 900 ㎎/body を上限量とし、それ以上の投与量が算出された場合はすべて 900 ㎎/body とする。

すべての薬剤において治療開始後、登録時の体重と比べ±10%を超える変動がみられた場合、体表面積を再度計算し薬剤の一回投与量の補正を行う。

6.4. プロトコル治療中止規準

標準治療群、試験治療群いずれにおいても以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

① プロトコル治療無効と判断
治療開始後に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） Grade4 の非血液毒性が認められた場合（ただし以下の有害事象を除く）
「便秘」、「疲労」、「ALP」、「γGTP」、「高血糖」、「高カルシウム血症」、「低カルシウム血症」、「高ナトリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「高カリウム血症」、「低カリウム血症」、「低マグネシウム血症」、「低リン酸血症」
２） 治療変更基準でのプロトコル治療中止の規定に該当した場合
３） 治療変更基準以外で、有害事象により、担当医がプロトコル治療中止を要すると判断した場合
③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患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、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
登録後、プロトコル治療開始前の患者拒否の場合、プロトコル治療中の本人や家族の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
⑤ プロトコル治療中の死亡
⑥ その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった）、プロトコル違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコル治療中止日は、死亡した場合は死亡日、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医がプロトコル治療中止と判断した日とする。

6.5. 標準治療群(CCRT)のプロトコル治療開始・変更基準

6.5.1. プロトコル治療変更基準

CCRT においては、化学療法よりも放射線治療により強い再発予防効果を見込んでいるため、可能な限り放射線治療が完遂されることを優先する。そのため、何らかの有害事象が観察された場合、最初にシスプラチンの延期・休止を行い、さらに重篤な有害事象が発生した場合には放射線治療を休止する。
具体的には、「シスプラチンのサイクル開始規準」を満たさないものの、「放射線治療の休止・再開規準」に該当しない場合は、化学療法を延期・休止するが放射線治療は継続する。

6.5.2. 化学療法（CDDP）の開始・減量規準

<u>CDDP の用量レベル</u>
CDPP 40 ㎎/㎡（上限 70 ㎎/body）を放射線治療開始と同時に CCRT の開始予定日を

day１として day1、day8、day15、day22、day29、day36 にそれぞれ投与する（day36 の投与は主治医判断により省略可能）。

表 6.5.2.1.　CDDP の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量・用法
シスプラチン	レベル0	40mg/㎡ div
	レベル1	30mg/㎡ div
	レベル2	投与しない（化学療法中止）

<u>CDDP のコース開始規準</u>

CDDP 開始規準は 2 サイクル目から適用する。第 2 サイクル以降は 7 日毎（同一曜日）を原則とする。下記の化学療法開始規準をすべて満たすことを確認の上、化学療法を開始する。1 項目でも規準を満たさない場合は化学療法開始を延期する。

延期は 1 週間単位で延期し、連続 2 回（2 週間）まで延期可能とする。連続 3 回延期となった場合、化学療法のみ中止する。

CDDP 開始規準

化学療法投与予定日から 3 日以内の最新の検査値で確認

① 好中球≧ 1,000/㎣
② 血小板数≧ 75,000/㎣
③ AST≦100U/L
④ ALT≦100U/L
⑤ 総ビリルビン≦2.0 ㎎/dl
⑥ クレアチニン≦1.2 ㎎/dl

化学療法開始前日または当日に確認

① Grade2 以上の末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーがない
② Grade2 以上の聴覚障害がない
③ Grade3 以上の下痢がない
④ Grade3 以上の悪心・嘔吐・食欲不振がない
⑤ Grade2 以上の骨盤内感染がない
⑥ 感染によると判断される 38.0℃以上の発熱がない
⑦ 上記以外のプロトコル治療との因果関係がある Grade3 以上の非血液毒性（便秘、疲労、低ナトリウム血症、低カリウム血症は除く）がない

CDDP の減量規準
サイクル中、以下のいずれかの有害事象が確認された場合、減量規準と CDDP の用量レベルにより次回投与の CDDP 投与量を変更する。
プロトコル治療開始時点の投与量から 2 レベル減量が必要になった場合は CDDP の投与を中止する。CDDP を減量した場合、次サイクル以降の増量は行わない。

表 6.5.2.2.　CDDP の減量規準

有害事象	レベル　-1 （いずれかに該当）	レベル　-2 （いずれかに該当した場合化学療法中止）
好中球数減少	Grade 4	-
血小板数減少	Grade 4	-
発熱性好中球減少症	Grade 3	-
クレアチニン	1.2 <クレアチニン≦ 2.0mg/dL	＞ 2.0mg/dL
総ビリルビン	＞ 3.0mg/dL	-
末梢性感覚ニューロパチー	Grade 2	Grade 3
末梢性運動ニューロパチー	Grade 2	Grade 3
聴覚障害	Grade 2	Grade 3
悪心/嘔吐/食欲不振	Grade 3	-
上記以外のプロトコル治療との因果関係があるGrade 3 以上の非血液毒性*	Grade 3	-

非血液毒性*：便秘、疲労、低ナトリウム血症、低カリウム血症は除く
プロトコル治療との因果関係がある：CRF に担当医が減量を必要と判断した Grade3 以上の非血液毒性の詳細を入力すること

6.5.3.　放射線治療（3DRT、IMRT）の休止・再開規準

表 6.5.3.の「放射線治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、放射線治療を休止する。休止後、表の「放射線治療再開規準」をすべて満たすことを確認し、放射線治療を再開する。放射線治療の総治療期間が 52 日を超えることが明らかとなった場合はプロトコル治療中止とする。

表 6.5.3.　放射線治療休止・再開規準

有害事象	放射線治療休止規準 （いずれかに該当）	放射線治療再開規準 （すべてを満たす）
好中球減少	Grade 4 (<500/㎣)	≦ Grade 3 (≧ 500/㎣)
血小板減少	Grade 4 (<2.5×10^4 /㎣)	≦ Grade 3 (≧ 2.5×10^4 /㎣)
下痢	≧ Grade 3	≦ Grade 2
悪心/嘔吐/食欲不振	≧ Grade 3	≦ Grade2
骨盤内感染	≧ Grade 3	≦ Grade2
感染	≧ Grade 3	≦ Grade2
発熱性好中球減少症	≧ Grade 3	Grade 0
上記以外のプロトコル治療との因果関係があるGrade3以上の非血液毒性*	≧ Grade 3	Grade 0

非血液毒性*：便秘、疲労、低ナトリウム血症、低カリウム血症は除く
プロトコル治療との因果関係がある：CRF に担当医が減量を必要と判断した Grade3 以上の非血液毒性の詳細を入力すること

6.6.　試験治療群（化学療法群）のプロトコル治療開始・変更基準

6.6.1.　治療開始規準

化学療法開始前に以下の投与開始規準を満たしていることを確認する。以下の基準を満たさない場合は、次サイクルの投与を延期することとする。ただし、2 サイクル目以降において前サイクル投与開始から最大 6 週間経過した時点で以下の基準を満たさない場合は、本試験によるプロトコル治療を中止する。

化学療法投与予定日から 3 日以内の最新の検査値で確認

① 好中球≧ 1,000/㎣
② 血小板数≧ 75,000/㎣
③ AST≦100U/L
④ ALT≦100U/L
⑤ 総ビリルビン≦2.0 ㎎/dl
⑥ クレアチニン≦1.2 ㎎/dl

化学療法開始前日または当日に確認

① PS2 以下
② Grade2 以上の末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーがない
③ Grade3 以上の下痢がない
④ Grade3 以上の悪心・嘔吐・食欲不振がない
⑤ Grade2 以上の骨盤内感染がない

⑥　感染によると判断される 38.0℃以上の発熱がない

⑦　上記以外のプロトコル治療との因果関係がある Grade3 以上の非血液毒性（便秘、疲労、低ナトリウム血症、低カリウム血症は除く）がない

6.6.2.　2 サイクル目以降の投与量の減量規準

前サイクル投与時に下記に挙げる有害事象のいずれかが認められた場合には、薬剤投与との因果関係の有無によらず次サイクルの投与量を下表に従って 1 レベルずつ減量する。
一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。ただし、レベル-2 まで減量したにもかかわらず、減量規準に抵触する有害事象が発現した場合は本試験によるプロトコル治療を中止する(レベル-3)。

PTX の減量規準

① 発熱性好中球減少（好中球数が 1,000/㎣未満、かつ 38.5℃以上の発熱：Grade3）が認められた場合
② Grade4 の好中球減少（好中球数が 500/㎣未満）が 5 日以上継続する場合
③ Grade2 以上の末梢神経障害を認めた場合
④ Grade3 以上の非血液学的毒性が認められた場合（悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く）

CBDCA の減量規準

① Grade3 以上の血小板減少（血小板数が 50,000/㎣未満）を認めた場合
② Grade3 以上の非血液学的毒性が認められた場合（悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く）

CDDP の減量規準

① 血清クレアチニン値が 1.2 ㎎/dl を超える場合は、クレアチニン・クリアランス値を測定し、そのクレアチニン・クリアランス値が 50ml/min 未満である場合
② Grade3 以上の非血液学的毒性が認められた場合（悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く）

