

琉球大学学術リポジトリ

子宮頸癌に対する高線量率腔内照射の最適線量スケジュールの開発

メタデータ	言語: 出版者: 戸板孝文 公開日: 2010-01-18 キーワード (Ja): 子宮頸癌, 放射線治療, 高線量率腔内照射, 多施設共同前向き臨床試験 キーワード (En): Uterine cervical cancer, Radiotherapy, High-dose-rate intracavitary therapy, multi-institutional cooperative study 作成者: 戸板, 孝文, 垣花, 泰政, 古平, 毅, 手島, 昭樹, 前濱, 俊之, Toita, Takafumi, Kakinohana, Yasumasa, Kodaira, Takeshi, Teshima, Teruki, Maehama, Toshiyuki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/14839

資料 1

「I,II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験」実施計画書

厚生労働省がん研究助成金研究 (16-12)
「放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究：安全管理と質の管理を含む」班
文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究C:16591214)
「子宮頸癌に対する高線量率腔内照射の最適線量スケジュールの開発」

I, II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた 根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験

実施計画書 JAROG 0401 JROSG04-2

研究代表者：小口 正彦
癌研究会附属病院放射線治療科
〒170-8455 東京都豊島区上池袋 1-37-1
TEL: 03-3918-0111
FAX: 03-5394-3820
E-mail: oguchi@jfcr.or.jp

研究事務局：加賀美 芳和
国立がんセンター中央病院 放射線治療部
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内 7024)
FAX: 03-3248-5530
E-mail: ykagami@ncc.go.jp

データセンター責任者：手島 昭樹
大阪大学大学院医学系研究科 医用物理工学講座
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7
TEL: 06-6879-2570
FAX: 06-6879-2570
E-mail: teshima@sah.med.osaka-u.ac.jp

プロトコル作成責任者：戸板 孝文
琉球大学大学院医学研究科放射線医学分野
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207
TEL: 098-895-3331
FAX: 098-895-1420
E-mail: b983255@med.u-ryukyu.ac.jp

2002年12月21日 プロトコルコンセプト承認
2003年6月21日 計画書 第1版作成
2004年1月13日 計画書 第2版作成
2004年2月3日 計画書 第3版作成
2004年3月15日 計画書 第4版作成
2004年5月15日 計画書 第5版作成
2004年6月24日 計画書 第6版作成
2004年11月24日 JROSG承認日

目次

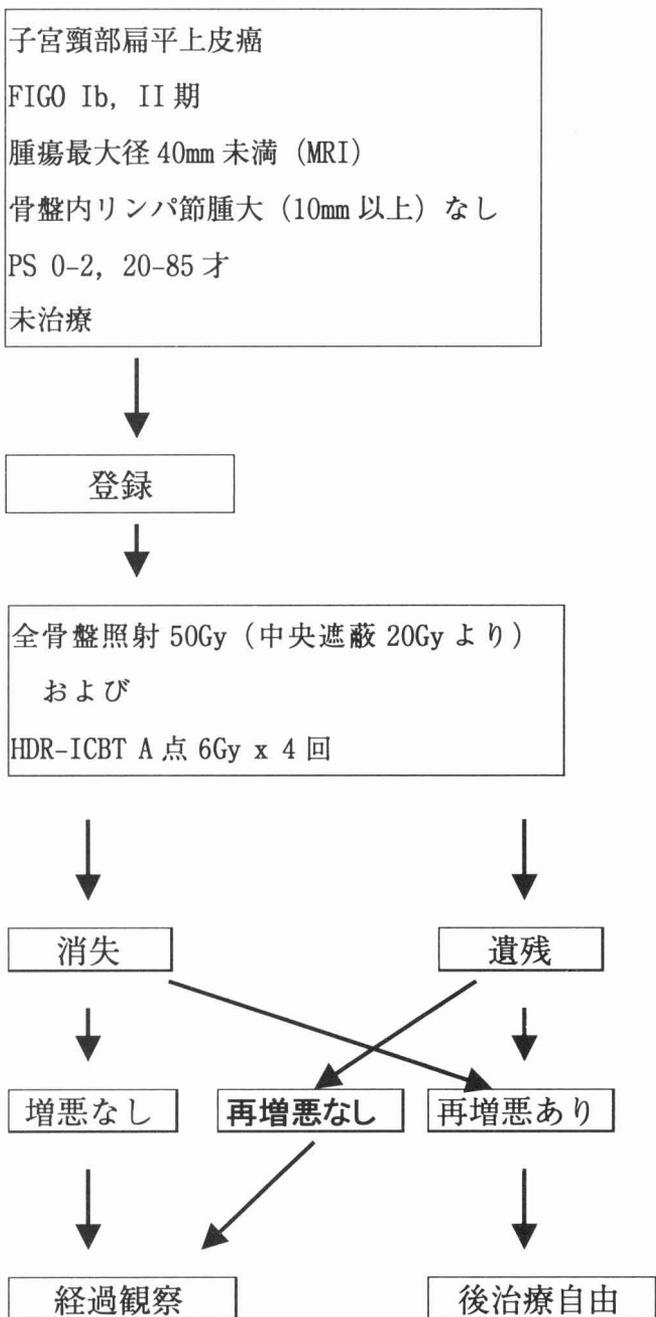
0. 試験の概要	4
0.1. シェーマ	4
0.2. 目的	4
0.3. 対象	5
0.4. 治療内容	5
0.5. 目標症例数と登録期間	5
1. 目的	5
2. 背景と試験計画の根拠	6
2.1. 早期(臨床進行期 I, II 期)子宮頸癌の臨床的特徴	6
2.2. 対象に対する標準治療	6
2.3. 治療計画設定の根拠	8
2.4. 試験デザイン	10
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	11
2.6. 本試験の意義	11
3. 本試験で用いる規準・定義	12
3.1. 進行期分類	12
4. 適格規準	13
4.1. 選択規準	13
4.2. 除外規準	14
5. 登録手順	14
5.1. 施設登録	14
5.2. 症例登録	15
5.3. 登録に際しての注意事項	15
6. 登録前検査	15
6.1. 全身状態: PS (ZUBROAD)(付), 体重, 体重減少の有無	15
6.2. 進行期診断及び病勢評価(腫瘍径, リンパ節転移有無等)に必要な検査	15
6.3. 血液検査, 生理検査等(合併症の有無を含め以下の検査を行う)	16

7. 治療計画と治療変更基準	16
7.1. 放射線治療（プロトコル治療）	16
7.2. プロトコル治療の延期及び中止・完了規準	23
7.3. 支持療法・併用療法	24
7.4. 後治療	24
8. 観察検査項目とその時期	24
8.1. 登録前評価項目	24
8.2. 治療期間中の検査と評価	24
8.3. 観察・追跡期間中に行う検査と評価	24
8.4. スタディーカレンダー	25
9. 有害事象（有害反応）の報告	26
9.1. 報告義務のある有害事象（有害反応）	26
9.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	26
9.3. 研究代表者/研究事務局の責務	27
9.4. 効果・安全性評価委員会での検討	28
9.5. 予期される有害反応	28
9.6. 有害反応の評価	28
9.7. 緊急時の連絡先	28
10. 治療効果の評価法とエンドポイントの定義	29
10.1. 解析対象集団の定義	29
10.2. エンドポイントの定義	29
11. 統計的事項	31
11.1. 主たる解析と判断規準	31
11.2. 予定症例数・登録期間・追跡期間	32
11.3. 中間解析と試験の早期中止	32
11.4. 最終解析	32
12. モニタリングと監査	32
12.1. 定期モニタリング	32
13. 放射線治療の質的評価	33

