

## 11 有害事象報告

### 11.1 報告対象となる有害事象

#### 11.1.1 重篤な有害事象の定義

以下のいずれかに該当する有害事象のうち、プロトコル治療中またはプロトコル治療終了後 30 日以内に発生したものを重篤な有害事象と定義する。ただし、プロトコル治療終了後 30 日以上であってもプロトコル治療との因果関係が否定できないものは含まれる。

- (1) 死に至る(→Grade5)
- (2) 生命を脅かす(→Grade4 の非血液毒性)
- (3) 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(→Grade3 以上かつ入院)

ただし、入院とは集中治療を要する入院を指し、有害事象とは異なる理由で計画されていた入院や、被験者の通院の負担を軽減する目的等で計画された入院、検査目的のための入院等は除く

- (4) 永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る
- (5) 先天異常もしくは生まれながらの欠陥がある
- (6) 試験責任医師が医学的に重要な事象と判断する(→未知の Grade2 or 3 を含む)

#### 11.1.2 予期しない重篤な有害事象の定義

当該試験薬剤の最新版添付文書および本試験実施計画書に掲載されていない重篤な有害事象を、予期しない重篤な有害事象と定義する。

#### 11.1.3 予期しない重篤な有害反応(SUSAR)の定義

予期しない重篤な有害事象のうちでプロトコル治療との因果関係の否定できない事象を、予期しない重篤な有害反応(SUSAR)と定義する。

### 11.2 報告期限

担当医師から iPocc Trial コーディネーティングセンターへの報告期限については、表 1. 安全性情報に関する報告期限(International study)に示すとおりとする。

表 1. 安全性情報に関する報告期限(International study)

|  | Grade 1   | Grade 2          |    | Grade 3         |                |               |                | Grade 4 & 5    |                |
|--|-----------|------------------|----|-----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
|  | 未知/<br>既知 | 未知               | 既知 | 未知              |                | 既知            |                | 未知             | 既知             |
|  |           |                  |    | *入院/入院の延期を要する   | *入院/入院の延期を要さない | *入院/入院の延期を要する | *入院/入院の延期を要さない |                |                |
| 関連なし   | 不要        | 不要               | 不要 | 10日以内           | 不要             | 10日以内         | 不要             | 10日以内          | 10日以内          |
| 関連を否定できない  | 不要        | ***24時間<br>10日以内 | 不要 | **24時間<br>10日以内 | 10日以内          | 10日以内         | 不要             | **24時間<br>5日以内 | **24時間<br>5日以内 |
| <p>*「入院」の定義は 11.1.1 (3)参照を参照<br/>           **担当医が発現を知り得てから 24 時間以内に iPoc Trial コーディネーティングセンターへ何らかの形で通知のうえ、期日内に報告書の提出を要する。ただし、原疾患の進行による死亡が明らかな事象に対しては、24 時間通知は不要だが、報告書は提出しなければならない。<br/>           ***11.1.1(6)に該当する場合には、担当医が発現を知り得てから 24 時間以内に iPoc Trial コーディネーティングセンターへ何らかの形で通知のうえ、期日内に報告書の提出を要する。</p> <p>- 11.1.1. 重篤な有害事象の定義(4)(5) に該当する事象については知りえた後、すみやかに報告する。</p> |           |                  |    |                 |                |               |                |                |                |

### 11.3 報告期間

担当医師は、重篤な有害事象として報告された事象が軽快・回復あるいは死亡の転帰となるまで追加情報を提出する。

### 11.4 重篤な有害事象報告の手順

重篤な有害事象が発生した場合、「重篤な有害事象報告の流れ」(Appendix1-B)および「SAE 報告書、記載マニュアル」(Appendix2-⑤)を参考に以下の手順に準ずる。

#### 11.4.1 担当医師の対応

##### 11.4.1.1 所属する医療機関への報告

重篤な有害事象が発生した場合、担当医師は医療機関の長への報告を、各医療機関の手順に従って行う。

##### 11.4.1.2 研究代表者への報告

###### (1)一次報告

重篤な有害事象が発生した場合、担当医師はEDCシステム「SAE Report」を用いて、その時点までに把握できている情報を iPoc Trial コーディネーティングセンターへ報告する。iPoc Trial コーディネーティングセンターは、報告内容を確認し、必要に応じて報告医師への追加情報の問い合わせを行う。

## (2)追加報告

担当医師はさらに追加情報を入手した場合、あるいは研究代表者および iPocc Trial コーディネーティングセンターからの質疑が発生した場合には追加報告を行なう。剖検がなされた場合は「剖検報告書」を作成し、添付する。