表 6.6.2.1.　TC 療法：PTX、CBDCA の用量レベル

用量レベル	PTX投与量(㎎/㎡)	CBDCA投与量
レベル0	175	AUC 6.0
レベル－1	135	AUC 5.0
レベル－2	110	AUC 4.0
レベル－3	中止	中止

表 6.6.2.2.　TP 療法：PTX、CDDP の用量レベル

用量レベル	PTX投与量(mg/㎡)	CDDP投与量(mg/㎡)
レベル0	175	50
レベル－1	135	40
レベル－2	110	30
レベル－3	中止	中止

6.7.　併用療法・支持療法

6.7.1.　推奨される支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

1）化学療法時の嘔気に対する投薬

5HT3 阻害剤、アプレピタントの予防投与を行う。経口摂取が著しく低下した場合は、水分と電解質の補充を行う。必要に応じて 5HT3 阻害剤の追加投与またはそれ以外の制吐剤（ステロイド、メトクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等）を投与する。長期間の水分摂取低下は、脱水を招き、CDDP 投与例では腎機能障害を来すとともに、重篤な電解質異常まで招くことがあるため、注意を要する。糖尿病合併例では、血糖値と電解質の変動に十分留意すること。

2）化学療法による腎障害防止

輸液に加えて、50mg/㎡以上の CDDP 投与例では必用に応じて、CDDP 投与前後の十分な尿量確保のため、マンニトールの投与を行う。マンニトールで尿排泄促進がない場合、必用であれば利尿薬を使用する。

3）止痢剤

頻回の下痢（Grade2 以上）、水様便を伴う下痢を来した場合には、整腸剤及び止痢剤投与を行うとともに、水分摂取を促す。経口での水分摂取が不十分と判断された場合には、尿量を観察しつつ必要に応じて積極的な輸液による水分と電解質の補充を行うこと。

4）G-CSF

G-CSF の予防投与は行わない。原則として ASCO ガイドラインに従って以下のように投与する。

投与開始条件

① 前サイクルで発熱性好中球減少症を発症した患者に同じ投与量で次サイクルも投与する場合（2 次予防投与）

② 感染合併症や下記のリスク因子を有する場合（治療的投与）

リスク因子：65 歳以上、敗血症症候群、高度(好中球<100/㎣)または遷延する(>10 日以上)好中球減少、肺炎、侵襲性真菌感染症あるいは臨床的に確認できる感染、入

院、レジメンの異なる先行化学療法における発熱性好中球減少の既往歴

使用量および使用方法

G-CSF　50μg/kg/day　1日1回皮下注射

中止時期

① 好中球数が最低値を示したのち5000/㎣以上に達した場合

② 好中球数が 2000/㎣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十分に確保できると判断した場合

5) 輸血

貧血の治療上必要な場合は、エリスロポエチン、鉄剤、輸血を行う。

6) HBｓ抗原陰性でHBｃ抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。HBV-DNA 定量はリアルタイムPCR 法により実施する。

① 化学療法開始前のHBV-DNA が 20 IU/ml(1.3logIU/ml) 以上の場合

HBｓ抗原陰性であっても。HBｃ抗体またはHBｓ抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかとなっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用によりHBV の再活性化がおこり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 20IU/ml(1.3logIU/ml)以上の場合は、HBｓ抗原陽性例と同様にHBV 再活性化リスクが高いと判断し、核酸アナログ（エンテカビルもしくはテノホビル　ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩）の予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、「B型肝炎治療ガイドライン　第3版(日本肝臓学会編)」[61)]に従い実施する。

ただし、HBｓ抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

② 化学療法開始前のHBV-DNA が 20 IU/ml(1.3logIU/ml) 未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能（AST,ALT）の療法によるモニタリングを行い、20IU/ml(1.3logIU/ml)以上になった時点で核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル　ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩)の投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン　第3版(日本肝臓学会編)」[61)]では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後のHBV-DNA 定量または高感度HBs 抗原によるモニタリングを推奨している。

6.7.2. 許容される併用療法/支持療法

合併基礎疾患および有害事象の治療を目的とした薬剤（降圧剤、血糖降下剤、緩下剤、

止痢剤、鎮痛剤など）の使用は原則として許容される。
他の合併基礎疾患に対する併用療法は原則として制限しない。ただし、使用する抗がん剤の添付文書に記載された相互作用を起こす薬剤を使用する際には十分に注意すること。

6.7.3. 許容されない併用療法/支持療法

プロトコル規定以外の化学療法、ホルモン療法、BRM 療法や免疫療法・分子標的療法、手術療法、局所放射線治療、その他抗腫瘍効果を目的とした治療は、プロトコル治療中およびプロトコル治療完了後の再発まで禁止とする。化学療法投与前 24 時間以内および投与終了後 24 時間以内は G-CSF 製剤を使用しない。

6.8. 後治療

プロトコル治療完遂後は、明らかな再発を認めない限り、後治療は行ってはいけない。本試験薬以外の抗悪性腫瘍薬、放射線治療、免疫療法などによる原疾患に対する治療は、プロトコル治療の中止まで開始しない。なお、再発後の後治療の内容については特に制限しない。

7. 予期される有害事象

7.1. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおりである。

7.1.1. 標準治療(CCRT)群で予期される有害事象

1）早期合併症（早期有害反応）：放射線治療開始より 90 日以内

臨床検査：低カリウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症

血液およびリンパ系障害：貧血

胃腸障害：悪心、嘔吐、盲腸出血、大腸炎、結腸瘻、結腸出血、結腸閉塞、結腸穿孔、結腸潰瘍、下痢、胃炎、腸炎、回腸瘻、回腸出血、回腸閉塞、回腸穿孔、回腸潰瘍、イレウス、空腸瘻、空腸出血、空腸閉塞、空腸穿孔、空腸狭窄、空腸潰瘍、下部消化管出血、小腸粘膜炎、直腸壊死、直腸閉塞、直腸痛、直腸穿孔、直腸狭窄、直腸潰瘍

全身障害および投与部位の状態：倦怠感、発熱、疲労、四肢浮腫（下肢）、疼痛

感染症：骨盤内感染、発熱性好中球減少症、上気道感染、気管支感染、肺感染、腹部感染、腹膜感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、粘膜感染、感染性小腸結腸炎、肛門直腸感染

傷害・中毒および処置合併症：放射線性皮膚炎

臨床検査：白血球減少、好中球減少、体重減少、血小板減少、血清クレアチニン上昇、血中総ビリルビン上昇

代謝および栄養障害：食欲不振、浮動性めまい

腎および尿路障害：非感染性膀胱炎、血尿、頻尿、尿瘻、尿閉、尿路閉塞、尿失禁

生殖系：早発閉経、膣の炎症、膣瘻、膣狭窄、性交困難

皮膚および皮下組織障害：皮膚潰瘍形成、脱毛症

神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー

耳/迷路：聴覚障害

2）晩期合併症（遅発性放射線反応）：放射線治療開始より 91 日以降

一般・全身障害および投与部位の状態：四肢浮腫（下肢）

胃腸障害：便秘、盲腸出血、大腸炎、結腸瘻、結腸出血、結腸閉塞、結腸穿孔、結腸狭窄、結腸潰瘍、下痢、腸炎、回腸瘻、回腸出血、回腸閉塞、回腸穿孔、回腸狭窄、回腸潰瘍、イレウス、空腸瘻、空腸出血、空腸閉塞、空腸穿孔、空腸狭窄、空腸潰瘍、下部消化管出血、小腸粘膜炎、小腸閉塞、小腸穿孔、小腸狭窄、小腸潰瘍、盲腸炎、直腸炎、直腸出血、直腸粘膜炎、直腸壊死、直腸閉塞、直腸痛、直腸穿孔、直腸狭窄、直腸潰瘍

傷害・中毒および処置合併症：放射線性皮膚炎、骨折

腎および尿路障害：非感染性膀胱炎、血尿、頻尿、尿路閉塞、尿瘻、膀胱穿孔

生殖系：早発閉経、腟瘻、腟の炎症、腟狭窄、性交困難
皮膚および皮下組織障害：皮膚硬結、皮膚潰瘍形成、脱毛症

7.1.2.　試験治療群（化学療法）で予期される有害事象

薬剤で予期される有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準v5.0　日本語訳　JCOG版(CTCAEv5.0-JCOG)」を、術後合併症の頻度にはJCOG術後合併症規準(Clavien-Dindo分類) ver2.0(CTCAE対比表)をそれぞれ用いる。【Appendix参照】有害事象のGradingに際しては、それぞれGrade 1～5の定義内容に最も近いものにGradingする。

7.3. プロトコル治療との因果関係

有害事象に対するプロトコル治療との因果関係を以下の2分類で判定する。

NO No reasonable possibility(合理的な可能性がない)：
当該有害事象とプロトコル治療の時間的関係から因果関係は考えにくい、もしくは他の薬剤/治療の介入、またはプロトコル治療との因果関係がない理由が十分説明できる。

YES Reasonable possibility(合理的な可能性がある)：
当該有害事象とプロトコル治療の時間的関係から因果関係は考えられ、かつ他の薬剤/治療の介入、またはプロトコル治療との因果関係がない理由が十分説明できない。

