

下痢・口内炎、末梢神経障害(しびれ、麻痺等)、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Alp上昇、LDH上昇、血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、発熱 :発現頻度 1~10%

重篤な薬物有害反応

- ショック：ショック/アナフィラキシー様症状（0.1%未満）
- 血液毒性：汎血球減少（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）
- 呼吸器障害：間質性肺炎（0.1%未満）
- 心・血管障害：心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（頻度不明）、うっ血性心不全（0.1%未満）、不整脈（心室細動、心停止、心房細動、徐脈等：頻度不明）
- 中枢神経障害：皮質盲（0.1%未満）、脳梗塞（0.1%未満）
- 聴覚障害：高音域の聴力低下・難聴（1.4%）、耳鳴（1.7%）
- 眼科疾患：うっ血乳頭（0.1%未満）、球後視神経炎（0.1%未満）
- 消化器毒性：消化管出血（頻度不明）、消化性潰瘍（頻度不明）、消化管穿孔（頻度不明）
- 肝胆障害：劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）、急性膵炎（頻度不明）
- 腎毒性：急性腎不全（0.1%未満）、溶血性尿毒症症候群（頻度不明）
- 内分泌・代謝障害：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（頻度不明）、高血糖（頻度不明）、糖尿病の悪化（頻度不明）
- その他：横紋筋融解症（頻度不明）

表 7.1.2. CDDP による有害事象

	Grade2	Grade3	Grade4
白血球減少	2.9%	0.7%	0
血小板減少	0	0.7%	0
嘔気・嘔吐	14.6%	6.6%	2.2%
クレアチニン上昇	2.2%	0.7%	0.7%
末梢神経障害	0	0	0
中枢神経障害	0.7%	0.7%	0

GOG の第 III 相試験の標準治療群(CDDP 50 mg/m², d1)の有害事象発生割合。試験での奏効率は 17.8%、無増悪生存期間の中央値は 3.2 ヶ月、全生存期間の中央値は 8.0 ヶ月³⁰⁾。

禁忌

- ・重篤な腎障害のある患者

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：

- ・ パクリタキセル（タキソール®）：
 - 骨髄抑制：本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。このため、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。
 - 末梢神経障害：併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長すること。末梢神経障害を有することは危険因子とされる。
- ・ アミノグリコシド系抗生物質（アミカシン®、ハベカシン®等）、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシンB（ファンギゾン®等）、フロセミド（ラシックス®等）
 - 併用により腎障害、聴覚障害が悪化するおそれがある。危険因子はそれぞれ腎障害、聴覚障害を有すること。
- ・ フェニトイン（アレビアチン®）：
 - フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告がある。

7.1.3. Carboplatin (CBDCA)

一般名:カルボプラチン

商品名:パラプラチン® (PARAPLATIN:ブリストル・マイヤーズ)、カルボメルク® (Carbomerck:日本化薬)

剤形・容量:液剤、50mg/5ml、150mg/15ml、450mg/45ml、50mg/100ml

特徴・作用機序

癌細胞内の DNA と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害することで抗腫瘍活性を発揮するといわれている。

適応

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

主な薬物動態

- ・ 尿中排泄

主な薬物有害反応

悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、全身けん怠感、ALT(GPT)上昇 :発現頻度 10%以上

下痢・口内炎・腹痛・便秘、血尿・蛋白尿、発疹、末梢神経障害(しびれ等)、頭痛、AST(GOT)上昇、Alp 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇、血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、発熱、浮腫 :発現頻度 1~10%

重篤な薬物有害反応

ショック: ショック/アナフィラキシー様症状 (0.1%未満)

血液毒性: 汎血球減少 (0.1%未満)

呼吸器障害: 間質性肺炎 (0.1%未満)

心・血管障害: 心筋梗塞 (頻度不明)、うっ血性心不全 (頻度不明)

中枢神経障害: 脳梗塞 (0.1%未満)

消化器毒性: 麻痺性イレウス (0.1%未満)

腎毒性: 急性腎不全 (0.1%未満)、溶血性尿毒症症候群 (頻度不明)

禁忌

- ・重篤な骨髄抑制のある患者

主な相互作用

併用禁忌:なし

併用注意:

- ・ アミノグリコシド系抗生物質 (アミカシン®、ハベカシン®等)

併用により腎障害、聴覚障害が悪化するおそれがある。危険因子はそれぞれ腎障害、聴覚障害を有すること。

7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。薬剤別の予期される薬物有害反応については「7.1.薬剤情報」参照。「重篤な有害反応」は表の Grade4 の欄を参照。

7.2.1. 標準治療群（A 群：TP 療法）において予期される有害反応

本試験と PTX・CDDP の投与量と投与スケジュールが同じである GOG 169 における有害事象を下表 7.2.1. に示す。GOG 169 での放射線照射の既往は 130 例中 118 例(90.8%)であった。

表 7.2.1. TP 療法における有害事象発現頻度³⁹⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少	12.4%	22.5%	35.7%	17.0%
好中球減少	7.8%	7.8%	20.9%	45.7%
血小板減少	30.2%	3.1%	1.6%	2.3%
貧血	10.9%	31.0%	22.5%	5.4%
(好中球減少性)発熱	1.6%	13.2%	0%	0.8%
心血管系	1.6%	1.6%	1.6%	0%
皮膚（脱毛以外）	2.3%	1.6%	1.6%	0.8%
全身倦怠感	報告なし			
脱毛	11.6%	52.7%	—	—
嘔気・嘔吐	29.5%	20.9%	9.3%	0.8%
筋肉痛・関節痛	報告なし			
神経毒性	19.4%	13.2%	3.1%	0%
腎毒性	4.7%	7.0%	2.3%	0%
下痢	報告なし			

7.2.2. 試験治療群（B 群：TC 療法）において予期される有害反応

本試験に先立って行われた JCOG 婦人科腫瘍研究グループ 5 施設における第 II 相試験における有害事象を下表 7.2.2. に示す。PTX と CBDCA の投与量と投与スケジュールは本試験と同じである。放射線照射の既往は 41 例中 33 例(80%)であった。

表 7.2.2. TC 療法における有害事象発現頻度⁵⁵⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少	22.5%	15.0%	22.5%	2.5%
好中球減少	7.5%	15.0%	15.0%	5.0%
血小板減少	17.5%	7.5%	15.0%	0%
貧血	20.0%	22.5%	37.5%	10.0%
(好中球減少性)発熱	0%	2.5%	17.5%	0%
心血管系	0%	0%	2.5%	0%
皮膚（脱毛以外）	10.0%	7.5%	0%	0%
全身倦怠感	35.0%	10.0%	7.5%	0%
脱毛	7.5%	67.5%	—	—
嘔気・嘔吐	32.5%	17.5%	2.5%	0%
筋肉痛・関節痛	20.0%	20.0%	2.5%	0%
神経毒性	65.0%	5.0%	5.0%	0%
腎毒性	0%	0%	0%	0%
下痢	10.0%	5.0%	5.0%	0%

7.2.3. 骨盤内病変の増悪および他臓器転移によって予期される有害事象

原病の増悪形式毎に予期される有害事象について CTCAEver3.0 の Short Name にて記載している。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合のみ「予期される」ことに注意する。

骨盤内病変の増悪によって予期される有害事象

出血：泌尿生殖器出血・{膀胱、後腹膜腔、ストーマ、尿管、尿道、子宮、膣}、消化管出血・{空腸、回腸、結腸、腹腔、人工肛門、直腸}

疼痛：疼痛・{直腸、骨盤、尿道、子宮、膣、リンパ節、四肢}

泌尿生殖器：泌尿生殖器狭窄・閉塞・{尿管}

腹腔内病変の増悪によって予期される有害事象

リンパ管：皮膚の変化、浮腫：四肢、浮腫：体幹/生殖器、浮腫：内臓、リンパ管-その他(リンパ管炎)

