

- ・ 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 例以上の場合には 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 症例以下の場合には、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に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3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臨床試験審査委員会（JGOG）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
平成 16 年 7 月 1 日	JGOG 効果安全性評価委員会にて第 1 回改訂につき承認
平成 16 年 7 月 20 日	第 1 回改訂

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	呉医療センター 独法	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	いなみ野病院	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 独法	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: 03-5791-6407
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 : 0120-579-183 (フリーダイヤル) または 03-5791-6407

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
委員
委員
委員
委員
委員
委員
委員
委員

鹿児島市立病院
川崎医科大学
慶應義塾大学
信州大学
東北大学
札幌医科大学
近畿大学
国立がんセンター中央病院
永寿総合病院 (放射線科)

波多江 正紀
藤原 恵一
青木 大輔*
小西 郁生
八重樫 伸生
寒河江 悟
渡部 洋
勝俣 範之
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)

16-0. 参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会：子宮体癌治療成績。日産婦誌 53: 1154-1165, 2001
- 2) Aalders JG, Abeler V, Kolstad P : Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 17: 85-103, 1984
- 3) Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD, et al : Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 66: 106-110, 1985
- 4) 進 伸幸・他：子宮体癌の化学療法。産科と婦人科 69 (5): 595-603, 2002
- 5) 勝俣範之・他：子宮体がん。癌と化学療法 29: 1371-1376, 2002
- 6) Turbow MM, Ballon SC, Sikic BI, et al : Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. *Cancer Treat Rep* 69: 465-469, 1985
- 7) Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al : Use of cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Treat Rep* 70: 789-791, 1986
- 8) Trope C, Johnsson JE, Simonsen E, et al : Treatment of recurrent endometrial adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin. *Am J Obstet Gynecol* 149: 379-381, 1984
- 9) Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, et al : Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 16: 494-496, 1993
- 10) Seski JC, Edwards CL, Gershenson DM, et al : Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 58: 88-91, 1981
- 11) Harrison G, Ball MD, John A, et al : A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62: 278-281, 1996
- 12) Price FV, Edwards RP, Kelley JL, et al : A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma: preliminary report. *Semin Oncol* 24 (5, suppl 15): S 15-78-S 15-82, 1997
- 13) 中村 俊昭・他：子宮体癌に対する Paclitaxel・Carboplatin 併用療法の効果。癌と化学療法 27: 257-262, 2000
- 14) Ringel I, Horwitz SB: Studies with RP 56976 (Taxotere): A semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 83: 288-291, 1991
- 15) Günthert AR, Pilz S, Kuhn W, et al: Docetaxel is effective in the treatment of metastatic endometrial cancer. *Anticancer Res* 19: 3459-3462, 1999
- 16) Gordon AN, Hart DJ, et al : Phase II trial of docetaxel in recurrent or advanced endometrial carcinoma. *Ann Oncology* 13 (suppl 5): 109, 2002 (ESMO 2002 #3940)
- 17) Go RS and Adjei AA : Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 17 : 409-422, 1999
- 18) Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al : Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 : 356a, 1999 (abstr. 1373)
- 19) Du Bois, et al : Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) study group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 : 356a, 1999 (abstr. 1374)
- 20) Rosell R, Gatzemeier U, et al : Phase III randomized trial comparing paclitaxel/ carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 13 : 1539-1549, 2002

- 21) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al : Randomized, Multinational, Phase III Study of Docetaxel Plus Platinum Combinations Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 15 : 3016-3024, 2003
- 22) du Bois A, Weber B, Pfisterer A, et al : Epirubicin/Paclitaxel/Carboplatin (TEC) vs. Paclitaxel/Carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO Stage IIb-IV. Interim results of an AGO-GINECO Intergroup phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 : 202a, 2001 (abstr. 805)
- 23) Fleming GF, Brunetto VL, Mundt AJ, et al : Randomized trial of doxorubicin (DOX) plus cisplatin (CIS) versus DOX plus CIS plus paclitaxel (TAX) in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 202a, 2002 (abstr. 807)
- 24) Vasey P and Scottish Gynaecologic Cancer Trials Group : Preliminary results of the SCOTROC trial: a phase III comparison of paclitaxel-carboplatin (PC) and docetaxel-carboplatin (DC) as first-line chemotherapy for stage Ic-IV epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 : 202a, 2001 (abstr. 804)
- 25) 葛谷 和夫、那波 明宏、中西 透 他 : ドセタキセル(TXT)・カルボプラチン(CBDCA)併用化学療法における上皮性卵巣癌を対象とした第I相臨床試験. 第40回日本癌治療学会 2002, (abstr. #PO27-1)
- 26) Markman M, Kennedy A, Webster K, et al : Combination chemotherapy with carboplatin and docetaxel in the treatment of cancers of the ovary and fallopian tube and primary carcinoma of the peritoneum. *J Clin Oncol* 19 : 1901-1905, 2001

