

有効性が十分でないことは有害事象ではない。試験参加前から存在していた症状の増悪は有害事象である。

試験責任医師が臨床的に意味があると判断し且つ試験治療の投与量の変更あるいは試験治療の一時的もしくは永久的中止につながる異常な臨床検査結果については CRF に記載する。

9.1.3. 予期されるAE・ARとその対応

本試験で使用される抗悪性腫瘍薬におけるAE・ARの詳細は使用薬剤の最新版添付文書を参照のこと。主なものについては以下にその対応も含めて示す。

9.1.3.1. 血液毒性

白血球減少、好中球減少、赤血球減少、血小板減少などが発現することがある。重篤な場合には、G-CSF の投与、成分輸血（赤血球、血小板）等をおこなう。成分輸血の可否は担当医の判断に委ねるが、使用回数、使用量等の内容を症例報告書に記載する。

9.1.3.2. 非血液毒性

① アナフィラキシー様反応

アナフィラキシー様反応の発現が報告されているので、治療を開始する前に十分な問診を行った上、前述の Premedication を正確に実施すること（7.8.4 参照）。アナフィラキシー反応が出現した場合には速やかに適切な処置を行う。Paclitaxel のアナフィラキシー様反応が出現した場合には次コースにおいては long premedication を行うことを推奨する。再度アナフィラキシー様反応を認めた場合にはプロトコル治療を中止することを検討する。Carboplatin のアナフィラキシー様反応を認めた場合にはプロトコル治療を中止することを検討する。

② 末梢神経障害

手足のしびれ感など、末梢神経障害が報告されている。重篤な場合には以降の試験薬の減量、中止を検討する（7.6 および 7.7 参照）。

③ 筋肉痛、関節痛

Paclitaxel 投与後 2～3 日で症状が現れ、数日以内に寛解するのが普通である。疼痛が強い場合には鎮痛薬の使用を考慮する。重篤な場合には以降の試験薬の減量、中止を検討する（7.5 および 7.6 参照）。

④ 腹痛

Carboplatin 腹腔内投与時の腹痛が報告されている。重篤な場合には次コース以降の試験薬の減量、中止を検討する（7.6 および 7.7 参照）。

⑤ 循環器症状

不整脈、無症候性徐脈があらわれることがある。少なくとも初回投与時には ECG モニターによる観察が望ましい。

⑥ 消化器症状

悪心・嘔吐、口内炎がおきることがある。制吐剤の使用は試験担当医の判断に委ねる（7.8.2 参照）。悪心・嘔吐、便秘による薬剤の減量、中止は行わない。

⑦ 皮膚症状

脱毛、皮疹、潮紅などが認められることがある。これらが出現した場合には主治医の判断で適切な処置を行う。

⑧ 発熱

発熱が認められた場合には速やかにその原因の検索を行い適切に対処する。特に、発熱性好中球減少が疑われた場合にはガイドラインに沿った厳重な管理が必要である。次コース以降は薬剤の減量を考慮する（7.6 参照）。

⑨ 感染症

感染症が疑われた場合にはその原因によって速やかに抗生剤、抗真菌剤など適切な薬剤投与、全身状態の管理を行う。

9.2. 腫瘍縮小効果の判定

この試験に参加する患者には臨床的に残存病変の無いものおよび身体的な診察ならびに/または放射線画像により測定可能となる残存病変を有するものの双方が含まれる。

手術時に腫瘍の残存が認められる場合の評価は、手術後からプロトコル治療開始前28日以内に施行されなければならない。

プロトコル治療開始直前の画像検査で測定可能病変を有した患者の治療効果は以下のよう
に評価する。治療効果の指標にはRECIST 規準（Version1.1）を用いる（Appendix 3-IV参
照）。非標的病変のみ有する患者も症例報告書に記録する。

9.2.1. 標的病変の定義とベースライン

すべての測定可能病変のうち、1 臓器につき最大 2 ヶ所、径(非リンパ節病変は長径、リ
ンパ節病変は短径)の大きい順に合計 5 病変までを治療前に選択し、「標的病変(target lesion)」
とする。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ
節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和を症例報告書に記録する。

9.2.1.1. 測定可能病変の定義

原発巣、リンパ節、その他転移巣を問わず、以下に該当する病変を測定可能病変と
する。

1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変（非リンパ節病変）

① 5mm 以下のスライス厚の CT または MRI にて腫瘍最大径（以下最大径と略記

- する) の長さが 10mm 以上
- ② 5mm を超えるスライス厚の CT や MRI にて最大径がスライス厚の 2 倍以上の病変
 - ③ ①または②を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
 - ④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性転移病変
- 2) 5mm 以下のスライス厚の CT にて短径 15mm 以上のリンパ節病変
 - 3) 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)
 - 4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の表在性病変 (皮膚転移など)

