

6-3. プロトコール治療の中止基準

下記事項が認められた場合には主治医の判断により薬剤の投与を中止し、中止時点で必ず観察、検査、評価を行うとともに、その中止理由および中止時の所見を症例調査票（別紙 12）に記載する。

- 1) 重篤な薬物有害反応が発現した場合
- 2) 病勢の明らかな進行が認められた場合
- 3) 新たな疾患の併発、または合併症により治療の継続が困難と判断される場合
- 4) 「6-2. 2 コース目以降の投与量の変更（減量）」の基準を超えて変更が必要な場合
- 5) 患者が投与中止を希望した場合
- 6) その他担当医師が投与困難と判断した場合

7-0. 観察・検査・方法および時期

下記項目について、投与開始時およびコース毎に観察・検査を実施し、症例調査票（別紙 12）に記載する。

異常変動が発現した場合には、その程度および本治療薬剤との因果関係を症例調査票（別紙 12）に記録する。

7-1. 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。検査日は投与開始予定日からさかのぼって7日以内とする。

7-1-1. 患者背景

患者イニシャル、生年月日（年齢）、カルテ番号（外来・入院）
登録年月日、同意取得年月日、治療開始予定年月日
原発巣（原発部位、臨床病期、TNM 分類、転移巣、組織診断名）
前治療（手術、手術年月日、術式、術後補助療法および放射線療法の内容）
再発例の場合は再発診断日、再発病巣
合併症および合併症に対する治療、既往症、アレルギー素因または薬剤過敏症既往

7-1-2. 身体所見：Performans status (P.S. ; ECOG P.S. のGrade (別紙 7) に基づいて5段階 (0, 1, 2, 3, 4) で評価する)、体重、身長

7-1-3. 自他覚症状：薬剤投与前の状況をNCI-CTC version 2-日本語訳JCOG版-第2版（別紙 8）を用いて評価する。

7-1-4. 臨床検査

登録のための項目は、投与開始予定日前14日以内のデータとする。
下線の各項目は必須とするが、それ以外の項目は可能な限り実施する。

- 1) 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、好中球数、血小板数
- 2) 血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、BUN、血清クレアチニン、電解質 (Na, K, Cl, Ca)
- 3) クレアチニン・クリアランス
- 4) 尿検査：尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン
- 5) 腫瘍マーカー（投与開始予定日前21日以内）

7-1-5. 安静時12誘導心電図（投与開始予定日前14日以内）

7-1-6. CTまたはMRI（投与開始予定日前21日以内）

7-1-6. 胸部X線写真（投与開始予定日前21日以内）

7-2. 治療開始中の検査と評価

治療中の毒性評価、有効性評価に必要な臨床評価項目、臨床検査、画像検査を検査間隔毎に記載する。

7-2-1. 週1回以上評価する評価項目

- 1) 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、好中球数、血小板数
(Grade 4の血液毒性出現時には、Grade 4の持続期間が確認できる間隔で頻回に行う) 下線の各項目は必須とする
- 2) 血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、BUN、血清クレアチニン、電解質 (Na, K, Cl, Ca) 下線の各項目は必須とする
- 3) 尿検査：尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン

7-2-3. コース毎に最低1回以上評価する評価項目

- 1) 全身状態：体重、PS (ECOG)
- 2) 自覚症状 (NCI-CTC version 2 – 日本語訳 JCOG 版 – 第2版 (別紙8)) の有害事象項目。各コース毎に最悪値を把握すること。
 - ① アレルギー免疫：アレルギー反応/過敏症
 - ② 胃腸：食欲不振、便秘、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐
 - ③ 神経学：神経障害
 - ④ 疼痛：筋肉痛
 - ⑤ 感染/発熱性好中球減少：カテーテル感染、発熱性好中球減少症、Grade 3/4の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染
 - ⑥ 心血管系(一般)：浮腫
 - ⑦ 皮膚：脱毛、発疹/落屑
 - ⑧ 全身症状：疲労
 - ⑨ その他
- 3) クレアチニン・クリアランス
- 4) 腫瘍マーカー (必要に応じて適宜)
- 5) CTまたはMRI (投与開始後は原則として2コース毎に治療前と同様の画像検査で標的(測定可能病変)及び非標的病変の計測、評価を行うこと)

