

- ・ JGOG 事務局は、試験実施計画書が改正された旨とその内容をホームページへ掲載すると共に JGOG 会員へ一斉メールを送信する。
- ・ JGOG 事務局はカバーページに試験実施計画書改正日(臨床試験審査委員会の承認日)を記載した変更試験実施計画書を当該試験参加施設へ送付する。

- ④ 施設 IRB の承認
各施設 IRB の審査・承認を要する

2) 改訂 (revision)

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がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しない試験実施計画書の部分的変更。

② 変更手順

- ・ 試験実施計画書改訂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、試験実施計画書改訂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。
- ・ 研究代表者・研究事務局は JGOG 事務局を通して、試験実施計画書改訂を臨床試験審査委員長に報告する。
- ・ 子宮体がん委員会委員長は試験実施計画書改訂を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

- ・ JGOG 事務局は、試験実施計画書が改訂された旨とその内容をホームページへ掲載すると共に JGOG 会員へ一斉メールを送信する。
- ・ JGOG 事務局はカバーページに試験実施計画書改訂日(臨床試験審査委員会への報告日)を記載した変更試験実施計画書を当該試験参加施設へ送付する。

- ④ 施設 IRB の承認
施設 IRB の審査・承認は各施設の取り決めに従う。

3) メモランダム/覚え書き (memorandum)

① 定義

試験実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のばらつきを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で試験の関係者に配布される試験実施計画書の補足説明。

② 作成手順

- ・ メモランダム/覚え書き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、メモランダム/覚え書きを作成するか否かを決定する。作成する場合、研究代表者・研究事務局がこれを作成する。
- ・ 研究代表者・研究事務局は JGOG 事務局にメモランダム/覚え書きの作成を報告する。

③ 会員への連絡とメモランダム/覚え書きの送付

- ・ JGOG 事務局は、メモランダム/覚え書きが作成された旨とその内容をホームページへ掲載すると共に JGOG 会員へ一斉メールを送信する。
- ・ JGOG 事務局は作成されたメモランダム/覚え書きを当該試験参加施設へ送付する。

- ④ 施設 IRB の承認
施設 IRB の審査・承認は各施設の取り決めに従う。

12.8 試験実施計画書改正/改訂時の施設IRB 承認

試験中に臨床試験審査委員会の承認を得て本研究実施計画書もしく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(もしくは 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(もしくは 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(FAX: 03-5206-1983)。IRB 承認文書原本は担当医師あるいは施設コーディネーターが保管、コピーは JGOG 事務局および JGOG データセンターが保管する。

12.9 試験実施計画書作成記録

2006年3月31日	実施計画書 提案	
2006年8月5日	実施計画書 初版作成	Version 1.0
2006年8月31日	JGOG 臨床試験審査委員会 承認	Version 1.1
2007年10月1日	JGOG 臨床試験審査委員会 承認	Version 2.0
2010年1月28日	JGOG 臨床試験審査委員会 承認	Version 3.0

13. モニタリング、監査および報告方法

13.1 定期モニタリング

試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているかを確認する目的で定期モニタリングが行われる。定期モニタリングは原則として年2回行われる。収集された「症例報告書」(別紙9)等の記入データに基づきJGOGデータセンターで作成されるモニタリングレポートは、必要な手続き、評価を経て確定され当該試験の参加施設へ伝達されるが、その手順を以下のように定める。

13.1.1 モニタリングの手順

- 1) JGOG データセンターは、当該試験の実実施計画書に定められた頻度で収集された「症例報告書」(別紙9)等の記入データに基づき定期モニタリングレポートを作成し、モニタリング委員会へ報告する。
- 2) モニタリング委員会のメンバーは、子宮体がん委員会のメンバー、研究代表者・研究事務局で構成される。モニタリング委員会はモニタリング委員長を子宮体がん委員会委員長を除いた子宮体がん委員会のメンバーから選出する。
- 3) 当該試験のモニタリング委員会委員長は、子宮体がん委員会の際に、定期モニタリングレポートにつき検討を加え、定期モニタリングレポートの内容を確定する。
当該試験のモニタリング委員会委員長は、効果・安全性評価委員会にJGOG事務局を通して定期モニタリングレポートを提出する。効果・安全性評価委員会はモニタリングレポートに対して意見・質問がある場合には、2週間以内に、JGOG事務局を通じて報告する。
- 4) JGOG事務局は、効果・安全性評価委員会の承認後、定期モニタリングレポートをJGOGホームページへ掲載する。

13.1.2 項目

- 1) 症例集積達成状況:登録症例数-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症例:群/施設
- 3) 試験実施計画書治療中/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) 試験実施計画書逸脱(逸脱の可能性のある症例を含む):群/施設
- 8) 外科的切除術の内容:群/施設
- 9) 生存期間:全登録例
- 10) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

13.2 試験実施計画書逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等が試験実施計画書の規定に従って行われなかったものを試験実施計画書逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めJGOGデータセンターと研究代表者/研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある患者」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て、以下のいずれかに分類される。

