

表 8. 卵巣癌初回治療における TJ 療法の安全性に関する data

Study Group	Dose of TXL&CBDCA	No.of Courses	Toxicity (Grade 3/4)	
			血液毒性	非血液毒性
AGO <sup>[45]</sup> (Phase III) 1997	TXL	621courses	好中球減少 13%	筋肉痛/関節痛 11%
	185mg/m <sup>2</sup> (3hr)	/144cases	白血球減少 9%	末梢神経炎 7%
	CBDCA		血小板減少 2%	過敏反応 4%
	AUC 6		貧血 1%	便秘/下痢 15%
			of courses	悪心 8%
				of cases
HCOG <sup>[90]</sup> (Phase III) 1997	TXL	Average	好中球減少 20%	筋肉痛/関節痛 1%
	175mg/m <sup>2</sup> (3hr)	5.4courses	白血球減少 8%	神経毒性 4%
	CBDCA	/49cases	血小板減少 4%	アレルギー 2%
	AUC 7		貧血 2%	感染 2%
			of cases	of cases
Austria <sup>[59]</sup> (Phase II) 2000	TXL	234courses	好中球減少 評価せず	末梢神経毒性 5% of cases
	175mg/m <sup>2</sup> (3hr)	/37cases	not assessed	
	CBDCA		血小板減少 0%	
	AUC 6		貧血 5%	
			of courses	

### 8.2.2. 腹腔鏡および ICS により予期される有害反応・合併症

#### 1) 診断的腹腔鏡

- ・ 腹腔鏡中合併症  
臓器損傷(腸管、血管など)、低タンパク血症、貧血、循環障害(ショック)など
- ・ 腹腔鏡後早期合併症(腹腔鏡後、30 日以内に認められるもの)  
低タンパク血症、貧血、浮腫、循環障害(ショック)、後出血、呼吸障害(肺水腫、胸水)、感染、腹膜炎、創部離開など
- ・ 腹腔鏡後晚期合併症  
施行後、31 日以上経過して現れるような合併症はきわめて稀と考えられる。

#### 2) ICS

- ・ 術中合併症  
臓器損傷(腸管、血管、尿管、膀胱、横隔膜、脾臓、肝臓など)、低タンパク血症、貧血、循環障害(ショック)など
- ・ 術後早期合併症(術後、30 日以内に認められるもの)  
低タンパク血症、貧血、浮腫、循環障害(ショック)、後出血、深部静脈血栓症、呼吸障害(肺水腫、胸水、肺塞栓)、感染、腹膜炎、腸閉塞、創部離開など
- ・ 術後晚期合併症(術後、31 日以降に認められるもの)  
腸閉塞、リンパ浮腫、リンパ管炎など

## 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

---

### 9.1. 登録前および化学療法開始前検査・観察項目

#### 9.1.1. 登録2週間(14日)前以内に施行

- 1) 上腹部～骨盤画像診断(超音波、CT、MRIのうち1つ以上)\*1]
- 2) 腹水、胸水または腫瘍の穿刺細胞診
- 3) 胸部単純X-P(2方向)
- 4) 腫瘍マーカー(CA125、CA19-9、CEA)
- 5) 全身状態(PS[ECOG]、身長、体重[\*2]、安静時血圧)
- 6) 血算(WBC、ANC[好中球数：分節核球+桿状核球]、Hb、Platelet)
- 7) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 $\gamma$ GTP、AMY[アミラーゼ]、CRP、FBS)
- 8) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 9) 血液ガス(PaO<sub>2</sub>、O<sub>2</sub> Saturation)
- 10) 安静時12誘導心電図

\*1：登録前に超音波を用いた場合、登録後、化学療法開始までの間に必ずCTあるいはMRI(測定可能病変を計測できるもの)を行う。

\*2：ここで測定した体重を用いて、体表面積およびクレアチニン・クリアランスの計算を行う。

#### 9.1.2. 術前化学療法開始1週間(7日)前以内(かつ診断的腹腔鏡後)に施行

- 1) 胸部単純X-P(2方向)
- 2) 全身状態(PS[ECOG])
- 3) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 4) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 $\gamma$ GTP、CRP)
- 5) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)