7-2-4. 臨床症状に応じて適宜施行する検査

- 1) 腹部X線写真、胸部X線写真、胸部CT
- 2) 安静時12誘導心電図
- 3) その他

7-3. 検査観察項目と実施時期

下記に示した試験スケジュールに従って上記の観察・検査・評価を実施する。

項目	登録前	1コース目			2コース目以降		
		1週	2週	3週	1週	2週	3週
体重・PS	◎ ²⁾	◎	○	○	◎	○	○
有害事象	◎ ²⁾	◎	○ ³⁾	○ ³⁾	◎	○ ³⁾	○ ³⁾
臨床検査	血液一般	◎ ²⁾	◎	○ ⁴⁾ -----	◎	○ ⁴⁾ -----	
	血液生化学等	◎ ²⁾	◎	○-----	◎	○-----	
	クレアチニン・クリアランス	◎ ²⁾		◎			◎
心電図	◎ ²⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----					
病巣所見 (CT・MRI)	◎ ¹⁾				◎ ⁵⁾		
胸部 X 線	◎ ¹⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----					
腫瘍マーカー	○ ¹⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----					
腹部 X 線、胸部 CT		----- (必要に応じ適宜実施) -----					

◎：必須項目 ○：可能な限り実施 -----：随時必要時に実施

- 1) 投与開始前 21 日以内（登録日前 14 日以内）に実施されていること。
- 2) 投与開始前 14 日以内（登録日前 7 日以内）に実施されていること。
- 3) 有害事象については各コース毎の最悪値を把握すること。
- 4) 血液検査は適宜実施し、Grade 4 の白血球数減少（好中球数減少）が現れた場合は、Grade 4 の持続期間が確認できる間隔で実施する。
- 5) CT、MRI のよる効果判定は 2 コース毎に行うものとする。

7-4. 追跡調査

本プロトコール治療を受けた患者全例を対象に、増悪の有無、生死の確認に関して病巣所見を含めプロトコール治療終了後 6 ヶ月まで追跡調査を行う。但し、追跡調査の協力を拒否された場合はその限りではない。

8-0. 有害事象

8-1. 予期される薬物有害反応

本試験で使用される抗悪性腫瘍薬の詳細な有害反応については「4-0. 薬物情報」を参照すること。本試験の各群において予期される有害反応とそのおおよその頻度を以下に記載する。

8-1-1. A群：DOC+CDDPにおいて予期される有害反応

予期される有害反応	Grade 3 以上の頻度
好中球減少	約 85%
貧血	約 8%
血小板減少	約 4%
悪心・嘔吐	約 4%
食欲不振	約 12%
筋肉痛・関節痛	約 4%

8-1-1. B群：DOC+CBDCAにおいて予期される有害反応

予期される有害反応	Grade 3 以上の頻度
好中球減少	約 96%
貧血	約 20%
血小板減少	約 12%
悪心・嘔吐	約 12%
口内炎	約 4%
下痢	約 4%

8-1-1. C群：PTX+CBDCAにおいて予期される有害反応

予期される有害反応	Grade 3 以上の頻度
好中球減少	約 85%
好中球減少を伴う発熱	約 2%
貧血	約 7%
血小板減少	約 4%
悪心・嘔吐	約 5%
筋肉痛・関節痛	約 4%
末梢神経障害	約 8%

