

8.4. スタディカレンダー(A 群[手術先行群])

検査項目	登録		PDS 後	化学療法 1-4				IDS 前	IDS 後	化学療法 5-8				治療 中止/ 完了 後
	前	後		TC1	TC2	TC3	TC4			TC5	TC6	TC7	TC8	
全身状態														
理学所見	○		○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	
PS	○		○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	
身長	○													
体重	○						□		△					
臨床検査														
CBC、生化学	○		○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	
腫瘍マーカー														
CA125	○				○		○				○		○	○
CEA	○													
血液ガス	○							△						
Ccr(Cockcroft-Gault)	○						□		△					
心電図	○							△						
画像診断														
上腹部～骨盤														
CT/MRI	○												○	○
胸部														
XP または CT	○							△					○	○
その他の画像*1	○													
毒性の評価	○		○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○
記録用紙*2														
登録適格性確認票		○												
治療前報告		○												
術前記録									△					
手術所見記録			○						△					
病理所見記録			○						△					
術後記録			○						△					
経過記録							○						○	
腫瘍縮小効果報告														
治療効果報告														○
治療終了報告														○
追跡調査用紙														○

○：IDS 施行の有無に関わらず行う項目。

△：IDS を施行する場合に行う項目。

□：IDS を施行しない場合に行う項目。

*1：症状などに応じ、登録前に適宜施行する。(胸部 CT、シンチグラムなど。)

*2：詳細な提出期限については、「9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限」参照。

8.5. スタディカレンダー(B群[化学療法先行群])

検査項目	登録		化学療法 1-4				IDS 前	IDS 後	化学療法 5-8				治療 中止/ 完了 後
	前	後	TC1	TC2	TC3	TC4			TC5	TC6	TC7	TC8	
全身状態													
理学所見	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
PS	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身長	○												
体重	○							○					
臨床検査													
CBC、生化	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
腫瘍マーカー													
CA125	○			○		○				○		○	○
CEA	○												
血液ガス	○						○						
Ccr(Cockcroft-Gault)	○							○					
心電図	○						○						
画像診断													
上腹部～骨盤													
CT/MRI	○					○						○	○
胸部													
XP または CT	○					○						○	○
その他の画像*1	○					○							
毒性の評価	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
記録用紙*													
登録適格性確認票		○											
治療前報告		○											
術前記録								○					
手術所見記録								○					
病理所見記録								○					
術後記録								○					
経過記録						○						○	
腫瘍縮小効果報告						○							
治療効果報告													○
治療終了報告													○
追跡調査用紙													○

*1：症状などに応じ、登録前に適宜施行する。標的病変あるいは非標的病変に記録する病変を認めた場合には、化学療法4コース後にも施行する。(シンチグラムなど。)

*2：詳細な提出期限については、「9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限」参照。

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

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、登録翌日までにデータセンターに FAX。 |
| 2) 治療前報告 1、2(青) | 登録後 2 週間以内。(腫瘍評価の項目は、B 群のみ記入。) |
| 3) 手術所見記録 1、2-PDS(緑) | 術後 6 週間以内。(A 群のみ記入。) |
| 4) 術後記録 1、2-PDS(緑) | 術後 6 週間以内。(A 群のみ記入。) |
| 5) 病理所見記録 1-PDS(緑) | 病理所見判明後速やかに。(A 群のみ記入。) |
| 6) 経過記録 1 治療(黄) | 化学療法 4 コース終了/中止後速やかに。 |
| 7) 経過記録 2-5 検査(黄) | 化学療法 4 コース終了/中止後速やかに。 |
| 8) 経過記録 6-9 有害事象(黄) | 化学療法 4 コース終了/中止後速やかに。 |
| 9) 腫瘍縮小効果報告(緑) | 効果判定後速やかに。(B 群のみ記入。) |
| 10) 術前記録(緑) | 術後 6 週間以内。(IDS 施行例のみ記入。) |
| 11) 手術所見記録 3、4-IDS(緑) | 術後 6 週間以内。(IDS 施行例のみ記入。) |
| 12) 術後記録(緑)3、4-IDS(緑) | 術後 6 週間以内。(IDS 施行例のみ記入。) |
| 13) 病理所見記録 2-IDS(緑) | 病理所見判明後速やかに。(IDS 施行例のみ記入。) |
| 14) 経過記録 10 治療(黄) | 化学療法 8 コース終了/中止後速やかに。 |
| 15) 経過記録 11-14 検査(黄) | 化学療法 8 コース終了/中止後速やかに。 |
| 16) 経過記録 15-18 有害事象(黄) | 化学療法 8 コース終了/中止後速やかに。 |
| 17) 治療効果報告(緑) | 効果判定後速やかに。 |
| 18) 治療終了報告(赤) | プロトコール治療終了/中止後速やかに。 |
| 19) 追跡調査用紙(白) | 追跡調査依頼書に記載された期限内に。 |