## 9.2. 術前、術後化学療法中の検査と有害反応の評価

術前、術後化学療法中、および術前、術後とも化学療法の最終コースの投与日(day1)から3週間は以下の頻度で検査を行なう。

### 9.2.1. 週1回以上行う検査・評価

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、CRP)
- 3) 毒性の評価：アレルギー反応/過敏症、疲労(嗜眠、倦怠感、無力)、発熱(好中球減少がない場合)、脱毛、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐、発熱性好中球減少、神経障害(知覚性)、関節痛、筋痛(筋肉痛)、肺臓炎

### 9.2.2. 化学療法各コース毎に行う検査

- 1) 全身状態(PS[ECOG])
- 2) 血液生化学(AMY[アミラーゼ])(化学療法後3週めに行う)

### 9.2.3. 術前化学療法2コース毎に施行(2、4コース終了後 day15-21 に行う)

- 1) 腫瘍マーカー(CA125)
- 2) 上腹部～骨盤のCTもしくはMRI(登録時あるいは術前化学療法開始前のベースライン評価と同じ検査法による。MRIの場合、矢状断・冠状断等も同じにする)
- 3) 胸部単純X-P(2方向)

### 9.2.4. 術後化学療法2コース毎に施行(2、4コース終了後 day15-21 に行う)

- 1) 腫瘍マーカー(CA125)
- 2) 上腹部～骨盤のCTもしくはMRI(登録時あるいは術前化学療法開始前のベースライン評価と同じ検査法である必要はない。)
- 3) 胸部単純X-P(2方向)

## 9.3. 腫瘍縮小手術(ICS)前後の検査

### 9.3.1. ICSの前14日以内に行う検査

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 $\gamma$ GTP、CRP)
- 3) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 4) 全身状態(PS[ECOG])
- 5) 安静時12誘導心電図

### 9.3.2. ICS後(術後化学療法開始までの間)週1回以上行う検査

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 $\gamma$ GTP、CRP)
- 3) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 4) 全身状態(PS[ECOG]、体重[\*1])

\*1：術後化学療法開始1週間以内に測定した体重を用いて、体表面積およびクレアチニン・クリアランスの計算を行う。

#### 9.4. プロトコール治療終了後の検査と評価

術後化学療法4コース終了時点で、完全腫瘍消失に至った症例においては、再発所見が認められない限り、

- 1) 内診、外診(表在リンパ節の触知)、直腸診
- 2) 腫瘍マーカー(CA125)
- 3) 胸部 XP(2方向)
- 4) 上腹部～骨盤の CT

以下の頻度で行なう。

表 9. プロトコール治療終了後の検査スケジュール

検査・評価項目	登録後の時期			
	1年目	2年目	3年目	4年目
1)診察	1ヶ月毎	1ヶ月毎	2ヶ月毎	3ヶ月毎
2)腫瘍マーカー	1ヶ月毎	1ヶ月毎	2ヶ月毎	3ヶ月毎
3)胸部 XP	6ヶ月毎	1年毎	1年毎	1年毎
4)上腹部～骨盤 CT	6ヶ月毎	1年毎	1年毎	1年毎

治療完了時点で、完全腫瘍消失に至らない症例、およびプロトコール治療中止例においても原則として同様の間隔で検査を行う。再発あるいは増悪が確認された場合、その時点から検査項目は担当医の判断に任される。

## 9.5. スタディカレンダー(1)

表 10. 検査のスケジュール(ICS 前まで)

検査項目	登録前	腹腔鏡前	NAC前	術前化学療法中												ICS前
				TJ1			TJ2			TJ3			TJ4			
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
臨床検査																
CBC・生化全般	○	△[*2]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AMY[アミラーゼ]	○					○			○			○			○	
尿検査	○	△[*2]	○													○
腫瘍マーカー	○							○							○	
血液ガス	○	△[*2]														
Ccr	○															
心電図	○															○
全身状態																
PS	○	△[*2]	○		○			○			○				○	○
身長、血圧	○															
体重	○															
画像診断																
上腹部～骨盤																
CT/MRI	○	△[*1]	△[*1]					○							○	
Echo	△[*1]															
胸部																
XP	○		○					○							○	
毒性の評価			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
記録用紙[*3]																
登録・適格性確認票		○														
治療前報告 1-2			○													
治療前報告 3-4			○													
経過記録 1-6																○
腫瘍縮小効果報告 1									○							
腫瘍縮小効果報告 2																○