8-2. 健康被害への補償について

本臨床試験への参加により発生する医療費は、保険制度の範囲でまかなわれる。また、本臨床試験への参加により生じた健康被害への補償は行わず、一般診療での対処に準じる。

8-3. 緊急時の連絡・処置

施設責任医師あるいは施設分担医師は、試験薬との因果関係が明らかに否定できない重篤な有害事象*が認められた場合は、発現後または発現を知り得てから 24 時間以内に医療機関の長、研究事務局に対し報告し、かつ文書（別紙 9：薬物有害反応に関する報告書）による報告を 3 日以内に行う。

* 重篤な有害事象：医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のうち、以下の項目に相当するもので、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。ただし、NCI-CTC における血液・骨髄区分の有害事象は除くものとする。

- 1) 死亡に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの
- 4) 先天異常を来すもの
- 5) その他重大な医学的事象

緊急連絡先：

慶應義塾大学病院 産婦人科 青木 大輔

〒160-8582

東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-3353-1211（内線：62386） FAX：03-3226-1667

8-4. 試験の中止

本試験中に試験全体の中止が想定されるような重篤な有害事象が発現した場合、研究代表者および研究事務局は委員長、プロトコール委員と協議の上、本試験の中止を含めた取扱いについて効果安全性評価委員会に諮問する。

もし、効果安全性評価委員会が中止を勧告した場合、研究事務局は速やかに試験の中止およびその理由を施設責任医師に報告する。

9-0. 評価方法およびその基準

9-1. 有効性の評価 (RECIST)

9-1-1. 効果判定

施設責任医師あるいは施設分担医師が少なくとも2コース毎に効果判定を行い、症例調査票 (別紙 12) に記入する。

腫瘍縮小効果については RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドライン (別紙 10 参照) にしたがって以下のように効果判定を行う。

測定可能病変の評価は客観的評価を行うために、同一方法による測定および評価を行う。

9-1-2. 効果判定の時期

化学療法施行中少なくとも2コース毎に下記の規準に従って効果判定を行う。

治療前の評価は投与開始前 21 日以内 (登録日前 14 日以内) に実施する。

9-1-3. 測定可能病変 (Measurable Lesion) の定義

10 mm 以下のスライス幅の CT もしくは MRI にて最大径 20 mm 以上

ただし、5 mm 以下のスライスの CT、spiral CT や MRI の場合はスライス幅の 2 倍以上の病変 (例: 2 mm スライスの CT ならば、4 mm 以上の病変)

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瘤
- ・ 嚢胞性病変

9-1-4. 標的病変、非標的病変の選択

1) Target Lesion (標的病変)

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径 (以下長径) の大きい順に一臓器あたり最大 5 個所まで、最大 10 個所までの病変を選択し、標的病変とする。

2) Non-Target Lesion (非標的病変)

標的病変以外の病巣と骨病変、腹水、胸水、炎症性病巣などの測定不能病変。測定の必要はなく、「有り」「無し」で評価する。ただし腫瘍マーカーは非標的病変としない。

9-1-5. 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変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 : Progression : 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（新病変の出現を含む）。ただし、長径和の絶対値が10 mmを超えない範囲内での増大の場合は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、もしくはCR, PR, PD, SDいずれとも判定できない場合。

$$\text{長径和の縮小率} = \frac{\text{治療前の長径和} - \text{評価時の長径和}}{\text{治療前の長径和}} \times 100\%$$

$$\text{長径和の増大率} = \frac{\text{評価時の長径和} - \text{最小の長径和}}{\text{最小の長径和}} \times 100\%$$

9-1-6. 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場合
- ・PD : Progression : 進行
非標的病変の増大（新病変の出現を含む）した場合。
- ・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、もしくはCR, IR/SD, PDいずれとも判定できない場合。

9-1-7. 総合効果 (Overall Response)

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の組み合わせから、以下の表に従って判定する。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	non-CR/non-PD	なし	PR
PR	non-PD	なし	PR
SD	non-PD	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

9-1-8. 最良総合効果 (Best Overall Response)