JGOG2041 子宮体がん研究

中間解析結果報告書

2005年 1月 21日

高橋 史朗
北里大学 薬学部 臨床統計部門

2005年 1月 25日

データセンター責任者 竹内 正弘
社団法人北里研究所臨床薬理研究所, 北里大学 薬学部 臨床統計部門

1. 試験実施計画書の概要

1) 目的

進行・再発子宮体癌患者を対象に併用化学療法を行い、各併用療法の有効性と安全性について検討する。併用化学療法としてはドセタキセル (docetaxel, DOC) + シスプラチン (cisplatin, CDDP) 併用療法、ドセタキセル (DOC) + カルボプラチン (carboplatin, CBDCA) 併用療法およびパクリタキセル (paclitaxel, PTX) + カルボプラチン (CBDCA) 併用療法の3群とする。

A 群 : DP 療法 DOC 70 mg/m² + CDDP 60 mg/m² day 1 q 3 weeks 3 コース以上

B 群 : DJ 療法 DOC 60 mg/m² + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3 コース以上

C 群 : TJ 療法 PTX 180 mg/m² + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3 コース以上

本臨床試験は、Taxane 系薬剤と白金製剤との併用療法の組み合わせのうち、今後計画される第 III 相臨床試験の最も有用な試験 arm を選定することを目的とする。その際には、3 群間の奏効率を基本とし、secondary endpoint である有害事象の発現率、完遂率、無増悪生存期間を考慮すると共に、背景因子による subanalysis も考慮に入れて臨床的見地から総合的に選定することとする。

2) 治療デザイン

目標症例数 : 各群 30 例

無作為割付 : 図 1 に示したとおり、前化学療法における Taxane 系薬剤治療歴の有無および既往放射線域の測定可能病変の有無を割付調整因子とし、最小化法により A 群, B 群, C 群に無作為割付を行う。

中間解析 : ある群において有効性が明らかに劣っていることが判明した場合に、その群を早期中止することを目的に中間解析を 1 度実施する。Simon の 2 段階法に基づき、各群 F A S 症例が 9 例に達した段階で中間解析を実施する。

3) 適格基準

- 1). 原発巣が子宮体癌 (肉腫、癌肉腫を除く) であることが組織学的に確認されている (内膜組織診または手術病理組織による) 進行 (Stage III, IV 期) または再発患者
- 2). 一般状態 (ECOG Performance Status, P.S.) が 0~2 の患者
- 3). CT, MRI で計測可能な最長径 (一方向) 20 mm 以上、またはヘリカル CT で計測可能な最長径 (一方向) 10 mm 以上の病変を有する患者 (病巣所見は登録日前 14 日以内)
- 4). 前治療からの休薬期間は以下の基準を満たす患者
化学療法剤 : 最終投与から 6 ヶ月以上経過していること
放射線療法 : 4 週間以上経過していること
代謝拮抗剤 (経口フッ化ピリミジン系薬剤)、ホルモン療法、免疫療法 : 2 週間以上経過していること
- 5). 年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者 (登録時)