1) 違反 (violation)

原則として以下の複数項目に該当する試験実施計画書規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす

- ② 施設研究責任医師／施設分担医師／施設に原因がある
- ③ 故意もしくは系統的
- ④ 危険もしくは逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に患者ごとの内容を記載する。

<違反の例>

- ・ 試験実施計画書治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用(薬剤、放射線照射等)
- ・ 複数の患者で継続的に治療レジメン中にある薬剤を使用しなかった
- ・ 大幅な過量投与
- ・

2) 逸脱 (deviation)

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

3) 許容範囲 (acceptable deviation)

研究グループ、もしくは研究代表者/研究事務局と JGOG データセンター間で、事前にもしくは事後的に設けた許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

13.3 施設訪問監査

監査委員会が指名する監査担当者が本試験参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、症例報告書記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を監査委員会の定める監査マニュアルに従って行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任医師、監査委員会にのみ報告され、それ以外に公表する場合には施設名は伏せられるものとする。

14. 研究結果の発表

研究代表者は、研究の進捗状況および研究結果等について厚生労働省研究事業研究発表会ならびに報告書にて報告することができる。

研究結果は、主たる公表論文、学会発表は最終解析終了後に効果・安全性評価委員会の承認を経て、専門誌または英文誌に投稿する。

14.1 論文発表に関するauthorship等に関する取り決め

原則として論文発表に関する authorship は以下の通りとする。

試験結果の公表論文の 1st author は症例登録数が最も多かった施設の実務担当者もしくは代表者(該当施設内の筆頭者の選択は、その施設の判断による。ただし研究に最も直接実務に貢献した者を原則とする)とする。ただしその authorship を取得するかどうかは当該施設の選択による。2nd author は研究代表者(当該試験実施計画書の発案者:study chair)、3rd author は JGOG データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1名)とする。それ以外は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に選び共著者とする。症例登録数が最も多かった施設の代表者が 1st author を辞退した場合は、1st author は研究代表者、2nd author は症例登録数が最も多かった施設 の代表者となる。

プロトコル委員会のメンバーにおいては、その試験実施計画書の完成への過程、研究結果の解析など、研究の作成、運営に対する貢献度を考慮して author とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。JGOG データセンターの担当データマネージャーに対する謝辞を acknowledgement で述べる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があり、1.症例登録数が最も多かった施設の代表者、2.研究代表者、3.以下、登録数が多い順の施設代表者の優先順位で発表する権利を与える。

15. 研究組織

本臨床試験は厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業「子宮体がんに対する標準的化学療法確立に関する研究」の一環として行われる厚生労働省研究班(主任研究者:青木大輔 分担研究者:勝俣範之、木口一成、寒河江悟、櫻木範明、進 伸幸、竹内正弘、星合 昊、深澤一雄、八重樫伸生)から提案された試験実施計画書を基に、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) 理事長: 落合和徳) の臨床研究として行うものとする。

15.1 研究組織

婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG)
子宮体がん委員会 委員長 八重樫伸生
東北大学医学部 産婦人科
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL: 022-717-7251 FAX: 022-717-7258

15.2 研究代表者

慶應義塾大学医学部 産婦人科 青木 大輔
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-1211 FAX: 03-3226-1667

15.3 研究事務局

慶應義塾大学医学部 産婦人科 進 伸幸、野村 弘行
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-1211 (内線: 62386) FAX: 03-3353-0249
e-mail: jgog2043@jgog.gr.jp

15.4 JGOG事務局

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 高橋 幸男
〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル4階
TEL: 03-5206-1982 FAX: 03-5206-1983
e-mail: info@jgog.gr.jp

15.5 JGOG登録センター/JGOGデータセンター

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
〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1
TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6407
e-mail: jgog-dc@kitasato-ctcc.jp

JGOG 登録センター/JGOG データセンター代表者
北里大学臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘

15.6 統計解析

高橋 史朗

北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL: 03-5791-6322 FAX: 03-3444-2546