14. 症例報告書の作成と提出	34
14.1. 記録用紙の種類と提出期限	34
14.2. 記録用紙の送付方法	34
15. 研究発表	34
16. 研究組織	35
16.1. 研究代表者と班員	35
16.2. 研究事務局	35
16.3. 参加施設	35
16.4. 効果・安全性評価委員会	35
16.5. 質的管理委員会	36
16.6. データセンター	36
16.7. プロトコル作成責任者	36
17. 倫理的事項	36
17.1. 患者の保護	36
17.2. インフォームドコンセント	36
17.3. プライバシーの保護と患者識別	37
17.4. プロトコルの遵守	38
17.5. プロトコルの内容変更について	38
18. 特記事項	39
18.1. 腫瘍径の中央判定	39
19. 参考文献	39
20. 付表 APPENDIX	42

0. 試験の概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

早期子宮頸癌（臨床進行期 Ib, II 期で腫瘍最大径 40mm 未満）に対し、高線量率腔内照射（high-dose-rate intracavitary brachytherapy: 以下 HDR-ICBT）6Gy x 4 回（A 点）と、全骨盤照射 50Gy（20Gy より中央遮蔽）を用いた根治的放射線治療の安全性と有効性を探索

的に検討する。 Primary endpoint は2年骨盤内無増悪割合, Secondary endpoints は, 急性有害反応の発生, 治療完遂割合, 晩期有害事象割合, 2年原病生存割合, 2年無再発生存割合, 2年全生存割合, 再発部位とする。

0.3. 対象

- ・ 組織診で子宮頸部扁平上皮癌の確診が得られている症例
- ・ Ib, IIa, IIb期症例 (FIGO分類)
- ・ 断端癌でない症例
- ・ 腫瘍最大径が40mm未満の症例 (MRI T2強調像にて測定)
- ・ 短径10mm以上の腫大した骨盤内リンパ節, 傍大動脈リンパ節を認めない症例 (CTまたはMRI)
- ・ 20才以上, 85才以下
- ・ PS (Zubrod) 0-2

0.4. 治療内容

根治的放射線単独治療 全骨盤照射 50Gy/25回(中央遮蔽は20Gy/10回後より), HDR-ICBT 6Gyx4回 (A点)。

0.5. 目標症例数と登録期間

目標症例数: 60例

登録期間: 3年間 (2004年8月1日-)

追跡期間: 最終症例登録後2年間

1. 目的

早期子宮頸癌 (臨床進行期 Ib, II期で腫瘍最大径40mm未満) に対し, 高線量率腔内照射 (high-dose-rate intracavitary brachytherapy: 以下 HDR-ICBT) 6Gy x 4回 (A点) と, 全骨盤照射 50Gy (20Gyより中央遮蔽) を用いた根治的放射線治療の安全性と有効性を探索的に検討する。 Primary endpoint は2年骨盤内無増悪割合, Secondary endpoints は, 急性有害反応の発生, 治療完遂割合, 晩期有害事象割合, 2年原病生存割合, 2年無再発生存割合, 2年全生存割合, 再発部位とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 早期(臨床進行期 I, II 期)子宮頸癌の臨床的特徴

子宮頸癌は我が国において頻度は減少傾向にあるが、依然女性の悪性腫瘍死亡率第 7 位を占める¹⁾。好発年齢は 30-60 才とされ、40 才代に発生のピークがある。ヒトパピローマウイルスの感染が発癌に関与しているとされ、低所得階層、低年齢での初性交、多産、複数の sex partner のいる女性に多いとされている。近年腺癌が増加傾向にあるとされるが、大部分は扁平上皮癌が占める²⁾。一般に、我が国では臨床進行期 I, II 期に対しては広汎子宮全摘出術等の手術療法が行われ、高齢者や合併症にて手術が不相当と考えられる場合、根治的放射線治療が適用される³⁾。

2.2. 対象に対する標準治療

早期(臨床進行期 I, II 期)子宮頸癌の治療は、手術療法と放射線治療とに大別されるが、5 年生存率はそれぞれ、I 期: 65.5-95.8%, 67.2-91.5%, II 期: 66.7-87.5%, 66-70%と報告されており両者に大きな差を認めない²⁾。Landoni らは Ib, IIa 期を対象とした手術療法と根治的放射線治療のランダム化比較試験の結果を報告している⁴⁾。それによると、5 年生存率は、手術群、根治的放射線治療群ともに 83%と差はなく、前者で術後照射を加えた場合有意に晩期有害事象の頻度が増すと報告している⁴⁾。従って、対象集団のうち I, IIa 期に対しては、手術療法及び根治的放射線治療のいずれもが標準治療と考えられる。

臨床進行期 I, IIa 期であっても腫瘍最大径 40 ないしは 50mm 以上あるいは骨盤内リンパ節転移陽性例、及び IIb 期に対しては、放射線化学療法同時併用(Concurrent chemoradiotherapy)が放射線治療単独と比較して優れていることが複数のランダム化比較試験、及びメタ解析により明らかにされている⁵⁾。従って、欧米では既にこれらの患者群においては放射線化学療法が標準治療と位置付けられている。また、この患者群に対しては導入化学療法後に手術を行う治療法⁶⁾も比較的広く行われている。

子宮頸癌放射線治療単独例について行われた遡久的解析で、kodaira らは II 期(IIa, IIb 期)で MRI にて計測した腫瘍最大径 50mm 未満かつ骨盤内リンパ節腫大を認めない群の 5 年無病生存割合(Disease-free survival rate)は 93.2%と非常に良好であったことを報告している⁷⁾。また Toita らも II 期(IIa, IIb 期)と III 期症例について同様に MRI を用いた解析を行い、2 年無病生存率が、腫瘍径 40mm 未満では 74%、骨盤内リンパ節腫大陰性例で 78%と報告している⁸⁾。このように IIb 期以上であっても腫瘍最大径が 40 ないしは 50mm 未満で骨盤内リンパ節腫大が陰性であれば、放射線治療単独にて十分治癒を見込める可能性がある。また、腫瘍最大径 40 ないしは 50mm 未満例において放射線化学療法同時併用が放射線治療単独と比較して優れていることを明確にしたデータはなく、IIb 期症例のみを対象

にした解析結果もない。従って、対象集団に対しては化学療法を併用しない放射線治療単独が、標準治療のひとつと考えられる。

子宮頸癌に対する標準的放射線治療法は、外部照射と腔内照射の併用である。外部照射は通常全骨盤照射野にて行われる。傍大動脈領域を含めた、いわゆる extended-field の全骨盤照射野に対する生存率における優位性は明確にはなっていない^{9,10)}。腔内照射はその線量率により、低線量率(Low-dose-rate: LDR)と高線量率(High-dose-rate: HDR)とに分けられる。両者では骨盤内制御割合、晩期有害事象発生割合ともに差がないということが、複数のランダム化比較試験により明らかにされている^{11,12)}。