8．評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1．登録前評価項目

以下に登録前に最低必要な評価項目を列挙する。

8.1.1．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、手術前臨床進行期(FIGO 分類 2008 年)、手術所見および術後組織所見(手術日、術式、組織型、腫瘍最大径、子宮傍組織浸潤の有無、骨盤内リンパ節転移の有無、骨盤内の病理組織学的リンパ節摘出個数、切除した膣の長さ)、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

8.1.2．身体所見

一般状態(PS(ECOG)、登録前 14 日以内)、体重(登録前 14 日以内)、身長

8.1.3．自他覚症状

プロトコル治療開始前の状況を有害事象共通用語規準　v5.0　日本語訳 JCOG 版(CTCAEv5.0-JCOG)【Appendix 参照】を用いて評価する。

8.1.4．検査項目

<u>登録前６ヶ月以内に行う検査</u>

HBｓ抗原、HBｃ抗体、HBｓ抗体、HCV 抗体

ただし、HBｓ抗原陽性の場合は HBｃ抗体、HBｓ抗体の測定は不要で、HBV-DNA、HBe 抗体を測定する。また、HBｃ抗体、HBｓ抗体の少なくとも１つ以上が陽性の場合は治療開始前に HBV-DNA も測定する。（6.7.1.参照）

<u>登録前 14 日以内に行う検査</u>

1)末梢血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数

2)血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

3）心電図

8.2．プロトコル治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

8.2.1．評価する項目

以下の項目について、CCRT 群では週１回、化学療法群では３週おきに評価し、サイクルごとの最悪値を把握する。

1）全身状態：PS(ECOG)、体重

2) 末梢血算：ヘモグロビン量、白血球数、血小板数、好中球数
3) 生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
4) 自他覚所見（CTCAEv5.0-JCOG）
   ① 免疫系障害：アレルギー反応、アナフィラキシー
   ② 胃腸障害：食欲不振、便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐、イレウス、腸炎
   ③ 神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
   ④ 筋骨格系障害：筋肉痛、関節痛
   ⑤ 感染：発熱性好中球減少、骨盤内感染、尿路感染、創傷感染
   ⑥ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、放射線性皮膚炎
   ⑦ 全身症状：疲労、発熱、倦怠感、体重減少
   ⑧ その他：味覚異常、排尿困難
5) 術後合併症
   リンパ嚢胞、下肢浮腫、イレウスなどの早期および晩期に至る術後合併症の発生の有無、およびその程度と発症した合併症に対する治療(手術含む)の有無およびその内容

8.2.2. 必要に応じて適宜施行する検査

１） CT・MRI
２） 胸部Ｘ線写真、腹部Ｘ線写真

8.3. 追跡調査

登録日を起算日として、プロトコル治療終了後２年目までは３ヶ月に一度、それ以降は６ヶ月に一度は外来受診を行い、追跡調査を行う。ただし、追跡調査の協力を拒否された場合はその限りではない。

追跡調査内容は、生死の確認、再発の有無、後治療の有無、術後合併症、自他覚症状の有無とする。内診、直腸診、表在リンパ節（鼠経、左鎖骨上)の触診、腟断端細胞診は適宜とする。
画像確認(胸腹部骨盤部 CT)は、２年目までは６ヶ月に一度、それ以降は１年に一度の割合で行う。ただし、再発の兆候を疑った場合には、速やかに画像検査および病理学的検査を実施し、再発の有無を確認する。
また、本試験では再発確認日と併せて最終無再発確認日も報告とする。

8.4. 後治療

本試験の中止・終了後は、再発を認めるまでの治療は行わない。再発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などについて報告する。

8.5. QOL 評価

8.5.1. QOL 評価の目的

広汎子宮全摘出術後に術後補助療法として放射線治療を行う場合、治療後に下肢リンパ浮腫、排尿障害、腸閉塞などの有害事象が増加する。術後補助化学療法は放射線治療に比べて、これらの有害事象を減少させることが報告されており、治療後の QOL が改善することが予測される。がん治療の最大の目標はがんを治癒することであるが、患者の QOL を損なわない治療を模索することも重要な課題である。身体症状のみならず、心理・社会的状態への影響を評価するために Secondary endpoint のひとつとして、QOL 評価を行う。

8.5.2. QOL 調査法

QOL 調査研究の質を担保するには、臨床研究コーディネーター（CRC）または看護師などの協力が必須であり、これらのメディカルスタッフの協力が得られるように、施設内で調整しなければならない。各施設の QOL 調査担当者をあらかじめ指名(原則として担当医師以外)する。

QOL 調査担当者は、登録時および定められたポイントで患者に調査票と回収用封筒(データセンター宛て)を配布する。なお、患者の病態が悪化して患者本人が調査票を記載できない場合や、その他の理由により記載できない場合は、QOL 調査担当者が決められたポイントで調査票の質問を読み上げて調査することも可能とする。ただし、その場合は、その理由を調査票に記載しなければならない。

8.5.3. QOL 尺度

QOL の尺度としては、日本放射線腫瘍学研究機構(JROSG)婦人科腫瘍委員会のワーキンググループにより作成された「子宮頸癌患者に対する QOL 調査票」を用いる[62)]。この調査票は、EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-CX 24 などを参考に作成されたもので、手術総部の状態といった手術療法関連項目、下痢や腹痛などの臨床症状項目、性生活などの社会的・家族との関係についての項目が含まれている。

また、医療者による身体的な QOL 評価として、ECOG Performance Status を同時に調査する。また、下記の項目について CTCAE Version5.0 に基づいた評価も併せて実施する。

胃腸障害：腹部膨満感、便秘、下痢

神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー

生殖系障害：膣乾燥、膣痛

血管障害：リンパ浮腫、リンパ嚢腫

8.5.4.　QOL 調査スケジュール

治療群間の差、各治療群の経時的な差、長期的なあるいは晩発性の症状の評価ができるように、QOL 調査票を用いて、以下のスケジュールで調査を実施する。

１．Baseline

同意取得後かつプロトコル治療開始前

２．治療期

ⅰ）標準治療(CCRT)群

治療開始日から３週間後

治療開始日から７週間後

ⅱ）試験治療(化学療法)群

３サイクル後

６サイクル後(プロトコル治療終了後)

３．観察期

プロトコル治療開始日から 12 か月、24 ヶ月

化学療法群では、該当サイクルの投与後、当該治療による急性期の影響を避けるために、次の治療が開始される直前に調査を行うことが望ましい。２．については、＋１週間、３．については、±1 か月を許容範囲とする。担当医による CTCAE に基づく評価も上記と同じタイミングで実施する。

なお、治療法の変更（試験治療の途中中止を含む）があっても、調査票や調査時期は変わらない。治療が途中中止となった場合でも QOL 調査は継続する。

8.6. スタディカレンダー

8.6.1. 標準治療(CCRT)群

項目		登録前	治療中	追跡期間
			1週毎	
身体所見	登録前背景因子	○		
	身長	○		
	体重	○[1)]	○	
	PS	○[1)]	○	
	内診	適宜	適宜	適宜
	表在リンパ節の触診	適宜	適宜	適宜
	直腸診	適宜	適宜	適宜
臨床検査	末梢血算	○[1)]	○	
	血液生化学	○[1)]	○	
	クレアチニンクリアランス	○[1)]	○	
	HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HCV抗体	○		
	12誘導心電図	○[1)]		
	腟断端細胞診	適宜	適宜	適宜
画像検査	胸腹部骨盤部CT	○[2)]		○[5)]
	骨盤MRI	○[2)]		適宜
	胸部X線検査	○[2)]		
有害事象（術後合併症含む）	自覚症状	○	○	○[6)]
	他覚症状	○	○	○[6)]
QOL調査		○[3)]	○[4)]	○[7)]

1） 登録日前 14 日以内に実施されていること
2） 手術前 56 日以内に実施されていること
3） 同意取得後かつプロトコル治療開始前に実施
4） プロトコル治療開始日から３週後、７週後（プラス１週間を許容）
5） 登録から２年目までは６ヶ月に一度、それ以降は１年に一度の割合
6） 登録から２年目までは３ヶ月に一度、それ以降は６ヶ月に一度の割合
7） プロトコル治療開始から１年後、２年後

8.6.2. 試験治療(化学療法)群

項目		登録前	治療中	追跡期間
			3週毎	
身体所見	登録前背景因子	○		
	身長	○		
	体重	○[1)]	○	
	PS	○[1)]	○	
	内診	適宜	適宜	適宜
	表在リンパ節の触診	適宜	適宜	適宜
	直腸診	適宜	適宜	適宜
臨床検査	末梢血算	○[1)]	○	
	血液生化学	○[1)]	○	
	クレアチニンクリアランス	○[1)]	○	
	HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HCV抗体	○		
	12誘導心電図	○[1)]		
	腟断端細胞診	適宜	適宜	適宜
画像検査	胸腹部骨盤部CT	○[2)]		○[5)]
	骨盤MRI	○[2)]		適宜
	胸部X線検査	○[2)]		
有害事象（術後合併症含む）	自覚症状	○	○	○[6)]
	他覚症状	○	○	○[6)]
QOL調査		○[3)]	○[4)]	○[7)]