総合効果 (overall response) はCR>PR>SD>PD>NEの順に「良好」とし、全コースの総合効果から以下の規準に従って最良総合効果 (Best Overall Response) を判定する。総合効果でPRもしくはCRと判定された場合は、4週以降のできるだけ早い時期に再度判定を行い confirmation すること。

- ・CR (Complete Response) : 完全奏効
4週 (28日) 以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合。

- ・ PR (Partial Response) : 部分奏効
4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果 (CR もしくは PR) が得られた場合。
- ・ SD (Stable Disease) : 安定
最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、2 コース終了後の判定で総合効果が PD でなく、かつ総合効果が SD である場合。
- ・ PD (Progressive Disease) : 進行
最良総合効果が CR、PR、SD のいずれにも該当せずに、総合効果が PD となった場合
- ・ NE (Not Evaluable) : 評価不能
総合効果がすべて NE であった場合

9-1-9. 奏効率 (Response rate)

登録例のうち、試験薬剤が一度でも投与された患者のうち「9-1-8 最良総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効率とする。

9-2. その他の評価項目

9-2-1. 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「増悪 progression」は、「9-1-7 総合効果」における画像上の PD (進行)、画像診断検査で確認できない病状の増悪 (臨床的 PD) の両者を含む。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日 (最終無増悪生存確認日) をもって打ち切りとする。
- ・ 毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 増悪の診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。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得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。
- ・ 腫瘍マーカーの上昇だけでは増悪としない。

9-2-2. 完遂率 feasibility

治療が適切に開始され、3 コース以上実施できた場合を完遂とする。

9-2-3. 有害事象の評価

有害事象の grading には、NCI-Common Toxicity Criteria Version 2-日本語訳 JCOG 版-第 2 版 (NCI-CTC, 別紙 8) を用いる。

10-0. 統計学的事項

10-1. 目標症例数

各群 30例 計 90例

10-2. 目標症例数の設定根拠

GOG 177 study の AP (doxorubicin + cisplatin) 療法で前化学療法のない(chemo naïv) 症例を対象に 34%の奏効率が報告されている。今回の研究対象患者には前化学療法のある患者が含まれることを考慮して、AP 療法の 95%信頼区間 (26%~43%) の下限 26%に従い、各群それぞれの併用療法の閾値奏効率を 25%とし、それぞれの群でこの 25%を下まわらないと仮定した場合、期待奏効率 50%、 α エラー= 0.05、 β エラー= 0.20 の条件下で Simon の Optimal Two Stage Design を用いて計算すると、患者数は各群 24 例となる。脱落例を考慮して最終的に目標症例数を各群 30 例とした。

10-3. 中間解析と試験の早期中止

登録途中で予想よりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合に登録を中止する目的で登録中に 1 回の中間解析を行う。

中間解析は、Simon の Two Stage Design に基づき下記のように行う。すなわち、適格例で試験薬剤が一度でも投与された患者が各群 9 例に達した時点で、最良総合効果 (9-1-8.) を用いた奏効例が 2 例以下の場合はその群の試験は中止する。3 例以上の奏効が得られた群では登録を継続する。

10-4. 患者の取扱い

モニタリング委員会は、不適格、中止・脱落、プロトコール違反、治療不遵守等の患者の分類を行い、有効性解析対象について患者背景、病巣所見をまとめ、対象患者の特性を示す。

本試験では、登録例、FAS (Full Analysis Set) および PPS (Per Protocol Set) の 3 種類の解析対象集団を以下のとおり定義する。本試験において、FAS を腫瘍縮小効果および有害反応・有害事象および完遂率の主たる解析対象群とする。無増悪生存期間 (PFS: Progression Free Survival) については登録例を主たる解析対象集団とする。主たる解析対象集団での結果の安定性を考察するために、PPS 等の主な解析対象集団以外でも同様の解析を行う。