ただし、以下の病変は検査法や病変の大きさに関わらず非標的病変となる。

- ① 標的病変として 5 病変に選択できなかった測定可能病変
- ② 真に測定不能な病変 (骨病変、髄膜病変、胸水・腹水、心膜液、炎症性乳房病変、リンパ管炎、画像で確認できない腹部腫瘤、嚢胞性病変)

9.2.2. 非標的病変の定義とベースライン

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、検査法、検査日のみを症例報告書に記録する。

測定の必要はなく、「有り」「無し」で評価する。同一臓器や同一部位に同様の病変を多数認める場合、1つの非標的病変として記録してよい (例：多発性骨盤リンパ節腫大、多発性肝転移)。

なお、リンパ節の最短径が 10mm 未満の場合は正常とし非標的病変にも含まない。

9.2.3. 腫瘍縮小効果の判定

初回効果判定は2サイクル終了後に行い、その後の効果判定は2サイクル終了後 (4サイクル後、6サイクル後、8サイクル後)、中止後) に一回ずつ行う。測定可能病変については、治療前に測定を行った方法と同じ方法を用い、治療中に病変ごとに径の長さを測定し、それらの長さの和および判定結果をプロトコル症例報告書に記録する。

非標的病変についてはCR、Non-CR/Non-PD、PDもしくはNEの評価を行い、症例報告書に記録する。

効果判定についての規準については以下 (標的病変の効果判定規準、非標的病変の効果判定規準) に従う。有効症例 (CR・PR) については、IDSの場合を除き、最良総合効果確定のために4週間後ないし1ヶ月後に判定する。

9.2.4. 標的病変の効果判定規準

CR : Complete Response

すべての非リンパ節標的病変が消失し、全てのリンパ節標的病変の短径が 10mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果は CR となることもある。

【CR の判定に PET 陰性を用いる場合】

CT で標的病変が残存しているが、それらがすべて癒痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

PR : Partial Response

標的病変の径の和が、治療開始前に比し、30%以上縮小した場合。

SD : Stable Disease

標的病変の径の和が PR、PD のいずれにも該当しない場合。

PD : Progressive Disease

標的病変の径の和が、最も小さい径の和に比し 20%以上の増大、または明らかな新病変の出現かつ径の和が最小値から 5mm 以上増大がある場合。

NE : Not Evaluable

検査が実施できなかったもの、または上記 CR、PR、SD、PD の判定が不可能な場合。

なお、径の和の縮小増大率については以下のように算出する。

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

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

※ 標的病変の径は測定可能な限り（例えば 5 mm 未満であっても）実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない (too small to measure)」と判断された場合には、CT のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。

9.2.5 非標的病変の効果判定規準

CR : Complete Response

すべての非リンパ節非標的病変の腫瘍所見が完全に消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10mm 未満となった場合。治療前に CA125 が上昇していればその正常化が必要である。

Non-CR / Non-PD

1つ以上の非リンパ節標的病変が消失しない、または1つ以上のリンパ節非標的病変の短径が10mm以上、または腫瘍マーカーが施設規準値上限を超える場合。

PD : Progressive Disease

非標的病変の明らかな増大、または明らかな新病変の出現のある場合。細胞診で癌性と証明されていない胸水以外の非標的病変の明らかな進行は試験担当医の判断で進行とみなす。

NE : Not Evaluable

検査が実施できなかったもの、または上記CR、Non-CR/Non-PD、PDの判定が不可能な場合。

9.2.6. 新病変

治療開始前において記録された全腫瘍病変以外で、プロトコル治療中に出現した新しい病変。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査とのスキャン方法や撮影モダリティの違いによる画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする¹⁾。

ベースラインで存在した病変がいったん消失した後に再出現した場合、総合効果がCRとなった後の再出現であれば「PD」であるが、他の病変が残存している状態であれば、再出現のみで「新病変」や「PD」とするのではなく、標的病変であった場合には腫瘍径を径和に加算する。非標的病変であった場合は「PD」の定義における「明らかな増悪」に該当しない限り「Non-CR/non-PD」とする。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする²⁾。

ベースラインのFDG-PETにて陰性であった部位にFDG-PET陽性（減弱補正画像にてFDGの取り込みが周囲組織の2倍を超えるFDG集積を認める）の病変が出現した場合は新病変の出現とする³⁾。ベースラインのFDG-PETを施行しておらず、治療開始後に行ったFDG-PETによりFDG-PET陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET陽性の部位にCTもしくはMRIにてベースラインには認められなかった腫瘍性病変が確認された場合に新病変出現とする⁴⁾。

1) ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新に認めら

れた病変を新病変とするか否かは、試験毎にプロトコールに明記すること（例：脳 CT や脳 MRI を必須としていない試験において治療開始後の CT や MRI で認められた脳転移を新病変とするかどうかを明記する）。

- 2) RECISTv1.1 原著論文では、PD 判定日は、再検した画像検査で新病変とした場合に、最初に新病変を疑った検査日まで遡ることとしているが、JCOG 標準での PD 判定日は、無増悪生存期間における増悪日と同様、新病変を疑った日ではなく、確定した検査日とする。
- 3) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていた場合にこの記述を用いる。
- 4) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていなかった場合に、3) とともにこの記述を用いる。