○印は、必須検査項目。△印は、下記の状況により行う検査項目。

\*1：登録前の上腹部～骨盤の画像診断として超音波を行った場合、NAC開始までの間に(腹腔鏡前もしくは、NAC前)、CTまたはMRIを行う。

\*2：登録前の検査から、2週間以上間があいた場合、もしくは状態の変化が予想される場合には再検する。

\*3：提出期限の詳細に関しては、「10.1. 記録用紙(CRF)の種類と提出期限」を参照のこと。

## 9.6. スタディカレンダー(2)

表 11. 検査のスケジュール(ICS 後)

検査項目	ICS 後	術後化学療法中												プロトコール 治療終了後	
		TJ5			TJ6			TJ7			TJ8			1-2w	3w-
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
臨床検査															
CBC・生化全般	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
AMY[アミラーゼ]				○			○					○			
尿検査	○														
腫瘍マーカー							○								○[*2]
血液ガス															
Ccr															
心電図															
全身状態															
PS	○			○			○					○			
身長、血圧															
体重															
画像診断															
上腹部～骨盤															
CT/MRI							○								○[*2]
Echo															○[*2]
胸部															
XP							○								○[*2]
毒性の評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
記録用紙[*1]															
術前記録	○														
手術所見記録	○														
術後記録	○														
病理所見記録	○													○	
経過記録 7-12														○	
治療効果報告														○	
治療終了報告														○	
追跡調査用紙														○	

\*1：提出期限の詳細に関しては、「10.1. 記録用紙(CRF)の種類と提出期限」を参照のこと。

\*2：「9.4. プロトコール治療終了後の検査と評価」のスケジュールに従い検査を行う。

## 10. データ収集

### 10.1. 記録用紙(CRF)の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- |                    |                             |
|--------------------|-----------------------------|
| 1) 登録・適格性確認票(白)    | 電話登録の場合、登録2日後までにデータセンターにFAX |
| 2) 治療前報告1、2(青)     | データセンターで指定                  |
| 3) 治療前報告3、4(黄)     | 腹腔鏡後6週間以内                   |
| 4) 経過記録1 治療(黄)     | 術前化学療法終了/中止後速やかに            |
| 5) 経過記録2-5 検査(黄)   | 術前化学療法終了/中止後速やかに            |
| 6) 経過記録6 毒性(黄)     | 術前化学療法終了/中止後速やかに            |
| 7) 腫瘍縮小効果報告1、2(緑)  | 効果判定後速やかに                   |
| 8) 術前記録(緑)         | 術後6週間以内に                    |
| 9) 手術所見記録(緑)       | 術後6週間以内に                    |
| 10) 術後記録(緑)        | 術後6週間以内に                    |
| 11) 病理所見記録(緑)      | 術後病理所見が出たら速やかに              |
| 12) 経過記録7 治療(黄)    | 術後化学療法終了/中止後速やかに            |
| 13) 経過記録8-11 検査(黄) | 術後化学療法終了/中止後速やかに            |
| 14) 経過記録12 毒性(黄)   | 術後化学療法終了/中止後速やかに            |
| 15) 治療効果報告(緑)      | 効果判定後速やかに                   |
| 16) 治療終了報告(赤)      | プロトコール治療終了/中止後速やかに          |
| 17) 追跡調査用紙(白)      | 追跡調査依頼書に記載された期限内に           |

「登録・適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。

「治療前報告～治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名、患者イニシャルなど)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後5日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。

「追跡調査用紙」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは主たる解析・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

### 10.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、記録用紙のデータセンターへの送付は郵送とする。

データセンターへの送付に際して、すべての記録用紙のコピーを取りコピーを施設コーディネーターが保管する。

送付先:

