

5.2 治療期間中の併用療法

5.2.1 許容されない併用療法

[1] 抗腫瘍効果を期待した治療

本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療(他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン療法、BRM、および放射線療法等)や治験薬の併用は行わない。

5.2.2 許容される併用療法・支持療法

出現する有害反応・有害事象の治療を目的とした対症療法は、治療上併用がやむをえないと判断された場合には適宜行ってもよい。

なお、推奨される併用療法・支持療法を下記に示す。実施されない場合でも試験実施計画書逸脱としない。

[1] 制吐剤

悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5HT₃ 受容体拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロン等)、それ以外の制吐剤(ステロイド、メクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等)の予防的・治療的投与は可能とし、積極的に推奨する。

[2] 白血球・好中球減少時の対症療法

G-CSF 製剤の投与規準は下記に示す保険適応に従って投与可能である。初回投与時からの予防的投与はできるだけ行わないものとする。(参考:G-CSF 使用に関する ASCO ガイドライン(別紙 11))なお、G-CSF 製剤の使用の有無を症例報告書(別紙 9)に記載すること。また、投与日、投与期間、投与量および好中球数、白血球数の推移を記録・観察すること。

開始時期	<ul style="list-style-type: none">好中球 1,000/mm³未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた時点好中球 500/mm³未満が観察された時点前コースで好中球 1,000/mm³未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた場合や、好中球 500/mm³未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1,000/mm³が観察された時点
使用量 使用方法	<ul style="list-style-type: none">フィルグラスチム 50µg/m²、レノグラスチム 2µg/kg またはナルトグラスチム 1µg/kg 1日1回 皮下注 または、フィルグラスチム 100µg/m²またはレノグラスチム 5µg/kg またはナルトグラスチム 2µg/kg 1日1回 静脈内投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none">好中球数が最低値を示す時期を経過後、5,000/mm³以上に達した場合は投与を中止する。好中球数が 2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような猩々がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

[3] 38℃(腋窩温)以上の発熱を伴う場合

可能な限り菌の同定を行うとともに、適切な抗生剤を投与する。各薬剤で併用に注意が必要な抗生剤があることも考慮に入れて選択する。

[4] 過敏症発現時の対症療法 (別紙 3)

過敏症が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前コースまでに過敏症が発現した場合は、次コース以降にステロイド剤および抗ヒスタミン剤の予防投与を実施してもよい。

[5] 浮腫発現時の対症療法 (別紙 4)

浮腫が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前コースまでに浮腫が発現した場合は、次コース以降にステロイド剤の予防投与を実施してもよい。

[6] 感染または感染を疑う発熱発現時の対症療法

感染または感染を疑う発熱が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前コースまでに感染または感染を疑う発熱が発現した場合は、次コース以降に抗生剤の予防投与を実施してもよい。

[7] その他の対症療法

上記以外で有害反応発現時の対症療法(輸血等)など治療上併用がやむを得ないと判断された場合には適宜実施し、併用薬剤名、投与期間、投与量等を記録する。

5.3 相互作用

下記の療法・薬剤の併用に注意すること

- a) アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシン B、フロセミド:腎障害、聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には慎重に投与すること。
[CDDP/CBDCA]
- b) フェニトイン:CDDP によりフェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。
- c) アゾール系抗真菌剤 [ミコナゾール等]、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム等:これらの薬剤が P450-CYP3A4 を阻害または DOC との競合により、DOC の代謝が阻害され、その結果として DOC の血中濃度が上昇し副作用が強くあらわれることが考えられる。
- d) ビタミン A、アゾール系抗真菌剤 [ミコナゾール等]、マクロライド系抗生剤 [エリスロマイシン等]、ステロイド系ホルモン剤 [エチニルエストラジオール等]、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー [ニフェジピン等]、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン:これらの薬剤が P450-CYP2C8、CYP3A4 等を阻害し、PTX の代謝が阻害され、PTX の血中濃度が上昇する。