9.2.7. 総合効果 (Overall Response)

総合評価は標的病変および非標的病変に対する効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。ただし、標的病変・非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合評価を NE とする。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/Non-PD	No	PR
CR	NE	No	PR
PR	Non-PD <u>or</u> not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD <u>or</u> not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Any	PD
Any	PD	Any	PD
Any	Any	Yes	PD

非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
NE	なし	NE
PD	問わない	PD
問わない	あり	PD

9.2.8. 最良総合効果(Best Overall Response)

経過観察には各々の病変の最大径の計測(リンパ節は最短径)が必要である。これら

の径の総和の変化は腫瘍サイズの変化を示し、従って治療効果を示す。総ての病変は治療開始前と同じ方法を用いて評価されなければならない。各々の症例においてこの変化は本試験に登録してから達成された最良効果に関して報告する。

1) 完全奏効(Complete Response : CR)

4週間以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合*)。

2) 部分奏効(partial response ; PR)

4週間以上の間隔で連続2回以上の総合効果PR以上(CRまたはPR)が得られた場合*)。

3) 増悪(Progressive disease ; PD)

最良総合効果がCR、PR、SDのいずれにも該当せず、総合効果がPDとなった場合。

4) 不変病変(stable disease : SD)

上記の基準を満たさないすべての状態とする。プロトコル治療開始後の6週を超えて、少なくとも1度は測定値がSD基準を満たしていること。

5) 評価不能 (unevaluable for response : NE)

本試験の治療開始以降病状に関係しない理由で腫瘍の評価がなされていないものとする。

*) IDSの場合はConfirmationを必須としない。

9.2.9. 進行 (測定可能病変のある場合) : 以下のいずれかにあたるものと定義する。

- 1) 試験に本登録してから標的病変の長径和が試験登録以降の最小の長径和に比べて20%以上増加したもの。
- 2) 標的病変が画像では計測できず、診察で計測できる孤立した骨盤内腫瘍の場合、腫瘍最大径が試験登録以降の最小の長径和に比べて50%以上の増大が必要である。
- 3) 1つ以上の新病変の出現
- 4) 以前に病変の進行を示す明らかな証拠の無い原病死。
- 5) 細胞診により癌性であることが証明されていない胸水以外の非標的病変の明らかな進行

9.2.10 再発

(評価可能病変が完全消失した場合)

標的、非標的病変が完全消失後に、臨床的、画像や病理学的な検査結果に基づく病変が出現したもの。

(評価可能病変無しの場合、または完全摘出症例の場合)

本登録後に臨床的、画像や病理学的な検査結果に基づく新病変が出現したもの。

9.2.11 血中CA125値の評価

進行および再発の判定はCA125 値単独では行わない。

9.3. 全生存期間(OS)

本登録日を起算日として、死亡あるいは最終生存確認日までの観察期間とする。

9.4. 無増悪生存期間(PFS)

本登録日を起算日として、臨床的あるいは画像により病変の進行あるいは再発が診断された日、死亡日のうち早い日までの観察期間とする。最終生存確認日についてもあわせて情報収集する。

9.5. 一般状態(PS : performance status)

PS はECOG の規準を用いて評価する。(Appendix 3-II参照) 特異的な症状、副作用などの主観的なパラメーターのgrade 付けはCTCAE version4.0 (Appendix 3-III参照) に基づく。

9.6. QOL評価

9.6.1. QOL調査の目的

本試験のSecondary endpointsのひとつとして、患者の主観によるQOLの評価および比較を行なう。

- 1) 上皮性卵巣癌・腹膜原発癌・卵管癌の一次治療としてパクリタキセル毎週投与と併用で実施するカルボプラチンの静脈内投与と腹腔内投与が、QOLに与える影響の違いを比較する。
- 2) 全生存期間にわたるQOLを両群において比較する。
- 3) 腹腔用リザーバーポートシステムの設置後の長期的影響(1年後、2年後)について、患者の主観的評価を行なう。
- 4) 次項に示す医療経済評価に用いる効用値の調査を行なう。

9.6.2. QOL調査方法

QOL調査研究の質を担保するには、臨床研究コーディネーター (CRC) または看護師などの協力が必須である。したがって、これら医師以外の研究協力者の協力が得られるように、施設内において調整しなければならない。各施設のQOL調査担当者をあらかじめ指名し、iPoccコーディネーティングセンターへ連絡する。

各調査ポイントで、QOL調査担当者は、次の治療コースが開始される前に調査を行なう。調査票は医師ではなく、QOL調査担当者が回収し、iPoccコーディネーティングセンターへ送付する。なお、患者の病状が悪化して患者本人が調査票を記載できない場合や、その他