e-mail: takahashifu@pharm.kitasato-u.ac.jp

15.7 モニタリング委員会(JGOG)【→別添1参照】

15.8 監査委員会(JGOG)【→別添1参照】

15.9 臨床試験審査委員会(JGOG)【→別添1参照】

15.10 効果・安全性評価委員会(JGOG)【→別添1参照】

15.11 プロトコール委員会【→別添1参照】

16. 参考文献

1. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24(1): 36-44, 2006.
2. Sagae S, Udagawa Y, Susumu N, et al: JGOG2033: Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy vs cisplatin-based chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23(16s): 455s, 2005 (abstr 5002).
3. 財団法人がん研究振興財団 がんの統計, 2003.
4. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌 57(5): 1011-1014, 2005.
5. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌 56(3): 772-777, 2004.
6. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌 57(5): 1019, 2005.
7. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 6(1): 47-86, 2001.
8. 1979~1996年 国立がんセンター中央病院 (<http://www.ncc.go.jp/jp/index.html>).
9. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD, et al: Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 66: 106-110, 1985
10. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P: Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 17: 85-103, 1984
11. 進 伸幸, 青木大輔, 鈴木直, 他: 子宮体がんの化学療法. *産科と婦人科* 69(5): 595-603, 2002
12. 勝俣範之, 山中康弘, 喜多川亮: 子宮体がん. *がんと化学療法* 29(8): 1371-1376, 2002
13. Turbow MM, Ballon SC, Sikic BI, et al: Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. *Cancer Treat Rep* 69: 465-467, 1985.
14. Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al: Use of cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Treat Rep* 70: 789-791, 1986.
15. Trope C, Johnsson JE, Simonsen E, et al: Treatment of recurrent endometrial adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin. *Am J Obstet Gynecol* 149: 379-381, 1984.
16. Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, et al: Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 16: 494-496, 1993.
17. Seski JC, Edwards CL, Gershenson DM, et al: Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 58: 88-91, 1981.
18. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 22(19): 3902-8, 2004
19. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al: Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 14:441-448, 2003.
20. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al: A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62: 278-281, 1996.
21. Price FV, Edwards RP, Kelley JL, et al: A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma: preliminary report. *Semin Oncol* 24 (5, suppl 15): S 15-78-S 15-82, 1997.

22. 中村俊昭, 大西義孝, 山本文子, 他: 子宮体がんに対する Paclitaxel・Carboplatin 併用療法の効果. *がんと化学療法* 27(2): 257-262, 2000.
23. Gordon AN, Hart DJ, et al: Phase II trial of docetaxel in recurrent or advanced endometrial carcinoma. *Ann Oncology* 13 (suppl 5): 109, 2002 (abstr 3940).
24. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(11): 2159-66.
25. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15(8): 1173-8, 2004.
26. Weber B, Mayer F, Bougnoux P, et al: What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:453, 2003 (abstr 1819).
27. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40(1): 55-65, 1991.
28. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al: Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 63(6): 825-32, 1984.
29. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al: Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003; 89(2): 236-42.
30. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guideline in oncology. Uterine cancers. Version 1.2005
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf#search=NCCN%20practice%20guidelines%20for%20endometrial%20carcinoma%20Teng).
31. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: *日産婦誌* 56(1): 89, 2004.
32. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: *日産婦誌* 56(3): 775, 2004.
33. 第38回子宮がん研究会: *産科と婦人科* 66(9): 1173-1200, 1999.
34. 「抗がん剤併用療法に関する報告書の情報」資料9 シスプラチン及びドキシソルビシン (子宮体がんAP療法). 医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5i.html>)
35. 喜多川亮, 牛嶋公生, 藤吉啓造, 他: 子宮体部悪性腫瘍の再発高危険群に対する術後 doxorubicin/cisplatin 併用化学療法 (AP療法) の feasibility study. *日産婦誌* 58(2): 608, 2006 (abstr P2-50).
36. 「新薬の承認に関する情報」平成 17 年度 部会報告品目. 医薬品医療機器情報提供ホームページ
(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r05/0401/67060500_20900AMY00170_A100_2.pdf)
37. 「新薬の承認に関する情報」平成 17 年度 部会報告品目. 医薬品医療機器情報提供ホームページ
(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r05/0701/78006900_20800AMY10113_A100_1.pdf)
38. Go RS and Adjei AA: Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 17(1): 409-422, 1999.
39. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21(17): 3194-3200, 2003.
40. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(17): 1320-1329, 2003.

41. NeijtCP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al: Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18(17): 3084-3092, 2000.

第 8 回定期モニタリングレポート(2011 年 1 月)

JGOG2043 子宮体がん研究

子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としての
AP(Doxorubicin+ Cisplatin), DP(Docetaxel+Cisplatin),
TC(Paclitaxel+ Carboplatin)のランダム化第Ⅱ相試験