6. 治療内容の変更・修正

投与時期、投与量は薬物有害反応の程度や回復に応じて下記のように変更する。

6.1 2コース目以降の投与時期の変更

2 コース目以降の投与の時には、投与開始予定前に以下の規準を満たしていることを確認する。以下の規準を満たさない場合は、次コースの投与を延期することとする。

ただし、2コース目以降において前コース投与開始から最大6週間経過した時点で下記の規準を満たさない場合は、本試験による薬物投与を中止する。

1). 血液毒性

好中球数 1,500/mm³ 以上
血小板数 75,000/mm³ 以上

投与予定前の血液検査結果により好中球数 1,500/mm³ 未満あるいは血小板数 75,000/mm³ 未満が認められた場合にはすべての薬剤の投与を延期することとする。延期した場合は、好中球数 1,500/mm³ 以上、血小板数 75,000/mm³ 以上に回復するまで待つて投与を開始する。

なお、G-CSF 製剤 の投与を行った場合は投与終了後 3 日間以上観察し、好中球数 1,500/mm³ 以上であることを確認する。

2). 肝障害、腎障害

AST(GOT) 100 U/L 以下
ALT(GPT) 100 U/L 以下

(但し、AST、ALT 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 1.5 mg/dL 以下

A 群(ADM+CDDP 併用療法)、B 群(DOC+CDDP 併用療法)においては、血清クレアチニンが 1.2 mg/dL を超える場合、クレアチニン・クリアランス値を測定する。その際のクレアチニン・クリアランス値が 50 mL/min 以上。

3). 発熱・一般状態(P.S.)

発熱: 38°C(腋窩温)未満
P.S.: 2 以下

4). 神経障害

grade 1 以下: 正常。あるいは深部腱反射消失または知覚異常(疼きを含む)。機能障害はない。

5). 浮腫

grade 1 以下: 浮腫がない。または症状がなく治療を要さない。

6). 下痢

grade 1 以下: 下痢がない。または4回以上の排便回数の増加がない。

- 7). 主治医の判断により投与の延期が必要と判断されたその他の非血液毒性
grade 2 以下

6.2 2コース目以降の投与量の変更(減量)

前コース投与時に下記にあげる有害事象が認められた場合には、薬剤投与との因果関係の有無によらず次コースの投与量を下表に従って1レベルずつ減量する。

一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。ただし、Level -2 まで減量したにもかかわらず、減量規準に抵触する有害事象が発現した場合は本試験による薬剤投与を中止する(Level -3)。

その他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、減量してもよい。ただし、その減量理由につき症例報告書(別紙 9)に記載すること。

Dose-limiting factor が各薬剤で異なるため、下記に示す各薬剤の減量規準を設定する。

1). A 群:ADM + CDDP

1-1). ADMの減量規準

<有害事象>

- ① 発熱性好中球減少[好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満、かつ 38.5°C 以上の発熱:grade 3]が認められた場合
- ② grade 4 の好中球減少(好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満)が5日以上継続する場合
- ③ grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

ただし、心臓一般所見の異常を認め、LVEF を確認した際、50%を下回るあるいは基準値から20%以上減少している場合は、本試験による薬剤投与を中止する。

<減量する場合の投与量>

Level	ADM 投与量 (mg/m^2)
Level 0	60
Level -1	50
Level -2	40
Level -3	中止

1-2). CDDPの減量規準

<有害事象>

- ① 血清クレアチニン値が $1.2 \text{ mg}/\text{dL}$ を超える場合は、クレアチニン・クリアランス値を測定する。そのクレアチニン・クリアランス値が $50 \text{ mL}/\text{min}$ 未満である場合。
- ② grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<減量する場合の投与量>

Level	CDDP 投与量 (mg/m ²)
Level 0	50
Level -1	40
Level -2	30
Level -3	中止

2). B群:DOC + CDDP

2-1). DOCの減量規準

<有害事象>

- ① 発熱性好中球減少[好中球数が 1,000/mm³ 未満、かつ 38.5℃以上の発熱:grade 3]が認められた場合
- ② grade 4 の好中球減少(好中球数が 500/mm³ 未満)が 5 日以上継続する場合
- ③ grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<減量する場合の投与量>

Level	DOC 投与量 (mg/m ²)
Level 0	70
Level -1	60
Level -2	50
Level -3	中止

2-2). CDDPの減量規準

<有害事象>

- ① 血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL を超える場合は、クレアチニン・クリアランス値を測定する。そのクレアチニン・クリアランス値が 50 mL/min 未満である場合。
- ② grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<減量する場合の投与量>

