

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 iPoc Trial 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、iPoc Trial 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 iPoc Trial 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 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、iPoc 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、iPoc Trial 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 Trial 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 / JGOG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可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 / JGOG)、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「臨床試験賠償保険」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 5 月 ~ 2013 年 4 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 2016 年 4 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、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
- 10) 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、毒性等
- 11) 試験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益
- 12) 代替治療法
- 13) 代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 14) 試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 15) 参加後の同意撤回は自由であり不利益を受けないこと
- 16) 人権が保護されること
- 17) 氏名や個人情報は守秘されること
- 18) 担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、研究代表者(もしくは研究事務局)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こと
- 19) 参加予定の被験者数

- 20) 被験者の試験への参加継続に影響する可能性がある情報があつた場合、速やかに被験者に伝えられること
- 21) 費用負担と健康障害(補償):両群の患者費用負担のシミュレーション、補償の内容説明と臨床試験保険(賠償保険)の契約に関する情報提供
- 22) 直接閲覧への同意
- 23) 本試験に関する利益相反について
- 24) UMIN-CTR への臨床試験登録

14.4. 患者の同意

試験に関する説明を行い、患者本人(不可能な場合はその法定代理人などの患者に代わって同意を成し得る者、代諾人)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。説明の際には、本試験では特に 1) IP 療法による副作用の可能性、2) 両群の患者負担費用に差が生じること、3) 抗がん剤治療に関連性のある健康被害であっても金銭的な補償は行われぬが迅速な医療の提供が行われること、および臨床試験保険契約をしていること、4) 利益相反の管理体制、および 5) UMIN 臨床試験登録が行われていること等について十分な説明を行わなければならない。患者本人が試験参加に同意した場合、Appendix 2-①の同意書もしくは施設の IRB 承認が得られた説明文書を用い、説明をした医師と説明を受け同意した患者名と、同意を得た日付を記載し、各々自著により署名する。同意は、必ず文書による同意を得なければならない。

同意文書は 1 部コピーし、患者本人に手渡し、原本は施設において保管する。原本はカルテに保管する。

14.5. 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 iPocc Trial コーディネーティングセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャルを用いて行われる。

14.6. プロトコルの遵守

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試験実施計画を遵守するものとする。

プロトコル不遵守が監査等で明らかになった場合には、その程度により「逸脱」「違反」等の扱いとなる。何らかの理由で実施計画書通りの治療が行なえないと判断した場合には、iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡し、その指示に従うこと。

14.7. 施設倫理審査委員会(IRB)の承認および高度医療評価制度受理に関わる事項

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

倫理委員会(IRB)で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、各施設の試験担当医師は IRB 承認文書を iPocc Trial コーディネーティングセンターに FAX 送付する。また、高度医療評価制度受理通知書も同様に iPocc Trial コーディネーティングセンターに FAX 送付する。IRB 承認文書および高度医療評価制度受領通知書の原本は各施設が保管、FAX は iPocc Trial コーディネーティングセンターが保管する。

【IRB 承認文書および 高度医療評価制度受理通知書 送付先】

iPocc Trial 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 : 03-5791-6419 または 6398

FAX : 03-5791-6399

本試験の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試験参加施設の規定に従う。試験中に本研究の実施計画書もしくは患者への説明文書の変更がなされた場合には、原則として変更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。ただし、変更内容によっては、各施設の倫理審査委員会(もしくは IRB)の承認審査を要するか否かの判断を各施設の取り決めに委ねる場合もある。

14.8. 施設倫理審査委員会(IRB)の年次更新

本試験の実施計画書および患者への説明文書に関する各施設倫理審査委員会もしくは 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。試験中に本試験の実施計画書および患者への説明文書の変更がなされた場合には、原則として変更された実施計画書および患者への説明文書が各施設の施設倫理審査委員会(IRB で承認されなければならない。IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

14.9. プロトコルの内容変更について

臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更を必要と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とする。

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、もしくは試験の primary endpoint に影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。

臨床試験審査委員会の承認を必要とし各施設の方針に従って各々の IRB へ報告しなければならない。

カバーページに臨床試験審査委員会の承認日を記載する。

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。

臨床試験審査委員会の審査は不要だが、報告を要する。

カバーページへの記載は不要。

施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

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等の目的で、Study Chair から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。臨床試験審査委員会の審査は不要。