1） 登録日前 14 日以内に実施されていること
2） 手術前 56 日以内に実施されていること
3） 同意取得後かつプロトコル治療開始前に実施
4） プロトコル治療開始日から３サイクル後、６サイクル後（プラス１週間を許容）
5） 登録から２年目までは６ヶ月に一度、それ以降は１年に一度の割合
6） 登録から２年目までは３ヶ月に一度、それ以降は６ヶ月に一度の割合
7） プロトコル治療開始から１年後、２年後

9. データの報告方法

9.1. データの集積

本試験では症例報告書として EDC（Gravity）を使用し、データを収集する。
入力方法の詳細は別途入力マニュアルを参照のこと。

同意取得後、適格として症例登録された試験対象者について入力する。試験担当医師は EDC 入力内容に対して責任を有し、その変更・修正を含めた全データを記録・保存する。なお、試験協力者が EDC 入力補助を行う場合、試験担当者の指示に従う。
試験責任者もしくは試験担当者は、試験対象者ごとの EDC に収集するデータ全てについて EDC に入力する。なお、EDC へのデータ入力を行うことのできる者は、事前に作成した試験分担者および試験協力者リストに登録されている者でなければならない。また、臨床検査値等の数値の入力、試験対象者背景および併用薬の処方状況等、医学的判断を伴わない内容については試験協力者が入力してもよい。

患者個人情報漏洩の危険を避けるため、データセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設の診療録番号は用いないこと。
「不適格例」の取り扱いについては、不適格が確定するまでは CRF の入力期限に従い入力する。不適格が確定した以降は、治療経過や効果判定などの CRF の入力は不要とする。ただし、不適格例においても、治療開始前報告、治療終了報告、追跡調査は入力する。

9.2. データの管理

試験責任者は、当該実施医療機関におけるデータの品質管理及び品質保証に関する責任を有する。当該試験のデータマネージメントの実施に関する手順書を作成し、当該手順書に従ってデータの管理を実施する。また試験実施中は、データは「EDC　Gravity（メディカル・エッジ社）のクラウドサーバー上に保管する。

9.3. 記録の保存

本試験に関する登録患者の試料及び情報等は、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）第 53 条」に従って保存する。試験実施医療機関の長は、試験の実施にかかわる記録文書（申請書類の写し、試験実施医療機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の写し、同意書等の写し、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録等）を、試験終了後 5 年を経過した日まで適切に保存する。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。

なお、データセンターに収集したデータの保管期間は長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み半永久的とする。また、試料・情報等の提供の記録として、プロトコル・

モデル説明文書は JGOG 事務局で半永久的に保管する。

9.4. CRF の修正

試験開始後に、CRF 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 CRF 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 CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコル改訂としない。

9.5. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの

本試験において IMRT で参加する場合には、「6.2.2 施設登録（放射線治療の施設基準）」に従い、登録に先立って JGOG 放射線治療委員会の認定を受ける必要がある。

また、IMRT 登録第 1 例目に対し放射線治療終了後の時点で、放射線治療に関するデータを収集し【Appendix】、放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。この評価は JGOG1082 試験放射線治療事務局と JGOG 放射線治療委員会担当委員が行い、各施設での実際の治療がプロトコル規定に従って行われたかどうかを確認するとともに、その後に登録される患者の治療にフィードバックすることを目的とする。なお、施設の 1 例目に問題が認められた場合には 2 例目も実施する。さらに３例目にも問題が確認された場合には当該施設の IMRT での登録中止を勧告する。

なお、各施設から送付された資料の個人識別情報は「13.3　個人情報の利用目的および保護」に従って取り扱う。

10. 有害事象の報告

10.1. 重篤な有害事象の定義

以下のいずれかに該当する有害事象のうち、プロトコル治療中またはプロトコル治療終了後 30 日以内に発生したものを重篤な有害事象と定義する。ただし、プロトコル治療終了後 30 日以上であってもプロトコル治療との因果関係を否定できないものは含まれる。

⑴ 死に至る（Grade5）

⑵ 生命を脅かす（Grade4 の非血液毒性）

⑶ 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる（Grade3 以上かつ入院）
ただし、入院とは集中治療を要する入院を指し、試験開始前に計画された入院や、被験者の負担を軽減する目的で計画された入院、検査目的の入院は除く

⑷ 永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る

⑸ 先天性の疾病または異常を来すもの

⑹ 試験責任医師が医学的に重要な事象と判断する（未知の Grade2or3 を含む）

10.2. 報告期限

報告期限は、「疾病報告手順書」を参照する。

10.3. 重篤な有害事象報告の手順

報告手順は、「疾病報告手順書」を参照する。

11．効果判定とエンドポイントの定義

11.1.　全生存期間（Overall survival, OS）の定義

全生存期間(OS)は、「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」と定義する。生存患者では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能の場合、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。

11.2.　無再発生存期間（Relapse Free Survival、RFS）の定義

無再発生存期間（RFS）は、「登録日を起算とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間」とする。

1）　再発とした判断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。

2）　再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、それ以前に臨床上再発や新病変と判断した場合は「臨床診断日」を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は「生検施行日」をもってイベントとする。

3）　画像または生検病理診断による再発を確認される前に、主治医が再発を疑い治療が行われた場合は、治療が行われた日をもってイベントとする。なお、有害事象や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止後に他の治療が行われた場合はイベントとはしない。

4）　再発と判断されていない生存患者では、臨床的に再発がないことが確認された最終日（最終無再発生存確認日）をもって打ち切りとする（画像検査による無再発の確認は必須としない）。

5）　二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。

11.3.　最終無再発生存日の定義

最終無再発生存日とは、臨床的に再発がないことが確認された最終日とする。つまり、再発が確認された場合には、確認された以前での時期とし、再発が確認されていない場合には、その直近の時期とする。

11.4.　有害事象・術後合併症の発現割合の定義

有害事象の評価には、有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳(CTCAE v5.0）を、術後合併症の頻度には JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類） ver2.0(CTCAE 対比表)をそれぞれ用いる【Appendix 参照】。適格・不適格を問わず、全登録例を対象に、最悪 Grade の頻度を求める。

12. 統計学的事項

12.1. 解析対象集団

本試験では、全登録例、FAS(Full Analysis Set)、PPS（Per Protocol Set）および安全性の解析対象集団の４種類の解析対象集団を以下のとおり定義する。

１）全登録例

試験実施計画書に規定された適格基準、除外基準に抵触していないことが確認され、いずれかの治療群に割り付けられた被験者。

２）FAS

登録例のうち、試験治療が一度でも実施された被験者。なお登録後に適格基準もしくは除外基準に抵触していることが判明した被験者は、FAS から除外するものとする。

３）PPS

FAS のうち、試験実施計画書の規定から重大な逸脱をしていない被験者。

４）安全性の解析対象集団

登録例のうち、試験治療が一度でも実施された被験者。

有効性の主たる解析対象集団は全登録例とする。安全性については、安全性の解析対象集団を主たる解析集団とする。なお、全登録例での解析結果の安定性を検討するために、FAS と PPS に対しても有効性の解析を実施する。

12.2. 目標症例数の設定根拠

標準治療群(CCRT)の根拠となった SWOG8797 試験(Peter, et al.)[13]において CCRT 群の４年生存率は 81％であった。この成績を本試験の目標症例数の設定根拠とすると CCRT 群の推定 5 年生存率は 75%となる。本試験の試験治療群(術後化学療法)のハザード比を 0.6 とすると、5 年生存率は 85%となる。有意水準片側 5%、検出力 80%、登録期間 5 年、観察期間 5 年とすると必要症例数は計 276 例となる。脱落症例を見込み、目標症例数は各群 145 例、計 290 例と設定した。

前述のように、術後補助化学療法の有効性を検討する前向き研究では、子宮頸癌 IB 期・IIA 期リンパ節転移症例を対象とした塩酸イリノテカン/ネダプラチンによる術後補助化学療法に関する第 II 相試験(JGOG1067 試験)が行われ、5 年無増悪生存割合は 77.2%、5 年全生存率は 86.5%であった [56]。さらに、子宮頸癌 IB-IIA 期リンパ節転移症例を対象としたパクリタキセル/ネダプラチンによる術後療法に関する第Ⅱ相試験(KCOG1101 試験)では、2 年無増悪生存割合は 79.0%(90%CI:69.0-86.2%)、2 年全生存割合は 93.5%(95%CI:83.7%-97.5%)であったと報告されており [57]、本試験の試験治療群の 5 年生存率 85%は妥当な設定である。

12.3. 予定登録数・登録期間・追跡期間

目標症例数：290 例（各群 145 例）

登録期間：5 年（2019 年5月～2024 年5月）

追跡期間：登録終了後 5 年

総研究期間：10 年

12.4. 有効性に関する主たる解析と判断基準

全登録例を対象とした全生存期間を有効性の主要な指標とする。

群ごとに Kaplan-Meier 法により全生存曲線を推定し、それを描画する。年次の生存率を算出する際には、Greenwood の方法を用いて両側 95%信頼区間を構成する。