Level	CDDP 投与量 (mg/m ²)
Level 0	60
Level -1	50
Level -2	40
Level -3	中止

3). C群:PTX + CBDCA

3-1). PTXの減量規準

<有害事象>

- ① 発熱性好中球減少[好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満、かつ 38.5°C 以上の発熱:grade 3]が認められた場合
- ② grade 4の好中球減少(好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満)が5日以上継続する場合
- ③ grade 2以上の末梢神経障害を認めた場合
- ④ grade 3以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<減量する場合の投与量>

Level	PTX 投与量 (mg/m^2)
Level 0	180
Level -1	135
Level -2	110
Level -3	中止

3-2). CBDCAの減量規準

<有害事象>

- ① grade 3以上の血小板減少(血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満)を認めた場合
- ② grade 3以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<減量する場合の投与量>

Level	CBDCA 投与量
Level 0	AUC 6.0
Level -1	AUC 5.0
Level -2	AUC 4.0
Level -3	中止

6.3 試験実施計画書治療の中止規準

下記事項が認められた場合には主治医の判断により薬剤の投与を中止し、中止時点で必ず観察、検査、評価を行うとともに、その中止理由および中止時の所見を症例報告書(別紙 9)に記載する。

- 1) 重篤な薬物有害反応(8.3.1 急送報告義務のある有害事象)が発現した場合
- 2) 病勢の明らかな進行が認められた場合
- 3) 新たな疾患の併発、または合併症により治療の継続が困難と判断される場合
- 4) 「6-1. 2 コース目以降の投与時期の変更」の規準を超えて投与の延期が必要な場合、または「6-2. 2 コース目以降の投与量の変更(減量)」の規準を超えて変更が必要な場合
 - ・ 前コース投与開始から最大 6 週間経過してもコース開始規準を満たさない場合
 - ・ Level -2 まで減量したにもかかわらず、減量規準に抵触する薬物有害反応が発現した場合 (Level -3)
 - ・ A 群(ADM+CDDP 併用療法)においては、心臓一般所見の異常を認め、LVEF を確認した際、50%を下回るあるいは基準値から 20%以上減少している場合
- 5) 患者が投与中止を希望した場合
- 6) 試験実施計画書(プロトコール)違反が判明した場合、または治療開始後に不適格症例であることが判明した場合
- 7) その他担当医師が投与困難と判断した場合

7. 観察・検査・方法および時期

下記項目について、投与開始時およびコースごとに観察・検査を実施し、症例報告書(別紙 9)に記載する。

異常変動が発現した場合には、その程度および本治療薬剤との因果関係を症例報告書(別紙 9)に記録する。

7.1 登録前評価項目

以下に登録前に最低必要な評価項目を列挙する。検査日は投与開始予定日からさかのぼって7日以内とする。

7.1.1 患者背景

患者イニシャル、生年月日(年齢)、カルテ番号(外来・入院)、登録年月日、同意取得年月日、治療開始予定年月日、原発巣(原発部位、手術進行期、転移巣、組織診断名)、前治療(手術、手術年月日、術式、ホルモン療法の内容)、手術所見(リンパ節の郭清状況、病巣浸潤の程度、組織学的分化度)、合併症および合併症に対する治療、既往症、アレルギー素因または薬剤過敏症既往

7.1.2 身体所見

一般状態 [ECOG Performance Status (P.S.)の grade (別紙 5) に基づいて5段階 (0, 1, 2, 3, 4) で評価する]、体重、身長

7.1.3 自他覚症状

薬剤投与前の状況を NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG/JSCO 版(別紙 6)を用いて評価する。

7.1.4 検査項目

以下の下線の各項目は必須とするが、それ以外の項目は可能な限り実施する。
検査値は、登録日前14日以内のデータとする。

- 1) 血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、好中球数、血小板数
- 2) 血液生化学検査: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、BUN、血清クレアチニン、電解質 (Na, K, Cl, Ca) 等