1) 登録例

登録センターにおいて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患者

2) FAS

登録例のうち、試験薬剤が一度でも投与された患者

3) PPS

FAS のうち、投与量、投与スケジュールなどにおいて試験実施計画書の規定から重大な逸脱をしていない患者

10-5. 統計学的考察

10-5-1. 有効性に関する主たる解析と判断基準

有効性に関する主たる評価項目は、FAS による奏効率である。Simon's two stage design に従い、FAS 患者が 9 例登録された時点で中間解析を実施し奏効症例が 2 例以下の療法は無効であると判断しその療法を中止する。3 例以上の場合は 24 例の FAS 症例が集積するまで登録を継続する。集積後の奏効症例が 9 症例以下の場合、その療法は無効であると判断する。なお、中間解析において予想したよりも有効率が優れていることが判明したとしても、第 III 相試験のために安全性情報を十分に集積する必要があるため試験を中止しない。

試験終了時点で、各群の奏効率および 95%信頼区間を算出する。また、Fisher's exact 検定も行い、結果の頑健性を検討する。なお、本試験は第 II 相試験であり第 III 相比較試験でないことから、多重性の調整を特におこなわないものとする。

解析対象例数が少ないが、割付調整因子を含む患者背景因子の影響を考察するために、logistic 回帰分析を行う。その際、robust 分散を用いるものとする。

10-5-2. 有害反応・有害事象

治療法ごとに有害反応・有害事象の発現例数、発現率、Grade ごとの発現例数および Grade 3 以上の発現率を算出する。治療群間の有害反応・有害事象の発現率および Grade 3 以上の発現率を比較するためにオッズ比を算出し、その 95%信頼区間を構成する。また、Grade の分布が異なるかを検討するために Mantel 検定を行う。

10-5-3. 完遂率（副次的評価項目）

登録例のうち、試験薬剤が一度でも投与された患者（FAS）のうち、3 コース以上を実施できた患者数の割合。

10-5-4. 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)（副次的評価項目）

Kaplan-Meier 法を用いて治療群ごとの無増悪生存期間関数および 50%無増悪生存期間を推定する。治療群間の比較には、logrank 検定および割付因子を層とした層別 logrank 検定を用いる。解析対象例数が少ないが、割付因子を含む患者背景因子の影響を考察するために Cox 回帰を実施する。その際、robust 分散を用いるものとする。比例ハザード性の仮定の妥当性を検討し、その仮定が成立しないと考えられた場合は一般化 Wilcoxon 検定を実施し、logrank 検定の結果の頑健性を考察する。

10-6. 最終解析

追跡期間終了後、データを確定した後すべてのエンドポイントについて解析をデータセンターにて行う。

11-0. 試験期間

11-1. 試験実施期間

2003年12月1日～2005年11月30月（登録期間：2年間）追跡期間：6ヶ月
（ただし、患者の登録状況により期間の延長もしくは短縮することもある。）

12-0. 倫理的事項

12-1. 患者の保護

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従って実施する。また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」を尊重する。

12-2. 患者の同意に関する事項

本試験の開始にあたっては、登録前に対象となる患者に対し、「同意説明文・同意書」(別紙 1) により本試験の目的および期待される効果、副作用などについて十分説明し、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。同意書には、同意を得た日付を記載し、説明を受け同意した患者と説明を行った医師各々自著により署名する。同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設の臨床試験管理室が保管する。原本はカルテに保管する。なお、同意の取得日および同意者イニシャルを「症例調査票」(別紙 12) に記録する。

12-2-1. 説明内容

- ・ 臨床試験を目的とするものである旨
- ・ 試験の目的
- ・ 試験の責任医師の氏名、職名および連絡先
- ・ 試験の方法
- ・ 予想される本療法の利益および予想される不利益
- ・ 他の治療方法に関する事項
- ・ 試験に参加する期間
- ・ 試験の参加をいつでも取りやめることができる旨
- ・ 試験に参加しないこと、または参加を取りやめることにより患者が不利益な取扱いを受けない旨
- ・ 患者に係る秘密が保全される旨
- ・ 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- ・ 当該試験に係わる必要な事項