「1) 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。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして用いることができる。

「2) 治療前報告～18) 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などで連絡すること。

「19) 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中間・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。

9.1.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。

患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 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」または「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://www.jcog.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、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課、FAX：03-3508-4364。書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、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。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 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また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。)
- 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)
「7.2. 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 Grade 4 の非血液毒性。
プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず急送報告の対象とし、最終プロトコール治療日から 31 日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり(definite、probable、possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 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。

下記、2)と3)の有害事象のうち、プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず通常報告の対象とし、最終プロトコール治療日から 31 日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり(definite、probable、possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

- 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)
「7.2. 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。
但し、Grade 4 であっても食思不振、嘔気は報告の対象としない。
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
「7.2. 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*など。
*二次がん：プロトコール治療との因果関係ありと判断されるもの。(因果関係が definite、probable、possible のいずれかのものとし、因果関係が unlikely、not related のものは含まない。)
- 5) その他重大な医学的事象
10.1.1.の1)2)、10.1.2.の1)-4)のいずれにも該当しないが、研究グループや全 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。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 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また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) 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「JCOG 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または 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または 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。

10.2.2. 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/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 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、影響の程度などを判断し、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などの対策を講ずる。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能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 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、「10.1. 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「JCOG AE/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)などを含めること。また、10.1.1.1)の30日以内の死亡、10.1.2.1)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、10.1.2.2)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。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究代表者の判断を文書にて通知する。

10.3.4. 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、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。

10.4. 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、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および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

B 群で登録時に測定可能病変を有する場合にのみ、腫瘍縮小効果判定を Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST criteria)^[66]に従った以下の手順により行う。

11.1.1. 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) 10 mm 以下のスライスの CT または 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 の場合は最大径 10 mm 以上。
- 2) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 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 20 mm 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

11.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

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-腫瘍評価」に記録する。

11.1.3. 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-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

第4コース終了後に「8.2.3. 有効性評価項目」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「腫瘍縮小効果報告」に記録する。

11.1.5. 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10 mm 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

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

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

縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。

11.1.6. 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)。
- 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。

11.1.7. 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」のいずれにおいても「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。

例えば、標的病変の長径和の増大割合<20%、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変効果=SD、非標的病変効果=IR/SD、新病変出現あり」として、次項の表に従い「総合効果=PD」とする。

11.1.8. 総合効果 Overall Response

総合効果(Overall response)は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って4コース目の化学療法終了後、IDS 前に判定を行う。判定を行えない場合は NE とする。

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。

ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定する。

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。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、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。

11.2.1. 全登録例

「5.1. 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。

11.2.2. 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、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、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。

11.2.3. 測定可能病変を有する全適格例

B群のうち、登録時に測定可能病変を有する患者を「測定可能病変を有する全適格例」とする。

11.2.4. 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「全治療例」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。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間 Overall survival

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。
- 追跡不能患者では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。

11.3.2. 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。本試験では、以下の1)2)3)のうちいずれかに該当する場合は増悪とする。