以下の検査は、登録日前 21 日以内(または投与開始予定日 28 日以内でも可)のデータとする。

- 1) クレアチニン・クリアランス
- 2) 安静時 12 誘導心電図
- 3) 心エコー等による LVEF 値の算出
- 4) 尿検査: 尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン

以下の検査は、登録日前 21 日以内の手術施行後のデータとする。

- 1) 胸部 X 線写真
- 2) 腫瘍マーカー (CA125 他)
- 3) CT または MRI

7.2 治療期間中の検査と評価

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

7.2.1 週1回以上評価する評価項目

以下の下線の各項目は必須とする。各コースごとに最悪値を把握すること。

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

7.2.2 コースごとに最低1回以上評価する評価項目

- 1) 全身状態: 体重、一般状態 (P.S.)
- 2) 自覚症状 [NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (別紙 6)] の有害事象項目。各コースごとに最悪値を把握すること。
 - ① アレルギー/免疫: アレルギー反応
 - ② 消化管: 食欲不振、便秘、下痢、悪心、粘膜炎 (口内炎/咽頭炎)、嘔吐
 - ③ 神経: 神経障害 (運動性、感覚性)
 - ④ 疼痛: 筋肉痛、関節痛
 - ⑤ 感染: 発熱性好中球減少、**grade 3-4** の好中球減少を伴う感染、好中球数が正常または **grade 1-2** の好中球減少を伴う感染、好中球数が不明な感染
 - ⑥ 心臓一般: 左心室収縮機能不全
 - ⑦ リンパ管: 浮腫
 - ⑧ 皮膚科/皮膚: 脱毛、皮疹
 - ⑨ 全身症状: 疲労
 - ⑩ その他

7.2.3 必要に応じて適宜施行する検査

- 1) CT・MRI
- 2) 腹部 X 線写真、胸部 X 線写真、胸部 CT
- 3) クレアチニン・クリアランス
- 4) 安静時 12 誘導心電図
- 5) 心エコー等による LVEF 値の算出
- 6) 腫瘍マーカー (CA125 他)
- 7) その他

7.3 追跡調査

本試験実施計画書治療を受けた患者全例を対象に、増悪の有無、生死の確認に関して病巣所見(CTまたはMRI)を含め試験実施計画書治療終了後も登録日から起算して少なくとも6ヶ月ごとに5年間追跡調査を行う。但し、追跡調査の協力を拒否された場合はその限りではない。

7.4 検査観察項目と実施時期

下記に示した試験スケジュールに従って上記の観察・検査・評価を実施する。

項目	登録前	1コース目			2~6コース			追跡調査
		1週	2週	3週	1週	2週	3週	
身長・体重・P.S.	◎ ⁴⁾	◎ ⁵⁾	○	○	◎ ⁵⁾	○	○	(必要に応じ適宜実施)
有害事象	◎ ⁴⁾	◎ ⁵⁾	○ ³⁾	○ ³⁾	◎ ⁵⁾	○ ³⁾	○ ³⁾	
臨床検査	血液一般	◎ ²⁾	◎ ⁵⁾	○ ³⁾ -----	◎ ⁵⁾	○ ³⁾ -----		
	血液生化学等	◎ ²⁾	◎ ⁵⁾	○-----	◎ ⁵⁾	○-----		
	クレアチニン・クリアランス	◎ ²⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----					
心電図、心エコー (LVEF)	◎ ²⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----						
CT・MRI	○ ¹⁾	----- (少なくとも6ヶ月に1度および必要に応じ適宜実施) -----						
胸部X線	○ ¹⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----						
腫瘍マーカー (CA125 他)	○ ¹⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----						
腹部X線、胸部CT		----- (必要に応じ適宜実施) -----						

◎: 必須項目 ○: 可能な限り実施 ----- : 随時必要時に実施

- 1) 登録日前21日以内かつ手術施行後に実施されていること。
- 2) 登録日前14日以内に実施されていること。
- 2') 登録日前21日以内または投与開始予定日28日以内
- 3) 有害事象については各コースごとの最悪値を把握すること。
- 4) 投与開始予定日前7日以内に実施されていること。
- 5) 各投与前(前コースの3週目)に実施すること、但し1コース目は登録前のデータで可とする。