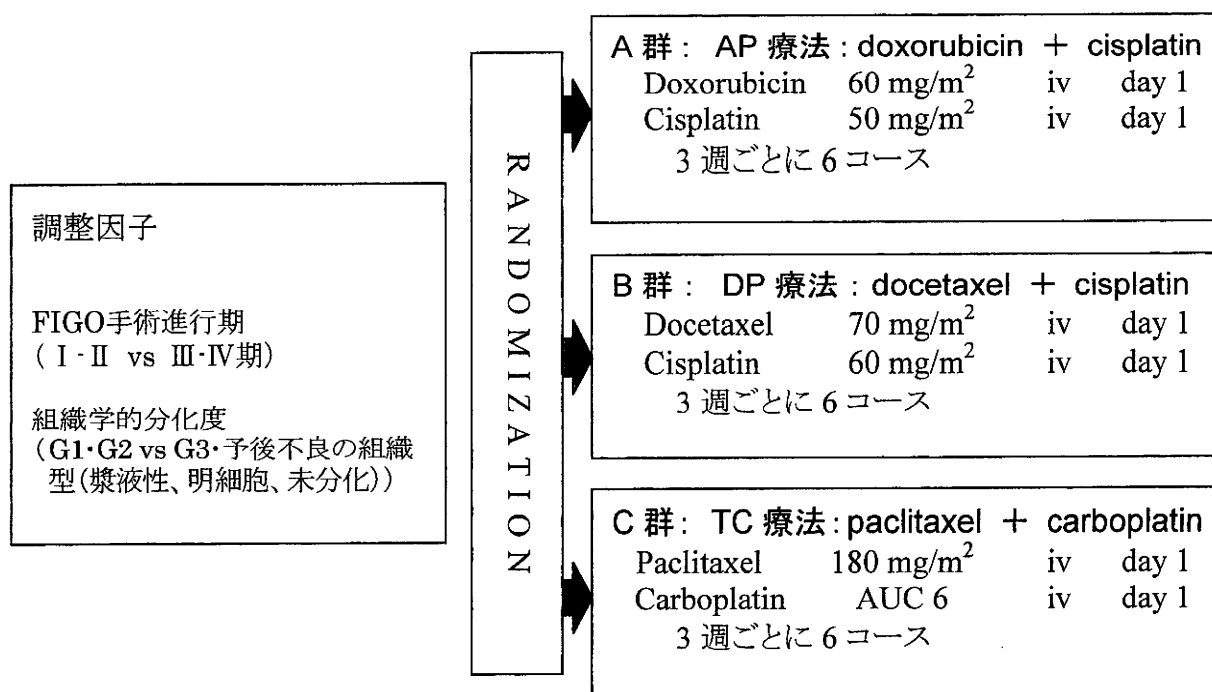
作成: JGOG データセンター
モニタリング委員会への提出日: 2011 年 1 月 27 日

研究代表者: 青木 大輔 (慶應義塾大学医学部)
研究事務局: 進 伸幸, 野村 弘行 (慶應義塾大学医学部)

試験進捗: 登録終了
予定症例数: 3群 計780例
登録開始日: 2006年11月24日
登録終了日: 2011年1月7日
追跡終了予定: 登録終了後5年間

試験概要

1) 治療デザイン



2) 目的

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の AP 療法(ドキシソルビシン(doxorubicin, ADM)+シスプラチン(cisplatin, CDDP)併用療法)、DP 療法(ドセタキセル(docetaxel, DOC)+CDDP 併用療法)、TC 療法(パクリタキセル(paclitaxel, PTX)+カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)併用療法)の無増悪生存期間(Progression-free survival, PFS)を比較することである。

A 群	: AP 療法	ADM	60mg/m ²	+CDDP	50mg/m ²	day 1	q 3weeks	6 コース
B 群	: DP 療法	DOC	70mg/m ²	+CDDP	60mg/m ²	day 1	q 3weeks	6 コース
C 群	: TC 療法	PTX	180mg/m ²	+CBDCA	AUC 6	day 1	q 3weeks	6 コース

3) エンドポイント

Primary endpoint : 無増悪生存期間 (PFS)
 Secondary endpoints : 全生存期間 (overall survival)
 有害事象発生率
 投与状況 (tolerability)
 リンパ節郭清状況

4) 適格規準

- 1) 原発巣が子宮体がん(肉腫、がん肉腫を除く)であることが組織学的に確認されている患者
- 2) 少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清が施行され、残存腫瘍の長径が 2cm 以下 である患者
- 3) 原発巣からの摘出標本の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす子宮体がん患者
 - ・ 筋層浸潤 1/2 を超える手術進行期 I - II 期で、組織学的分化度 Grade 2 あるいは 3*
 - *予後不良の組織型 (漿液性、明細胞、未分化) については Grade 3 として取扱う。それ以外の組織型については、腺癌成分の形態または細胞異型により Grade を判定すること。
 - ・ 手術進行期 III 期
 - ・ 腹腔を超えた部位への遠隔転移*を認めない手術進行期 IV 期
 *例) 胸腔、縦隔あるいは頸部リンパ節等への転移
- 4) 子宮体がんに対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われていない患者
- 5) ホルモン療法の最終治療日より、登録時点で 14 日以上経過した患者
- 6) 一般状態 (ECOG Performance Status, P.S.) が 0-2 の患者
- 7) 手術施行から 8 週以内に投与開始予定の患者
- 8) 年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者 (登録時)
- 9) 主要臓器 (骨髄、心、肝、腎など) の機能が保持されている患者
 以下の検査は、臨床検査値は登録日前 14 日以内

好中球数	2,000/mm ³ 以上
血小板数	10 万/mm ³ 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
AST (GOT)、ALT (GPT) とともに	100U/L 以下
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.2mg/dL 以下

 (2 回以上の測定で確認することが望ましい)
 以下の検査は、登録日前 21 日以内または投与開始予定日 28 日以内

クレアチニン・クリアランス	60mL/min 以上
心電図	正常または無症状かつ治療を要しない程度
LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction)	50% 以上
- 10) 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者