Cox 比例ハザードモデルにより術後 CCRT 群に対する術後化学療法群のハザード比およびハザード比の信頼区間を構成する。構成されたハザード比の信頼区間の上限が 1 を下回った場合、術後化学療法の術後 CCRT に対する優越性が検証されたものと解釈する。また、感度分析の観点から Cox 比例ハザードモデルには割付時に考慮した因子をモデルに加え、推定された治療法に関するハザード比の安定性を評価する。

12.5. Secondary endpoints に関する解析

副次的評価項目の解析においては多重性の調整を行わない。

12.5.1. 無再発生存期間

全登録例を対象として、群ごとに Kaplan-Meier 法により無再発生存曲線を推定し、それを描画する。年次の無再発生存率を算出する際には、Greenwood の方法を用いて両側 95%信頼区間を構成する。

主要評価項目と同様の解析を行う。

12.5.2. 有害事象発生割合

安全性の解析対象集団を対象として、早期(プロトコル治療開始 90 日以内)と晩期(プロトコル治療開始 91 日以降)に分け、群ごとに有害反応・事象の Grade ごとの発現例数を集計し、Grade3 以上の発現割合とその両側 95%信頼区間を構成する。

12.5.3. QOL

安全性の解析対象集団を対象として、群ごとに QOL 調査票を集計する。

ベースライン時の QOL は、年齢および登録前 ECOG Performance Status(PS)で調整した線形モデルを用いて解析する。ベースライン時以外の QOL は、年齢、登録前 PS およびベースライン時の QOL スコアで調整した線形混合効果モデルを用いて解析する。また、結果の頑健性を検討するために、施設を調節因子に加えた解析も実施する。

12.5.4. 予後との関連性の検討

全登録例を対象として、以下の項目について予後との関連性を検討する。

１）組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌）別の２群の予後比較

２）各群における組織型別の予後比較（扁平上皮癌と非扁平上皮癌）
３）骨盤リンパ節転移個数別の２群の予後比較
４）臨床進行期別の２群の予後比較
５）術式（開腹手術と腹腔鏡手術）別の２群の予後比較
６）各群における術式別の予後比較（開腹手術と腹腔鏡手術）

12.6. 手術方法による予後の報告

本試験では、倫理的側面より開腹手術と開腹手術以外(腹腔鏡手術)における予後の確認を目的として、全症例を開腹手術と開腹手術以外の群にわけ、イベント発生状況(再発または死亡)を半年ごとに効果安全性評価委員会へ報告し、試験の継続、中止、プロトコルの変更に関する審議を依頼する。

12.7. 中間解析

12.7.1. 中間解析の目的

試験の途中で 2 回の中間解析を行う。中間解析は，有効性の主要評価に関する群間比較を行い，有効性評価結果に基づいて早期に試験中止すべきか否かについて検討する。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。

12.7.2. 中間解析の時期

1 回目の中間解析は、原則として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定期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ー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 1 回目の中間解析中も登録は停止しない。

12.7.3. 中間解析の判断規準

本試験の中間解析結果に基づく判断規準は以下のとおりとする。

- 標準治療群に対する試験治療群の有効性の主要評価項目での優越性が 証明された場合、原則として試験を中止する（有効中止）。
- 試験治療群の有効性の主要評価項目が標準治療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 に試験早期中止の是非を検討することとする（無効中止）。
- 上の 2 つのいずれにも該当しない場合、試験継続とする。

12.7.4. 中間解析の結果報告と審査

中間解析はデータセンターが行う。解析は当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析報告書を作成する。中間解析報告書には、少なくとも有効性の主要評価項目の解析結果を示すこととする。

中間解析結果は「中間解析報告書」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、会議により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・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がなされない限り、最終解析が終了するまで、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。
中間解析報告書の審査により、効果・安全性評価委員会より試験の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。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）に従って実施する。
さらに、本試験は「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびに関連通知に従って実施する。

13.2. インフォームド・コンセント

13.2.1. 文書同意

本試験の開始にあたっては、対象となる患者に対し、研究責任医師、研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた「説明文書・同意書」【Appendix 参照】を渡し、下記の内容について十分に説明したうえで、本試験への参加について自由意思による同意を文書で得る。

13.2.2. 説明内容

⑴ 病名、病状に関する説明
⑵ 本試験の研究組織と研究者の氏名および職名
⑶ 本試験のデザインおよび根拠
　試験の根拠、意義、必要性、目的、試験期間、選定理由
⑷ プロトコル治療の内容
　治療スケジュール、薬品名、投与法、投与量、プロトコル治療全体の期間など
⑸ プロトコル治療により期待される効果
⑹ 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、それらが生じた場合の対処に関する説明。それの説明に加え、薬剤添付文書の最新版を入手し、患者

に説明する。
（PMDA 医療用医薬品情報検索 http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）
⑺ 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特別な補償はなく一般診療と同様であることの説明
⑻ 代替治療法
現在の一般治療法や標準治療法の内容、効果、毒性などの代替治療法を選択した場合の利益と不利益
⑼ 試験に参加することで予想される利益と可能性のある不利益
⑽ 病歴の直接閲覧について
品質管理のため他施設の試験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
⑾ 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立って試験参加に同意しなくても不利益を受けないことや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それによって不当な診療上の不利益を受けないこと
⑿ 人権保護
氏名や個人情報が守秘されるために最大限の努力がはらわれること、情報の提出先の機関名の明示、成果発表の時には個人を特定できないように対処されること
⒀ 本試験に関わる利益相反について
⒁ データの二次利用
JGOG 子宮頸がん委員会が承認した場合に限り、本試験で得られたデータを国内や海外で二次利用（附随研究やメタアナリシスなど）する可能性があること
⒂ 附随研究（試料解析研究、バイオバンクを含む）用の検体採取について
⒃ 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、施設や研究責任者、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。

13.3. 個人情報の利用目的および保護

本試験では、被験者の同定や照会のために一部の個人情報を用いる。各医療機関及びデータセンター等の本試験関係者は、情報の漏えいがないよう万全の管理体制を構築するとともに、これを運用し保持する。
被験者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、各医療機関で付与される症例識別コード、生年月日(年齢)、イニシャル、診療情報（診断名、診断日、検査日、検査結果、再発日、治療内容、生存情報等）を用いて行う。
なお、被験者の氏名は実施医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、万が一誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、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。

13.3.1. 利用方法

(1)被験者識別コード

施設研究責任者または担当医は、個々の被験者の身元に関する情報を保護するため、原則として各医療機関で通常診療の際に用いられるカルテ番号とは別に、被験者ごとに固有の識別符号（被験者識別コード）を付与し被験者登録を行う。この場合、以下の点に留意する。

① 実施医療機関で被験者識別コードとカルテ番号との対応表が適切に管理されること。（実施医療機関内の常設の組織での一元管理が望ましい）なお、対応表は表形式でなくともよい。

② 対応表の保管期間は実施医療機関のカルテの保管期間より短くないこと。

③ 対応表の作成手順、管理、保管、修正方法およびほかの機関からの元データに関する照会事項等に関する標準業務手順書が適切に整備されていること。

(2)イニシャル

イニシャルをマスクする場合は、ダミーであることが判別できるように一律「X.X.」と記載すること。

13.3.2. 安全管理責任体制

各医療機関およびデータセンター等の本試験関係者は、個人情報の利用にあたり、不正アクセスや情報流出等のリスクを最小化すべく、各医療機関及びデータセンターの規定に従い、各種安全管理対策を講じる。なお、標準業務手順書については適宜見直しを行い。継続的改善に努めることとする。

また、個人情報の適切な保護が確保できるよう、教育研修を通じて個人情報保護意識の啓発を図る。

13.3.3. 開示等に対する対応

被験者本人より研究責任組織が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として本被験者の実施医療機関の研究者(実施医療機関の責任医師、コーディネーター、分担医師)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試験実施計画書を遵守する。

13.5. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出

本試験の実施に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することについて、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画(臨床研究法施行規則第 39 条第 1 項に規定する症例様式)の提出、Japan Registry of Clinical

Trials(jRCT)*1 への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表者は、認定臨床研究審査委員会への申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCT への登録に対して責任を負い、データセンターはこれらの各申請手続きを支援する。

*1　臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース（jRCT） https://jrct.niph.go.jp/

13.5.1　新規申請時の手続き

１）研究代表者が行う手続き

①　JGOG プロトコル審査委員会によるプロトコル審査、承認を受ける。

②　研究代表者は、本試験について以下の書類を作成し、これらを認定臨床研究審査委員会へ提出し、審査を依頼する。

新規審査依頼書（臨床研究に係る統一書式２）
実施計画（省令様式第一）
研究計画書（本プロトコル）
説明同意文書
医薬品等の概要を記載した書類（プロトコル治療として用いる薬剤の添付文書等）
研究分担医師リスト（臨床研究に係る統一書式 1）
利益相反管理基準（ガイダンス様式 A）、利益相反管理計画（ガイダンス様式 E）

③　認定臨床研究審査委員会で受けた指摘への対応：プロトコルもしくは説明文書の修正を要する場合は、その都度、修正版を作成する。

④　JGOG 事務局は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、プロトコルおよび説明文書の表紙に認定臨床研究審査委員会の承認日と認定された版番号を記載し、JGOG ホームページのプロトコルダウンロードページに掲載する。