8. 有害事象

8.1 予期される薬物有害反応

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

8.1.1 A群:ADM+CDDPにおいて予期される有害反応（Feasibility試験）

予期される有害反応	grade 3 以上の頻度
好中球減少	91%
白血球減少	64%
感染症	14%
発熱性好中球減少	5%
嘔吐	5%

8.1.2 B群:DOC+CDDPにおいて予期される有害反応（JGOG2041試験）

予期される有害反応	grade 3 以上の頻度
好中球減少	87%
白血球減少	77%
grade3-4 の好中球減少を伴う感染	17%
ヘモグロビン値低下	10%
食欲不振	17%
下痢	17%
悪心	13%
末梢神経障害(grade 2 以上)	0%

8.1.3 C群:PTX+CBDCAにおいて予期される有害反応（JGOG2041試験）

予期される有害反応	grade 3 以上の頻度
好中球減少	80%
白血球減少	53%
ヘモグロビン値低下	30%
血小板減少	27%
発熱性好中球減少	7%
末梢神経障害-運動性-(grade 2 以上)	17%
末梢神経障害-知覚性-(grade 2 以上)	20%
悪心	13%
食欲不振	13%

8.2 健康被害への補償について

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

8.3 報告義務のある有害事象

8.3.1 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) 試験実施計画書治療中もしくは最終試験実施計画書治療日から 30 日以内のすべての死亡

試験実施計画書治療との因果関係の有無は問わない。また、試験実施計画書治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終試験実施計画書治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。「30 日」とは、最終試験実施計画書治療日を 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-CTCAE v 3.0 における血液・骨髄区分以外の有害事象) 4-2. 薬剤の供給の項に「重大な副作用」として記載されていない有害事象は、急送報告の対象となる。

8.3.2 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。

- 1) 最終試験実施計画書治療日から 31 日以降で試験実施計画書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-CTCAE v 3.0 における血液・骨髄区分以外の有害事象)

4-2. 薬剤の供給の項に「重大な副作用」として記載されている有害事象のうち、grade 4 の非血液毒性のものが該当する。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 grade 2、grade 3 の有害事象

4-2. 薬剤の供給、あるいは薬剤添付文書 (別紙 8) に、記載されていない grade 2、grade 3 の有害事象が該当する。

- 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

8-3-1. 2)、8-3-2. 1)~4)のいずれにも該当しないが、研究代表者・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。

8.4 施設研究責任医師の報告義務と報告手順

8.4.1 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医師に伝える。施設研究責任医師に連絡がとれない場合は、担当医師または施設コーディネーターは施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

一次報告：

施設研究責任医師は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に薬物有害反応に関する報告書(別紙 7)に所定事項を記入し研究事務局と JGOG データセンターへ FAX 送付と電話連絡を行う。

二次報告：

さらに施設研究責任医師は薬物有害反応に関する報告書(別紙 7)に所定事項を記入し、より詳しい情報を記載した症例報告(A4:自由形式)を別紙作成し、両者を有害事象を知ってから、7 日以内に研究事務局と JGOG データセンターへ郵送または 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差し支えない。

三次報告：

施設研究責任医師は薬物有害反応に関する報告書(別紙 7)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と JGOG データセンターへ郵送または 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。

8.4.2 通常報告

施設研究責任医師は薬物有害反応に関する報告書(別紙 7)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と JGOG データセンターへ郵送または FAX する。

8.5 治療群別治療および試験の中止

本試験中に治療群別治療(但し B 群、C 群に限る)あるいは試験全体の中止が想定されるような重篤な有害事象が発現した場合、研究代表者および研究事務局は JGOG 子宮体がん委員会委員およびプロトコル委員会委員(15-9)と協議の上、本試験の中止を含めた取り扱いについて効果・安全性評価委員会に諮問する。

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

9. 評価方法およびその規準

9.1 有効性の評価

9.1.1 無増悪生存期間 (Progression-free survival, PFS)

登録日を起算日、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をイベントとし、起算日からもっとも早いイベントまでの期間とする。