HDR-ICBT は特に我が国において約 30 年前より広く行われており、子宮頸癌の放射線治療基準が 1984 年に定められた^{13,14)}。我が国では現在ほぼこのスケジュールにて広く治療が行われている。その I, II 期のスケジュール、及び LQ model を用いた Biological effective dose (BED)¹⁵⁾を表 1 に示す。

表 1 子宮頸癌標準治療 (I, II 期)

外部照射 (Gy)		HDR	BED*
全骨盤	中央遮蔽	(Gy/回, A 点)	(Gy ₁₀ , A 点)
0	45-50	29/5	46
20	30	23/4	60

* $BED=nd[1+d/(\alpha/\beta)]$, N=照射回数, d=一回線量, $\alpha/\beta=10$ (Gy₁₀)

一方、米国では長らく LDR が主流であったが、近年ようやく HDR が普及しつつある。2000 年、American Brachytherapy Society (ABS) から提唱された early disease (I, II 期, かつ 4cm 未満) に対する標準スケジュール¹⁶⁾を表 2 に示す。

表 2 ABS suggested doses (early cervical cancer#)

外部照射	HDR	BED*
(Gy)	(Gy/回, A 点)	(Gy ₁₀ , A 点)
20	45/6	103
20	45.5/7	99
20	48/8	101
45	30/5	101
45	31.8/6	102

I, II 期かつ 4cm 未満

* $BED=nd[1+d/(\alpha/\beta)]$, N=照射回数, d=一回線量, $\alpha/\beta=10$ (Gy_{10})

これらを比較すると ABS のスケジュールは我が国のものよりかなり高線量である。ABS の推奨治療線量スケジュールは、LQ model により LDR と等価な投与線量を算出した理論的数値が根拠とされているが¹⁶⁾、この治療スケジュールによる臨床データはほとんどない。ABS もその提言のなかで今後このスケジュールの妥当性が臨床的に検証されるべきとしている¹⁶⁾。

このように、HDR-ICBT の標準治療スケジュールは、日米間で大きな差異が認められ、またいずれもが前向き臨床試験により実証されたものではない。したがって、現状では子宮頸癌に対する HDR-ICBT の国際的標準線量治療スケジュールは存在しないと考えられる。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. MRI を用いた腫瘍径評価の背景と根拠

一般に放射線治療における局所制御率は、腫瘍サイズと線量に依存する¹⁷⁾。子宮頸癌の臨床進行期分類 FIGO では Ib 期を除き腫瘍径は勘案されていない¹⁸⁾。また、FIGO 分類は主に視触診を中心とした理学的所見に基づき決定されるため、客観性に乏しい。従って、腫瘍制御の線量依存分析における層別化において、腫瘍径の代用として FIGO 病期を用いることは十分でないと考えられる。従来の子宮頸癌における線量依存の遡久的解析はまずこの問題を有していると考えられる。米国の臨床試験等では、視触診等により腫瘍径の計測及び層別化が行われているが^{19,20)}、FIGO 分類と同様、再現性及び客観性に問題があると考えられる。一方、MRIT2 強調画像による腫瘍径計測の有用性は多く示されている^{21,22)}。MRIT2 強調像にて計測した腫瘍径が放射線治療患者における予後因子であることは、いくつかの遡久的研究により示されている^{7,8,23,24)}。現在本邦の多くの施設において MRI は治療前のルーチン検査としておこなわれている。以上の点から、MRI を用いて腫瘍径を評価し、前層別することは必要かつ合理的と考えられる。

2.3.2. 治療スケジュール設定の根拠

表 3 に、HDR-ICBT を用いた放射線治療による I, II 期子宮頸癌の治療成績を示す^{11,25-29)}。

表 3. I, II 期子宮頸癌治療成績：HDR-ICBT

線量 (Gy)	BED* (Gy_{10})
---------	--------------------

報告者(年)	症例数	外部照射 (骨盤中央)	HDR-ICBT (A点)	外部照射+ HDR-ICBT	骨盤内 制御率(%)
Arai (1992) ²⁵⁾	403	0-20	23-29/4-5	46-60	86-95 @
Wang (1997) ²⁶⁾	123	40-44	21.6/3	85-90	72-87 (5年)#
Petereit (1999) ²⁷⁾	173	20-30	36-41/5	85-110	80-85 (3年)#
Hareyama (2002) ¹¹⁾	22	0, 30	23-29/3-5	46-76	89 (5年)#
Wong (2002) ²⁸⁾	157	40	21-24/3-4	86-88	79-88 (5年)#
Toita (2003) ²⁹⁾	47	0-40	18-30/3-5	48-77	96 (3年)#

* $BED=nd[1+d/(\alpha/\beta)]$, n=照射回数, d=一回線量, $\alpha/\beta=10$ (Gy₁₀)

@ 粗制御率, # 累積制御率

これらの外部照射と HDR-ICBT の線量を Biologically effective dose (BED) にて合算すると 46-110Gy₁₀ (A 点) となるが, この線量域において骨盤内制御率に対する線量依存関係は認められない. 同様に Petereit らも子宮頸癌の HDR-ICBT についての文献的レビューを行い, A 点線量と骨盤内制御率のあいだに線量依存関係がないことを示している³⁰⁾. しかし, 2.3.1 項にて論じたように FIGO 病期には Stage migration の問題³¹⁾があり, 遡久的解析による骨盤内制御率の評価には注意を要する.

Toita らは, MRI にて計測した腫瘍径と, BED を用いて骨盤内制御率に関する線量依存関係を遡的に検討している²⁹⁾. American Brachytherapy Society (ABS) の分類に従った早期病変 (I, II 期かつ MRI で計測した腫瘍最大径 40mm 未満)¹⁶⁾ における 3 年骨盤内制御率を表 4 に示す²⁹⁾.