### 11.4.1.3 当該試験に関係する企業への報告

重篤な有害事象発生後、担当医師は各医療機関の手順に従って当該試験に関係する企業に報告する。

### 11.4.2 iPocc Trial コーディネーティングセンターの対応

iPocc Trial コーディネーティングセンターは、担当医師より重篤な有害事象報告を入手後、以下(1)、(2)いずれに該当する事象かを判断のうえ対応を行う。

(1)規制当局への報告対象または早急に研究者に対し周知徹底が必要と判断される場合には、すみやかに研究代表者、Disease Committee 委員長に報告し、研究代表者は効果・安全性評価委員長への協議の必要性を判断した場合は報告を行う。

(2) (1)以外の事象は、iPocc Trial コーディネーティングセンターはすみやかに研究代表者に報告する。Disease Committee 委員長、効果・安全性評価委員会にはモニタリングレポート提出時にこれらの事象をリスト化して報告する。

### 11.4.3 JGOG/GOTIC 効果・安全性評価委員会の対応

研究代表者は、Disease Committee 委員長と協議の上、JGOG 効果・安全性評価委員会へ審議依頼を行う。効果・安全評価性委員会は、報告内容につき、試験継続の可否、プロトコル改正・改訂の可否、同意説明文書改訂の可否、試験参加医療機関へ報告の可否等を審議する。審議結果については、効果・安全性評価委員長より研究代表者宛てに報告する。研究代表者はJGOG事務局を経由して、Disease Committee 委員長および iPocc Trial コーディネーティングセンターに報告する。

### 11.4.4 International Independent Data Monitoring Committee (IIDMC)によるレビュー

IIDMC 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および安全性データ評価するために組織される。

IIDMC は以下のガイドラインに沿って活動する：

- IIDMC のメンバーには、参加グループ外の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。IIDMC 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。関係のあるメンバーが含まれる場合は、参加する GCIG グループがその参加を正当化し且つ承諾しなければならない。

- IIDMC 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、IIDMC 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。
- IIDMC は、顧問の役割を果たし文書による勧告を Study Chair に伝える。
- 中間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 IIDMC 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に基づく試験中止についての正式な統計的基準は、13.3.1.4. に記述する。
- IIDMC は、プライマリーエンドポイントに基づいてプロトコルに明記された最終解析結果が発表される前に、何らかの理由で試験データが公開される場合は、それを正式に承認しなければならない。

iPocc Trial コーディネーティングセンターによって作成されるモニタリングレポートおよび中間解析レポートを検討するために、IIDMC が年 1 回開催される (IIDMC が必要と思う場合はより短い間隔で)。IIDMC は、委員会メンバー間の Email による討議の後 teleconference で行うことも可能である。緊急に新たなデータに関する討議が必要となる場合は、Email および teleconference を利用することもできる。(IIDMC メンバーリストを別紙 1 に記載する。)

#### 11.4.5 研究代表者の対応

研究代表者および Disease Committee 委員長は、11.3.2.(1)の規制当局への報告対象または早急に研究者に対し周知徹底が必要と判断された事象では、重篤な有害事象の報告書、研究代表者の意見書を JGOG/GOTIC 事務局を経由して、試験参加医療機関へ報告を行う。また、効果・安全性評価委員会からプロトコルおよび説明同意文書の変更が必要と指示を受けた場合は、iPocc Trial コーディネーティングセンターと協議のうえ速やかに対応を行い、その内容も併せて JGOG/GOTIC 事務局を経由し、試験参加医療機関へ連絡する。

また、11.3.2.(2)のそれ以外の事象には、モニタリングレポート内のラインリストにて報告する。

#### 11.4.6 試験参加医療機関の対応

試験責任医師は、入手した重篤な有害事象情報を各医療機関の手順書に従い医療機関の長(もしくは倫理審査委員会)へ報告する。なお、プロトコルの改訂および説明同意文書の変更を伴う場合には、倫理審査委員会の審議結果を iPocc Trial コーディネーティングセンターへ報告する。

#### 11.4.7 当該試験に関係する企業への報告

JGOG/GOTIC 事務局は、重篤な有害事象に関する効果・安全性評価委員会の審議結果ならびに今後の対応を、当該試験に関係する企業へすみやかに報告する。

### 11.5 重篤な有害事象等の規制当局への報告

#### 11.5.1. 臨床研究に関する倫理指針の規定

予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、各参加医療機関(全ての当該試験実施医療機関)の長は、厚生労働大臣への報告を、定められた様式「予期しない重篤な有害事象報告」を用いて行わなければならない。(表 2.参照)報告手段については、(1)、(2)のいずれかの方法を用いる。