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター研究所がん情報研究部内

JCOG データセンター

## 11. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“重篤な有害事象”もしくは“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

報告書式は JCOG ホームページ (<http://jcogweb.res.ncc.go.jp/>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬安全局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。ただし、本試験では厚生労働省や企業への自発報告は術前化学療法のみが対象となる。

### 11.1. 報告義務のある有害事象

#### 11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

##### 1) プロトコール治療中もしくは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。（「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す）

本試験では診断的腹腔鏡、術前化学療法、手術、術後化学療法すべてがプロトコール治療であり、腹腔鏡および手術後の死亡の場合は実施後 30 日以内、化学療法後の死亡の場合化学療法終了日から 30 日以内の死亡が該当する。

##### 2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性(NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「8.2. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていないものが該当する。

#### 11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

##### 1) 最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

##### 2) 予期される Grade 4 の非血液毒性(NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「8.2. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意

##### 3) 予期されない Grade 2、Grade 3 の有害事象

「8.2. 予期される有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていない Grade 2~3 相当の有害事象

##### 4) 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

##### 5) その他重大な医学的事象

11.1.1. の 1)2)、11.1.2. の 1)~4)のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内・全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの



## 11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

### 11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は施設コーディネーターもしくは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

#### 1) 1次報告

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72時間以内に「JCOGAE/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 送付と電話連絡を行う。

#### 2) 2次報告

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 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、両者を有害事象発生を知ってから 7日以内に研究事務局へ郵送もしくは FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

#### 3) 3次報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局へ郵送もしくは FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

### 11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送もしくは FAX 送付する。

### 11.3. 研究代表者/研究事務局の責務

#### 11.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

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

#### 11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者からの効果・安全性評価委員会への報告は、当該有害事象についての情報共有の目的(報告)と、有害事象に対する研究代表者の見解や試験の続行/中止の判断も含む研究代表者の対応が妥当であるかどうかを第三者である効果・安全性評価委員会が評価する目的(審査)があるため、「有害事象を報告し、研究代表者の見解と対応の妥当性についての審査を依頼する」という位置づけである。

研究代表者は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「11.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから15日以内に効果・安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG 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、11.1.1. の1)の30日以内の死亡、11.1.2. の1)の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、11.1.2. の4)の予期される重篤な有害事象については、個々の症例の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

#### 11.3.3. 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報告を慎重に検討し、施設からの報告漏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。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

### 11.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いや登録継続の可否を含む今後の対応について研究代表者およびJCOG代表者に文書で勧告する。

## 12. 効果判定とエンドポイントの定義

---

### 12.1. 効果判定(術前化学療法)

術前の化学療法(NAC)による腫瘍縮小効果の判定を、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST criteria)<sup>[91]</sup>に準拠して、以下の手順により行う。

#### 12.1.1. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) 10mm以下のスライスのCTまたはMRIにて最大径20mm以上  
ただし、5mm以下のスライスのCT(spiral CT)やMRIの場合は最大径10mm以上
- 2) 胸部単純X線写真にて最大径20mm以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている  
(縦隔や胸壁に接していない)
- 3) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径20mm以上の表在性病変(皮膚転移など)

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・ 骨病変
- ・ 髄膜病変
- ・ 腹水
- ・ 胸水・心膜液
- ・ 皮膚/肺リンパ管症
- ・ 画像診断により確認できない腹部腫瘍
- ・ 嚢胞性病変(充実性病変の部分が測定できる場合はこれには該当しない)

#### 12.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

術前化学療法前のCT/MRIで認められた測定可能病変のうち、最大径(以下、長径)の大きい順に3つまでを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和(以下、長径和)を「治療前報告2」に記録する。

#### 12.1.3. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として部位(コード)、検査方法、検査日のみを「治療前報告2」に記録する。

#### 12.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

術前化学療法2コース後(day15-day21)、4コース後(day15-day28)に、ベースライン記録に用いたのと同じ検査法で評価する。標的病変の長径をそれぞれ「腫瘍縮小効果報告1、2」に記録する。