の理由により記載できない場合は、QOL調査担当者が調査票の質問を読み上げて調査する事も可とする。ただし、その場合は、その理由を調査票に記載しなければならない。

9.6.3. QOL尺度

QOL評価の尺度としては、GOGにおける先行研究との比較性を担保する目的で、以下の調査項目を用いる。

- 1) FACT-O：卵巣がん臨床試験で一般的にも用いられるQOL尺度
- 2) PNQ：化学療法に起因する神経毒性を評価する尺度
- 3) EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)：医療経済評価における効用値測定に用いる
- 4) 医療者による身体的なQOL評価として、ECOG Performance Statusを同時に調査する。

9.6.4. QOL調査スケジュール

QOL調査票 (Appendix 2-⑥) を用いて、以下のスケジュールで調査を実施する。

- 1) 治療開始前
- 2) プロトコル治療3サイクル後(または治療開始日から9週後)
- 3) 6サイクル後(または治療開始日から18週後)
- 4) 6サイクル最終投与日から6ヶ月後
- 5) 6サイクル最終投与日から1年後
- 6) 6サイクル最終投与日から2年後

なお、治療法が変更（試験治療の途中中止を含む）されても、調査票と調査時期は変わらない。

本試験では、試験治療の延期など治療スケジュールにバリエーションがあることから、調査時期については、許容範囲を広く取る。1)～3)についてはプラス3週間、4)～6)については、プラスマイナス1ヶ月を許容範囲とする。

9.7. 費用対効果の評価

9.7.1. 目的

原発性の卵巣がん・腹膜がん・卵管がんに対する一次治療として、パクリタキセル毎週投与に加えて、カルボプラチンを静脈内投与または腹腔内投与のいずれかを投与した場合の経済性を比較する。

9.7.2. 対象

対象施設：QOL 調査および診療報酬請求明細書の調査が可能で、本研究に協力可能、且つ IRB 承認が得られた施設

症例数：200 例程度

9.7.3. 方法

分析方法：費用効果分析(Cost-Effectiveness Analysis)および費用効用分析(Cost-Utility Analysis)を行う。

- * 費用効果分析では、主要アウトカム指標として生存年数の延長 (Life Year Gained) を用いて、1 単位あたりのアウトカムを得るための費用を算出して比較する。
- * 費用効用分析では、生存年数の延長 (Life Year Gained) とその間の QOL を考慮した効用値を評価として用いて算出する。この単位には、QALY (Quality Adjusted Life Year: 質調整生存年)を用いて、2 群間の比較を行う。完全な健康状態を 1、死亡を 0 と定義するため、1 QALY は完全な健康状態で生存する 1 年間を意味する。

9.7.4. 評価の視点

どの視点から評価するかにより、考慮する費用の範囲が異なる。本試験においては、患者 (自己負担金、交通費、労働損失など) 医療機関 (医療を提供するための人件費、材料費、経費など)、保険支払い機関 (医療機関へ支払われる診療報酬など)、政府 (高額療養費、生活保護手当など) すべてを含む、「社会的視点」で評価を行う。

9.7.5. アウトカム指標

- 1) QALY (Quality Adjusted Life Year: 質調整生存年)を用いる。生存期間は、iPocc 試験の副次評価項目である OS を用い、QOL は本試験の QOL 調査票を用いて算出する。
- 2) QAPFY (Quality Adjusted Progression Free Year: 質調整無増悪生存年)を用いる。無増悪生存期間は、iPocc 試験の副次評価項目である OS を用い、QOL は本試験の QOL 調査票を用いて算出する。

9.7.6. 費用の定義

本試験では、直接経費と間接経費の両側面を集計する。

- 1) 直接費用：直接医療費 (治療および副作用の処置等に要した費用、薬局で自己購入した薬剤費、すなわち診察・投薬・注射・処置・手術・検査・画像診断・入院・食費など) と直接非医療費 (交通費、かつらなどの疾患治療に直接関連した経費など)
- 2) 間接費用：治療に伴う労働損失

9.7.7. 割引

複数年にわたり発生する費用を、ある時点での評価に換算するために換算を行う。未来に発生する金額価値よりも、現在の金額価値を高く考慮するのが一般的であることから、将来の費用については「割引」を行って算出する。割引率には、いくつかの方法論が示されているが、本試験においては年 3% の割引率を用いることとする。

また、アウトカムについても同様に年 3% の割引を行う。

9.7.8. データ収集の方法

- 1) PFS および OS は、iPocc 試験のプライマリーおよびセカンダリーエンドポイントのデータより、医療経済評価の同意を得た患者のデータを抽出して使用する。
- 2) QOL は、本試験の QOL 調査票を用いる。
- 3) 直接経費は、診療報酬請求明細書のデータを用いる。院外処方箋を使用している場合は、そのデータも収集する。各施設において個人情報を確実にマスキングした後に、iPocc 症例登録番号を記載したコピーを、iPocc コーディネーティングセンターへ送付する。
- 4) 間接経費は、直接非医療費に関する調査と共に、患者に対する QOL 調査と共に行う。