疼痛：疼痛・{背部、腹部-細分類不能、リンパ節、四肢}

骨転移の増悪によって予期される有害事象

疼痛：疼痛・{骨}、骨折

肺転移の増悪によって予期される有害事象

肺/上気道：呼吸困難、低酸素血症、咳

その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象

疼痛：疼痛・{ 転移部位 }

全身状態の悪化に伴って予期される有害事象

全身状態：疲労、体重減少

代謝/臨床検査値：低アルブミン血症、高カルシウム血症

7.2.4. 併用薬によって予期される有害反応

ここではプロトコール治療で規定した前投薬に用いられることが想定されるもしくは頻繁に用いられる併用薬について、おもな有害反応を抜粋して記載している。詳細については、各併用薬剤の薬剤添付文書を参照すること。これらの有害反応は、該当する併用薬を併用している場合のみ「予期される」ことに注意する。

セロトニン(5-HT₃)拮抗剤

薬剤：塩酸アザセトロン(セロトーン[®])、塩酸グラニセトロン(カイトリル[®])、塩酸トロピセトロン(ナボバン[®])、塩酸ラモセロン(ナゼア[®])、オンダンセトロン(ゾフラン[®])、ザイディス[®])

有害反応：頭痛、頭痛感、発熱、悪寒、肝機能異常(AST、ALT、LDH、総ビリルビン上昇)、動悸、発疹、下痢、便秘

副腎皮質ホルモン

薬剤：デキサメサゾン(デカドロン[®])

有害反応：(重篤な有害反応)：感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸先行、膵炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死(大腿骨・上腕骨など)、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後嚢白内障、血栓、うつ血性心不全、喘息発作増悪

(その他)：満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na-水分貯留(浮腫)、体重増加、低 K 性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、座瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状(発疹)、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、AST・ALT・ALP 上昇、高脂血症、高コレステロール血漿、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

抗ドパミン薬

薬剤：塩酸メクロプラミド(プリンペラン[®])、ドンペリドン(ナウゼリン[®])など

有害反応：(重篤な有害反応)：悪性症候群、意識障害、痙攣、遅発性ジスキネジア

(その他の有害反応)：錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頸・顔部の痙攣、眼球回転発作、焦燥感)、内分泌(無月経、乳汁分泌、女性型乳房)、消化器(胃の緊張増加、腹痛、下痢、便秘)、循環器(血圧降下、頻脈、不整脈)、精神神経系(眠気、頭痛、頭重、興奮、不安)、過敏症(発疹、浮腫)、その他(めまい、倦怠感)

抗ヒスタミン薬

薬剤: 塩酸ジフェンヒドラミン(レスミン®、トラベルミン®など)、マレイン酸クロルフェニラミン(クロール・トリメトン®、ホララミン®など)など

有害反応: (重篤な有害反応)ショック、痙攣・錯乱、再生不良性貧血、無顆粒球症

(その他)発疹、光線過敏症、鎮静、神経過敏、頭痛、焦燥感、複視、眠気、不眠、めまい、耳鳴、前庭障害、多幸症、情緒不安、ヒステリー、振戦、神経炎、協調異常、感覚異常、霧視、口渇、胸やけ、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、便秘、下痢、頻尿、排尿困難、尿閉、低血圧、心悸亢進、頻脈、期外収縮、微弱脈、鼻及び気道の乾燥、気管分泌液の粘性化、喘鳴、鼻閉、溶血性貧血、血小板減少、AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P の上昇、悪寒、発汗異常、疲労感、胸痛、月経異常、顔面蒼白

H2 受容体拮抗剤

薬剤: 塩酸ラニチジン(ザンタック®など)、ファモチジン(ガスター®など)など

有害反応: (重篤な有害反応)ショック、アナフィラキシー様症状、汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、皮膚粘膜症候群、中毒性表皮壊死症、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、心室細動、意識障害、痙攣、間質性腎炎、急性腎不全、間質性肺炎、不全収縮

(その他)発疹・皮疹、蕁麻疹(紅斑)、顔面浮腫、白血球減少、血小板減少、好酸球増多、便秘、下痢・軟便、口渇、悪心・嘔吐、腹部膨満感、食欲不振、口内炎、血圧上昇、顔面潮紅、耳鳴、徐脈、頻脈、房室ブロック、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、LDH 上昇、全身倦怠感、無気力感、頭痛、眠気、不眠、可逆性の錯乱状態、うつ状態、痙攣、意識障害、月経不順、女性化乳房