表 4. 3 年骨盤内制御率: I, II 期, 腫瘍最大径 40mm 未満#

治療スケジュール			3 年		
外部照射 (骨盤中央, Gy)	HDR-ICBT (A 点, Gy/回)	BED (Gy ₁₀) (A 点)	n	骨盤内制御率*	
				(%)	
0	30/5	48	5	100	
20	24/4	62.4	7	100	
30	18/3	64.8	2	100	
30	24/4	74.4	2	100	
40	18/3	76.8	9	89	

MRI にて計測, * 累積制御率

症例数は非常に限られているが、BED 48-76.8 Gy₁₀ (A 点) において明らかな線量依存関係は認められていない²⁹⁾。

一方、晩期合併症の直腸障害は、表 5 に示すように、A 点 BED の増加とともに頻度が増す傾向が認められる。Toita らは A 点の合計 early BED が 80Gy₁₀ 以上より直腸合併症が増加する傾向があったとしている²⁹⁾。

表 5. 晩期合併症(直腸):HDR-ICBT

報告者(年)	症例数	A 点 BED* (Gy ₁₀)	
		ERT+HDR-ICBT	直腸合併症発症率 (%)
Arai (1992) ²⁵⁾	1022	46-86	18 (1 度以上)@
Kataoka (1992) ³²⁾	220	74-96	18 (2-3 度)@
Teshima (1993) ¹²⁾	259	65-86	4 (2-3 度)@
Ito (1994) ³³⁾	659	65-90	28 (1 度以上)@
Wang (1997) ²⁶⁾	173	85-90	38 (5 年, 1 度以上)#
Clark (1997) ³⁴⁾	119	115	7 (3-4 度)@
Petereit (1999) ²⁷⁾	173	85-110	NA
Ferrigno (2001) ³⁵⁾	138	92	16 (5 年, 1 度以上)#
Sakata (2002) ³⁶⁾	105	46-80	16 (5 年, 1 度以上)#
Wong (2002) ²⁸⁾	220	86-88	28 (5 年, 1 度以上)#
Toita (2003) ²⁹⁾	88	48-86	11 (3 年, 1 度以上)#

* BED=nd[1+d/(α/β)], n=照射回数, d=一回線量, $\alpha/\beta=10$ (Gy₁₀)

@ 粗合併症率, # 累積合併症率, NA=not available

以上より、対象集団である I, II 期でかつ腫瘍径 40mm 未満の子宮頸癌に対しては、全骨盤照射 50Gy (中央遮蔽 20Gy より), HDR-ICBT 6Gyx4 回 (A 点) のスケジュール (A 点 BED 62Gy₁₀) は、十分かつ安全であり、妥当な線量である可能性がある。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験の線量は従来我が国で用いられてきたものとはほぼ同等であるが、米国の標準と比較すると低線量である。これまで内外より報告されてきた局所制御割合より低下すること

がないかどうかを確認する目的で, primary endpoint は骨盤内無増悪割合とした。局所再発の多くが2年以内に発生することより, 2年割合とすることは妥当と考えられる²⁾。

2.4.2. 患者集積見込み

当該進行期では, 前述したように手術が行われることが多いが, 患者の高齢化により, 対象集団において根治的放射線治療が選択される症例は少なくないと予想される。また, 臨床進行期 I, II 期であっても中心腫瘍径 40 ないしは 50mm 以上あるいは骨盤内リンパ節転移陽性例に対しては, 放射線化学療法 of 適用が標準とされるが, 当該患者は放射線治療単独が妥当であり, 倫理的にも問題はないと考えられる。

平成 15 年度加賀美班子宮頸癌集計において, 15 施設で本試験と同じ適格規準を満たす子宮頸癌臨床進行期 I, II 期は 1 年間で 62 例であった。な際的にてき
.....
.....従って, 本臨床試験の対象症例に合致する症例を 1 年間で 20 例登録することは可能と考えられる。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

本試験における治療法は, 我が国の実地臨床にて一般的に行われている内容とほぼ同様である, 従って本試験の参加により, 従来の治療成績とほぼ同等の骨盤内制御割合と晩期合併症率が予測され, 患者にとって利益及び不利益はないと考えられる。

2.6. 本試験の意義

対象集団である早期 (I, II 期) 子宮頸癌に対して, 手術非適応症例を中心に, 実地臨床として HDR-ICBT を用いた根治的放射線治療が行われているが, 前述したように国際的な標準治療スケジュールは確立されていない。この目的における前向き臨床試験は, 皆無である。一定の治療スケジュールの有効性と安全性を前向きに明らかにすることは, 標準治療スケジュール確立に向けての第一歩であると考えられる。今後 Gynecologic Oncology Group (GOG)³⁷⁾等の子宮頸癌に関する国際的なプロトコルに我が国が参画する際に, 放射線治療プロトコルの統一化は避けて通れない問題である。早期子宮頸癌に対する本プロトコルの有効性と安全性が明らかになれば, 次の段階として進行 (III-IVa 期または中心腫瘍径 40mm 以上) 子宮頸癌に対する標準治療スケジュールの確立に向けた臨床試験に着手する予定である。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 進行期分類

臨床進行期分類には FIGO 分類 (1994 年 FIGO)³⁸⁾を用いる。以下に対象群の定義を抜粋する。

【臨床進行期分類 FIGO 1994 年】

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 5mm 以内で、縦軸方向の広がり 7mm 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 5mm 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。

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 期を越えるもの。

Ib1 期：病巣が 4cm 以内のもの

Ib2 期：病巣が 4cm を越えるもの

II 期：癌が頸部をこえて広がっているが、骨盤壁または腔壁下 1/3 には達していないもの。

IIa 期：腔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。

IIb 期：子宮傍組織浸潤の認められるもの

(注釈)

臨床進行期決定に際しては、以下の FIGO 分類原文の Rules for classification と Notes about the staging の内容³²⁾を遵守する。

* 1.2. Rules for classification (抜粋)

1.2.1. Clinical-diagnostic staging

Staging of cervical cancer is based on clinical evaluation; therefore, careful clinical examination should be performed in all cases, preferably by an experienced examiner and under anesthesia. The clinical staging must not be changed because of subsequent findings. When there is doubt as to which stage a particular cancer should be allocated, the earlier stage is mandatory. The following examinations are permitted: palpation, inspection, colposcopy, endocervical curettage, hysteroscopy, cystoscopy, proctoscopy, intravenous urography, and X-ray examination of the lungs and skeleton. Suspected bladder or rectal involvement should be confirmed by biopsy and histologic evidence. Conization or amputation of the cervix is regarded as a clinical examination. Invasive cancers so

identified are to be included in the reports. Findings of optional examinations, e.g.lymphangiography, arteriography, venography, laparoscopy, ultrasound, CT scan, and MRI are of value for planning therapy but, because these are not generally available and the interpretation of results is variable, the findings of such studies should not be the basis for changing the clinical staging. Fine needle aspiration (FNA) of scan-detected suspicious lymph nodes may be helpful in treatment planning.

*1.3. Staging classifications

1.3.1. Notes about the staging (抜粋)

A patient with a growth fixed to the pelvic wall by a short and indurated, but not nodular, parametrium should be allotted to Stage IIb. It is impossible, at clinical examination, to decide whether a smooth and indurated parametrium is truly cancerous or only inflammatory. Therefore the case should be placed in Stage III only if the parametrium is nodular to the pelvic wall or if the growth itself extended to the pelvic wall.

The presence of hydronephrosis or non-functioning kidney resulting from stenosis of the ureter by cancer permits a case to be allotted to Stage III even if, according to the other findings, the case should be allotted to Stage I or Stage II.