9.7.9. データ収集期間

生存期間をもとに QALY を算出するためには、長期間の医療経済データが必要となる。したがって、iPocc 試験のデータ固定が完了して主たる解析結果が公表される時期まで、可能な限りデータ収集を行う。

9.7.10. 統計解析結果

医療経済評価に関する統計解析計画書は、別途定める。

結果をまとめる際には、以下の結果を含むものとする。

「費用効果比」すなわちそれぞれの群で 1 QAPFY/ 1QALY を得るための費用を算出し、費用効果比を算出する。また、「増分費用効用比」についても算出し、治療法をカルボプラチン IP に切り替えることが追加的な費用の投入に値する価値があるかどうかを評価する。IP 群が追加的に 1 QALY(または 1QQAPFY)得るためにかかる費用として算出する。

10. データの報告方法

10.1. 同意書

本試験の仮登録前には、患者本人が同意書に署名し、同意取得の日付が記載されていることを確認する。同意書は各施設で保管される。【→Appendix 2-①参照】

10.2. 症例報告書

本登録された症例においては、以下のスケジュールで症例報告書を提出する。症例報告書 (CRF) は、WEB 登録システムからダウンロードすることができる。【Appendix 2-④参照】なお、用量と投与スケジュールに関わらず、本研究で規定した薬剤を投与している間は、サイクルごとに報告書を記載し提出する。

症例報告書	提出期限		備考
	週	イベント	
Patient Registration Form	n/a	WEB 登録	
Patient Background Form(Form B)	6	本登録日より	
Pre-treatment Summary(Form P1-3)	6	本登録日より	
Surgical Form(Form S)	6	本登録日より	
Pathology Form(Form F)	6	本登録日より	病理スライドの送付状 下記参照 ^{1),2)} 原本のコピーを提出 ³⁾
病理スライド(腫瘍組織)	6	本登録日より	
施設における病理報告書	6	本登録日より	
Drug Dose Form(Form D) D1-D2	4	化学療法サイクル開始時	前サイクルの有害事象を 報告
Solid Tumor Evaluation Form(Form E)	4	抗腫瘍効果を判定した時	
Toxicity Form(Form T)	4	化学療法の次サイクル開始時、および最終サイクルでは最終投与日から3週間後	
Treatment Completion Form(Form C)	4	プロトコル治療の中止/終了時	
Follow-up Form(Form Q)	2	病勢の進行、死亡、および治療法の変更、プロトコル治療後の後治療の状況	Follow-up Form 提出： 2年間は3ヵ月毎、その後の2年間は6ヵ月毎、その後は1年に1回 Form Q を提出

- 1) 上皮性卵巣癌、卵管癌または腹膜原発癌と診断した異なる1~3部位から作成した病理標本(HE染色)1~3枚を iPocc コーディネーティングセンターへ送付する。

【プレパラート送付先、および問合せ先】

iPocc コーディネーティングセンター

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

住 所：〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6398

FAX：03-5791-6399

Email：iPocc@kitasato-ctcc.jp

- 2) 原則として送付されたスライドは返却しない。施設の事情で返還が必要な場合はその旨を付記しておく。スライドには施設 number、症例登録番号を確実に記載する。患者イニシャルも記入することが望ましい。

- 3) 各施設の病理報告書原本をコピーして、患者氏名・生年月日・カルテ番号等の個人情報情報をマスキングした上で、余白に本試験の症例登録番号を記載して、iPocc コーディネーティングセンターへ郵送する。

11. 有害事象報告

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告

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) プロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から30 日以内のすべての死亡。プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコ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、最終プロトコル治療日を起算日として、翌日から30 日を指す)。
- 2) 予期されないGrade4 の非血液毒性(NCI-CTCAE における血液・骨髄区分以外の有害事象)。最新版薬剤添付文書に記載されていないGrade4の非血液毒性。

11.1.2. 通常報告

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) 最終プロトコル治療日を起算日として、翌日から30 日目以降でプロトコ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-CTCAE における血液・骨髄区分以外の有害事象)。最新版薬剤添付文書に記載されている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すること。
- 3) 予期されないGrade2～3 の有害事象。Section 4または最新版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、二次がん等。
- 5) その他重大な医学的事象。「4.2」のいずれにも該当しないが、研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

11.1.3. 報告義務のある重篤な有害事象

重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、および予期されない重篤な有害反応(SUSAR)の定義

- 1) 重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、もしくは予期されない重篤な有害反応(SUSAR)とは、それぞれ、以下に記す有害事象、有害反応、もしくは予期されない有害

反応を意味する：

- 死に至る
- 生命を脅かす
- 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる
- 永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る
- 先天異常もしくは生まれながらの欠陥がある
- 試験責任医師が医学的に重篤な事象と判断する