5) 除外規準

- 1) 肉腫成分を含む患者
- 2) 明らかな感染症を有する患者
- 3) 重篤な合併症(心疾患、control 不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等)を有する患者
- 4) 5 年未満の無病期間の重複がん既往あるいは、活動性の重複がんを有する患者
- 5) 胸部単純 X 線写真および CT で間質性肺炎または肺線維症が疑われる患者
- 6) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7) grade 2 以上の末梢神経障害(運動性・知覚性)をきたしている患者
- 8) grade 2 以上の浮腫(四肢)のある患者(原疾患によって発生する障害は含まない)
- 9) ドキソルビシン(doxorubicin, ADM)による前治療歴がある患者
- 10) ポリソルベート 80 含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホール EL[®])含有製剤(シクロスポリンなど)および硬化ヒマシ油含有製剤(注射用ビタミン剤など)に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 11) その他、施設研究責任医師が不相当と判断した場合

【今回のモニタリング報告内容】

(2011年1月27日作成)

1. 症例集積達成状況：登録症例数施設別一覧、症例集積グラフ
2. 適格性：不適格例/不適格の可能性のある症例
3. プロトコール治療中/治療終了の別、中止理由
4. 治療前背景因子
5. 重篤な有害事象
6. 有害反応/有害事象
7. プロトコール逸脱/逸脱の可能性のある症例一覧
8. 外科的切除術の内容
9. 生存期間
10. その他

1. 症例集積達成状況 (2011/1/27 現在)