#### 12.1.5. 標的病変の効果判定規準

- ・ **CR(Complete Response) : 完全奏効**  
すべての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合。
- ・ **PR(Partial Response) : 部分奏効**  
標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し30%以上小さくなった場合。
- ・ **PD(Progressive Disease) : 進行**  
標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して20%以上大きくなった場合(再発を含む)。ただし、長径和の絶対値が10mm以下であれば長径和が20%以上増大した場合もPDとしない。
- ・ **SD(Stable Disease) : 安定**

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。

- ・ **NE(Not Evaluable) : 評価不能**

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合。

$$[\text{長径和の縮小割合}] (\%) = 100 \times \frac{([\text{治療前の長径和}] - [\text{評価時の長径和}])}{[\text{治療前の長径和}]}$$

$$[\text{長径和の増大割合}] (\%) = 100 \times \frac{([\text{評価時の長径和}] - [\text{最小の長径和}])}{[\text{最小の長径和}]}$$

#### 12.1.6. 非標的病変の効果判定規準

- ・ **CR(Complete Response) : 完全奏効**

すべての非標的病変が消失し、腫瘍マーカー(CA125)が施設基準値上限以下となった場合。

- ・ **IR/SD(Incomplete Response/Stable Disease) : 不完全奏効/安定**

1 つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカー(CA125)が施設基準値上限を越える場合。

- ・ **PD(Progressive Disease) : 進行**

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。腫瘍マーカー(CA125)の上昇のみでは PD としない。

- ・ **NE(Not Evaluable) : 評価不能**

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合。

#### 12.1.7. 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」いずれも「PD」となるとされているが次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

#### 12.1.8. 総合効果 (Overall Response)

術前化学療法の総合効果 (Overall response) は標的病変の腫瘍縮小効果と非標的病変の腫瘍縮小効果および 新病変の出現の有無の組み合わせから、以下の表に従って 2 コース毎に判定する。

ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合効果は NE とする。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果の CR、PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間 (duration)」は不要であり、総合効果 CR、PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

## 12.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

### 12.2.1. 全登録例

「6.1. 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

### 12.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

グループによる「不適格例」の決定に際しては、主たる解析および最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、定期モニタリング、主たる解析レポートもしくは最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

### 12.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「治療例」とする。

プロトコール治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

### 12.2.4. 腹腔鏡前診断の総合正診例

全登録例のうち、診断的腹腔鏡を行って、「細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断」および「画像診断による進行期診断」ともに正診であることが確認された症例。

## 12.3. エンドポイントの定義

### 12.3.1. 完全腫瘍消失割合

プロトコール治療完了(術前化学療法 4 コース+ICS+術後化学療法 4 コース終了)時点で、下記の全てが満たされた場合、完全腫瘍消失と定義する。

- 1) CTまたはMRI で全ての病変が消失している。
- 2) 胸部 XP にて胸水の貯留を認めない。
- 3) CA125<20U/ml

完全腫瘍消失割合は、腹腔鏡前診断の総合正診例 (12.2.4. )のうち、完全腫瘍消失が得られた症例の割合とする。

### 12.3.2. 細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診割合

診断的腹腔鏡の観察所見・迅速組織診断で判断する。次の2つのいずれも満たす場合に、正診とする。診断的腹腔鏡の観察所見と迅速組織診断で、

- 1) 原発臓器が卵巣、卵管、腹膜に矛盾しない。
- 2) 原発臓器が卵巣、卵管、腹膜であっても、卵巣腫瘍取り扱い規約<sup>[10]</sup>の表層上皮性間質性悪性腫瘍に一致する組織像[\*1]を含む。

正診割合の計算の分子は細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診例、分母は全登録例(12.2.1. )とする。

\*1 : Transitional cell carcinoma、carcinosarcoma などを含むものとする。迅速組織診断では表層上皮性間質性腫瘍のLMP(Low Malignant Potential)または癌という回答なども予想されるが、その場合は、観察所見を含めて総合的に判断する。

### 12.3.3. 画像診断による進行期診断の正診割合

診断的腹腔鏡の観察所見で判断する (必ずしも進行期診断を目的とした生検は必要としない)。観察所見で III/IV 期であれば正診とする。IIIA/B 期の場合も正診とする。また、腹腔鏡施行前に画像/細胞診などで IV 期が確定している場合は、診断的腹腔鏡の所見に関わらず正診とする。