11.2. SAE 報告手順

担当医師は初回報告として、重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、および予期されない重篤な有害反応(SUSAR)を「SERIOUS ADVERSE EVENT FORM」(Appendix 2-⑤参照)に記載し、iPocc コーディネーティングセンターへ FAX または E-mail にて報告する。後日、重篤な有害事象、重篤な有害反応、および予期されない重篤な有害反応が消失した時点でもしくは追加情報を入手した時点で、事象をより詳細に記述する追加報告を提出する。例えば、患者の症状が悪化した場合もしくは有害事象と試験薬との因果関係の判断を変更した場合は、追加報告として報告しなければならない。

iPocc コーディネーティングセンターはすべての重篤な有害事象を主任研究者に報告し、必要に応じてさらなる措置を検討する。

11.3. 報告のタイムライン

重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、および予期されない重篤な有害反応(SUSAR)のiPocc コーディネーティングセンターへの初回報告は、可能な限り、試験責任医師が事象発生を知ってから24時間以内に行わなければならない。

11.4. SUSAR 報告手順

本試験の範囲内で発生したすべての予期されない重篤な有害反応に関する報告は、セキュリティ保護されたウェブサイト、GOTIC-001 ホームページ (<http://www.kitasato-ctcc.jp>) 「Safety Reports」セクションに掲載される。事象の追加報告もこのホームページに掲載される。

登録されたすべての試験責任医師/CRC は、ホームページに新たな重篤な有害事象報告が掲載された時点で、Email による通知を受ける。

薬剤の安全性に関する追加情報は、各国の流通業者である製薬企業より各試験グループに対して提供される可能性がある。

ホームページに掲載された予期されない重篤な有害反応に関する報告書へアクセス、それらをダウンロード、並びに各規制当局および各 IRB の方針および手順に則って報告する

ことは、各試験グループ／各施設の試験責任医師の責任で行う。

予期されない重篤な有害事象の報告の流れは、Appendix 1-B にフロー図としてまとめる。

11.5. 規制当局（国内）への報告義務

本試験は、カルボプラチン IP およびタキソール毎週投与の部分について、高度医療評価制度を用いて実施する。この厚生労働省に対する定期報告については、半年に一度 iPocc コーディネーティングセンターが作成するモニタリングレポートを資料として、研究代表者が実施するものとする。

薬事法による承認を受けて製造販売された医薬品（本試験においては、カルボプラチン IV およびパクリタキセル Day 1 投与）について副作用が発生した場合は、薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)第 77 条の 4 の 2 第 2 項の規定に留意し、各施設の施設長の責任において適切に対応する。

なお、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、各施設の長には、本臨床試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、施設内におけるしかるべき対応 (IRB 報告、対応の検討、結果の公表、厚生労働大臣への報告) の責任を有する。同時に、施設長には他の試験参加施設／参加医師に対する速やかな報告義務があるが、本件については、iPocc 試験ウェブサイトより、研究代表者の責任において、事象が発生した施設を含むすべての施設へ一斉連絡する。

また、参加全医療機関による厚生労働大臣への報告については、iPocc コーディネーティングセンターへ報告書のコピーを FAX することとし、各施設における予期されない重篤な有害事象の伝達・管理・報告体制を確認する体制をとる。(Appendix 1-B にフロー図参照)。

* 臨床研究に関する倫理指針に関する重大な適合違反が判明した場合にも、前述の「予期できない重篤な有害事象が発生した場合」と同様に、当該施設の IRB の意見を聴き、必要な対応をした上で、その対応・結果について、施設長名で作成された厚生労働大臣への報告書を作成するとともに、iPocc コーディネーティングセンターへ報告書のコピーを FAX しなければならない。その後の取り扱い（他の参加施設への公表の有無）については、効果安全性委員会にて検討の後、重大な倫理指針違反は、他の参加施設に対しても公表することを原則とする。

11.6. 効果・安全性評価委員会への報告

主任研究者は施設から報告された重篤な有害事象が効果・安全性評価委員会への報告が必要と判断した場合は、速やかに文書にて報告を行なう。同時に当該有害事象に対する主任研究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。

11.7. 効果・安全性評価委員会での審議

効果・安全性評価委員会は、「GOTIC効果・安全性評価委員会規定」に従い、主任研究

者から報告された内容を審議・検討する。登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む審議結果については、効果・安全性評価委員長より「審議結果報告書」をもって主任研究者に報告する。

11.8. 参加施設への連絡

報告された有害事象に対し、効果・安全性評価委員会から何らかの対応が必要と指示を受けた場合、主任研究者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・E-Mail等)による連絡も行う。

11.9. 健康被害への補償について

本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される。本試験への参加により発生する医療費は、通常医療費に準ずる形で行われる(日本においては保険診療)。本試験の実施中になんらかの健康被害が発生した場合においては、本研究組織自体(GOTIC)、健康被害が起きた当該施設、担当医師、および薬剤メーカーはこれを補償しない。しかしながら、健康被害が発生した当該施設において、十分な医療が提供される。これをもって補償に当てるものである。