⑤　研究代表者は、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および②で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、これらの書類を実施計画に記載されたすべての参加医療機関の研究責任医師へ送付し、各参加医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。

⑥　研究代表者は、実施計画に記載されたすべての参加医療機関の管理者の許可が得られ、登録システムがオープン可能であることを確認した段階で、jRCT への登録申請を行う。登録事項の「研究の進捗状況」は「募集中」として登録する。

⑦　研究代表者は、jRCT より実施計画を出力し、自身の印を押した上で厚生労働大臣(認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ)へ実施計画、説明同意文書、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書を提出する。提出後、研究代表者は速やかにその旨を当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に通知する。また、実施計画の提出について研究代表者は速やかに自らが所属する医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を実施計画に記載されたすべての参加医療機関の研究責任医師

と JGOG 事務局およびデータセンターに情報提供する。

⑧ 研究代表者は、地方厚生局への実施計画等の届出が受理され、jRCT のステータスが「登録申請中」から「登録公開」へ更新されたことを確認の後、JGOG 事務局へ「登録公開」となった旨を連絡する。データセンターは登録システムをオープンし、JGOG 事務局は参加医療機関に対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。

初回申請後に参加施設を追加する場合の手続きは、JGOG 事務局に問い合わせること。参加医療機関の追加、入れ替えは、プロトコル内容の変更に該当するため、「13.5.2.試験開始後に実施計画の変更が生じる場合の手続き」に従って変更手続きを行う。

２）参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

各参加医療機関の研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表者から受領した書類一式（認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書と認定臨床研究審査委員会への提出書類）を用いて、所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る。各医療機関の研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該医療機関の研究実施許可書のコピーを JGOG 事務局/データセンターに送付する。

また、研究代表者から実施計画を厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けた研究責任医師は、速やかに実施計画が提出されたことを所属する医療機関の管理者に報告する。

３）各参加医療機関での研究実施許可について

所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各医療機関の規定に従う。医療機関の研究実施許可書のコピーを JGOG 事務局へ送付する際は、研究責任医師、施設コーディネーターいずれかより送付すること。研究実施許可の原本は、各施設で保管し、コピーは JGOG 事務局が保管する。

認定臨床研究審査委員会にて承認された患者への説明同意文書は、施設の連絡先やあらかじめ指定された選択項目以外の変更は認められない。プロトコルについても医療機関毎の内容変更は許容されないため全医療機関共通のプロトコルを用いる。もしプロトコルや説明同意文書の内容の変更が必要な場合は、全医療機関で用いるプロトコル、説明同意文書として変更を行うため、医療機関の管理者からプロ露骨、説明同意文書本文の修正依頼があった場合は、研究代表者、JGOG 事務局/データセンターに相談すること。

13.5.2. 試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き

１）研究代表者が行う手続き

本試験の実施に際して、下記⑴、⑵、⑶いずれかの変更が生じる場合は、研究代表者は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこ

と。
認定臨床研究審査委員会への変更手続きは、「13.5.1.　新規申請時の手続き」の②、③、④に準ずる。その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。実施計画の変更が生じる場合は、厚生労働大臣への届出が必要となる。研究代表者は、実施計画の変更予定を知り得た場合、速やかに JGOG 事務局に連絡すること。JGOG 事務局は、認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きおよび jRCT への変更登録を支援する。

(1) プロトコルまたは説明同意文書の内容を変更する場合
(2) プロトコルまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画(jRCT 登録内容)を変更する場合
(3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

厚生労働大臣への実施計画(jRCT 登録内容)の変更届は研究の進捗状況の変更を除いて変更前に行う必要があるため、研究代表者は、各参加医療機関での研究責任医師や研究分担医師の交替を含め、必ず事前に研究代表者および JGOG 事務局に変更の連絡を行うよう周知する。また、周知すべき変更事項があれば速やかに他の研究責任医師に情報提供する。
研究代表者は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかにその意見の内容について、自らが所属する実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供する。

〈変更前に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届が必要な場合の手続き〉
(1)、(2)、(3)いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画(jRCT 登録内容)に変更が生じる場合、研究代表者は jRCT に変更内容を入力する。また、研究代表者は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。あらかじめ定めた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。
実施計画事項変更届書（省令様式第二）
変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

〈変更後に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き〉
1．進捗状況の変更
(2)実施計画(iRCT 登録内容)の変更のうち、、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項 （2）特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表者の監督のもと JGOG 事務局にて jRCT の「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表者は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表者は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

実施計画事項変更届書（省令様式第二）
変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

２．第１症例症例登録後の実施計画の変更

初回申請時は、実施計画の「第１症例登録日」を空欄で提出している。第１症例登録後遅滞なく、実施計画の変更を行うこと。この場合、研究代表者は jRCT の「第１症例登録日」を入力し、登録する。その後、速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

実施計画事項変更届書（省令様式第二）
変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

３．厚生労働省令で定める軽微な変更（認定臨床研究審査委員会への変更申請は不要）

研究代表者は、実施計画および jRCT の登録について以下の軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、厚生労働大臣へ届書（省令様式第三）を提出する。

臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲

特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究を従事する者の変更を伴わないもの
地域の名称の変更または地番の変更に伴う変更

２）各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

実施計画の「（4）多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等」の自身が所属する医療機関に該当する部分について変更が生じる場合は、必ず変更前に研究代表者および JGOG 事務局へ予定される変更内容を伝えること。研究責任医師は、変更内容に応じて、機関要件確認書を確認し、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の認定臨床研究審査委員会への提出書類を作成した上で、研究代表者および JGOG 事務局に連絡する。なお、自身が所属する医療機関に関する最新の実施計画の記載内容（jRCT 登録内容と同じ）は、jRCT ウェブサイト（https://jrct.niph.go.jp/）にて確認すること。

13.5.3. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認（定期報告）

研究代表者は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1

年ごとに、当該期間満了後 2 か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表者はその旨を、速やかに他の参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

なお、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表者は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。認定臨床研究審査委員会への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して 1 か月以内に報告を行う。報告は別紙様式 3*を厚生労働大臣に提出して行う。

＊ 臨床研究法施行規則の施行等について（平成 30 年 2 月 28 日医政経発 0228 第 1 号 厚生労働省 医政局経済課長・医政研発 0228 第 1 号 同研究開発振興課長通知）

13.6. 本試験に関する利益相反(Conflict of Interest: COI)について

本試験の研究代表者、各施設の試験責任医師および試験担当医師の「本試験に関わる利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告書に基づき、所属施設が規定する利益相反審査委員会または倫理審査委員会等において、審査・承認を受ける。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。

13.7. 試験実施計画変更等の取り扱い

安全性情報あるいはその他の理由により臨床試験審査・倫理委員会後に試験計画書の変更が必要となった場合、その内容により改正・改訂と区別して取り扱う。また、試験実施計画書の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダム/覚え書きとして別に定める。その取扱いは下記のとおりとする。

プロトコル内容変更の際には変更内容の認定臨床研究審査委員会への提出、厚生労働大臣への報告(13.5.2.参照)に先立って、効果・安全性評価委員会事務局での手続きを行う。

13.7.1. 改正（amendment）

1）定義

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性、もしくは試験の primary endpoint に関連する試験実施計画書の部分的変更。

２）変更手順
・試験実施計画書改正が必要と判断した当該試験の研究代表者・研究事務局は、JGOG 子宮頸がん委員会およびデータセンターと協議し、試験実施計画書改正を発案するか否かを決定する。発案する場合、研究代表者・研究事務局は変更実施計画書を作成する。
・JGOG 子宮頸がん委員会委員長は運営員会へ変更試験実施計画書の審査を依頼し、承認を得る。
・研究代表者は JGOG 事務局を通して、臨床試験審査・倫理委員会へ変更試験実施計画書の審査を依頼し、承認を得る。
・変更試験実施計画書の承認が得られた場合、JGOG 事務局は JGOG 子宮頸がん委員会へ報告し、子宮頸がん委員会委員長は運営委員会へ報告する。
３）会員への連絡と変更試験実施計画書の送付
・JGOG 事務局は、試験実施計画書が改正された旨とその内容をホームページへ掲載するとともに JGOG 会員へ一斉メールを送付する。
・JGOG 事務局はカバーページに試験実施計画書改正日（臨床試験審査・倫理委員会の承認日）を記載した変更試験実施計画書を当該試験参加施設へ送付する。
４）施設管理者の承認
各実施医療機関の手順に従い、施設の管理者の承認を受ける。

13.7.2. 改訂（revision）

１）定義
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 にも関連しない試験実施計画書の部分的変更。
２）変更手順
・試験実施計画書改訂が必要と判断した研究代表者・研究事務局は、JGOG 子宮頸がん委員会およびデータセンターと協議し、試験実施計画書改訂を発案するか否かを決定する。発案する場合、研究代表者・研究事務局は改訂実施計画書を作成する。
・研究代表者・研究事務局は、JGOG 事務局を通して、試験実施計画書改訂を臨床試験審査・倫理委員会長に報告する。
・JGOG 子宮頸がん委員会委員長は試験実施計画書改訂を運営委員会へ報告する。
３）会員への連絡と変更試験実施計画書の送付
・JGOG 事務局は、試験実施計画書が改訂された旨とその内容をホームページへ掲載するとともに JGOG 会員へ一斉メールを送付する。
・JGOG 事務局はカバーページに試験実施計画書改訂日（臨床試験審査・倫理委員会への報告日）を記載した変更試験実施計画書を当該試験参加施設へ送付する。
４）施設管理者の承認
各実施医療機関の手順に従い、施設の管理者の承認を受ける。