正診割合の計算の分子は画像診断による進行期診断の正診例、分母は全登録例(12.2.1. )とする。

### 12.3.4. 腹腔鏡前診断の総合正診割合

上記、「細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断」および「画像診断による進行期診断」ともに正診の場合に正診とする。

正診割合の計算の分子は腹腔鏡前診断の総合正診例、分母は全登録例(12.2.1. )とする。

### 12.3.5. 術前化学療法の奏効割合

術前化学療法 4 コース終了時点の効果判定で、総合効果(12.1.8. )が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

分母は腹腔鏡前診断の総合正診例(12.2.4. )とする。

### 12.3.6. 手術(ICS)施行割合

術前化学療法 4 コース終了時点で、7.1.4. 1) のICS の適格規準を満たし、実際に ICS 施行に至った症例の割合。Optimal surgery であったか否かは問わない。

分母は腹腔鏡前診断の総合正診例(12.2.4. )とする。

### 12.3.7. 薬物有害反応

適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ NCI-CTC ver 2.0 日本語訳 JCOG 版第 2 版による最悪の

Gradeの頻度を、術前、術後化学療法のそれぞれにつき求める。

- ・ ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板、ビリルビン、低アルブミン血症、GOT、GPT、クレアチニン
- ・ アレルギー反応/過敏症、疲労(嗜眠、倦怠感、無力)、発熱(好中球減少がない場合)、脱毛、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐、発熱性好中球減少、神経障害(知覚性)、関節痛、筋痛(筋肉痛)、肺臓炎

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

#### 12.3.8. 手術合併症割合

全登録例を分母とし、「8.2.2. 腹腔鏡およびICSにより予期される有害反応・合併症」に示す腹腔鏡およびICS中の合併症および腹腔鏡後あるいはICS後30日以内に認められる早期合併症がひとつ以上観察された患者の割合を手術合併症発生割合とし、腹腔鏡およびICSのそれぞれにつき求める。

#### 12.3.9. 生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた日をもって打ち切りとする。対象は全登録例(12.2.1.)である。

#### 12.3.10. 無増悪生存期間

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

##### 1) あらゆる原因による死亡

死亡日をイベント日とする。

##### 2) 増悪

画像上のPD(進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。

再発・増悪を確認した画像診断の検査日をイベント日とする。

画像診断によらない場合は臨床診断日をイベント日とする。

ICS後、下記のいずれかを満たす腫瘍マーカー(CA125)の上昇が見られた場合、増悪とする。

イベント日は、条件を満たした2回目の検査日とする。

- a) 治療によりCA125が35U/ml以下となった症例においては、1週間以上の間隔をもって2回、70U/ml以上のCA125が観察された場合。
- b) 治療によってもCA125が35U/mlを超える症例においては、1週間以上の間隔をもって2回、最低値の2倍以上のCA125が観察された場合。

- ・ 上記いずれのイベントも観察されていない場合、最も新しい外来受診日/入院中の診療日をもって打ち切りとする。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、画像上もしくは臨床上増悪と判断された日をもってイベント、画像上もしくは臨床上増悪が明らかでない場合は、増悪が明らかでないことの最終日(外来受診日/入院中の診療日)をもって打ち切りとする。
- ・ 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増悪生存期間とする。
- ・ 対象は腹腔鏡前診断の総合正診例(12.2.4.)である。

## 13. 統計的事項

### 13.1. 主たる解析における判断規準

本試験の主たる目的は、術前/術後化学療法と腫瘍縮小手術からなる治療法が、第 III 相試験の試験治療として適切かどうかを判断し、かつ第 III 相試験を行う場合、試験治療において診断的腹腔鏡が必須かどうかを決定することである。主たる解析は腹腔鏡前診断の総合正診例を対象とし、primary endpoint である完全腫瘍消失割合について観察された完全腫瘍消失割合に基づいて「真の完全腫瘍消失割合が、無効と判断する閾値割合(20%)以下である」という帰無仮説( $H_0$ )の検定を二項分布を用いて行う。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。対立仮説( $H_A$ )は「真の完全腫瘍消失割合が、有効と判断する期待割合(40%)以上である」とする。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