11.10. 臨床試験賠償保険について

本試験は、プロトコルの内容に不備があった場合の過失責任に限定して金銭的補償を行う「臨床試験賠償」に加入する。

12. 試験期間

目標症例数および症例集積期間

- 目標症例数 : Phase A(各群 60 例)
PhaseB(イベント数 510 例 (予定症例数 746 例、解析では第 II 相試験部分の各群 60 例を含める))
- 症例集積期間 : 2010 年 3 月 ~ 2013 年 2 月 (予定)
- 追跡期間 : 追跡調査は、上記の必要イベント数が観察されるか、最後の患者が登録後 3 年間観察されるまで全患者に対して継続される。従って、追跡調査はおおよそ 2015 年 12 月に完了する予定である。

- ・ 患者はいかなる時でも本試験による治療を拒否できる。
- ・ 同意が取り消されなければ追跡期間中は追跡調査が行われる。

13. 統計学的事項

13.1. 症例数

13.1.1. 第Ⅲ相部分

本試験の primary endpoint は無増悪生存期間(PFS)である。JGOG3016 試験の成績では、dd-TC 群の PFS 中央値は約 28 ヶ月であった¹⁰⁾。また、米国国立癌研究所 (NCI) と Gynecologic Oncology Group(GOG)が実施した Meta-analysis では IV 群に対する IP 群の PFS のハザード比が 0.784 であり、IP 群において 21.6%のハザード低減が示された¹⁹⁾。

上記のエビデンスに基づいて dd-TCiv 群の PFS 中央値を 28 カ月、dd-TCiv 群に対する dd-TCip 群の PFS のハザード比を 0.78 と仮定した。3年間の登録期間および3年間の追跡期間を予定したとき、両側有意水準5%、検出力80%でこのハザード比を log-rank 検定で検出するために必要な症例数とイベント数は746例(一群373例)および510イベント(dd-TCip 群で239イベント)であった。最終解析は、上記の必要イベント数が観察された後か、あるいは予定の追跡期間が終了した後のうち、早い方の時点に実施する。

上記のエビデンスに基づいて、本試験では dd-TCiv 群の PFS 中央値を 28 カ月、dd-TCiv 群に対する dd-TCip 群の PFS のハザード比を 0.78 と仮定した。dd-TCip を新しい標準治療として許容するためには 22%のハザード低減が必要であると考えられる。3年間の登録期間および3年間の追跡期間を予定したとき、両側有意水準5%、検出力80%でこのハザード比を log-rank 検定で検出するために必要な症例数とイベント数は746例(一群373例)および510イベント(dd-TCip 群で239イベント)であった。最終解析は、上記の必要イベント数が観察された後か、あるいは予定の追跡期間が終了した後のうち、早い方の時点に実施する。なお、予定の追跡期間が終了した時点で十分なイベント数が観察されていない場合には、追跡期間の延長について検討する。

13.1.2. 第Ⅱ相部分

JGOG が実施し、2009年8月に論文公表された JGOG3016 試験の成績では、dd-TC 群における治療完遂率は 47.0%であり、Grade3 以上(最悪 Grade)の有害事象発現率は、好中球減少で 91.7%、白血球減少で 80.4%、Hb 低下で 68.6%、および血小板減少で 43.6%であったほか、奏効率は 55.8%であった。上記のエビデンスに基づき、正確な 95%信頼区間を精度 15%で構成するための必要症例数をシミュレーションにより計算した結果、一群あたり 46 例が必要であると算出された。dd-TCip 群では、上記の結果よりも治療完遂率が低い、または有害事象発現率が高い可能性があること、および奏効率の評価において評価可能病変を有さない症例を考慮する必要があることから、第Ⅱ相部分の必要症例数を計 120 例(一群 60 例)とした。

13.2. 無作為化と層別因子

症例は中央登録され、最小化法を用いて無作為化される。無作為化時の層別因子は、登録施設、FIGO 進行期（術中所見）（II 期 対 III 期 対 IV 期）および残存腫瘍径（肉眼腫瘍なし 対 1cm 未満 対 1cm 以上 2cm 以下 対 2cm を超える）とする。

13.3. 解析手法

13.3.1. 第Ⅲ相部分

13.3.1.1. 解析対象集団

原則として、有効性に関する解析は、ITT の原則に従い、割り付けを受けた全症例に対して実施する。安全性に関する解析は、試験治療が一度でも実施されたすべての症例に対して実施する。

13.3.1.2. 有効性の主解析

Kaplan-Meier 法を用いて PFS を推定する。PFS の中央値とそのノンパラメトリックな 95% 信頼区間を計算し、その違いを log-rank 検定で比較する。検定の有意水準は中間解析の章に別途記載する。

13.3.1.3. 有効性の副次解析

全生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、ログランク検定で比較する。評価可能病変を有する症例を対象に奏効率を推定する。また、6 サイクル投与例を治療完遂例と定義し、各群の治療完遂率を推定する。各群の奏効率および治療完遂率に対する正確な 95% 信頼区間を算出する。群間における腫瘍縮小効果および治療完遂の違いを Fisher の直接確率法、および正規近似したオッズ比の 95% 信頼区間を用いて比較する。安全性、Quality of Life (QOL) および費用対効果の解析については以下の章に別途記載する。