12-3. 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に知らされることはない。患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ、患者名など第三者が当該施設の職員やデータベース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。

12-4. 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。

12-5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）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・同意書が各施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）（IRB：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、各施設の施設責任医師、施設分担医師あるいは施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーを JGOG 事務局へ送付する。

IRB 承認文書送付先（JGOG 事務局）

住所：〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル4階

TEL：03-5206-1982 FAX：03-5206-1983

12-6. 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もしくは 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。

12-7. 試験実施計画書の内容変更

本試験中に実施計画書の変更が想定される場合、研究代表者と研究事務局は実施計画書の変更について効果安全性評価委員会に諮問する。変更する場合、研究事務局はその内容と理由を速やかに施設責任医師へ報告する。

試験実施計画書について重大な変更が決定された場合、施設責任医師は当該医療機関の長に報告し、施設 IRB の承認を得るものとする。ただし、患者のリスクを増大させる可能性がなく、かつ primary endpoint に関連しない試験実施計画書の変更に関する施設 IRB の審査の必要性については各施設の取り決めに従う。

12.8. 試験実施計画書作成記録

平成 14 年 10 月	試験実施計画書第 1 版作成
平成 15 年 1 月	試験実施計画書第 2 版作成
平成 15 年 7 月	試験実施計画書第 3 版作成
平成 15 年 10 月 27 日	JGOG 臨床試験審査委員会 承認
平成 15 年 11 月 6 日	JGOG 理事会承認

13-0. モニタリング、監査および報告方法

13-1. モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する。

モニタリングはデータセンターに収集された症例調査票（別紙 12）の記載内容を対象として、中央モニタリング（central monitoring）を行う。

13-1-1. 項目

- 1) 患者集積状況
- 2) 適格性
- 3) プロトコール実施状況、特に中止、減量等
- 4) 有害事象とくに重篤な有害事象とその報告状況
- 5) プロトコール逸脱
- 6) その他

13-2. プロトコール逸脱・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ールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者／研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある患者」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。

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ール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 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>

- ・ プロトコール治療中に他の抗癌剤や併用禁止治療を併用（薬剤、放射線照射等）
- ・ 複数の患者で継続的に治療レジメン中にある薬剤を使用しなかった
- ・ 大幅な過量投与

2) 逸脱 (deviation)

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

3) 許容範囲 (acceptable deviation)

研究グループ、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。

13-3. 施設訪問監査

監査委員会が指名する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、症例調査票記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を監査委員会の定める監査マニュアルに従って行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設責任医師、監査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。

14-0. 研究結果の発表

研究代表者は、研究の進捗状況および研究結果等について厚生労働省研究事業研究発表会ならびに報告書にて報告することができる。

研究結果は、主たる公表論文、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経て、専門誌または英文誌に投稿する。

14-1. 論文発表に関するauthorship等に関する取り決め

原則として論文発表に関するauthorshipは以下の通りとする

試験結果の公表論文の1st authorは症例登録数が最も多かった施設の実務担当者もしくは代表者（該当施設内の筆頭者の選択は、その施設の判断による。ただし研究に最も直接実務に貢献した者を原則とする）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。2nd authorは研究代表者(当該プロトコルの発案者：study chair)、3rd authorはデータセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者1名）する。それ以外は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に選び共著者とする。症例登録数が最も多かった施設の代表者が1st authorを辞退した場合は、1st authorは研究代表者、2nd authorは症例登録数が最も多かった施設の代表者となる。

プロトコル委員会のメンバーにおいては、そのプロトコルの完成への過程、研究結果の解析など、研究の作成、運営に対する貢献度を考慮してauthorとする。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。データセンターの担当データマネージャーに対する謝辞を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.以下、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。