1) 画像検査による腫瘍の明らかな増悪：

腹部CT、胸部XPまたは任意に行った検査において、明らかな腫瘍の増大または新病変の出現を認めた場合。

ただし、PDSあるいはIDS後の化学療法開始までの間に胸水の増量が認められても、増悪とはしない。

2) 症状、身体所見の明らかな悪化：

以下の項目を目安として、担当医が臨床的に増悪と判断した場合。増悪と判断する際には、薬物有害反応と増悪による症状を区別するために画像所見なども参考とする。

<症状および身体所見の明らかな変化として以下の項目を目安とする>

- a) 食物摂取不良、腹痛、悪心、嘔吐など腸管の閉塞による症状の悪化。
- b) 腹膜転移・腹水の増悪などに伴う腹部膨隆および腹部膨満感。
- c) 水腎症や尿閉の出現又は増悪。
- d) 次コース開始延期にても改善しない全身状態の悪化。
- e) 骨転移など各転移巣の出現・悪化と判断される疼痛の増悪。
- f) 黄疸の出現。
- g) その他。

3) マーカー上の増悪：

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35 U/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、70 U/ml以上のCA125が観察された場合。
- b) 治療によってもCA125が35 U/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。

- 増悪と判断されていない生存例では臨床的に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(画像検査による無増悪の確認は必須としない)。
- 毒性や患者拒否など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。
- 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変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。
- 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。

- 上記のいずれのイベントも観察されていない場合、最終診療日(入院中では調査票記入日、通院治療中は最新の外来受診日)または最新の検査受診日のうちもっとも新しい日をもって打ち切りとする。

11.3.3. 完全腫瘍消失割合

全適格例のうち、プロトコル治療完了時点で、次の3条件全てを満たした患者の割合を完全腫瘍消失割合とする。①CTまたはMRIで全ての病変が消失し、かつ②胸部XPにて胸水の貯留を認めず、かつ③CA125<20 U/mlとなった状態。

11.3.4. 奏効割合

測定可能病変を有する全適格例(11.2.3.参照)のうち、NAC4コース後で11.1.の規定によりCRまたはPRと判定された患者の割合を奏効割合とする。

11.3.5. 手術侵襲の指標

手術侵襲の指標として、以下の項目を集計する。以下の「日」の計算は0時より24時までを1日としてカウントする。よって手術日の24時までは「術後0日」、そこから手術翌日の24時までを「術後1日」とする。また、A群において、IDSを行うか行わないか、行った場合PDSとIDSのどちらの侵襲が大きいか事前に予測することは不可能なので、以下のエンドポイントはPDS、IDSに分けてCRFを作成し、最終的にA群の「PDSとIDS(IDSを行った場合)の侵襲の合計」とB群の「IDSの侵襲」を比較することとする。

- 1) 出血量：執刀から閉腹終了までの出血量。
- 2) 総輸血量：プロトコル治療中の総輸血量。ここでの総輸血量は、濃厚赤血球液、全血、その他の合計とし、自己血は含まないものとする。これは、本試験において自己血は、A群でしか採取する機会がないこと、一度採取された自己血はコストの関係上、実際の輸血の適応の有無に関わらずほぼ確実に輸血されてしまうため手術侵襲を反映しないこと、を考慮した。
- 3) 血漿製剤総用量：プロトコル治療中の血漿製剤総用量。ここでの血漿製剤は、プラズマプロテインフラクシオン、新鮮凍結血漿、ヒトアルブミン製剤を指す。
- 4) 開腹手術回数：開腹手術の回数。
- 5) 総開腹手術時間：執刀から閉腹終了までの時間の合計。

11.3.6. 有害事象

I. 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコ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CTCAE ver.3.0による全コース中の最悪のGradeの頻度を(群別に)求める。