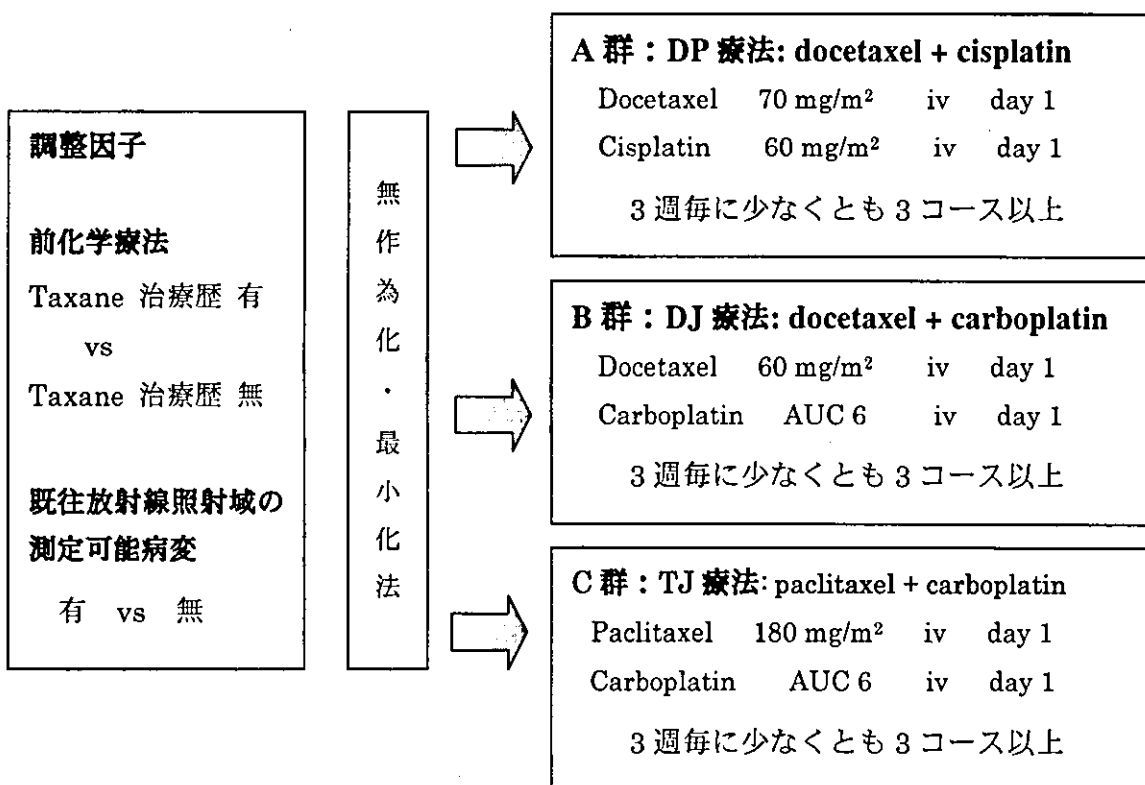


図 1 : 無作為割付

6). 主要臓器 (骨髄、心、肝、腎など) の機能が保持されている患者
 (臨床検査値は登録日前 7 日以内)

好中球数	2,000/mm ³ 以上
血小板数	10 万/mm ³ 以上
ヘモグロビン	9.0 g/dL 以上
AST (GOT)	100 U/L 以下
ALT (GPT)	100 U/L 以下

(ただし, AST, ALT とともに明らかな肝転移による肝機能異常の場合は, 150 U/L までは可とする.)

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 (2 回以上の測定で確認することが望ましい)
(以下の検査は, 登録日前 7 日以内または投与開始予定日 14 日以内)	
クレアチニン クリアランス	60 mL/min 以上
心電図	心機能正常

7). 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患者

4) 除外基準

- 1) 肉腫成分を含む患者
- 2) 明らかな感染症を有する患者
- 3) 重篤な合併症(心疾患、control不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等)を有する患者
- 4) 活動性の重複がんを有する患者
- 5) 胸部単純X線写真および CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 6) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7) Grade 2以上の運動麻痺、末梢神経障害をきたしている患者あるいは浮腫のある患者(原疾患によって発生する障害は含まない)

神経障害 Grade 2:他覚的な知覚消失または知覚異常(疼きを含む)、機能障害はあるが日常生活には支障なし

浮腫 Grade 2:症状があり、治療を要する

- 8) 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患者
- 9) その他、施設責任医師が不適当と判断した場合