疼痛緩和剤

薬剤: モルヒネ(MS コンチン®、カディアン®、アンペック®、プレペノン®)

有害反応: 嘔吐、便秘、眠気、不安、うつ状態、錯乱・幻覚、排尿障害、呼吸抑制

薬剤: クエン酸フェンタニール(デュロテップ®)

有害反応: (重篤な有害反応):依存性、呼吸抑制

(その他の有害反応)血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧低下、眠気、不穏、不眠、傾眠、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、貼付部位のそう痒感、発疹、そう痒、貼付部位の紅斑、紅斑、便秘、嘔気、嘔吐、下痢、口渇、肝機能異常、尿閉、発熱、倦怠感、発汗

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には NCI-CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

体温の評価には腋高温を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「grade5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「grade5」とせず、「grade4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において grade5 とするかどうか決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の初発現日を記載する。それ以外の毒性については grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と grade およびその grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

8.1.1. 登録前背景因子

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重、身長
- 2) 初診時病期 (FIGO 分類)
- 3) 病理診断：組織型
- 4) 治療歴の内容 (手術、放射線治療、放射線化学療法 (使用薬剤)、化学療法 (使用薬剤)) と時期
- 5) 合併症：排尿障害、・・・

8.1.2. 登録前 2 週間(14 日)以内に施行する検査

- 6) 末梢血算：WBC、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、Hb、Plt
- 7) 血液生化学：TP、Alb、T-Bil、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ GTP、BUN、sCre、LDH、Ca、Na、K、CRP
- 8) 腫瘍マーカー：SCC、CEA
- 9) 尿検査 (随時尿)：尿糖定性、尿蛋白定性、尿潜血
- 10) Cockcroft-Gault の式を用いたクレアチニンクリアランス
- 11) 胸部 X-P (2 方向) または胸部 CT
- 12) 腹部造影 CT (造影剤の使用が不適な場合は、単純 CT) または MRI (撮影条件は問わない)
- 13) 骨盤造影 CT (造影剤の使用が不適な場合は、単純 CT) または MRI (撮影条件は問わない)

8.1.3. 登録前 4 週間(28 日)以内に施行する検査

- 14) 骨転移以外の転移病変のある症例：1 つ以上の病変存在部位に対して CT (造影剤の使用が不適な場合は、単純 CT) または MRI (撮影条件は問わない)
骨転移のみの症例：単純 X-P または MRI
- 15) 安静時 12 誘導心電図

8.2. 治療期間中の検査と評価

プロトコール治療中止、完了によらず、登録後最初のコース開始日 (Paclitaxel 前投薬投与開始日) に始まり、最後に施行したコース開始日を day1 とした場合の day21 に終わる期間は、以下の評価を行う。安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性の過大評価のバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

下線は CRF で定型的に収集するデータ項目である。

8.2.1. 安全性評価項目

各コース中必ず 1 回以上、下記のすべての項目を評価する。評価時期は規定しないが、治療開始規準の評価を行う場合は、次コース開始日 3 日以内となる期間に必ず 1 回以上の評価を施行する(6.3.)。

- 1) 全身状態：体重、PS (ECOG)
- 2) 末梢血算：WBC、好中球数 (ANC)、Hb、Plt
- 3) 血液生化学：T-Bil、ALT (sGPT)、AST (sGOT)、sCre、LDH、Ca、Na、K、CRP
- 4) 自他覚症状 (CTCAEver3.の有害事象項目 (short name))

アレルギー/免疫：アレルギー反応

聴覚器/耳：聴力(聴力評価プログラムなし)

不整脈：伝導異常、上室性不整脈、心室性不整脈

全身症状：疲労、発熱、皮膚科/皮膚：脱毛

消化管：下痢、粘膜炎/口内炎 (機能/症状)、悪心、嚥下障害

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

神経：神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性

疼痛：疼痛一関節、疼痛一筋肉

8.2.2. 有効性評価項目

3コース終了後から4コース開始前日まで、6コース投与開始日から22日（4週）以降56日（8週）以内の2回、以下の検査およびベースライン評価（8.1.の7）～11）で登録前に施行した検査）と同じ検査を行う。測定可能病変を有する症例に関しては検査方法もベースライン評価と同じとし（MRIの場合、矢状断・冠状断等の撮像方向も同じとする）、「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。