4. 適格規準

以下の選択規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

4.1. 選択規準

- 1) 生検による組織診で子宮頸部扁平上皮癌の確診が得られていること
- 2) 臨床進行期は FIGO 臨床進行期分類 (1994 年) による Ib, IIa, IIb 期であること
- 3) MRIT2 強調画像にて計測した中心腫瘍最大径が 40mm 未満であること。なお、MRI にて指摘できない小病巣・表在性の病変を有する症例も選択可とする。
- 4) 3) の MRI は登録前 28 日以内に施行されたものであること
- 5) 年齢が 20 才以上, 85 才以下
- 6) Zubrod performance status score が 0-2 であること
- 7) 初回治療例であること
- 8) 他のがん種に対する治療も含めて、骨盤部への放射線治療の既往がないこと
- 9) 十分な骨髄機能を有すること
 - ・白血球数 3000/mm³ 以上
 - ・好中球数 1000/mm³ 以上
 - ・ヘモグロビン値 8.0g/dl 以上 (輸血による上昇は許容)

- ・ 血小板 75,000/ mm³ 以上

10) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られていること

4.2. 除外規準

- 1) 断端癌
- 2) CTあるいはMRIにて短径10mm以上の腫大した骨盤内リンパ節が認められる
- 3) CTあるいはMRIにて短径10mm以上の腫大した傍大動脈リンパ節が認められる
- 4) 活動性の重複癌を有する。ここでは、同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複がんをいう。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、もしくは粘膜内癌相当の病変)は活動性の重複癌には含めない。
- 5) 妊娠中、妊娠中の可能性のある、授乳中である
- 6) 拳児を希望している
- 7) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- 8) 高度の老人性痴呆を有する
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている
- 10) 治療の実施に支障をきたすと判断される重篤な合併症を有する症例
 - ・ 3か月以内の心疾患の既往、慢性心不全
 - ・ 3か月以内の重篤な脳血管障害
 - ・ 活動性の感染症
 - ・ 活動性の膠原病
 - ・ コントロール困難な糖尿病
- 11) その他、臨床試験担当医師が本試験の対象として不相当と判断した症例

5. 登録手順

5.1. 施設登録

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

IRB承認が得られた後、各施設の施設研究責任者(施設コーディネーター)はIRB承認文書のコピーをデータセンターへFAX送信する。IRB承認文書原本は施設研究責任者(施設コーディネーター)が保管、コピーは研究事務局が保管する。データセンターは、各施設IRBの本試験の承認を確認したのちに、不備事項がなければ施設登録連絡票を施設に送付する。記載内容に不備がある場合は、データセンターからFAXにて問い合わせが行われる。各施

設の施設研究責任者(施設コーディネーター)は、原則として FAX にて問い合わせに解答する。不備が解決しない限り施設登録は行われない。

5.2. 症例登録

担当医師は、4 節の適格基準に基づいて、当該患者が選択基準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要な事項をすべて記入のうえ、データセンターに登録適格性確認票を FAX 送信する。この確認表に基づいて、データセンターにより症例の適格性が確認された後、症例登録番号が発行される。担当医は事務局より FAX で送られた症例登録確認通知、登録番号を確認し、カルテに保存する。これをもって登録を完了する。

・患者登録の連絡先と受付時間

データセンター

大阪大学大学院医学系研究科 医用物理工学講座

手島 昭樹

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7

TEL: 06-6879-2579

FAX: 06-6879-2579

平日 9-17 時(祝祭日、土・日曜は受け付けない)

E-mail: teshima@sah.med.osaka-u.ac.jp

5.3. 登録に際しての注意事項

- 1) 本臨床試験で計画した治療を開始した後の症例の登録は認めない。
- 2) 登録適格性確認票の記載が不十分なときは、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

6. 登録前検査

6.1. 全身状態: PS (Zubrod) (付), 体重, 体重減少の有無

6.2. 進行期診断及び病勢評価(腫瘍径, リンパ節転移有無等)に必要な検査

登録に先立って以下の検査を行い、病期決定と病勢評価を行う。検査は、登録前 28 日以内に行われたものとする。

- 1) 視・触診

2) 胸部 X 線

3) 腹部・骨盤部 CT (造影)

ただし、造影剤アレルギー、腎機能不良等にて、造影剤の使用が不相当と考えられた患者においては、単純 CT でも可とする。

4) 骨盤部 MRI (T1, T2 強調像)

*腫瘍径評価

MRIT2 強調像上、最大腫瘍長径 1 方向を測定し、測定した値は「治療開始前記録用紙」に記録する。造影像、ダイナミック像は参考にしてかまわないが、直接計測には用いない。

6.3. 血液検査、生理検査等 (合併症の有無を含め以下の検査を行う)

- 1) 末梢血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数
- 2) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP、空腹時血糖値
- 3) 腫瘍マーカー：SCC
- 4) 安静時 12 誘導心電図

7. 治療計画と治療変更基準

7.1. 放射線治療 (プロトコル治療)

放射線治療単独とする。化学療法は併用は行わない。患者登録後 1 週間以内にプロトコル治療を開始する。放射線治療は、外部照射と高線量率腔内照射 (HDR-ICBT) の併用とする。

7.1.1. 外部照射

1) 線量と分割法

計 50Gy (20Gy より中央遮蔽をおく) を、1 日 1 回 2Gy、週 5 回法で行う。腔内照射開始後は、外部照射は腔内照射施行日には行わないこととし、その他の日 (週 4 日) に行う。

2) 放射線治療装置

6MV 以上の X 線発生装置で、かつ SSD (Source Surface Distance) または SAD (Source Axis Distance) が 100cm 以上の装置を用いる。

3) 標的体積 (Target Volume)

(ア) 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)

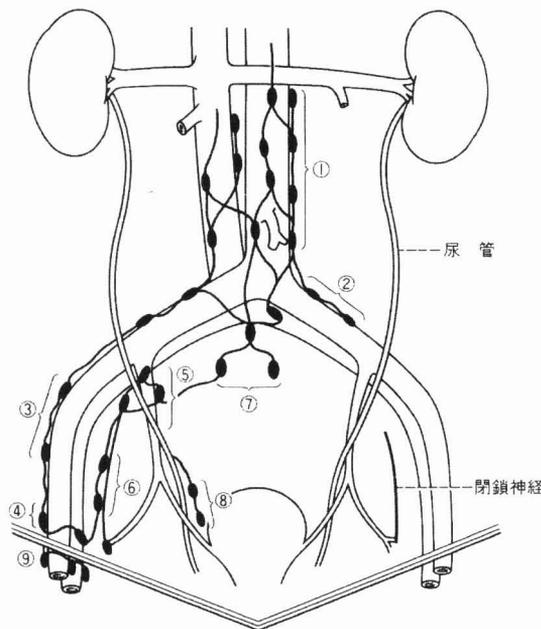
MRI (T2 強調画像) にて描出される中心腫瘍 (腔浸潤を含む) と、視触診にて把

握される腔/子宮傍組織浸潤部の範囲とする (GTV_{primary})。

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

原発巣については、GTVに1cmのマージン(頭尾側方向、側方向ともに)を加えたものとする (CTV_{primary})。腔浸潤のある例では浸潤部位まで十分に含めて下方マージンを設定する。子宮体部全体は CTV_{primary} に含まれるものとする。所属リンパ節に対する予防照射領域は CTV_{subclinical} とする。ただし、所属リンパ節は、子宮頸癌取扱い規約(1997年10月改訂第2版)¹³⁾ の#413, #403, #401, #411, #410, #412, #405, とする。傍大動脈リンパ節(#326)及び鼠径リンパ節(#401a)はいかなる場合もCTVには含めない。直行4門照射の場合は#405, #412が十分含まれるように、仙骨前面全体を含める。