14.10. 本試験の利益相反(Conflict of Interest :COI)について

本試験の研究代表者、各施設の試験責任医師および試験担当医師の「本試験に係る利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告書に基づき、所属施設が規定する利益相反審査委員会または倫理審査委員会等において、審査・承認を受ける。データセンター担当者および統計解析担当者についても同様に、所属機関の規定に則り、利益相反に関する審査・承認を受ける。

さらに、本試験の結果公表の際には、学会発表者および論文著者として記載される全ての研究者の「本試験に係る利益相反」の自己申告書を GOTIC / JGOG の COI 委員会に提出して、審査を受けなければならない。GOTIC / JGOG の COI 委員会において、すべての発表者/著者について利益相反に関する承認を得た後でなければ、国内・国外の学会発表または論文紙上発表として結果を公表することはできない。

14.11. 本試験の経済的支援、薬剤提供について

本試験は、厚生労働省科学研究補助金をもとに行なわれる。CRC 支援やミーティング開催等の一部研究費に関しては、一般社団法人北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(GOTIC)より支援を受ける。また、オンサイトモニタリング費用等については、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)より資金提供を受けて実施する。

本試験で用いる治療の一部は健康保険適応外の用法用量を用いるため、その部分に相当する薬剤は、製薬企業から無償提供を受ける。そのため、厚生労働省の定める高度医療評価制度のもとに、健康保険診療と無償診療の混合診療が行なわれる。

15. モニタリングと監査

15.1. 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、iPocc Trial コーディネーティングセンターは、中央モニタリングを行う。また、別途定めるモニタリング計画書に従い、施設訪問モニタリングを実施する。

また、原則として年2回、iPocc Trial コーディネーティング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定期モニタリングレポートが作成される。iPocc Trial コーディネーティングセンターが作成する定期モニタリングレポートは、モニタリング委員会および効果・安全性評価委員会へ提出される。

15.1.1. 定期モニタリング

15.1.1.1. モニタリングの手順

- 1) iPocc Trial コーディネーティングセンターは当該試験の症例報告書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は、定期モニタリングレポートの内容を検討しモニタリングレポートの内容を確定する。
- 3) モニタリング委員会委員長は効果・安全性評価委員会に定期モニタリングレポートを提出し承認を得る。

15.1.1.2. モニタリングの項目

- 1) 症例集積達成状況
- 2) 適格性
- 3) 治療前背景因子
- 4) プロトコル実施状況、中止理由、減量等
- 5) 有害事象、とくに重篤な有害事象とその報告状況
- 6) プロトコル逸脱(逸脱の可能性のある症例を含む)
- 7) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.1.1.3 プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等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 iPocc Trial コーディネーティングセンターと主任研究者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、モニタリング委員会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プロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のendpoint の評価に影響を及ぼす
- ② 施設担当医師/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症例ごとの内容を記載する。

- (違反の例)
- ・プロトコル治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用
 - ・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

Study Chair と iPocc Trial コーディネーティングセンター間で、事前にもしくは事後的に試験ごとに設定した許容範囲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。

15.1.1.4. 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試験を継続、変更もしくは中止するべきか否かの勧告を目的として、試験中何回かにわたって試験の進行状況、安全性データおよび有効性データを評価するために組織される。Phase Aの結果がまとまった時点で効果・安全性評価委員会は試験継続の可否を検討する。試験継続の可否の判断はFeasibilityのみならず有効性も含め総合的に行い、その結果を基に主任研究者に対して試験の継続あるいは試験の中止を勧告する。試験の継続が決定した際には有効性のデータは公表しない。試験の中止を決定した際にはすべてのデータを公表する。

効果・安全性評価委員会は以下のガイドラインに沿って活動する:

- 1) 効果・安全性評価委員会のメンバーには、統計学者が少なくとも1名および臨床試験の経験がある臨床医が少なくとも1名含まれる。その他のメンバーには試験に関連した専門家を加える。効果・安全性評価委員会のメンバーすべては本試験と無関係でなければならない。
- 2) 効果・安全性評価委員会が治療群による有効性データを考慮する際の審議内容は極秘である。これらのデータは効果・安全性評価委員会の承認がなければ委員会メンバー以外のいかなる人物にも公開されることはない。
- 3) 効果・安全性評価委員会は顧問の役割を果たし、文書による勧告を主任研究者に行う。

PhaseA 終了後の解析の実施には公認の正式な統計的手法を用い、一般的に試験継続に関する効果・安全性評価委員会の最終勧告は入手可能なすべての証拠に基づいて行われる。本試験における有効性および futility に基づく試験中止についての正式な統計的基準は 13.統計学的事項に記述する。