13.7.3.　メモランダム/覚え書き（memorandum）

１）定義

　試験実施報告書内容の変更ではなく、文面の解釈上のばらつきを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で試験の関係者に配布される試験実施計画書の補足説明。

２）作成手順

・メモランダム/覚え書きが必要と判断した研究代表者・研究事務局は、JGOG 子宮頸がん委員会およびデータセンターを協議し、メモランダム/覚え書きを作成するか否かを決定する。作成する場合、研究代表者・研究事務局がこれを作成する。

・研究代表者・研究事務局は、JGOG 事務局にメモランダム/覚え書きの作成を報告する。

３）会員への連絡とメモランダム/覚え書きの送付

・JGOG 事務局は、メモランダム/覚え書きが作成された旨とその内容をホームページへ掲載するとともに JGOG 会員へ一斉メールを送付する。

・JGOG 事務局は作成されたメモランダム/覚え書きを当該試験参加施設へ送付する。

４）施設管理者の承認

　各実施医療機関の手順に従い、施設の管理者の承認を受ける。

13.8.　健康被害への補償について

本試験への参加により発生する医療費は、すべて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。

13.9. 本研究に参加するすることで予測される利益、不利益について

本試験で行われる治療は、通常の保険診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。標準治療群と試験治療群で明らかに予後が異なる可能性や、どちらかの群で重大な有害事象が多く出現する可能性がある。

　これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「患者選択規準」、「治療変更規準」、「併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には、関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

13.10. 研究の登録

本臨床試験は、臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT、Japan Registry of Clinical Trials)に登録し、臨床試験計画・実施・結果公表に関する情報公開を行う。

URL: https://jrct.niph.go.jp/

14. モニタリング、監査および報告方法

14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているかを確認する目的で定期モニタリングが行われる。定期モニタリングは原則として年 2 回行われる。収集された症例報告書等の記入データに基づきデータセンターで作成されるモニタリングレポートは、必要な手続き、評価を経て確定された当該施設の参加施設へ伝達されるが、その手順は以下のように定める。

14.1.1. モニタリングの手順

１）データセンターは、当該施設の実施報告書に定められた頻度で収集された症例報告書等の記入データに基づき定期モニタリングレポートを作成し、モニタリング委員会へ報告する。

2）モニタリング委員会のメンバーは、JGOG 子宮頸がん委員会のメンバー、研究代表者・研究事務局で構成される。モニタリング委員会は、JGOG 子宮頸がん委員長を除いた子宮頸がん委員会のメンバーから、モニタリング委員長を選出する。

３）当該施設のモニタリング委員長は JGOG 子宮頸がん員会の際に、定期モニタリングレポートにつき検討を加え、定期モニタリングレポートの内容を確定する。

当該施設のモニタリング委員長は効果・安全性評価委員会に JGOG 事務局を通して定期モニタリングレポートを手出する。効果・安全性評価委員会はモニタリングレポートに対して意見・質問がある場合には、２週間以内に JGOG 事務局を通して報告する。

４）JGOG 事務局は、効果・安全性評価委員会の承認後、定期モニタリングレポートを JGOG ホームページへ掲載する。

14.1.2. モニタリング項目

１）症例集積達成状況：登録症例数ー累積/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症例

３）プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由

４）登録時背景因子

５）重篤な有害事象

６）有害反応/有害事象

７）プロトコル逸脱（逸脱の可能性のある症例を含む）

８）再発の有無、生存期間、後治療

９）その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.2. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等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。
モニタリングに関しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で取り決めた一定の許容内容を超える逸脱が「逸脱の可能性のある患者」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。

14.2.1. 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する
２）施設責任医師/施設分担医師/施設に原因がある
３）故意もしくは系統的
４）危険もしくは逸脱の程度が著しい
「違反」は論文公表する際に患者ごとの内容を記載する。
〈違反の例〉
- プロトコル治療中に他の抗がん剤や使用禁止薬剤を併用
- 複数の患者で継続的に治療レジメンにある薬剤を使用しなかった
- 大幅な過量投与

14.2.2. 逸脱（deviation）

14.2.1.の違反にも、14.2.3.の許容範囲にも該当しない逸脱
特定の逸脱が多くみられた場合は論文公表の際に記載する。

14.2.3. 許容範囲

JGOG 子宮頸がん委員会、もしくは研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にもしくは事後的に設け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。

14.3. 施設訪問監査

監査担当者が本試験参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、症例報告書記入データとの照合（原資料の直接閲覧）などを行う。なお各施設の監査結果は、当該施設の施設責任医師、運営委員会にのみ報告され、それ以外に公表する場合には施設名は伏せられるものとする。

15. 組織体制および業務範囲

本臨床試験は、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)の臨床試験として JGOG の資金により実施される。

15.1. 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（JGOG）
理事長　榎本　隆之
〒162-0825　東京都新宿区神楽坂 6-22　小松ビル 4F
TEL：03-5206-1982
FAX：03-5206-1983

15.2. 研究代表者および研究事務局

古澤　啓子
がん・感染症センター　都立駒込病院　婦人科
〒113-8677　東京都文京区本駒込 3-18-22
TEL：03-3823-2101
FAX：03-3823-5433
E-mail：a.furusawa@cick.jp

放射線治療事務局
吉村　亮一
東京医科歯科大学医学部附属病院　放射線治療科
〒113-8510　東京都文京区湯島 1-5-45
TEL：03-5803-5311
FAX：03-5803-0147
E-mail：ysmrmrad@tmd.ac.jp

15.3. 共同研究機関および研究責任者

共同研究機関の名称：記載省略
研究責任者の氏名：記載省略
理由：本試験は多施設共同研究であり、共同研究機関が随時更新されることかが、原則年 1 回「共同研究機関リスト」を作成し、医療機関の長および倫理審査委員会へ報告する。

15.4. データセンター、統計担当者、臨床疫学担当者

データセンター
メディカルエッジ株式会社内
〒160-0022　東京都新宿区新宿 2-12-8　ACN 新宿ビル 5 階
TEL：050-3553-1309
FAX：03-4330-6198
　　平日 9-17 時（土曜、日曜、祝祭日、年末年始は受け付けない）
E-mail：after_trial@medicaledge.jp

統計解析責任者
盛　啓太
静岡県立静岡がんセンター　臨床研究支援センター研究推進室
〒411-8777　静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地
TEL：055-989-5222
FAX：055-989-5551
E-mail：ke.mori@scchr.jp

臨床疫学担当者
石川　秀樹
京都府立医科大学　大学院医学研究科
〒602-8566　京都府京都市上京区川原町通広小路上る梶井町 465 番地
TEL：075-251-5208
FAX：075-211-7093
E-mail：cancer@gol.com

15.5. JGOG 事務局

特定非営利活動(NPO)法人　婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）
〒162-0825　東京都新宿区神楽坂 6-22　小松ビル 4F
TEL：03-5206-1982
FAX：03-5206-1983
E-mail：info@jgog.gr.jp

15.6. モニタリング委員会

JGOG 子宮頸がん委員会（JGOG の HP 参照）

15.7. 施設監査・認定委員会

JGOG 施設監査・認定委員会（JGOG の HP 参照）

15.8.　臨床試験審査・倫理委員会

JGOG 臨床試験審査・倫理委員会（JGOG の HP 参照）

15.9.　効果安全性評価委員会

JGOG 効果安全性評価委員会（JGOG の HP 参照）

16. 研究結果の発表

主たる論文、学会発表は、最終解析終了後に効果・安全性評価委員会の承認を得て、専門誌（英文）に投稿し、あるいは専門学会に発表する。
【論文発表の authorship に関する取り決め】
原則として論文発表に関する authorship は以下のとおりとする。
試験結果の公表論文の著者は、筆頭を研究代表者とし、以下、放射線治療事務局代表者、データセンターの統計担当(公表のため解析を行った時点での担当者 1 名)、JGOG 放射線治療委員会担当委員とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、症例登録数の多い順に施設実務担当者もしくは代表者(研究に最も貢献したものを原則)とする。
症例登録数が多かった施設内の筆頭者の選択は、その施設の判断による(研究に最も貢献したものを原則とする)。ただし、その authorship を取得するかどうかは当該施設の選択による。
すべての共著者は、投稿前に review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論しても合意が得られない場合、研究代表者は JGOG 子宮頸がん委員会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。データセンターに対する謝辞を acknowledgement で述べる。
学会発表は複数回に及ぶ可能性があり、1.症例登録数が最も多かった施設の代表者、2.研究代表者、3.登録数が多い順の施設代表者の優先順位で発表する権利を与える。

17. 研究データの二次利用

本試験で得られたデータについては、国内外問わず、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。附随研究についても、プロトコルを作成した上で本試験のデータを利用することがあり得る。
また、海外にある者へ資料・情報を提供する場合には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号、平成 29 年 2 月 28 日一部改正）における第 5 章 12-9 の規定に従い、必要な手続きおよび管理を行う。