登録総数 788 症例

IRB 承認施設数 147 施設

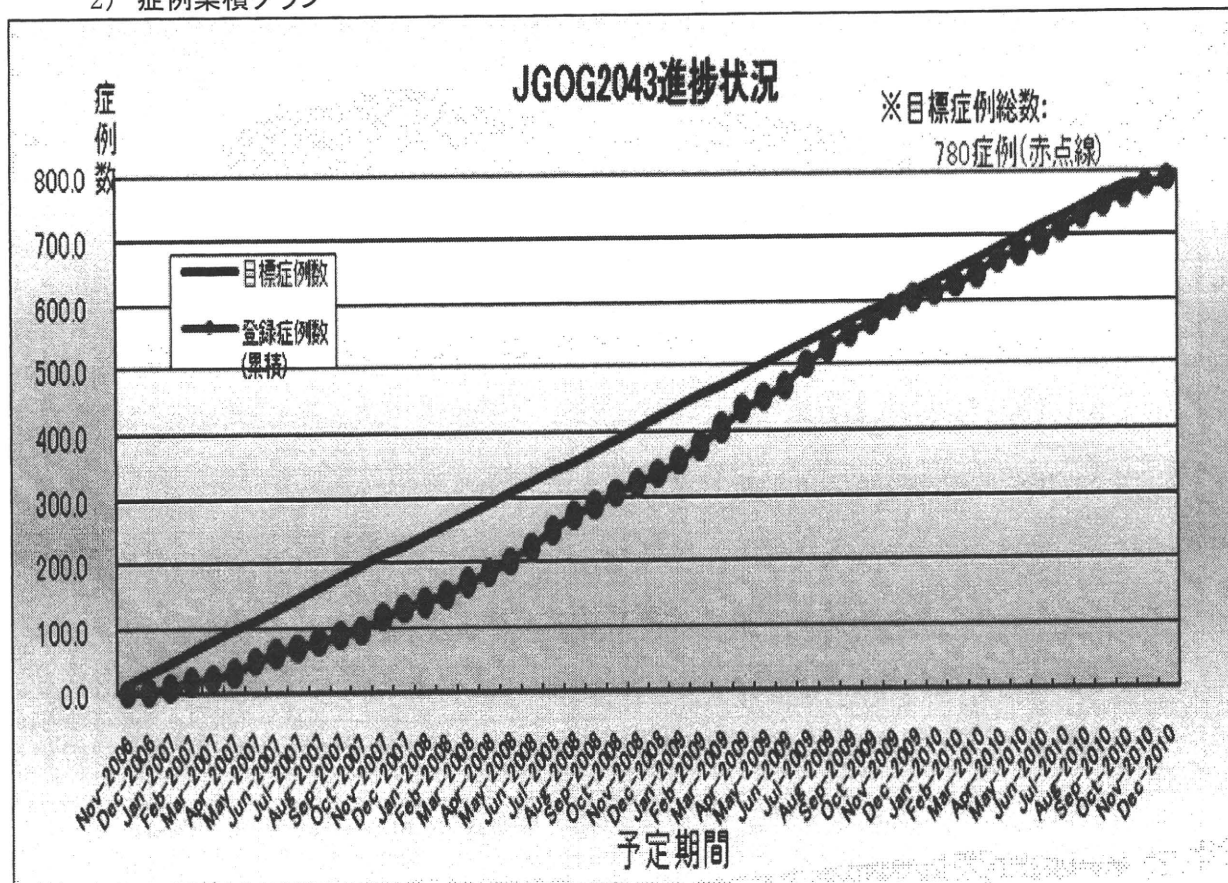
1) 施設別登録数

施設名	登録症例数
慶應義塾大学病院	46
愛知県がんセンター中央病院	44
近畿大学医学部附属病院	32
北里大学病院	31
新潟県立がんセンター新潟病院	26
久留米大学病院	25
岩手医科大学附属病院	23
東京慈恵医科大学附属病院	22
東北大学医学部附属病院	19
癌研有明病院、	18
聖マリアンナ医科大学病院	16
防衛医科大学	15
東海大学医学部附属病院、関西労災病院、四国がんセンター、 京都大学医学部附属病院	14
北海道大学病院、山形大学医学部附属病院	12
九州がんセンター、藤田保健衛生大学	11
埼玉社会保険病院、大阪市立総合医療センター、琉球大学医学部附属病院、 大阪府立成人病センター、静岡県立静岡がんセンター、 呉医療センター・中国がんセンター	10
国立がんセンター中央病院、鳥取県立中央病院、埼玉医科大学国際医療センター	9
広島大学病院、新潟大学医歯学総合病院	8
自治医科大学附属病院、大分大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大橋病院、 北海道がんセンター、九州医療センター、三沢市立三沢病院、 弘前大学医学部附属病院	7
獨協医科大学病院、JR 札幌病院、立正佼成会附属佼成病院、九州大学病院、 大阪府済生会吹田病院、鳥取大学医学部附属病院	6
長崎大学医学部・歯学部附属病院、三井記念病院、岐阜大学医学部附属病院、 順天堂大学医学部附属浦安病院、横浜市立市民病院、長崎市立市民病院、 県立広島病院、社会保険徳山中央病院	5
福岡大学、熊本大学医学部附属病院、がん・感染症センター都立駒込病院、 熊本市立熊本市市民病院、広島市安佐市民病院、愛知医科大学病院、 獨協医科大学越谷病院、厚生連廣島総合病院、山口赤十字病院、高知医療センター、 昭和大学横浜市北部病院、奈良県立奈良病院、大阪医科大学附属病院	4
埼玉病院独法、国家公務員共済連合会立川病院、産業医科大学病院、 北海道医療センター独法、奈良県立医科大学附属病院、福井大学医学部附属病院、 兵庫県立がんセンター、佐賀大学医学部附属病院、東京医療センター独法	3
慈恵会坪井病院、山口大学医学部附属病院、市立小樽病院、鹿児島市立病院、 市立旭川病院、福山医療センター、神戸医療センター、飯塚病院、 仙台医療センター独法、山梨県立中央病院、滋賀大学医学部附属病院、 東京女子医科大学病院、佐々木研究所附属杏雲堂病院、静岡赤十字病院、 近畿大学医学部堺病院、大田原赤十字病院、長崎県済生会病院、 東京大学医学部附属病院	2

東京慈恵医科大学附属青戸病院、県西部浜松医療センター、岡崎市民病院、市立秋田総合病院、東京歯科大学市川総合病院、横浜市立大学附属病院、和歌山県立医科大学附属病院、大分県立病院、聖隷浜松病院、山梨大学医学部附属病院、高松赤十字病院、東京女子医科大学東医療センター、KKR 札幌医療センター、豊見城中央病院、名古屋第二赤十字病院、島根大学医学部附属病院、新潟済生会三条病院、山田赤十字病院、広島市立広島市民病院、足利赤十字病院、三重県立総合医療センター、東京慈恵医科大学附属第三病院、市立函館病院、岡山済生会総合病院、徳島大学病院、福島県立医科大学附属病院

1

2) 症例集積グラフ



2. 適格性

1) 登録後の不適格/不適格の可能性のある症例

- 前回までのレポートにて報告済み

【058】TC 群(広島大学) 遠隔転移(肺転移)がある事が発覚した(登録後、投与開始前)

【012】DP 群(新潟県立がんセンター) 無病期間が5年未満の肺癌患者であることが発覚した(プロトコル治療終了後) <本試験に登録の約1年前に右上葉部分切除術施行、1.6cmの腺癌が摘出され stage I a 治療が見込まれるため後治療はなし>

【459】DP 群(北里大学) 登録後に症例登録用紙の誤記載(好中球数 1488:適格規準では 2000 以上のため不適格)が判明(登録後、投与開始前)

【450】AP 群(仙台医療センター) Stage II B Grade1 であることが判明(投与開始後)

【086】DP 群(岩手医科大学) II 期で筋層浸潤 1/2 未満

【517】TC 群(久留米大学) 骨盤リンパ節郭清がなされていない

- 今回報告
 - 【713】TC 群(福井大学)Ⅱ期で筋層浸潤 1/2 未満
 - 【741】AP 群(奈良県立奈良病院)Ⅱ期で筋層浸潤 1/2 未満

3. プロトコル治療中/治療終了の別、中止理由

(対象症例:2011/1/7 までに FormC が回収されている 623 例)