1) 胸部単純X-P（2方向）、腹部造影CT（治療前評価が単純CTの場合は単純CT）

2) 腫瘍マーカー：SCC、CEA

・規定の評価時期（3コース後、6コース後）以前にプロトコール治療が中止となった場合、有効性評価の方法と施行時期は規定しない。

8.3. 治療終了後の検査と評価

8.3.1. 治療終了後の安全性評価

研究期間中、以下の項目を4週に1回以上評価する。

1) 自覚症状（CTCAE ver.3の有害事象項目（short name））：

神経：神経障害：運動性、神経障害：感覚性

8.3.2. 治療終了後の有効性評価

2～3カ月に1度程度の頻度で有効性評価を行うことが推奨されるが、評価法、評価時期は規定しない。

8.4. スタディカレンダー

コース	治療前	1コース 中	2コース 中	3コース 中	4コース 中	5コース 中	6コース 中	6コース 終了後	治療中止/完了後
予定週(延期のない場合)		1~3	4~6	7~9	10~12	13~15	16~18	19~23	
全身状態									
理学所見	○	○	○	○	○	○	○		
体重、PS	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
臨床検査									
白血球、Hb	○	○	○	○	○	○	○		
血小板、分画(好中球)	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
GOT, GPT, T-Bil, sCre	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
Na, K, Ca	○	○	○	○	○	○	○		
TP, Alb	○								
γGTP, BUN, Cl,	○								
LDH, CRP	○	○	○	○	○	○	○		
SCC, CEA	○			○				○	
CCr(Cockcroft-Gault)	○	◎	◎	◎	◎	◎			
尿検査(尿糖、尿蛋白)	○								
毒性評価									
自他覚症状チェック	○	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	「神経障害」のみ
放射線検査(効果判定)									
胸部 X-P(2方向)/胸部 CT	○			○				○	評価方法・評価時期 は規定なし
腹部造影 CT/MRI	○			○				○	
骨盤造影 CT/MRI	○			○				○	
病変部位 X-P/CT/MRI	○			○				○	
治療		○	○	○	○	○	○		
記録用紙提出									
登録適格性確認票	登録翌日まで								
治療前報告	登録後2週間以内								
治療経過記録				3コース終了後			6コース終了後		
治療終了報告	プロトコール治療中止/完了後2週間以内								
腫瘍縮小効果報告				判定後2週間以内				判定後2 週間以内	
追跡調査用紙	登録後、追跡終了まで年2回定期的にデータセンターから郵送								

表示の期間中1回以上評価を行うものは○、次コース開始前3日以内に1回以上評価が必要な項目は◎

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(青) — 登録後 2 週間以内
 - 2)-1 背景因子
 - 2)-2 腫瘍評価
- 3) 治療経過記録 — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
 - 3)-1 治療(黄)
 - 3)-2 検査(黄)
 - 3)-3 毒性(黄)
- 4) 治療終了報告(赤) — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
- 5) 腫瘍縮小効果報告(緑) — 効果判定後 2 週間以内
- 6) 追跡調査(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)治療前記録～5) 腫瘍縮小効果報告」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。
- ・「6)追跡調査」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 day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

② 予期されない Grade4 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 Grade4 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。

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 Grade4 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 Grade4 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 Grade2、Grade3 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 Grade2~3 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①②、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 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 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 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「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)などを含めること。また、10.1.1 □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 ④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ー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

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 criteria⁶⁴)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瘤
- ・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 5 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「治療前記録-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「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

「8.2.2.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 (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
治療前の長径和 - 評価時の長径和

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

評価時の長径和 - 最小の長径和

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

※ 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 (SCC、CEA) がすべて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、腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合

・PD: Progression: 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 8.2.2. で規定する時期に合計 2 回の判定を行う。

1 回目総合効果判定は、治療計画に従って 3 コース目の治療が終了した場合、2 回目は治療計画に従って 6 コース目の治療が終了した場合のみに対して行い、それ以外の場合 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。

11.1.9. 最良総合効果 (Best Overall Response)