15.2. 施設訪問監査

本試験は監査委員会による施設訪問監査の対象となり、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、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)等をGOTIC / JGOG の定める手順に従って必要時に行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の試験責任医師およびGOTIC / JGOG監査委員会にのみ報告され、それ以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

16. 特記事項

16.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

本試験では中央効果判定委員会による腫瘍縮小効果の判定は行わない。

16.2. 中央病理判定

中央病理判定委員会を一年に一度開催し、1 症例あたり1～3 枚の代表的なプレパラートを一年に一度レビューする。これにより、病理診断が正しく行われているか否かを確認し、症例の適格性に関するクオリティを確保する。レビューにはウェブを用いた画像システムを利用する。中央病理判定委員会にはGOTIC / JGOG中央病理判定委員会のメンバーの他にGOTIC / JGOG以外のスタディグループの病理診断担当者も参加可能とする。中央病理判定後のプレパラートは原則として返却しない。

17. 研究の登録と結果の公表

本臨床試験は、UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR): URLは <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> に登録し、臨床試験計画・実施・結果公表に関する情報公開を行う。

研究結果は、最終解析終了後に学会発表を行い、結果はしかるべき医学雑誌にて公表するものとする。

17.1. 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 および2nd author は、Study Chair もしくは症例登録数が最も多かった施設の担当医師(該当施設内の筆頭者の選択はその施設の判断による。ただし本臨床試験に最も直接的に貢献した者が原則)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Study Chair、2nd author は症例登録数が最も多かった施設の代表者となる。3rd author 以降は統計担当者(公表のための解析を行った時点での担当者1名)および症例登録数が多かった施設の担当医師の中から協議の上決定される。

17.2. Phase Aのデータの公表について

Phase Aのデータ解析終了時点で有効性を除くデータについて学会発表を行い、結果は医学雑誌で公表する。ただし、試験の継続を中止した場合には有効性を含むすべてのデータを公表する。

18. 研究組織

本臨床試験は、厚生労働科学研究費補助金を主たる資金源として実施する。また、研究資金の一部は北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(Gynecologic Oncology Trial and Investigation Consortium: GOTIC) およびJGOG(婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構)から援助を受ける。

18.1. 主任代表者

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 藤原 恵一

住所 : 〒350-0197 埼玉県日高市山根1397-1

TEL : 042-984-4637

FAX : 042-984-4741

E-mail : fujiwara@saitama-med.ac.jp

18.2. 研究事務局

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 長尾 昌二

住所 : 〒350-0197 埼玉県日高市山根1397-1

TEL : 042-984-4531または4115 (時間外 042-984-4473)

FAX : 042-984-4741

E-mail : s_nagao@saitama-med.ac.jp

18.3. 統計担当者

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

濱野 鉄太郎

住所 : 〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL : 03-5791-6400 / FAX: 03-5791-6407

E-mail : hamano@insti.kitasato-u.ac.jp

北里大学薬学部 臨床薬学研究・教育センター 臨床医学(臨床統計学)

竹内 正弘

住所 : 〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

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

E-mail : takeuchi@pharm.kitasato-u.ac.jp

18.4. iPocc Trial コーディネーティングセンター

(プロジェクトマネージメント / 症例登録 / データマネージメント)

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

部門長 青谷 恵利子

住所 : 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL : 03-5791-6419または6398

FAX : 03-5791-6399

E-mail : iPocc@insti.kitasato-u.ac.jp

18.6. 事務管理統括

GOTIC事務局

事務局長 森 麻子

住所 : 〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷5番地 グランビルⅡ401

TEL : 049-292-9043

FAX : 049-292-9048

E-mail : gotic@gotic.jp

JGOG 事務局

事務局長 高橋 幸男

住所 : 〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル 4F

TEL : 03-5206-1982

FAX : 03-5206-1983

E-mail : info@jgog.gr.jp

18.7. 研究支援組織(別紙1参照)