13.3.1.4. 中間解析

比例ハザード性、対立仮説、および症例集積速度の一様性を仮定すると、登録開始から約 3.2 年後に必要なイベント数の半数である 255 イベントが観察される見込みである。そのため、有効性に関する中間解析は、登録開始から 3.5 年後か、もしくは目標イベント数の半数である 255 イベントが確認された時点のうち、早い方の時点において 1 回実施する。試験全体の有意水準を 5% に保つために、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて、1 回目の中間解析の有意水準を 0.3%、最終解析の有意水準を 4.7% と設定する。

また、治療効果を認めにくい、という結果が示唆されるデータに際して、試験の継続に関する効果・安全性評価委員会の決定を助けるために、試験開始 2 年後から 1 年毎に条件付き検出力³⁰⁾を計算する。特に、観察データおよび対立仮説を与えたときに、最終解析時点において帰無仮説が棄却される条件付き確率を推定する。この条件付き確率が 10% 未満

であるときに、futility による試験の早期中止が効果・安全性評価委員会によって検討される。

13.3.1.5. 部分集団解析

主要評価項目および副次評価項目の解析結果の頑健性を検討するために、すべての推定値および比較結果に対して、無作為化時の層別因子および他の患者背景因子による層別解析を実施する。

13.3.1.6. 探索的解析

統計モデル(Cox の比例ハザードモデルおよびロジスティックモデルなど)を用いて、探索的解析を実施する。

13.3.1.7. 安全性の解析

各群の有害事象発現例数を群別に計算する。また、有害事象発現率とそのオッズ比を計算し、正規近似による 95%信頼区間を用いてこれを比較する。

13.3.1.8. QOL および費用効果の解析

dd-TCip 療法の Quality of Life (QOL) を dd-TCiv 療法と比較し、その結果を他の試験結果と対照することで、IP 療法による QOL への影響および Carboplatin による QOL の改善について検討する。症例集積速度の一様性を仮定すると、試験開始 2 年後には 300 例以上の QOL データが得られる見込みであることから、試験開始 2 年後に QOL に関する解析を実施する。また、各治療の医療費についても同時期に集計する。試験終了または中止後には、QOL の解析とともに、有効性の評価項目、QOL および医療費を考慮した費用対効果の解析を実施する。

ベースライン時の QOL は Armstrong ら (GOG172 試験)¹⁸⁾の解析に準じて、年齢および登録前 ECOG Performance Status (PS) で調整した線形モデルを用いて解析する。ベースライン時以外の QOL は、年齢、登録前 PS およびベースライン時の QOL スコアで調整した線形混合効果モデルを用いて解析する。また、結果の頑健性を検討するために、施設を調整因子に加えた解析も実施する。各群の医療費は、試験開始 2 年後には各群の集計および分析を行い、試験終了または中止後には有効性の評価項目、QOL および医療費を考慮した Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)を計算する。QOL および費用対効果の解析に関する詳細は統計解析計画書に別途記載する。

QOL 評価については、試験開始から 2 年間で集積される約 300 症例の結果をまとめて公表する。費用効果分析については、同意の得られた全登録症例を対象として実施し、また、PFS および OS に関するデータを要するため、結果公表は、プライマリーエンドポイントに関する主たる解析が終了した後に行うものとする。

13.3.2. 第Ⅱ相部分

13.3.2.1. 解析対象集団

試験治療が一度でも実施された症例に対して、試験治療の feasibility に関する解析を実施する。

13.3.2.2. Feasibility の解析

治療完遂、血液毒性および非血液毒性の例数を群別に集計し、その発現率を推定する。また、有害事象発現率、および評価可能病変を有する症例を対象に奏効率を群別に集計する。個々の率に対して正確な 95%信頼区間を算出する。試験継続の可否に関する効果・安全性評価委員会の決定に対する補助資料として、治療群間でオッズ比を算出し、Fisher の正確検定による p 値、および正規近似に基づくオッズ比の 95%信頼区間を計算する。

14. 倫理的事項

14.1. 遵守すべき諸規則

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言【→Appendix 3-I 参照】に従って本試験を実施する。

また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を尊重し、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）に従って実施する。

14.2. 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に基づいた倫理原則を遵守し試験を実施する。

14.3. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に Appendix 2-①の説明文書もしくは施設の IRB 承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名と病状
- 2) 本試験が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) 本試験の根拠(rationale)、意義、必要性、目的
- 4) プロトコル治療の内容
- 5) 薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 6) 試験のデザイン 第 2・3 相試験であること
- 7) プロトコル治療により期待できる効果
- 8) 予期される毒性(有害事象)：特に IP 療法の予期される副作用について
- 9) 治療関連死、後遺症の可能性も含む