17.1. JGOG-ToMMo バイオバンク事業

本試験は、JGOG 試験共通のプロトコルに基づく JGOG-ToMMo バイオバンキング事業における血液試料のバンキングに参加する。
JGOG-ToMMo バイオバンキングにおけるバンキングは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JGOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JGOG-ToMMo バイオバンクへの試料の提供と将来の橋渡し研究において、JGOG 臨床試験を通じて得られた診療情報（要配慮個人情報）とともに、試料(個人識別符号を含む)の二次利用について同意が得られた患者とする。

JGOG-ToMMo バイオバンキングにおける試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への資料提供方法の詳細な手順は、JGOG 試験共通の「JGOG-ToMMo バイオバンキング事業実施計画書」に定められている。JGOG-ToMMo バイオバンク事業に参加するには、本試験とは別に参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

18. 業務の委託

JGOG 事務局は、データセンター等の外部組織に業務を委託する場合、契約書に記載した事項について、業務の手順、進捗、成果物の確認を行い、適切に実施されるよう管理する。

19. 参考文献

1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
2) 日本産科婦人科学会　婦人科腫瘍委員会　2016 年患者年報
3) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編　子宮頸癌取扱い規約病理編　第 4 版
4) 日本産科婦人科学会　婦人科腫瘍委員会　第 59 回治療年報（2011 年治療開始例）
5) Morice P, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. Ann Oncol. 2004 ;15(2):218-23.
6) Rintala MA, et al. PAP smear after radiation therapy for cervical carcinoma. Anticancer Res. 1997;17(5B):3747-50.
7) Gerdin E, et al. Prognostic factors and relapse patterns in early-stage cervical carcinoma after brachytherapy and radical hysterectomy. Gynecol Oncol. 1994; 53(3):314-9.
8) Sartori E, et al. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. Gynecol Oncol. 2007;107(1 Suppl 1):S241-7.Epub 207 Sep10.
9) Fagundes H, et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 24(2): 197-204.
10) Perez CA, 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. 1995; 31(4): 703-16.
11) Elit L, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. Gynecol Oncol. 2009;114(3):528-35.
12) Stock RG, et al. Patterns of spread in node-positive cervical cancer: the relationship between local control and distant metastases. Cancer J Sci Am. 1996;2(5):256-62.
13) Peters WA 3rd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic 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. 2000;18:1606-13.
14) Landoni F, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet 1997; 350: 535-40.
15) Samlal RA, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. Int J Gynecol Cancer. 1998;

8:78-84.
16) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2008; 26:5802-12
17) Marin F, et al. Types of radical hysterectomies: From Thoma Ionescu and Wertheim to present day. J Med Life. 2014;7(2):172-6.
18) Okabayashi H, et al. Radical abdominal hysterectomy for cancer of cervix uteri: modification of the Takayama operation. Surg Gynecol Obsted. 1921; 33: 335-341.
19) Verleye L, et al. Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer--Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). Ann Oncol. 2009;20(10):1631-8.
20) Wertheim E, et al. The extended abdominal operation for carcinoma uteri. Am J Obst NY. 1912; 66: 169-232.
21) 日本婦人科腫瘍学会編 子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版
22) Cervical Cancer (Version 1. 2018). NCCN Guidelines. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
23) Im SS, et al. New developments in the treatment of invasive cervical cancer. Obstet Gynecol Clin North Am 2002; 29: 659-72.
24) Finan MA, et al. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? Gyecol Oncol. 1996; 62: 139-47.
25) Mnok BJ, et al. Does perioperative blood transfusion affect survival in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy? Obstet Gynecol. 1995; 85: 709-15.
26) Kim SM, et al. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. IntJ Gyecol Cancer. 1998 ; 8: 23-6.
27) Monk BJ, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/ Southwest Oncology Group/ Radiation Therapy Oncology Group trial. Gynecol Oncol. 2005 ; 96: 721-8.
28) Rosa DD, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (6): CD005342.

29) Van de Putte G, et al. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2005; 99: 106-12.
30) Nakanishi T, et al. A comparison of prognosis of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2000; 79(2): 289-93.
31) Curtin JP, et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): a randomized phase III trial. Gynecol Oncol. 1996 ; 61: 3-10.
32) Boyce J, et al. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol. 1981; 12: 154-65.
33) Fuller AF Jr, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol. 1989; 33: 34-9.
34) Morrow CP, et al. Panel report: Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? A report from the Presidential Panel at the 1979 Annual Meeting of Society of Gynecologic Oncologists. Gynecol Oncol. 1980: 10: 105-10.
35) Isohashi F, Takano T, Onuki M, Arimoto T, Kawamura N, Hara R, et al. A multi-institutional observational study on the effects of threedimensional radiotherapy and weekly 40mg/m2 cisplatin on postoperative uterine cervical cancer patients with high-risk prognostic factors. Int J Clin Oncol. 2018; Dec 22.
36) Sedlis A, 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. 1999; 73: 177-83.
37) Rogers L, et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (5): CD007583
38) Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, et al. Adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for high-risk cervical cancer after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol. 2016 Aug;21(4):741-7.
39) Toita T, Mitsuhashi N, Teshima T, Maebayashi K, Nakamura K, Takahashi

Y, Inoue T; Japanese PCS Working Subgroup for Uterine Cervical Cancer. Postoperative radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995-1997 patterns of care process survey in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2004; 34:99-103

40) Murakami N, Okamoto H, Isohashi F, Murofushi K, Ohno T, Yoshida D, et al. A surveillance study of intensitymodulated radiation therapy for postoperative cervical cancer in Japan. J Radiat Res. 2015 Jul;56(4):735-41.

41) Folkert MR, Shih KK, Abu-Rustum NR, Jewell E, Kollmeier MA, Makker V, et al. Postoperative pelvic intensitymodulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate- and high-risk cervical cancer. Gynecol Oncol. 2013; 128:288-93.

42) Isohashi F, Mabuchi S, Yoshioka Y, Seo Y, Suzuki O, Tamari K, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters. Radiat Oncol. 2015 Aug 25;10:180

43) Ikeda Y, et al. Practice patterns of adjuvant therapy for intermediate/high risk recurrence risk cervical cancer patients in Japan. J Gynecol Oncol. 2016; 27: e29.

44) Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al.; Cervical Cancer Vulva Cancer Committee of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Feasibility and acute toxicity of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m2 weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer: results of a multi-institutional phase 2 study (JGOG1066). Int J Gynecol Cancer. 2012; 22: 1420-6.

45) Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65:169-76.

46) Wolfson AH, Varia MA, Moore D, Rao GG, Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, et al.; American College of Radiology (ACR). ACR Appropriateness Criteria® role of adjuvant therapy in the management of

early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012; 125:256-62.
47) Huang YT, Wang CC, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Chou HH, et al. Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 84:420-7.
48) Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. Ann of Oncol 2012; 23: 2259-2264.
49) Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67:1438-44.
50) Mitsuhashi A, Uno T, Usui H, Tate S, Hirashiki K, Kato K, et al. Postoperative concurrent daily low-dose cisplatinbased chemoradiation improves the prognosis of patients with pathologic T2b or N1 cervical cancer. Anticancer Res 2010; 30: 2341-46.
51) Heinzelmann F, Henke G, von Grafensten M, Weidner N, Paulsen F, Staebler A, et al. Adjuvant radiochemotherapy in patients with locally advanced high-risk cervical cancer. Strahlenther Onkol 2012; 188: 568-575.
52) Pu J, Qin SS, Ding JX, Zhang Y, Zhu WG, Yu CH, et al. A randomized controlled study of single-agent cisplatin and radiotherapy versus docetaxel/cisplatin and radiotherapy in high-risk early-stage cervical cancer after radical surgery. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139: 703-708.
53) Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, et al. Adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for high-risk cervical cancer after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol. 2016 Aug;21(4):741-7.
54) Lee KB, et al. Comparison between adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy after radical surgery in patients with cervical cancer: a meta-analysis. J Gynecol Oncol. 2018; 29(4): e62.
55) Matsuo K, et al. Comparison of adjuvant therapy for node-positive clinical stage IB-IIB cervical cancer: Systematic chemotherapy versus pelvic

irradiation. Int J Cancer. 2017; 141(5): 1042-1051.
56) Matoda M, et al. Postoperative chemotherapy for node-positive cervical cancer: Results of a multicenter phase II trial (JGOG1067). Gynecol Oncol. 2018; 149(3): 513-519.
57) Takekuma M, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and nedaplatin for uterine cervical cancer with lymph node metastasis. Cancer sci. 2018; 109(5):1602-1608.
58) Kitagawa R, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015; 33(19): 2129-35.
59) Hosaka M, et al. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systemic lymphadenectomy. J Obstet Gynecol Res. 2008; 34: 552-6.
60) Ramirez P T, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med. 2018;379:1895-1904
61) B 型肝炎治療ガイドライン（第 3 版）日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編 https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3__Sep13.pdf
62) Kaneyasu Y, et al. Development of Japanese QOLquestionnaire for patients with uterine cervical cancer. 日本婦人科腫瘍学会雑誌. 2018; 46(4): 682-691.