	AP 群(n=208)	DP 群(n=209)	TC 群(n=206)
6 サイクル終了	163	168	151
中止症例	45	41	55

中止症例の中止理由

	AP 群(n=45)	DP 群(n=41)	TC 群(n=55)
原病の悪化	4	3	3
有害事象	16	16	31
有害事象による患者希望	13	13	10
有害事象以外での患者希望	8	2	4
死亡	1	0	0
その他*	3	6	7
不明/問い合わせ中	0	1	0

- * 上気道炎にてプロトコルにおける治療開始期限を過ぎてしまったため(1 サイクルを開始できず): AP 群
 大腸癌が判明したため: AP 群
 本人希望: AP 群
 家庭の事情で帰省してしまったため: DP 群
 腸閉塞の内服薬での治療を継続していたため: DP 群
 不適格症例を登録してしまった(好中球数 1488/mm³ を誤って白血球数を記載): DP 群
 手術が原因と考えられる腸腰筋膿瘍の遷延化。再燃繰り返しのため医師の判断にて中止: DP 群
 精神不安定となり、本人及び家族の希望強く中止: DP 群
 1 サイクル開始日から 7 日目に施行した CT で外陰再発を確認、3 サイクルまで施行し腫瘍摘出を行った為: DP 群
 登録後(投与開始前)に不適格症例であることが判明した為(肺転移): TC 群
 PS が開始規準を満たさず、回復の見込みがなかった為(実際には PS3 のまま延期せず次サイクル投与): TC 群
 脳腫瘍(非転移性)手術のため: TC 群
 TC 群に割付けされた後、エタノールアレルギーが判明した為: TC 群
 患者治療拒否の為: TC 群
 サイクル開始規準(ANC)を満たさないが、患者が延期を嫌がった為: TC 群
 登録後に不適格(手術進行期Ⅱb で筋層浸潤が 1/2 以下)が判明した為: TC 群

4. 治療前背景因子

1) 患者背景(対象症例:2011/1/7 までに症例登録された 788 例)

		AP 群	DP 群	TC 群
年齢	中央値 (Range)	57.0 (22-74)	58.0 (29-74)	59.0 (31-74)

(対象症例:2011/1/7 までに 1 サイクルの FormD が回収されている 688 例)

		AP 群 (n=232)	DP 群 (n=228)	TC 群 (n=228)
P.S.	0	206	204	193
	1	26	22	32
	2	0	1	2
	不明/問い合わせ中	0	1	1

2) 割付時の調整因子 (対象症例:2011/1/7までに症例登録された788例)

		AP群 (n=263)	DP群 (n=263)	TC群 (n=262)	合計
FIGO手術進行期	I-II期	80	81	82	243
	III-IV期	183	182	180	545
組織学的分化度	G1・G2	164	163	163	490
	G3・予後不良	99	100	99	298

3) FIGO手術進行期 (対象症例:2011/1/7までにFormSが回収された701例)

	AP群 (n=235)	DP群 (n=233)	TC群 (n=233)	合計
I C期	46	52	52	150
II A期	5	3	5	13
II B期	21	17	19	57
III A期	70	64	60	194
III B期	0	2	2	4
III C期	81	84	78	243
IVA期	1	1	1	3
IVB期	11	10	16	37

4) 術式など (対象症例:2011/1/7までにFormSが回収された701例)

	AP群 (n=235)	DP群 (n=233)	TC群 (n=233)
Radical hysterectomy	31	33	35
Semiradical hysterectomy	93	82	83
Total hysterectomy	111	117	115
その他	0	1	0
Para-aortic node sampling/dissection	143	130	134

(対象症例:2011/1/7までにFormSが回収された701例)

	AP群 (n=235)	DP群 (n=233)	TC群 (n=233)
残存腫瘍あり	12	14	14
なし	219	214	214
不明/問い合わせ中	4	5	5

5) 組織型 (対象症例:2010/6/15までにFormFが回収された701例)

	AP群 (n=235)	DP群 (n=233)	TC群 (n=233)
Endometrioid adenocarcinoma	167	164	156
Adenocarcinoma, unspecified	10	10	14
Adenocarcinoma with squamous differentiation	15	18	14
Adenosquamous carcinoma	5	9	5
Clear cell carcinoma	7	7	9
Mixed epithelial carcinoma	8	5	11
Mucinous adenocarcinoma	1	3	3
Serous adenocarcinoma	18	14	17
Undifferentiated carcinoma	0	1	1
Other	1	0	1
不明/問い合わせ中	3	2	2

5. 重篤な有害事象

1) 急送報告が提出された症例

【566】：〈AP 群〉 死亡(心筋梗塞の可能性が高いとの診断)