- 1) 化学療法の有害事象：初回投与日から最終投与後3週間まで(CTCAE ver.3.0のshort name)
 - アレルギー/免疫：アレルギー反応
 - 全身症状：疲労、発熱、皮膚科/皮膚：脱毛
 - 消化管：下痢、便秘、粘膜炎症/口内炎(機能/症状)、食欲不振、悪心、嘔吐
 - 感染/発熱性好中球減少：G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)、G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)、G0-2の好中球減少を伴う感染-各々につき右の選択項目を適応-(胆管、胆嚢、気管支、肺[肺炎]、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能、リンパ管)
 - 神経：神経障害-運動性、神経障害-感覚性
 - 疼痛：疼痛-関節、疼痛-筋肉
 - 血液/骨髄：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
 - 臨床検査値：低アルブミン血症、高ビリルビン血症、AST、ALT、クレアチニン、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症
- 2) 術中合併症：執刀から閉腹終了まで(CTCAE ver.3.0のshort name)
 - 血管：血栓症/血栓/塞栓症
 - 手術/術中損傷：術中損傷(大動脈、臓器の主要な動脈、動脈-細分類不能、下大静脈、静脈-細分類不能、末梢運動神経-細分類不能、末梢感覚神経-細分類不能、肝、横隔膜、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、尿管、尿道、軟部組織-細分類不能)

- その他の致命的な合併症
- 3) 術後早期合併症：手術終了から術後 30 日以内(CTCAE ver.3.0 の short name)
 - 全身症状：発熱(G3 以上の好中球減少なし)
 - 消化器：消化管リーク(小腸、大腸、直腸、細分類不能)、消化管閉塞(結腸、空腸、回腸、小腸-細分類不能)、麻痺性イレウス
 - 肺/上気道：無気肺
 - 血管：血栓症/血栓/塞栓症
 - 皮膚科/皮膚：創傷合併症-非感染性
 - 感染：正常好中球数の感染(カテーテル感染、気管支、肺、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能、リンパ管)
 - 腎/泌尿生殖器：泌尿生殖器リーク、泌尿生殖器狭窄、泌尿生殖器閉塞
 - 4) 術後晚期合併症：術後、31 日以降、術後 5 年目まで(CTCAE ver.3.0 の short name)
 - 消化器：消化管閉塞(結腸、空腸、回腸、小腸-細分類不能)、麻痺性イレウス
 - リンパ管：浮腫(四肢、体幹/生殖器)、リンパ浮腫による繊維化
 - 皮膚科/皮膚：創傷合併症-非感染性

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治療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。

II. 重篤な有害事象発生割合

プロトコール治療の一部以上が開始された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコール治療期間中、あるいは最終化学療法日から 30 日以内の全ての死亡。
(死因は治療との因果関係を問わない。)
- 2) 最終化学療法日から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髄区分の有害事象と、食思不振と嘔気を除く)。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である手術先行治療(A群)に対し、試験治療群である化学療法先行治療(B群)が、primary endpointである全生存期間において許容範囲を超えて下回ることが否定できること(非劣性)を検証することである。

試験治療群が標準治療群に対し非劣性であることが証明でき、他のエンドポイントで優れることが示された場合には、試験治療である化学療法先行治療がより有用な治療法であると結論する。非劣性が証明できなかった場合、または非劣性が証明できても他のエンドポイントで優れることが示せなかった場合には、標準治療である手術先行治療が引き続き有用な治療法であると結論する。ただし、ここで言う他のエンドポイントでの優れることとは必ずしも統計学的に有意に上回ることでなく、他のエンドポイントから総合的に優れることの有無を判断する。他のエンドポイントとは有害事象発生割合、手術合併症割合、開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量である。