所属リンパ節：子宮頸癌取扱い規約(1997年10月改訂第2版)



- ① 傍大動脈リンパ節 (#326)
- ② 総腸骨リンパ節 (#413)
- ③ 外腸骨リンパ節 (#403)
- ④ 鼠径上リンパ節 (#401)
- ⑤ 内腸骨リンパ節 (#411)
- ⑥ 閉鎖リンパ節 (#410)
- ⑦ 仙骨リンパ節 (#412)
- ⑧ 基靭帯リンパ節 (#405)

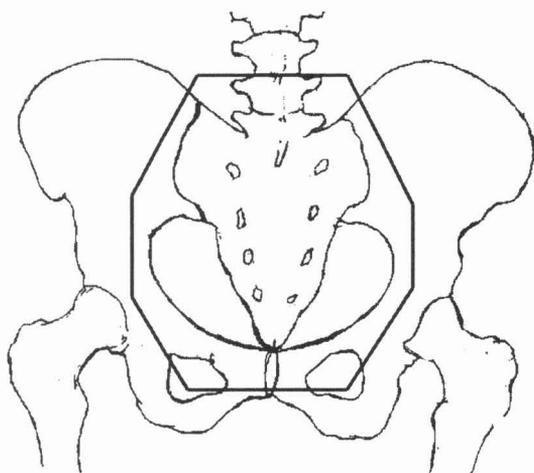
⑨ 鼠径リンパ節 (#401 a)

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

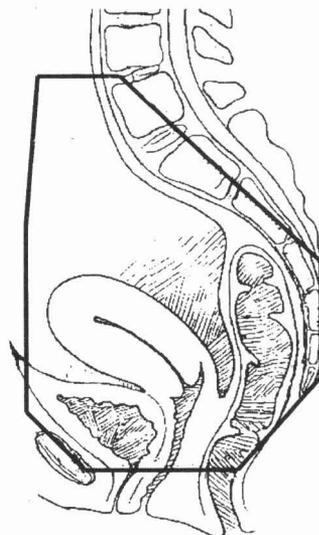
上記 CTV に呼吸性移動, 患者固定再現性の誤差などをみこんで 1cm 程度のマージンを加えたものとする. 典型的な照射野は, 上縁は腰椎 4,5 の椎体の間, 側方は小骨盤腔から 1-2cm 外側, 下縁は閉鎖孔下縁とする.

照射野の形成にはカスタムブロックまたは multileaf collimator を用いる. 治療は前後対向 2 門照射, あるいは直交 4 門照射にて行う. 1 回の治療において各門すべての照射を行う.

全骨盤照射野 (前後): 例



全骨盤照射野 (側方照射野): 例



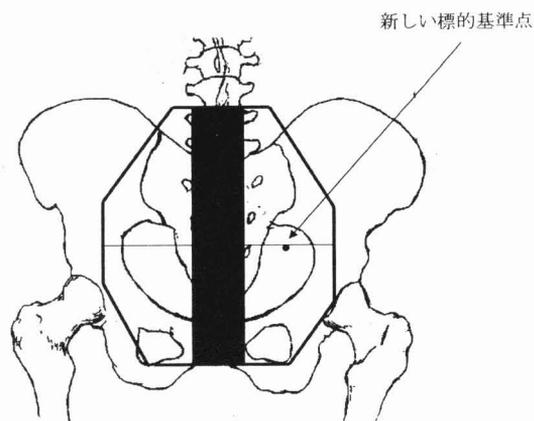
4) 中央遮蔽

外部照射 20Gy 後, 中央遮蔽ブロックを挿入する. 3 または 4cm 幅のカスタムブロックまたは multileaf collimator にて形成する. ブロックは照射野の上縁から下縁まで打ち抜きに設定する. 直交 4 門照射の場合は, 外部照射 20Gy 後は前後対向 2 門照射に変更し, 同様の方法にて中央遮蔽を挿入する.

5) 線量分布

(ア) 標的基準点

標的基準点は対向 2 門照射においては, 中心軸上の体厚中心点とし, 直交 4 門照射を用いる場合には, 各線束中心軸の交点とする. 中央遮蔽挿入後は, 照射野中心から照射野辺縁までの 1/2 の点に基準点を移動する.



(イ) 標的内の線量均一性

標的基準点を含む横断面(アイソセントラ面)では PTV の線量が処方線量の 95% 以上 107% 以下になるように照射野を設定する。

(ウ) 線量分布図

標的基準点を含む横断面の線量分布図を作成し、照射終了時の総線量の記載は、標的基準点の総線量を記載することとする。CT に基づく線量分布図を出力することが望ましい。線量計算、モニターユニット算出にあたり CT 値による不均質補正は行わない。中央遮蔽挿入時のモニターユニットは、各施設において可能な方法で再計算を行う。その際の標的基準点は、(ア) で定義したように照射野中心から照射野辺縁までの 1/2 の点に移動した点とする。

6) 位置決め

CT または X 線シミュレーターによる位置決めを行い、同時に位置決め写真を撮影ないし作成する。治療装置による照合写真(Linacgraphy など)による照射野の再現性の精度確認は、照射野設定時、中央遮蔽挿入時に必ず行い、その他は必要に応じて適宜撮影する。なお、EPID (electronic portal imaging device) による位置照合でこれを代用することは可とするが、照射野設定時、中央遮蔽挿入時の照射野の照合写真は必ず記録として残すこととする。写真及び線量分布計算結果は、小口班放射線治療に関する質的管理委員会による検討のため放射線治療照射録とともに提出が要求されることがある。

7.1.2. 高線量率腔内照射 (HDR-ICBT)

1) 開始時期

外部照射 20Gy 後、1 週間以内に開始することを推奨する。子宮ゾンデ診ができない

等の理由にて10日間たっても開始できない場合は、プロトコル治療を中止とし、外部照射追加等の後治療は自由とする。

2) 線量と分割法

A点線量, 1日1回6Gy, 週1回法とし, 計4回とする。腔内照射施行日には外部照射は行わないこととする。均等に週1回行なわれることが望ましいが, 休日等の理由にて各回の間隔に数日のばらつきが生じても許容される。なおその場合には, 理由をCRFに記載すること。

3) 治療装置

Ir-192 リモートアフターローダを使用する。国産 Co-60 装置は不可とする。タンデムとオボイドを使用し, その種類は問わない。原則として腔浸潤が1/2以上ある場合を除き Vaginal cylinder の使用は認めないが, 狭腔等によりタンデムとオボイドを使用した腔内照射が不能と判断された場合には, Vaginalcylinder を用いることは許容される。鉛等による遮蔽構造を持ったアプリケーションの使用は許容される。

4) 線量分布計算

・線源強度配分

原則としてマンチェスター法³⁹⁾に準じた配分にて行うものとする。

マンチェスター法による線源強度配分(例): 照射時間

タンデム: 子宮頸部--子宮底	配分
長い場合 (4cm<)	4-4-6
短い場合 (4cm≥)	4-6
オボイド: 左/右	配分
大 (3cm)	9/9
中 (2.5cm)	8/8
小 (2cm)	7/7