5) エンドポイント

primary endpoint : 奏効率(腫瘍縮小効果)
secondary endpoints : 有害事象の Grade 別発現率
完遂率(feasibility)
無増悪生存期間(progression free survival, PFS)

2. 中間解析結果

2.1 使用するデータおよびその品質保証

本中間解析に用いるデータは、原則として2004年12月16日までに収集され、データベースに入力されたCRFデータに基づく(別添1参照)。試験が終了していないため、CRFを回収できていない最良総合効果判定、およびプロトコール規定の治療の完遂に関しては、電子メールにて確認した情報を用いている。これらのCRFが未回収であるデータに関しては、本中間解析報告書においてはCRFが未回収であることを明示して用いている。また、有効性および安全性の節で明示するが、解析プログラムで欠測データや不完全データの一部を読み替えて集計解析を実施している。

本データは、標準業務手順書「治験データの取扱い」に従いダブルエントリーを行った。別添1に、現在のCRFデータの状態を示した。別添1において、「○」のCRFは論理点検が行われたことを表し、「△」のものは標準業務手順書に従った論理点検は行われていないことを表している。しかしながら、目視の点検をとおして必要なクエリー発行を実施し、少なくとも本中間解析の結果に影響を及ぼす点に関しては品質を担保することに努めた。

2.2 中間解析対象患者

2.2.1 患者の内訳

2003年12月2日より登録が開始され、2004年7月29日までに31症例の登録票を受け取った。このうち治験実施計画書の適格基準もしくは除外基準に抵触し、割り付けられなかった症例は4例であった。従って、本中間解析は2004年7月29日までに登録された27症例（各群9例）を対象とする。（図2参照）

2004年9月24日に「第1回モニタリング委員会」が開催され、2004年8月30日までに集積された24症例のCRFデータ（別添1参照）について、治験実施計画書からの重大な逸脱を検討した。次節に記述したとおり治験実施計画書からの逸脱は、4症例に認められ、延べ11件であった。いずれも重大な逸脱と判断されず、全24症例がFASおよびPPSに含まれることが決定した。なお、その後回収されたCRFデータに関してはモニタリング委員会による正式な判断がなされていないが、治験実施計画書からの重大な逸脱と判断されるであろうものは認められていない。