試験全体の有意水準を5%とし、本試験は非劣性試験であるため主たる解析は片側検定を行う。主たる解析は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子(年齢、進行期、PS)を層とし、治療法を共変量として含めたCox比例ハザードモデルをあてはめ、試験治療群の標準治療群に対するハザード比を片側有意水準5%に対応する90%信頼区間を用いて推定する。解析に先だつて群毎に割付調整因子の分布を確認し、解析不能な層が発生するなどして適切に層別Cox回帰が実施できない場合には、事前に定めた臨床的に重要度の高い割付調整因子を可能な限り優先して解析に取り込むことを原則として解析を実施する。信頼区間の構成はWald法を用いる。ハザード比の許容域は、3年生存率を標準治療群25%、試験治療群30.3%、非劣性限界5%(生存期間中央値に換算してそれぞれ18カ月、20.9カ月、2.5カ月に相当)から、1.161とする。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、95%信頼区間をGreenwoodの公式によって求める。参考として全登録例を対象とした解析も行う。また、必要に応じて偏りが見られた背景因子で調整したCox回帰を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

本試験の主たる研究仮説は、「試験治療(化学療法先行)群が標準治療(手術先行)群に対して、全生存期間にて劣っていないことが統計的に有意に示され、治療侵襲の総合的評価により、侵襲が少ないと判断された場合、試験治療を、より有用な治療法と判断する」となる。

試験治療では、手術回数が2回ではなく1回で済む可能性が高いこと、化学療法による腫瘍の縮小後に手術を行うために手術に関連した侵襲が軽減されると期待されることより、試験デザインは非劣性試験とした。一方で、早期に全身治療を開始できることや改善した全身状態で手術を受けることでより高率にoptimal surgery達成が期待できるなど予後の改善も期待できるため、標準治療群の予想される3年生存割合を25%として、試験治療群の3年全生存割合30%強を期待する。試験治療群の3年生存割合が標準治療群のそれを下回ってはならない許容限界を5%とすると、試験治療群の3年全生存割合が30.3%(それぞれMSTに換算すると標準治療群18カ月、試験治療群20.9カ月、非劣性の許容差2.5カ月)であれば、検出力80%で仮説を証明するためには必要イベント数は両群合計276例となる。各群149例、両群合わせて298例を3年間で登録、5年間追跡することで80%の検出力で非劣性を示すことができる(下記表参照)。不適格例が発生する可能性も想定し、合計300例を目標被験者数とする。化学療法先行の試験治療が手術先行の標準治療に統計的に有意に劣るかどうかを検証することは関心事項ではないため、有意水準 $\alpha=0.05$ の片側検定とする。

「2.4.3. 患者集積見込み」に記載の様に、年間100例程度の登録が期待できることから、登録期間3年、追跡期間5年とすることは実施可能性の面で問題ないと考えられた。

	検出力		
	70%	80%	90%
必要イベント数(両群計)	210	276	383
必要被験者数(両群計)	226	298	412

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で登録中に1回の中間解析を行い、登録を続けることが妥当かどうかを判断する。試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

中間解析は、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う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

12.3.2. 中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & DeMetsの α 消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Flemingタイプを用いる¹⁶⁷⁾。中間解析の詳細について、データセンターの婦人科腫瘍グループ担当統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、婦人科腫瘍グループ担当以外の統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析において、生存期間について化療先行群の手術先行群に対する非劣性が示された場合には、引き続き化療先行群の手術先行群に対する優越性の検証を行うが、この比較では多重性の問題が生じないことから、多重性の調整は行わない。

中間解析の結果が以下の時には本試験の中止を検討する。

- 化療先行群の手術先行群に対する非劣性が証明され、さらに優越性が証明できた場合(有効中止)
- 化療先行群の手術先行群に対するハザード比の点推定値が許容ハザードである1.161を超えて上回った場合(無効中止)

また、化療先行群の手術先行群に対する非劣性が証明できたが、優越性は証明されなかった場合、secondary endpointsで優れることが示せても試験を中止しない。

12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポート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。

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、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出されない限り、最終追跡が終了するまで、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。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について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。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的にはJCOG代表者の指示に従う。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から5年間とする。

12.4. Secondary endpointsの解析

12.4.1. 安全性のsecondary endpointsの解析

Secondary endpointsのうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症割合、開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする。(「14.1. 定期モニタリング」参照。)