さらに、secondary endpoint である腹腔鏡前診断の総合正診割合の解析により、次期第 III 相試験において、登録時の診断的腹腔鏡を省略できるかどうかを判断する。つまり、「2.4.2. エンドポイントの設定根拠」で示したように、診断的腹腔鏡を省略した場合でも、原発診断、組織学的診断、進行期診断について、診断的腹腔鏡を行なった場合の診断と比べて、それに近い正確な診断が得られることが確認されれば次期第 III 相試験では登録時の診断的腹腔鏡を省略可能と判断することとする。本来、このような診断法の妥当性を確認するためには、「感度」と「特異度」の解析が必要であるが、本試験では、腹腔鏡前の臨床診断で「卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の疑いがない」と判断される患者は試験に登録されないことから、本試験登録患者で「感度」と「特異度」は算出ができない。本試験での「総合正診割合」は、陽性的中率 (Positive Predictive Value : PPV) に相当するが、PPV は Prevalence の影響を受けることがよく知られている。本試験の「総合正診割合」の場合、Prevalence は「臨床的に卵巣癌を疑われて精査を受ける患者」に対する「本試験で適格と判断される患者」の割合となり、疾患の有病率としての一般的な prevalence とは異なり診断の規準に左右されることから、「母集団における真の値」が存在するという仮定が成り立つとは言えず、通常 (頻度論による) 検定や推定手法が適切でないと言える。そこで本試験での「総合正診割合」の推定にはベイズ流の手法を用いることとし、「正診」・「非正診」の二値応答のベイズ流推定に適したベータ分布を用いることとした。「2.4.4. 臨床的仮説と必要症例数算出の根拠」で示したように、総合正診割合は 90% が目標であり、試験開始時における総合正診割合の事前平均を 90% 程度とし、90% を下回る確率が 1/3 以上あると想定する。これに近くなるようなベータ分布は Beta(9,1) であり、その場合、総合正診割合の事前平均が 90%、総合正診割合が 90% を下回る確率が 38.7% となる。この事前分布に基づいて、主たる解析時に全登録例を対象として観察された腹腔鏡前診断の「正診」/「非正診」のデータを用いて総合正診割合が 90% を下回る確率をベイズ流に推定し、それが 10% 未満であることが確認されれば「診断的腹腔鏡の省略が可能」と判断する。腹腔鏡前診断の総合正診割合が 90% を下回る確率が 10% 以上の場合には、期待した総合正診割合が得られなかった理由、施設の偏り等を考慮した上で、「診断的腹腔鏡が必要」と判断する。

主たる解析は、生存期間および無増悪生存期間を除くエンドポイントに関する data が判明した時点(最終登録から約 50 週間以内)で行う。

なお、主たる解析においては、参考として primary endpoint 以外の有効性の secondary endpoints(腹腔鏡前診断の総合正診割合、細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診割合、画像診断による進行期診断の正診割合、術前化学療法の奏効割合、手術(ICS)施行割合)および安全性の secondary endpoints(化学療法による薬物有害反応、手術合併症割合)についても解析を行う。

主たる解析の結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研



究代表者、グループ代表者、臨床試験審査委員会、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、臨床試験審査委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

総括報告書は主たる解析レポートとともに臨床試験審査委員会により審査される。

なお、今後の方針の項には第 III 相試験へ移行するか否か、移行する場合には第 III 相試験における試験デザイン(腹腔鏡が省略可能か否か、優越性試験か非劣性試験か)などの方針を含むこととする。第 III 相試験に移行する場合には、速やかにプロトコールコンセプトを作成し臨床試験審査委員会の審査を受けるものとする。

### 13.2. 予定登録症例数・登録期間・追跡期間

Primary endpoint の解析において、閾値完全腫瘍消失割合を 20%、期待完全腫瘍消失割合を 40%、 $\alpha$ エラー0.05、 $\beta$ エラー0.1 とすると、二項分布に基づく解析に必要な症例数(腹腔鏡前診断の総合正診例)は 44 例となる。