CR > PR > SD > PD > NE の順に「良好」とあり、2 回の有効性評価のうち良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

ただし、最良総合効果の SD の判定には、1 回目の有効性評価での総合効果が SD であることを必要とする (1 回目 SD、2 回目 PD は最良総合効果 PD)。

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

全適格例のうち、登録時に測定可能病変を有する症例を「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。

- ・「増悪 progression」は、「11.1.8.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原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。
- ・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. 奏効割合(奏効率) Response proportion (Response rate)

測定可能病変を有する全適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

11.3.4. 有害事象(有害反応)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 による全コース中の最悪の grade の頻度を(群別に)求める。

アレルギー/免疫: アレルギー反応

聴覚器/耳：聴力(聴力評価プログラムなし)

血液/骨髄：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板

不整脈：伝導異常、上室性不整脈、心室性不整脈

全身症状：疲労、発熱 皮膚科/皮膚：脱毛

消化管：下痢、粘膜炎/口内炎(機能/症状)、悪心、嚥下障害

代謝/臨床検査値：ALT、AST、ビリルビン、高/低カルシウム血症、クレアチニン、
高/低カリウム血症、高/低ナトリウム血症

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

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

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 Grade3 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。

11.3.5. 重篤な有害事象発生割合

プロトコ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を除く)。

11.3.6. 予定治療期間中の非入院治療日数の割合

すべての登録症例について、コースの予定治療日数(21 日)と実入院日数との差を、各コース毎に算出し、群毎に総和をとったものをその群における非入院治療日数とする。なお、各コースの治療開始が遅れた場合、非入院日数の起算日は「延期する前の予定開始日」ではなく、「そのコースの実際の治療開始日」とする。この非入院治療日数を分子、6コースの予定治療日数 126日にその群の登録例数をかけたものを分母とした割合を「予定治療期間中の非入院治療割合」とする。

ただし、エンドポイントを定義する上で以下の 2 点の制約を与えた。

1. プロトコル治療中止により治療を行えなかったコースは、当該コースの 21 日間は入院治療し続けたこととする(最悪値として扱う)
 2. 予定治療日数である 21 日を越えて入院治療がなされたコースも、すべて 21 日間の入院として扱う
- これらの制約の下で「予定治療期間中の非入院治療割合」は次式のように定義される。

$$\frac{\sum_{j=1}^{n_i} \sum_{k=1}^6 \max(21 - D_{ijk}, 0) \times I_{ijk}}{126 \times n_i}$$

n_i : i 群の全登録例数

D_{ijk} : i 群の患者 j の第 k コース中の入院日数

I_{ijk} : i 群の患者 j の第 k コースにおける治療の指示変数(治療あり : 1, 治療なし : 0)

非入院治療日数については、群間比較の妥当性を担保するために上述の定義に基づき解析を行うが、結果の解釈を行うための探索的な検討として、算出が適当であると判断される場合には以下の検討を行う。すなわち、群間で治療中止の状況に大きな違いがないこと等、比較可能性に大きな問題がない状況であり、かつ、結果を提示する際に解釈に注意を要するものであることを明らかにできる場合には、患者毎の実治療コース数で分母を定義し、実際に行われたコース数にわたって分子の和をとった場合の非入院日数割合を算出することとする。

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 TP 療法 (A 群) に対し、試験治療群である TC 療法 (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越性が示された場合には、試験治療である TC 療法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越性が示せなかった場合には、標準治療である TP 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。ただし、ここで言う優越性とは必ずしも統計学的に有意に上回るのではなく、他のエンドポイントから総合的に優越性の有無を判断する。他のエンドポイントとは有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、予定治療期間中の非入院治療日数の割合である。

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、治療法を共変量とし割付調整因子で層別した層別 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。ただし、層あたりの症例数を十分に確保するために層別解析時に用いる割り付け調整因子は PS と組織型のみとする。探索的に施設以外の割り付け調整因子すべてで層別した場合についてもハザード比とその 90% 信頼区間を推定する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。ハザード比の許容域は、2.4.2 より TC 療法群の TP 療法群に対するハザード比 < 1.29 とする (12.2 参照)。