- ・「増悪 progression」は、画像上の再発あるいは増悪、画像診断検査で確認できない病状の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。ただし、登録時に測定可能病変を有する症例における増悪の判断は、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドラインにおける判定規準を参考とする。
- ・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。無増悪確認日は画像もしくは臨床的に無増悪が確認された最終の日とする。
- ・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。
- ・測定可能病変の評価は客観的評価を行うために、同一方法による測定および評価を行う。
- ・化学療法施行中にも必要に応じ適宜病巣所見の確認を行う。
- ・化学療法終了後のイベントの確認は、追跡期間中起算日から少なくとも6ヶ月ごとに実施する。

9.1.2 全生存期間 (overall survival)

登録日を起算日、あらゆる原因による死亡日をイベントとし、起算日からイベントまでの期間とする。

- ・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。
- ・化学療法終了後のイベントの確認は、追跡期間中起算日から少なくとも6ヶ月ごとに実施する。

9.2 その他の評価項目

9.2.1 有害事象発生率

有害事象の grading には、NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (別紙 6) を用いる。試験実施計画書 (プロトコール) 治療との因果関係は以下の2分類で判定する。

1. No reasonable possibility (合理的な可能性がない) : 当該有害事象とプロトコール治療との時間的關係から因果関係は考えにくい、もしくは他の薬剤/治療の介入、またはプロトコール治療との因果関係がない理由が十分説明できる。

2. Reasonable possibility (合理的な可能性がある) :当該有害事象とプロトコール治療との時間的關係から因果關係は考えられ、かつ他の薬剤/治療の介入、またはプロトコール治療との因果關係がない理由が十分説明できない。

9.2.2 投与状況 (tolerability)

投与状況については、減量、延期、中止、治療拒否の理由、コースごとの投与量、総投与量、dose intensity¹⁾、relative dose intensity²⁾、cumulative dose intensity³⁾などを(群別に)集計する。

- 1) dose intensity: 症例ごとの一週間あたりの投与量
- 2) relative dose intensity: 症例ごとの計画された週単位の投与量と実際に投与された週単位の投与量の比
- 3) cumulative dose intensity: 症例ごとの計画された総投与量と実際に投与された総投与量の比

9.2.3 リンパ節郭清状況

子宮体癌取扱い規約に準じたリンパ節郭清の実施状況を検討するために患者ごとの部位別郭清リンパ節の個数を集計し、各群のリンパ節郭清の程度を比較検討する。

9.2.4 その他

症例報告書で得られた結果の範囲内で、必要に応じてその他の解析を行うことがある。

10. 統計学的事項

10.1 目標症例数

780 症例（各群 260 例）

10.2 目標症例数の設定根拠

GOG122 試験では III-IV 期子宮体がん患者（残存腫瘍が 2 cm 以下）に対する術後化学療法としての AP 療法の 5 年無増悪生存率は約 42%と報告されている¹⁾。JGOG2033 試験では筋層浸潤 1/2 を超える子宮体がん患者に対する術後化学療法としての CAP 療法の 5 年無増悪生存率を 82%と報告している²⁾。GOG122 試験では、漿液性腺がんが 20%、組織学的分化度も G3 が 50%含まれており、JGOG2033 試験は使用レジメンが CAP 療法であり、G1 の症例も 55%含まれているため、これらの成績を本試験の目標症例数の設定根拠にそのまま使うことはできない。

NSGO EC-9501/EORTC-55991 試験では I 期、II 期、IIIa 期（腹腔細胞診陽性のみ）、IIIc 期（骨盤リンパ節転移陽性のみ）の子宮体がん術後患者の 5 年無増悪生存率を、術後放射線治療群で 72%、術後放射線治療／化学療法（AP 療法を含む）併用群で 79%と報告している。JGOG の参加施設に対する子宮体がん治療実態調査の結果は、本試験対象の再発高危険群に対して積極的な術後化学療法の実施状況を示しており、III-IV 期の完全施行例患者、G2-3 の I-II 期 筋層浸潤 1/2 を超える患者から広く登録されることを予測し、本試験における AP 療法の 5 年無増悪生存率は、75%程度と推測した。そして、AP 療法に対する DP 療法もしくは TC 療法のハザード比が 63%であれば、本試験療法は臨床的に意義のある療法と考えることができる。