また、secondary endpoints の解析において、全登録例が 43-55 例とすると腹腔鏡前診断の総合正診が得られなかった症例が 2 例以下のとき、腹腔鏡前診断の総合正診割合が 90%を下回る確率が 10%未満と推定される。全登録例が 56 例とすると腹腔鏡前診断の総合正診が得られなかった症例が 3 例以下のとき、10%未満となる。

以上より、腹腔鏡前診断の総合正診例の必要症例数は 44 例であるが、予定登録症例数は 56 例とする。

登録期間：1 年、追跡期間：登録終了後 3 年、総研究期間：4 年とする。

表 12. 腹腔鏡前診断の総合正診割合が 90%を下回ると推定される確率

全登録例数	総合正診が得られなかった症例数			
	0	1	2	3
43	0.42%	2.83%	9.66%	22.32%
44	0.38%	2.59%	8.98%	21.05%
45	0.34%	2.37%	8.34%	19.85%
46	0.30%	2.16%	7.74%	18.70%
47	0.27%	1.98%	7.19%	17.60%
48	0.25%	1.81%	6.66%	16.56%
49	0.22%	1.65%	6.18%	15.57%
50	0.20%	1.51%	5.73%	14.63%
51	0.18%	1.38%	5.30%	13.74%
52	0.16%	1.26%	4.91%	12.90%
53	0.15%	1.15%	4.55%	12.10%
54	0.13%	1.05%	4.21%	11.34%
55	0.12%	0.96%	3.89%	10.63%
56	0.11%	0.87%	3.60%	9.96%

### 13.3. 中間解析と試験の早期中止

本試験では試験の早期中止を目的とした中間解析は実施しない。

### 13.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。多重性の調整は行わない。

#### 13.4.1. 安全性の secondary endpoints

secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは化学療法による薬物有害反応、手術合併症割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

#### 13.4.2. 有効性の secondary endpoints

secondary endpoints のうち、腹腔鏡前診断の総合正診割合、細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診割合、画像診断による進行期診断の正診割合、術前化学療法の奏効割合、手術(ICS)施行割合について、二項分布の正確な信頼区間による区間推定を行う。全登録例、腹腔鏡前診断の総合正診例をそれぞれ対象にして生存曲線、無増悪生存曲線の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。

### 13.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、臨床試験審査委員会、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、臨床試験審査委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

臨床試験審査委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

## 14. 倫理的事項

---

### 14.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表 4 参照)に従って本試験を実施する。

### 14.2. インフォームド・コンセント

#### 14.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書(付表 1 の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が JCOG 臨床試験であること。
  - ・ 臨床試験(Clinical trial)と一般診療(Clinical practice)との違い
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 4) プロトコール治療の内容
  - ・ 薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
  - ・ 保険適応外の医薬品を使用する場合はその説明
- 5) (行う場合)病理中央診断や研究用の検体採取について(薬物動態、遺伝子解析など)
- 6) プロトコール治療により期待される効果
  - ・ 延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 7) 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、及びそれらが生じた際の対処法について
- 8) 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補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。適応外使用の場合はその負担に関することの説明。
- 9) 代替治療法
  - ・ 現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性等
  - ・ 代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
  - ・ 試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- 11) 病歴の直接閲覧について
  - ・ 「精度管理のため他施設の医療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
- 12) 同意拒否と同意撤回
  - ・ 試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 13) 人権保護
  - ・ 氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 14) データの二次利用
  - ・ JCOG 委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。
- 15) 質問の自由

- ・ 担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、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する。

#### 14.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表1の同意書または施設で定められた書式の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

#### 14.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

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

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

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

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかにかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

#### 14.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

#### 14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認 IRB

##### 14.5.1. 試験参加開始時の承認

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

IRB承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

##### 14.5.2. IRB承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会またはIRBの審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。JCOGとしてIRBの年次更新承認書の提出は求めない。

#### 14.6. プロトコールの内容変更について

##### 14.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

JCOGでは、臨床試験審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分け