AP 療法 2 サイクル投与後、骨盤死腔炎治療のため 3 サイクルの開始が遅れ 51 日後となる(プロトコール治療としては本来前治療投与開始から 6 週間経過した時点で中止)。3 サイクル投与の 13 日後、自宅で倒れ搬送されるも、心肺蘇生の反応なく死亡。

2010/2/22 効果安全性評価委員会の審議済み

2) 通常報告が提出された症例

● 前回までのレポートにて報告済み

【023】：〈AP 群〉 好中球数が不明な感染症 Grade4

【077】：〈AP 群〉 骨折 Grade2

【106】：〈AP 群〉 両側背部痛、水腎症、BUN:24.4、Cr:1.8

【123】：〈DP 群〉 腸閉塞、悪心・嘔吐、脱水、腸管壊死

【164】：〈TC 群〉 AST・ALT 上昇

【165】：〈TC 群〉 脳梗塞

【246】：〈TC 群〉 AST・ALT 上昇

【253】：〈AP 群〉 両側水腎症、水尿管症

【265】：〈AP 群〉 肺動脈血栓症

【276】：〈DP 群〉 LDH、GOT、GPT 上昇

【224】：〈AP 群〉 うつ病

【345】：〈AP 群〉 左大腿骨頸部外側骨折

【401】：〈AP 群〉 深部静脈血栓症(Grade3)

【503】：〈AP 群〉 胸痛(Grade4)

【472】：〈TC 群〉 血清トリグリセリド上昇(Grade2)

【420】：〈DP 群〉 低カルシウム血症(Grade4)

【528】：〈AP 群〉 低ナトリウム血症(Grade4)

【441】：〈AP 群〉 低アルブミン血症(Grade2)

【548】：〈AP 群〉 嗅覚障害(Grade2)

【395】：〈AP 群〉 口内炎(Grade4)

【499】：〈TC 群〉 骨折(Grade3)

【602】：〈AP 群〉 気分変動-不安(Grade2)

【369】：〈AP 群〉 気分変動-不安(Grade2)

【480】：〈TC 群〉 コレステロール値上昇(Grade2)

【638】：〈DP 群〉 リンパ嚢腫(Grade3)

● 今回報告(別紙ラインリスト参照)

【650】：〈TC 群〉 血清トリグリセリド上昇(Grade2)

【197】：〈DP 群〉 低 Na 血症(Grade4)

6. 有害反応/有害事象

1) 群別の有害事象(最悪 Grade)発生状況

(対象症例:Form T が少なくとも1サイクル分回収されている 681 症例)

有害事象名	Grade3、4		
	AP 群 n=230 (%)	DP 群 n=224 (%)	TC 群 n=227 (%)
Hb 低下	73 (31.7%)	33 (14.7%)	57 (25.1%)
白血球減少	188 (81.7%)	164 (73.2%)	140 (61.7%)
好中球減少	221(96.1%)	195 (87.1%)	200 (88.1%)
血小板減少	26 (11.3%)	1 (0.4%)	41 (18.1%)
AST/SGOT	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)
ALT/SGPT	3 (1.3%)	4 (1.8%)	6 (2.6%)
Creatinine	0	2 (0.9%)	0
アレルギー	0	3 (1.3%)	2 (0.9%)
食欲不振	18 (7.8%)	14 (6.3%)	3 (1.3%)
便秘	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
下痢	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0
悪心	14 (6.1%)	10 (4.5%)	1 (0.4%)
口内炎/咽頭炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)
嘔吐	13 (5.7%)	9 (4.0%)	2 (0.9%)
関節痛	0	0	6 (2.6%)
筋肉痛	0	0	7 (3.1%)
発熱性好中球減少	32 (13.9%)	9 (4.0%)	6 (2.6%)
好中球減少 grade3-4 を伴う感染	17 (7.4%)	8 (3.6%)	6 (2.6%)
好中球減少 grade1-2 を伴う感染	14 (6.1%)	2 (0.9%)	12 (5.3%)
好中球数が不明な感染	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)
皮疹	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)
疲労	9 (3.9%)	7 (3.1%)	6 (2.6%)
聴力	1 (0.4%)	0	0
発熱(G3 以上の好中球減少なし)	0	1 (0.4%)	0
体重減少	0	1 (0.4%)	0
注射部位の反応/血管外漏出	0	1 (0.4%)	0
爪の変化	0	1 (0.4%)	0
脱水	0	1 (0.4%)	0
歯科:歯周疾患	0	1 (0.4%)	0
イレウス	0	4 (1.8%)	1 (0.4%)
消化管出血(肛門/直腸)	1 (0.4%)	0	0
低カルシウム血症	0	1 (0.4%)	0
高血糖	1 (0.4%)	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0
骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
中枢神経系脳血管虚血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
めまい	0	0	2 (0.9%)
気分変動-不安	0	0	1 (0.4%)
失神	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
疼痛:胃	0	1 (0.4%)	0
疼痛:胸部/胸郭-細分類不能	1 (0.4%)	0	0
低酸素症	0	0	1 (0.4%)