19. 参考文献

1. 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン 2007年版, 金原出版, 東京 2007
2. 富永祐民、大島明、黒石哲生、青木國雄編. がん統計白書、罹患/死亡/予後, 篠原出版, 東京 1999
3. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974-9.
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
5. McGuire WP, et al ; Cyclophosphamide and Cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.; *New Eng. J. Med.* 1996; 334: 1-6.
6. Piccart MJ, et al ; Randomized intergroup trial of Cisplatin Paclitaxel versus Cisplatin Cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results.; *J. Natl. Cancer Inst* 2000; 92: 699-708.
7. Neijt JP, et al ; Exploratory phase III study of Paclitaxel and Cisplatin versus Paclitaxel and Carboplatin in advanced ovarian cancer.: *J. Clin. Oncol* 2000; 18: 3084-92.
8. 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* 2003; 21: 3194-200.
9. Sparano JA. Et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2008; 358:1663-71
10. Katsumata N et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase III, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ;374:1331-8
11. Dedrick R, Myers C, Bungay P et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-11.
12. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat Reviews* 1986; 13: 219-43.
13. McClay EF, Howell SB. A review: intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 36: 1-6.
14. Markman M, Francis P, Rowinsky E, Hoskins W. Intraperitoneal paclitaxel: a possible role in the management of ovarian cancer? *Semin Oncol* 1995; 22: 84-7.
15. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97: 845-51.
16. Alberts DS. et al ; Intraperitoneal Cisplatin plus intravenous Cyclophosphamide versus intravenous Cisplatin plus intravenous Cyclophosphamide for stage III ovarian cancer.; *N Eng. J Med* 1996; 335: 1950-5.
17. Markman M. et al ; Phase III Trial of Standard-Dose Intravenous Cisplatin Plus Paclitaxel Versus Moderately High-Dose Carboplatin Followed by Intravenous Paclitaxel and Intraperitoneal Cisplatin in Small-Volume Stage III Ovarian Carcinoma: An Intergroup Study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:1001-7.
18. Armstrong D, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
19. National Cancer Institute. NCI Issues clinical announcement for preferred method of treatment for advanced ovarian cancer. Available at: <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/IPchemotherapyrelease>. Accessed November 6, 2006.
20. Fujiwara K. et al ; First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 637-643

21. Miyagi Y. et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin--a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 591-6
22. Fujiwara K. et al. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1-20
23. Nagao S. et al. Combination chemotherapy of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in suboptimally debulked epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1210-4
24. Fujiwara K. et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. A Sankai Gynecologic Cancer Study Group study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19;384-7
25. Fujiwara K, et al; Preliminary toxicity analysis of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous paclitaxel chemotherapy for patients with carcinoma of the ovary, peritoneum, or fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15,426-431
26. Calvert A.H. et al ; Carboplatin dosage : Prospective evaluation of a simple formula based on renal function.; *J.Clin.Oncol* 1989; 7: 1748-56.
27. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973; 79: 604-5.
28. Nagao S. et al; Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula.*Gynecol Oncol* 2005; 99, 327-33.
29. Bookman M.A; Short-course intravenous prophylaxis for Paclitaxel related hypersensitivity reactions.: *Annals of Oncology* 1997; 8: 611-4.
30. DeMets D.L.. Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees, *Clinical Trials* 2006, 3: 522-529.
31. Fujiwara K, Suzuki S, Ishikawa H, et al. preliminary toxicity analysis of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous paclitaxel chemotherapy for patients with carcinoma of the ovary, peritoneum, or fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:426-31
32. Huang HQ, Brady MF, Cella D, & Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 387-393.

GOTIC-001 / JGOG3019

上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する
Paclitaxel 毎週点滴静注+Carboplatin3週毎点滴静注投与
対
Paclitaxel 毎週点滴静注+Carboplatin3週毎腹腔内投与
のランダム化第II/III相試験

初版：2010年10月26日

承認者 青谷 恵利子 印



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

目次

1.	目的.....	1
2.	試験概略.....	1
2.1.	試験課題名.....	1
2.2.	試験のデザイン.....	1
2.3.	目標症例数.....	1
2.4.	対象疾患.....	1
2.5.	試験薬.....	1
2.6.	割付方法と層別因子.....	2
2.7.	症例集積期間.....	2
3.	組織・担当者.....	2
3.1.	研究組織.....	2
3.2.	主任代表者.....	2
3.3.	研究事務局.....	2
3.4.	iPocc Trial コーディネーティングセンター.....	3
3.5.	事務管理統括.....	3
3.6.	研究支援組織.....	3
3.7.	参加施設.....	3
4.	オンサイトモニタリング.....	3
5.	記録の保管.....	7
6.	その他の協議.....	7
7.	機密の保持.....	7
8.	別添資料.....	7
	制定・改訂.....	7