非劣性デザインの前提として、化療先行群が手術先行群に比して毒性が軽いことが前提となっているため、いずれの有害事象発生割合についても、化療先行群が手術先行群を上回らないことを期待する。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症割合、の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行うこととし、必要に応じてFisherの直接検定を用いて群間比較を行う。また、開腹手術

回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量については、中央値、最小値、最大値、四分位、平均値、標準偏差等の要約統計量を提示して分布を確認したうえでデータの要約方法として適当な場合は平均値の差の信頼区間を提示することとし、必要に応じて Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較を行う。

12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、無増悪生存期間、奏効割合(B 群のみ)、完全腫瘍消失割合であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

無増悪生存期間、完全腫瘍消失割合は、全生存期間の surrogate endpoint と位置づけられるので、無増悪生存期間、奏効割合についても化療先行群が手術先行群を下回らないことを期待する。グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とするが、全登録例による比較も参考として行う。

完全腫瘍消失割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、時点無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。群間比較には、治療法と施設以外の割付調整因子を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、化療先行群の手術先行群に対するハザード比の信頼区間を用いる。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整する。

12.5. 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すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

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、効果安全性評価委員会、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、今後の方針など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、効果安全性評価委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

効果安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>)および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)に従って本試験を実施する。

13.2. インフォームド・コンセント

13.2.1. 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、割付など)。
- 4) プロトコル治療の内容。
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。
- 5) プロトコル治療により期待される効果。
生存率向上、延命効果、完全切除率向上、周術期合併症軽減など。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 代替治療法。
標準治療の内容、効果、毒性など。
代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- 9) 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。
- 10) 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などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。
- 11) 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。
- 12) 人権保護。
氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 13) 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。
- 14) 費用と補償。
- 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。

13.2.2. 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、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、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。

13.3. 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。

もし誤って患者氏名が伝えられた場合には、記録媒体に寄らず、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。

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、かつ二次がんなど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、患者登録時と有害事象報告を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

13.4. 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。

13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

13.5.1. 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データセンターへ送付する。IRB承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、施設毎に変更を加えたものを当該施設IRBの承認を得て用いることができるが、研究実施計画書(プロトコール)については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行う。

13.5.2. 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。

13.6. プロトコールの内容変更について

13.6.1. 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、プロトコール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種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正(Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験のprimary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各施設IRBの審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

カバーページにJCOG効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

2) 改訂(Revision)

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 にも関連しないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する(従来の「委員長決裁」に相当する)。効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

3) メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

カバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコル改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会(または IRB)で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会(または IRB)の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する 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。

13.6.3. 記録用紙の修正(9.1.3.を再掲)

試験開始後に、記録用紙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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

14. モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコ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目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出され、JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、施設研究責任者は定期モニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- 1) 集積達成状況：登録数-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患者：群/施設
- 3) プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由：群/施設
- 4) 治療前背景因子：群
- 5) 重篤な有害事象：群/施設
- 6) 有害反応/有害事象：群
- 7) プロトコル逸脱：群/施設
- 8) 全生存期間：全登録例
- 9) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.1.2. 有害事象の許容範囲

本試験は、標準治療である手術先行療法に比して、試験治療である化療先行療法の毒性が軽いことを前提とした非劣性試験である。そのため、有害事象の許容範囲は手術療法と TC 療法での治療関連死亡やその他の重篤な合併症の頻度に基づいて以下のように設定する。

本試験と同じ対象(III、IV 期)に同じ治療レジメン(TC 療法)で行われた GOG158 における TC 療法での治療関連死亡はこれまで報告されていない。2.3.4.で述べた TC 療法の先行第 II 相試験でも現時点では治療関連死亡は見られていない。PTX を用いた治療の場合、生じる可能性のある重篤な有害事象はアナフィラキシーショックや不整脈等の心毒性であるが、いずれも重篤な有害事象としての報告は合計 5%程度を超えるものはない。TC 療法の先行第 II 相試験でも Grade 3 の発熱性好中球減少が 15%に見られたものの、重篤な有害事象(死亡又は Grade 4 の非血液毒性)は Grade 4 の疲労と発熱性好中球減少を 54 例中 1 例に認めたのみであった。