本試験は非劣性試験であるため、片側検定を行う。試験全体の有意水準は 5% とする。非劣性の検証はハザード比の 90% 信頼区間の上限が、帰無仮説にあたる許容ハザード比 1.29 を超えないことを示すことでなされる。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% 信頼区間は 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。治療効果の推定値として、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。必要に応じて偏りが見られた背景因子を共変量としてモデル化し、調整した解析を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、これまでの研究から推定される TP 療法群の MST と TC 療法群の MST を下表に示す。

TP 療法群 (A 群) の MST	TC 療法群 (B 群) の MST	TC 群に許容できる MST
9 カ月	9 ヶ月～10.5 カ月	7 カ月

「2.4.3. 患者集積見込み」で示した婦人科腫瘍グループの症例集積見込みに IRB 承認にかかる期間を合わせて考慮し、登録期間 2.5 年、追跡期間 1 年として必要症例数を計算する。

TC 療法群の有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、予定治療期間中の非入院治療日数の割合が TP 療法群に比べて少ないという条件下で、TC 療法が TP 療法に替わって標準治療となるためには、MST で TP 療法を 2 カ月以上下回することは許容されない。ここで、TC 療法群が TP 療法群を MST で 2 カ月下回るとことは、TC 療法群の TP 療法群に対するハザード比 ≥ 1.29 を満たすことに対応する。検定にはハザード比を用いる為、許容ハザード比 < 1.29 とし、TP 療法群の MST を 9.0 ヶ月、片側 $\alpha=5\%$ とした場合に、TC 療法の TP 療法に対する非劣性を検証するために必要な症例数を Shoenfeld & Richter の方法⁶⁵⁾で計算すると下記の表のようになる。

TC 療法の MST	TP 療法の MST 9.0 ヶ月		
	検出力		
	70%	80%	90%
9.0 カ月	354	464	642
9.5 カ月	242	318	440
10.0 カ月	180	234	326
10.5 カ月	140	184	254

表の網掛け部分を見ると、TC 療法群の MST が 10.0 ヶ月であれば 234 例で検出力を 80%確保でき、9.5 ヶ月の場合であっても 242 例で 70%の検出力を保つことができる。以上の考察からに若干の不適合例も見込んで、予定登録証例数を 1 群あたり 125 例、計 250 例とする。

また 250 例の時、期待イベント数は TC 療法の MST が 9.5 ヶ月の時を想定し、209 例とする。

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⁶⁶⁾。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 TC 療法群の TP 療法群に対する非劣性が示された場合には、引き続き TC 療法群の TP 療法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調整は行わない。この場合の優越性の検証の比較では多重性の問題が生じない為である。

中間解析の結果が以下の時には本試験を中止する。

- ・TC 療法群の TP 療法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)
- ・TC 療法群の TP 療法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 1.29 を超えて上回った場合(無効中止)

また、TC 療法群の TP 療法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 で優越性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 1 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)。

非劣性デザイン的前提として、TC 療法が TP 療法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、TC 療法群が TP 療法群を上回らないことを期待する。

発生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。必要に応じて Fisher の直接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、予定治療期間中の非入院日数の割合、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、奏効割合は、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 TC 療法群が TP 療法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。

奏効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、治療法を共変量とし割付調整因子で層別した層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、TC 療法群の TP 療法群に対するハザード比の信頼区間を用いる。ただし、層あたりの症例数を十分に確保するために層別解析時に用いる割り付け調整因子は PS と組織型のみとする。探索的に施設以外の割り付け調整因子すべてで層別した場合についてもハザード比とその 90%信頼区間を推定する。必要に応じて偏りが見られた背景因子を共変量としてモデル化し、調整した解析を行う。予定治療期間中の非入院日数の割合は、TC 療法群が TP 療法群を上回ることも期待する。群間比較は、個人毎の非入院日数割合を計量値と見なして検定を行う。また非入院治療日数には「コース内の実入院日数が 1 コースの予定治療日数を超える場合は 0 とする」という制約を設けている。制約をはずした非入院治療日数も併せて評価し、必要に応じて探索的に評価する。

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、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、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。

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。
Paclitaxelが保険適応外であること
- 5) プロトコ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。
- 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説明。
- 8) 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
氏名や個人情報は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