本試験の登録期間を 4 年間、登録終了後の追跡期間を 5 年間、試験全体としての両側有意水準を 5%と設定する。本試験では、検出力をハザードに違いのある対を少なくとも 1 つ検出する確率（any-pair 検出力）と定義し、これが 80%以上と設定する。無増悪生存期間に対しては指数分布を仮定する。症例数を変更しながら、上記の設定および「統計的事項」に記載した閉検定手順を用いた際の any-pair 検出力を 10000 回のモンテカルロシミュレーションにより評価した。乱数発生シード値を変更しながら同様のモンテカルロシミュレーションを 100 回施行し、any-pair 検出力が安定して 80%を超える 1 群あたりの症例数は 250 例であった。若干の FAS (full analysis set) 除外例を考慮し、1 群あたりの症例数を 260 例と設定する。なお、症例数 250 例と設定したとき、すべての対の違いを検出する確率（all-pair 検出力）は、安定して 80%を超えており、本例数で十分な検出力が保証されているものと考えられる。

10.3 患者の取扱い

モニタリング委員会は、不適格、中止・脱落、試験実施計画書違反、治療不遵守等の患者の分類を行う。

本試験では、登録例 (ITT)、FAS (full analysis set)、PPS (per protocol set) および安全性解析対象例の 4 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、primary endpoint (主要評価項目) である無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (overall survival) については、FAS を主たる解析対象集団とする。FAS を対象とした有効性の結果の安定性を考察するために、登録例および PPS を対象とした集計解析を実施する。安全性解析対象集団を、有害有害事象発生率および投与状況 (tolerability) の主たる解析対象群とする。

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規準、除外規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。なお、割付後に適格規準もしくは除外規準に抵触していることが判明した患者は、FAS から除くものとする。

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

4)安全性解析対象例

登録例のうち、試験薬が一度でも投与された患者

10.4 統計学的考察

10.4.1 有効性に関する主たる解析と判断規準

本試験の主要な目的は、子宮体がん再発高危険群を対象とし、術後化学療法として標準療法と考えられている AP 療法と、DP 療法、TC 療法の無増悪生存期間を比較することである。すなわち、帰無仮説

H_{0DP} : AP 療法のハザード = DP 療法のハザード

H_{0TC} : AP 療法のハザード = TC 療法のハザード

に対して、いずれかの仮説のハザードが異なるかを検証することである。そして、さらに試験療法である DP 療法と TC 療法との無増悪生存期間の違い、すなわち

H_{0DT} : DP 療法のハザード = TC 療法のハザード

を検証することである。

このように複数の試験群を各々有意水準 5% で比較すると、試験全体の有意水準が 5% より増大するといった多重性の問題が生じる。これを回避するために、本試験では以下の閉検定手順を用いる。すなわち、新たな帰無仮説

H_0 : AP 療法のハザード = DP 療法のハザード = TC 療法のハザード

を考え、以下の手順に従い仮説検定を行う。

手順 1) 帰無仮説 H_0 を両側有意水準 5% で log rank 検定を行う。

手順 2) 帰無仮説 H_0 が両側有意水準 5% で棄却されたときに限り、帰無仮説 H_{0DP} 、 H_{0TC} および H_{0DT} を両側有意水準 5% で log rank 検定を行う。

手順 3) 帰無仮説 H_{0DP} が両側有意水準 5% で棄却された場合は、AP 療法と DP 療法のハザードが統計学的に有意に異なると結論付ける。帰無仮説 H_{0TC} が両側有意水準 5% で棄却された場合には、AP 療法と TC 療法のハザードが統計学的に有意に異なると結論付ける。また、帰無仮説 H_{0DT} が両側有意水準 5% で棄却された場合には、DP 療法と TC 療法のハザードが統計学的に有意に異なると結論付ける。

治療群ごとに Kaplan-Meier 法により無増悪生存関数を推定し、それを描画する。年次の PFS を算出する際には、Greenwood の方法を用いて両側 95% 信頼区間を構成する。

10.4.2 Secondary endpoints (副次的評価項目)に関する集計

副次的評価項目に関する集計解析においては、多重性の調整を行わないものとする。

10.4.2.1 全生存期間

治療群ごとに Kaplan-Meier 法を推定し、それを描画する。年次の生存率を算出する場合には、Greenwood の方法を用いて両側 95% 信頼区間を構成する。治療群間の違いを検討するために、log rank 検定を両側有意水準 5% で行う。