*例: タンデム 6cm 挿入, 0.5cm 間隔に線源を移動。オボイドは中を使用の場合。

タンデム内の時間配分は先端から 1.5-1.5-1.5-1.5-1-1-1-1-1-1-1,

左右のオボイドはそれぞれ 8, とする。

Optimization を行うことを許可する。6) の直腸線量が A 点線量の 110%以上に

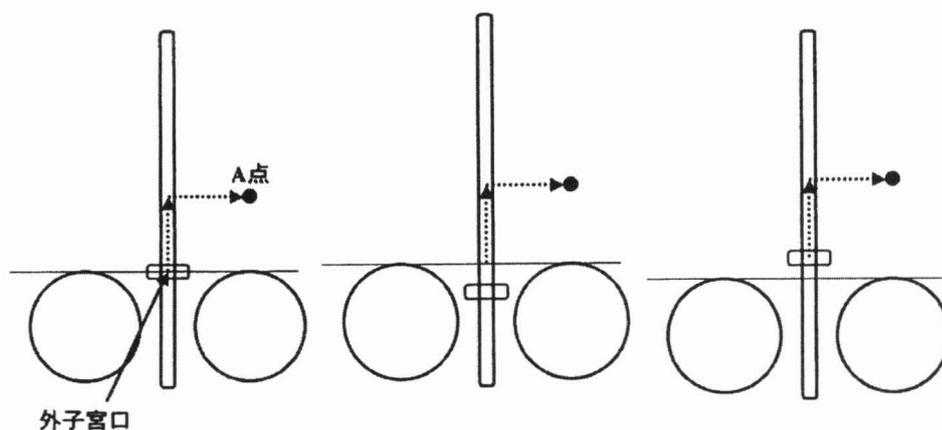
になってしまう場合には、強度配分の変更にて 110%未満におさまるよう努力する。
ただし、Optimization 及び線源強度配分の変更を行った際には、その旨を明記す
ること。

・A点設定法

原則として外子宮口を規準とする。腔円蓋が深く、外子宮口よりもオボイド
アプリケータ先端が頭側に位置する症例については外側腔円蓋部を規準とする。
上記いずれの方法を用いたかを記載する。左右 A 点のうち低い値を示す側を線量
指定基準点とする。なお各治療・計算装置における基準点設定法及び計算方法に
留意すること。

* マイクロセレクトロンユーザーへ

マイクロセレクトロンによる線量分布計算を行なう場合、A 点の処方線量の指定
は、初期設定(デフォルト)では左右の A 点の平均として計算される。計算上低
くなる側での処方線量を改めて指定する必要があるため、十分留意すること。な
お、計算ソフトのバージョンにより手順の詳細は異なるので確認すること。



・治療毎に必ず2方向のX線写真を撮影し、分布計算を行う。

5) リスク臓器基準点線量

膀胱・直腸・腔粘膜基準点(ICRU #38)⁴⁰⁾における線量を治療毎に必ず
計算する。そのために、膀胱にはFoleyカテーテルを留置しバルーン内を適切な濃
度に希釈した造影剤7mlで満たす。直腸側の腔内パッキングにワイヤ入りガーゼ等
を用いるなどして、腔後壁粘膜面を描出する。

リスク臓器基準点定義

・膀胱

X線写真正面像における Foley カテーテルのバルーン中心で、側面像における
 アプリケータ側のバルーン表面点

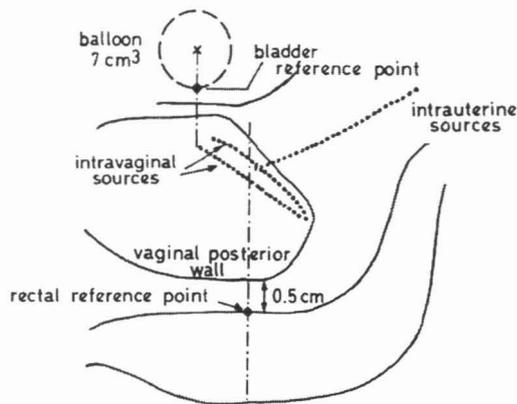
・直腸

X線写真正面像における左右オボイド内の線源移動の中心位置を結んだ線の中
 点で、側面像における腔後壁粘膜面から 0.5cm 後方の点

・腔粘膜線量

X線写真正面像におけるいずれかのオボイドアプリケータ表面の側面中心点

リスク臓器基準点 (ICRU #38)⁴¹⁾



6) リスク臓器-最大線量 (処方線量ではなく線量分布計算による線量)

正常臓器	Specified	推奨される最大許容線量
小腸	CT 放射線治療計画上の 計算線量 (外部照射)	60Gy 45Gy (10x10cm)
直腸	ICRU #38 point (HDR-ICBT)	A 点線量の 110%以下
膀胱	ICRU #38 point (HDR-ICBT)	A 点線量の 110%以下

7) 腔内照射の施行が不可能と判断された場合

外部照射 20Gy 終了後、アプリケータ挿入が不可能と判断された場合には、一時
 放射線治療を休止し、アプリケータ挿入が可能となるまで待機する。この待機は最
 大 10 日間までとし、それでも不可能な場合、プロトコル治療は中止とし後治療は
 自由とする。すなわち中央遮蔽を挿入せずに外部照射を追加し、アプリケータ挿入

が可能になった時点で腔内照射を開始する方針や、それでも腔内照射が不可能であれば外部照射による Boost を行う等、自由とする。

7.2. プロトコル治療の延期及び中止・完了規準

7.2.1. プロトコル治療完了の定義

全骨盤照射 50Gy (中央遮蔽 20Gy より), HDR-ICBT 6Gyx4 回 (A 点) が, 総治療期間 8 週以内で終了した場合を治療完了とする。

7.2.2. プロトコル治療休止の基準

以下の毒性を認めた場合は, 回復するまで放射線治療は休止し, 回復後に再開する。

- 1) NCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第 2 版)による Grade 4 以上の血液毒性
- 2) NCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第 2 版)による Grade 3 以上の下痢, 頻尿, 悪心, 放射線皮膚炎
- 3) PS 3
- 4) 合併基礎疾患の悪化のため治療の継続が困難とされた場合
- 5) 担当医が休止を必要と認めた場合

7.2.3. プロトコル治療中止の規準

本試験に登録された症例で以下に示す条件が出現した場合, その症例におけるプロトコル治療を中止する。

- 1) 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
 - a. NCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第 2 版)による Grade 4 以上の下痢, 頻尿, 悪心, 放射線皮膚炎
 - b. NCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第 2 版)による Grade 4 の血液毒性による治療休止が 21 日以上遷延した場合
 - c. NCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第 2 版)による Grade 3 の下痢, 頻尿, 悪心, 放射線皮膚炎による治療休止が 21 日以上遷延した場合
- 3) 担当医が, 毒性により放射線治療が継続不可能と判断した場合
- 4) PS4
- 5) 合併基礎疾患の悪化による治療休止が 21 日以上遷延した場合
- 6) 患者が治療の継続を拒否した場合