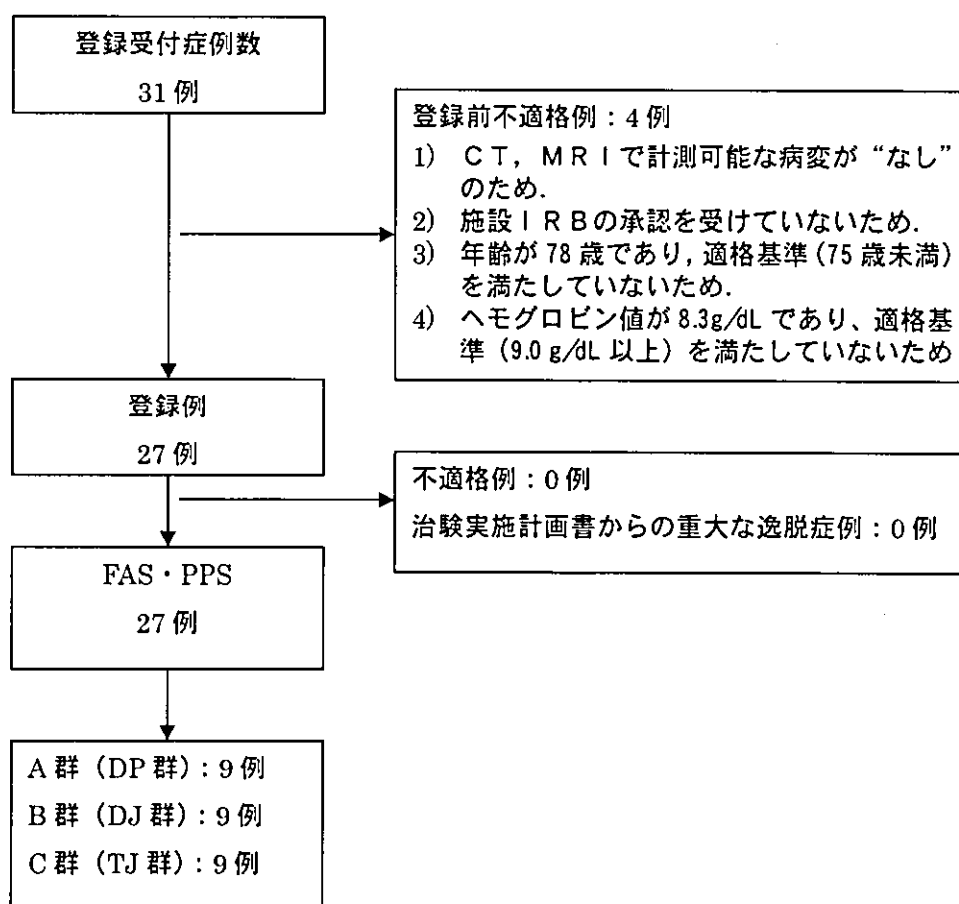


図2：登録受付症例の内訳

2.2.2 治験実施計画書からの逸脱

2004年9月24日に開催された「第1回モニタリング委員会」において、試験実施計画書からの逸脱項目と逸脱と判断された症例数、および括弧内に逸脱の延べ件数を表1に示した。いずれの症例も、治験実施計画書からの重大な逸脱とは判定されず、全登録症例を対象に解析を実施することに決定した。なお、試験実施計画書から逸脱した症例が多い施設に対しては、臨床検査の実施を徹底し、同様の逸脱が発生しないように電子メールで注意を喚起した。また、2004年11月5日に開催されたJGOG総会においても、全参加施設に対して同様の注意を喚起した。

表1：試験実施計画書からの逸脱

項目	A群	B群	C群
投与開始判断に関わる臨床検査 未実施	1(1)	1(1)	1(3)
開始基準を満たしていない		1(2)	
その他の臨床検査値 未実施	1(3)		
症例数（延べ件数）			

1) 投与開始を判断するために必要な検査の未実施

投与開始判断に必要な臨床検査値を検査せずに投与を開始した症例数は、各群1例(A-004, B-003, C-002)、合計3例であった。

A-004は、3コース投与開始時に好中球数の測定がなされていなかった。〔試験担当医師が、白血球数の測定値から臨床的に投与可能であると判断した。〕B-003は、4コース投与開始時のクレアチニン・クリアランスが測定されていなかった。〔患者が自宅で蓄尿しておらず、クレアチニン・クリアランスを計算することができなかった。血清クレアチニンは施設基準域内の値を示しており、臨床的に投与可能と試験担当医師は判断した。〕C-002は、2コース、3コースおよび4コース投与開始時のクレアチニン・クリアランスが測定されていなかった。〔血清クレアチニンは施設基準域内の値を示しており、臨床的に投与可能と試験担当医師が判断した。〕モニタリング委員会は、いずれの症例も代替指標から試験が安全に遂行されていたと臨床的に推察し、これらのデータをFAS・PPSに含み、本解析の対象とすると判断した。

2) 次コース投与開始基準を満たさずに投与を開始

投与開始基準を満たさずに投与を開始した症例数は、A群1例(A-008)およびB群1例(B-003)であった。

A-008は、3コース投与開始前のクレアチニン・クリアランスが59mL/minで、投与基準60mL/min未滿で投与が開始された。〔試験担当医師が、蓄尿が不十分でありデータの信頼性が低いこと、および血清クレアチニンの検査値が施設基準域内の値を示していたため、臨床的に投与可能であると判断した。〕モニタリング委員会は、1mL/minの違いは臨床的に許容できるものであると判断した。

B-003は、2コースおよび3コース投与開始前のクレアチニン・クリアランスが、それぞれ43.2mL/minと49mL/minであるにも関わらず、延期することなく投与が開始された。〔試験担当医師は、蓄尿が十分でなくデータの信頼性が低いこと、および血清クレアチニンからも腎機能に問題ない