10.4.2.2 有害事象発現率

治療法ごとに有害反応・有害事象の発現例数、発生率、gradeごとの発現例数および主としてgrade 3以上の発現率を算出する。治療群間の有害反応・有害事象の発生率およびgrade 3以上の発生率を比較するためにオッズ比を算出し、その両側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検定を両側有意水準5%で行う。

10.4.2.3 投与状況 (tolerability)

治療法ごとに減量・延期もしくは中止した症例の割合、実際に投与されたコース数に対する減量・延期したコース数の割合、予定コース数(6コース)に対する実際に投与されたコース数の割合、dose intensityの中央値、relative dose intensityの中央値を算出する。さらにそれぞれの割合を比較するため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95%信頼区間を用いる。

10.4.2.4 部分母集団の検討および統計モデルを用いた解析

FASを対象とした無増悪生存期間および全生存期間の結果の安定性を考慮するために、割付調整因子および患者背景因子を層別因子とした部分母集団の検討を実施する。また、統計モデルを用いた解析も実施する。

10.5 最終解析

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

11. 試験期間

11.1 試験実施期間

登録期間: 2006年10月より4年

追跡期間: 登録終了後5年

(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. 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。同意文書はコピーし、1部は患者本人に手渡し、必要に応じて1部は施設の臨床試験管理室が保管する。原本は診療録／カルテに保管する。

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
- ・試験の参加を何時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 JGOG 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に直接患者を識別できる情報が JGOG 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。イニシャル、カルテ番号を開示できない場合、本試験へ参加するためには原則として以下の条件を満たすこととする。

- ・参加施設の常設機関として設けられた組織(治験管理室、臨床試験管理室等)で患者識別コードの発行がなされ、真のカルテ番号との対応表が管理されること。
(施設研究責任医師や施設コーディネーターなど個人や当該診療科教室／医局などによる管理ではなく、施設内の常設の組織での管理が望ましい。)
- ・患者識別コードと真のカルテ番号の対応表の保管期間は当該施設のカルテの保管期間より短いこと。
- ・JGOG の施設監査が行われる場合、患者識別コードと真のカルテ番号の対応表の管理体制の監査を受け入れること。
- ・イニシャルをマスクする場合は、ダミーであることが判別できるように一律「X.X.」と記載すること。

12.4 試験実施計画書の遵守

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試験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、本試験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、各施設の施設研究責任医師、担当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 FAX 送付する。IRB 承認原本は各施設が保管、コピーは JGOG 事務局及び JGOG データセンターが保管する。

IRB 承認文書送付先 (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 事務局

住所: 〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル4階

FAX:03-5206-1983 TEL:03-5206-1982

12.6 IRB承認の年次更新

本試験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 試験実施計画書変更等の取り扱い

安全性情報あるいはその他の理由により臨床試験審査委員会承認後に試験実施計画書の変更が必要となった場合、その内容により改正・改訂と区別して取り扱う。また、試験実施計画書の変更に該当しない補足説明の追加を覚え書き/メモランダムとして別に定める。その定義・取り扱いは下記の通りとする。

1) 改正(amendment)

① 定義

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、もしくは試験の primary endpoint に関連する試験実施計画書の部分的変更。

② 変更手順

- ・試験実施計画書改正が必要と判断した当該試験の研究代表者・研究事務局は、子宮体がん委員会および JGOG データセンターと協議し、試験実施計画書改正を発案するか否かを決定する。発案する場合、研究代表者・研究事務局は変更試験実施計画書を作成する。
- ・子宮体がん委員会委員長は運営委員会へ変更試験実施計画書の審査を依頼し、承認を得る。
- ・研究代表者・研究事務局は JGOG 事務局を通して、臨床試験審査委員会へ変更試験実施計画書の審査を依頼し、承認を得る。
- ・変更試験実施計画書の承認が得られた場合、JGOG 事務局は当該試験の子宮体がん委員会へ報告し、子宮体がん委員会委員長は運営委員会へ報告する。

③ 会員への連絡と変更試験実施計画書の送付