以上から、治療関連死亡は 3%未満、「11.3.6.II. 重篤な有害事象発生割合」に関しては、5%を許容範囲と考える。よって、どちらかの群において、治療関連死亡が 5 例又は重篤な有害事象が 8 例生じた時、最終的に許容範囲を越えることが明らかと判断し試験中止を検討することとする。

さらに本試験では治療変更規準や支持療法の見直しを検討する規準として、GOG の施行した第 III 相試験(GOG158)で報告された TC 療法の重要な有害事象を基に、許容範囲を以下のように設定した。

GOG158 の TC 療法では、Grade 3 の神経毒性は 7%に認められている。発熱性好中球減少の頻度は報告されていない。先行試験の JCOG0206 では Grade 3 の神経毒性は認められていないが、Grade 3 の発熱性好中球減少が 15%に認められている。但し、治療関連死亡は認められておらず、管理可能なレベルであると判断している。以上から、定期モニタリングで報告される Grade 3 の神経障害-感覚性、神経障害-運動性の許容範囲をそれぞれ 7%未満、Grade 3 の発熱性好中球減少の許容範囲を 15%未満と設定し、どちらかの群で許容範囲を越えた場合治療変更規準若しくは支持療法の見直しを検討する。

14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価など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/研究事務局間で試験毎に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症例」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。

I. 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ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を及ぼす。
- 2) 担当医/施設に原因がある。
- 3) 故意または系統的。
- 4) 危険または逸脱の程度が著しい。

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

II. 逸脱 deviation

I.の違反にも、III.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ことが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- 1) 逸脱・・・望ましくないもので減らすべきもの
- 2) 逸脱(やむを得ない)・・・積極的に減らすほどではないもの
- 3) 逸脱(臨床的に妥当)・・・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの

※逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「臨床的に妥当な逸脱」が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

III. 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定され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。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名する JCOG 内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者などが作成する標準業務手順書(SOP)に従って行う。なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15. 特記事項

病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない。附随研究の計画はない。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正(Amendment)ではなく、改訂(Revision)とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

16.1. JCOG(Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOGは厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-1、-2、-3、-4、-5 の 5 つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp)

- 指定研究 17 指-1 主任研究者：堀田知光(東海大学医学部)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- 指定研究 17 指-2 主任研究者：西條長宏(国立がんセンター東病院)
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- 指定研究 17 指-3 主任研究者：大津 敦(国立がんセンター東病院)
「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- 指定研究 17 指-4 主任研究者：渋井壮一郎(国立がんセンター中央病院)
「稀少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- 指定研究 17 指-5 主任研究者：福田治彦(国立がんセンターがん予防・検診研究センター)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

16.2. 指定研究以外の研究班

本試験は下記の研究班と 16.1. の 17 指-1、5 との共同研究である。

- 厚生労働省 厚生労働科学研究費「第三次対がん総合戦略研究事業」(平成 16 年度～)
「進行卵巣がんに対する集学的治療に関する研究」
主任研究者：吉川裕之
- 厚生労働省 がん研究助成金
「婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究」
主任研究者：小西郁生

16.3. JCOG 代表者

西條長宏：国立がんセンター東病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 婦人科腫瘍グループ

グループ代表者：嘉村敏治

久留米大学医学部産婦人科学講座

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

TEL：0942-31-7573

FAX：0942-35-0238

E-mail：tokamura@med.kurume-u.ac.jp

グループ事務局：勝俣範之

国立がんセンター中央病院

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511(2431)

FAX：03-3542-3815

E-mail：nkatsuma@ncc.go.jp

16.5. 研究代表者

吉川裕之(筑波大学臨床医学系産科婦人科)

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL：029-853-3049

FAX：029-853-3072

E-mail：hyoshi@md.tsukuba.ac.jp