15-0. 研究組織

15-1. 研究組織

婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG)
子宮体がん委員会 委員長 波多江 正紀

〒892-0846 鹿児島県鹿児島市加治屋町 20-17
TEL : 099-224-2101 FAX : 099-223-3190

本臨床試験は厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究」の一環として行われる厚生労働省班研究（主任研究者：青木大輔 分担研究者：植木 實、勝俣範之、工藤隆一、竹内正弘、星合 昊、八重樫伸生）と三海婦人科スタディグループ (SGSG, 代表：河野一郎)から提案された試験実施計画書を基に、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (Japanese Gynecologic Oncology Group, JGOG 理事長：野田起一郎) の Intergroup study として行うものとする。

15-2. 研究代表者

慶應義塾大学医学部 産婦人科 青木 大輔

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-3353-1211 (内線 : 62386) FAX : 03-3226-1667

15-3. 研究事務局

慶應義塾大学医学部 産婦人科 進 伸幸 青木 大輔

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-3353-1211 (内線 : 62386) FAX : 03-3226-1667

15-4. JGOG事務局

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 高橋 幸男

〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル 4階
TEL : 03-5206-1982 FAX : 03-5206-1983
e-mail : takahashi@jgog.gr.jp

15-5. モニタリング委員会

委員長	東北大学	八重樫 伸生
委員	鹿児島市立病院	波多江 正紀
委員	近畿大学医学部	渡部 洋

15-6. 監査委員会

委員長	信州大学	小西 郁生
-----	------	-------

委員	札幌医科大学	寒河江 悟
委員	川崎医科大学	藤原 恵一

15-7. 臨床試験審査委員会 (JGOG)

委員長	佐賀医科大学	杉森 甫
委員	愛知県立愛知病院	有吉 寛
委員	広島大学	大濱 紘三
委員	大阪府立成人病センター	佐治 文隆
委員	近畿大学	福岡 正博

15-8. 効果安全性評価委員会 (JGOG)

委員長	兵庫県立加古川病院	長谷川 和男
委員	愛知県立愛知病院	有吉 寛
委員	岐阜大学	玉舎 輝彦
委員	鳥取大学	寺川 直樹
委員	四国がんセンター	日浦 昌道
委員	近畿大学	福岡 正博

15-9. プロトコール委員会

委員長	鹿児島市立病院	波多江 正紀*
委員	川崎医科大学	藤原 恵一
委員	慶應義塾大学	青木 大輔*
委員	信州大学	小西 郁生*
委員	東北大学	八重樫 伸生*
委員	札幌医科大学	寒河江 悟*
委員	近畿大学	渡部 洋*
委員	国立がんセンター中央病院	勝俣 範之
委員	東北大学	新倉 仁
委員	大阪医科大学	寺井 義人

(*: JGOG 子宮体がん委員会)

15-10. データセンター

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所内

〒108-8642

東京都港区白金 5-9-1

TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6399

e-mail: actu@kitasato.or.jp

データセンター代表者

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘

15-11. 症例登録センター

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所内

〒108-8642

東京都港区白金 5-9-1

TEL : 03-5791-6400 FAX : 0120-579-181 (フリーダイヤル)

e-mail : actu@kitasato.or.jp

登録センター代表者

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘

15-12. 中央判定委員会

委員長	鹿児島市立病院	波多江 正紀
委員	川崎医科大学	藤原 恵一
委員	慶應義塾大学	青木 大輔 [#]
委員	信州大学	小西 郁生
委員	東北大学	八重樫 伸生
委員	札幌医科大学	寒河江 悟
委員	近畿大学	渡部 洋
委員	国立がんセンター中央病院	勝俣 範之
委員	永寿総合病院 (放射線科)	湯浅 佑二

([#] : 研究代表者であるので効果判定には直接加わらない)