7.3. 支持療法・併用療法

- 1) 腸炎(下痢等)に対しては、止痢剤等を必要に応じて投与する
- 2) 白血球減少に対しては、原則としてG-CSF, Z-100等を使用しないが、治療一時休止時に保健適応範囲内で使用開始してもよい。ただし、白血球数が $3000/\text{mm}^3$ 以上に回復した時点で投与を中止する。
- 3) 感染症に対しては抗生物質投与等を行う。
- 4) Z-100以外のBRM並びにすべての抗癌剤は使用しない。

7.4. 後治療

本プロトコル治療後は原則として、再発あるいは増悪が確認されるまでは他の治療を行わない。再発、増悪後の後治療は担当医の判断に委ねる。なお、担当医は後治療の内容をデータセンターに報告する。

8. 観察検査項目とその時期

8.1. 登録前評価項目

6節の登録前検査を実施する。

8.2. 治療期間中の検査と評価

8.2.1. 安全性評価項目

- 1) 末梢血算：白血球数，好中球数，ヘモグロビン値，血小板数(週1回以上)
- 2) 血液生化学：総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，GOT，GPT，BUN，クレアチニン，LDH，ナトリウム，カリウム，(2週に1回以上)
- 3) 尿検査(随時尿)，尿糖定性，尿蛋白定性，尿沈査(2週に1回以上)
- 4) 自他覚症状：NCI-CTC(version 2.0日本語訳 JCOG版 第2版)による下痢，頻尿，悪心，放射線皮膚炎(週1回以上)

8.2.2. 有効性評価項目

- 1) 視・触診(2週1回以上)

8.3. 観察・追跡期間中に行う検査と評価

8.3.1. 安全性評価項目

- 1) 末梢血算：白血球数，好中球数，ヘモグロビン値，血小板数
- 2) 総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，GOT，GPT，BUN，クレアチニン，LDH，ナトリ

ウム, カリウム

- 3) 尿検査(随時尿), 尿糖定性, 尿蛋白定性, 尿沈査
- 4) 自他覚症状: NCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第2版)の RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価基準

1-3) は, 治療終了1か月以内, その後6か月に1回以上行う.

4) は, 3か月に1回以上行う. 肉眼的血尿, 血便等の臨床症状を認めた場合には, 膀胱鏡検査, 直腸鏡検査を行うものとする.

8.3.2. 有効性評価項目

- 1) 視・触診
- 2) 腫瘍マーカー: SCC (治療前に異常値を示した場合のみ)
- 3) 骨盤部MRI (治療終了3か月, 6か月時, その後6か月に1回)
- 4) 腹部・骨盤部CT (治療終了1か月以内, その後6か月に1回)
- 5) 胸部X線 (治療終了後6か月に1回)
- 6) その他遠隔転移の評価に必要な検査は, 臨床症状, 理学所見等をみながら, 適宜施行する.

1-2) は, 治療終了1か月以内, その後は3か月に1回以上行う. 局所再発が疑われた場合には, 生検により組織診を行う.

8.4. スタディーカレンダー

	治療 開始前	放射線治療								
		終了時/ 1ヶ月以内	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	15ヶ月	18ヶ月	21ヶ月	24ヶ月
自他覚症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
視・触診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍マーカー	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△
胸部X線	○			○		○				○
腹部CT	○	○		○		○		○		○
骨盤部CT	○	○		○		○		○		○
骨盤部MRI	○		○	○		○		○		○
血算/生化学	○	○		○		○		○		○
心電図	○									

○: 必須検査, △: 治療前に高値であった場合のみ

9. 有害事象(有害反応)の報告

9.1. 報告義務のある有害事象(有害反応)

9.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

- 1) プロトコル治療期間及び治療終了後 30 日以内のすべての死亡
プロトコル治療との因果関係は問わない。試験治療中止例では最終治療日から 30 日以内であれば、急送報告の対象となる。
- 2) 生命を脅かす予期されない重篤な有害反応(「9.6. 予期される有害反応」に規定されていないもの)

9.1.2. 通常報告

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる

- 1) プロトコル治療終了後 31 日以降でも治療との因果関係が否定できない死亡
- 2) 生命を脅かす予期される重篤な有害事象
- 3) 予期されない Grade 2, 3 の有害反応
- 4) その他重大な医学的事象

9.1.1. の 1) 2), 9.1.2. の 1-3) のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきであると考えられる重要な情報と判断されるもの。

9.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

9.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡がとれない場合は担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告:

施設研究責任者は有害事象を知ってから 72 時間以内に「AE/AR/ADR 急送 1 次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付を行う

2次報告:

更に施設研究責任者は「AE/AR/ADR 急送 2 次報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、有害事象を知ってから 7 日以内に研究事務局へ郵送あるいは FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があってもかまわない。

3次報告:

施設研究責任者は「AE/AR/ADR 2 次 3 次追加報告書」の未記入部分をすべて記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ FAX 送信する。剖検がなされた場合には剖検報告書も添付する。

9.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「AE/AR/ADR 通常報告書」に所定事項を記入し、有害事象を知ってから 15 日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送送付する。

9.3. 研究代表者/研究事務局の責務

9.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

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

9.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が「9.1. 報告義務のある有害反応/有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知りえてから 15 日以内に効果・安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「AE/AR/ADR 急送 1 次/2 次報告書」および「AE/AR/ADR 報告書」に研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）等を含めること。また、9.1.1.1) の 30 日以内の死亡、9.1.2.1) の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び 9.1.2.2) の予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かの考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「AE/AR/ADR 報告書」の「1. 有害事象の分類-その他」にもその旨を記載する。

9.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象を慎重に検討し、施設からの報告もれがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。

9.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

9.5. 予期される有害反応

放射線治療に伴う有害反応として以下のものが挙げられる。

重篤なもの：腸閉塞，膀胱腔瘻，直腸腔瘻

消化器：直腸炎（下血，頻便，排便痛），大腸炎（下痢，腹痛），悪心・嘔吐，食欲不振

泌尿器：膀胱炎（血尿，頻尿，排尿痛）

骨髄抑制：白血球減少（リンパ球減少），血小板減少，貧血

皮膚：皮膚炎

その他：骨折，皮下繊維症，蜂窩織炎，リンパ浮腫，腔潰瘍

9.6. 有害反応の評価

有害反応の発症時期により以下の2つに分類し評価する。評価はNCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第2版)を用いる。

1) 早期有害反応の評価

治療開始から治療終了まで毎週，治療終了1か月，3か月（90日以内の期間）にNCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第2版)で評価する。

2) 晩期有害反応の評価

治療開始から91日以降の期間にNCI-CTC (version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第2版)でのRTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価基準 (Late Radiation Morbidity Scoring Schema) に従って評価する。3か月に1回以上行う。

9.7. 緊急時の連絡先

国立がんセンター中央病院 放射線治療部
加賀美 芳和
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
TEL: 03-3542-2511
FAX: 03-3248-5530
E-mail: ykagami@ncc.go.jp

または