##### (1) 各医療機関から厚生労働大臣へ報告する場合

医療機関から厚生労働大臣へ報告を行う。報告書を iPocc Trial コーディネーティングセンターへ送付する。

##### (2) iPocc Trial コーディネーティングセンターが代行する場合

担当医師は、倫理審査委員会の審議結果を iPocc Trial コーディネーティングセンターへ送付する。iPocc Trial コーディネーティングセンターは、報告書を作成し、厚生労働大臣へ報告する。報告後は、担当医師に報告書を送付する。

#### 11.5.2 高度医療(第3項先進医療)評価制度の規定

高度医療(第3項先進医療)評価制度において報告が規定されている重篤な有害事象が発生した場合は、iPocc Trial コーディネーティングセンターは速やかに研究代表者へ報告し、期日内に報告する。(表 2.参照)

#### 11.5.3 健康被害情報に関する報告

研究代表者は、国民の生命、研究に重大な影響を及ぼす情報を入手した場合は速やかに報告を行う。(表 2)

表 2

| 規定/<br>制度            | 報告すべき内容  | 報告<br>期限    | 報告様式*/報告先**)                                    | 報告者                   |
|----------------------|--|-------------|---|-----------------------|
| 倫理指針                 | 臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合<br>a. 死に至るもの<br>b. 生命を脅かすもの<br>c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの<br>d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの<br>e. 先天異常を来すもの   | 速やかに<br>報告  | 予期しない重篤な有害事象報告(様式)/<br>厚生労働大臣またはその委託を受けた者       | 当該試験実施医療機関の長          |
| 先進医療<br>制度           | 《安全性報告》副作用に限る<br>① 死に至る又はそのおそれのある症例<br>② 次に掲げる症例であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないもの<br>ア)入院又は入院期間の延長<br>イ)日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例<br>ウ)ア)、イ)のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア)若しくはイ)に掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例 集中治療を要する症例等) | ①7日<br>②15日 | 様式第4号/<br>地方厚生(支)局長<br>保険局医療課医療係                | 当該事象発生医療機関*           |
|                      | 《健康危険情報に関する報告》<br>国内外を問わず、自ら実施する高度医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係わる危険情報の収集に努め、健康危険情報を把握した場合は報告  | 速やかに<br>報告  | 様式第5号/<br>厚生労働省医政局長                             | 情報の報告を受けた研究代表者        |
| 高度医療<br>評価制度         | 《安全性報告》<br>先進医療制度 同  | ①7日<br>②15日 | 様式第5号/<br>厚生労働省医政局長<br>地方厚生(支)局長を經由<br>して厚生労働大臣 | 当該事象発生医療機関            |
|                      | 《健康危険情報に関する報告》<br>先進医療制度 同   | 速やかに<br>報告  | 様式第6号/<br>厚生労働省医政局長                             | 情報の報告を受けた研究代表者        |
| 厚生労働省<br>科学研究費<br>研究 | 国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報   | 速やかに<br>報告  | 健康危険情報通報/<br>厚生労働省健康危機管<br>理調整官                 | 各主任研究者                |
| 薬事法<br>77条           | 保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるとき  |             | 厚生労働大臣  | 病院開設者、<br>医師その他の医療関係者 |

\* ) 報告書式は、厚生労働省ホームページ等より最新の書類を確認し使用する

\*\* ) 報告先への提出は、11.5.1.(1)の場合を除き、iPocc Trial コーディネーティングセンターが代行して行う

## 11.6 Study web への掲載

本試験の範囲内で発生した重篤な有害事象(SAE)に関する報告は、セキュリティ保護されたウェブサイト、iPocc Trial study web (<http://www.kitasato-ctcc.jp/>)「Safety Reports」セクションに掲載される。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担当医師/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情報は、各国の当該試験薬剤製造販売企業より各国の医療機関に対して別途提供される可能性がある。

Study web に掲載された SAE に関する報告書へのアクセス、ならびに各国の規制当局および各 IRB への報告は各実施医療機関の試験責任医師の責任で行う。

SAE の報告の流れは、Appendix 1-B にフロー図としてまとめる。

## 11.7 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てるものである。

## 11.8 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「臨床試験保険」に加入する。

## 12 試験期間

|        |   |
|--------|---|
| 目標症例数  | : 120 例(PhaseA)<br>: 626 例(phase B)<br>: 746 例 (PhaseA + PhaseB)                                |
| 症例集積期間 | : 2010 年 5 月 ~ 2013 年 4 月   |
| 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。 |

- 病勢の進行、重篤な有害事象の出現もしくは 6-8 サイクルの治療終了まで治療を継続する。
- 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<sup>10)</sup>。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<sup>19)</sup>。

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  $\alpha$  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<sup>30)</sup>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。症例集積速度の一樣性を仮定すると、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)<sup>18)</sup>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。患者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最も重要であり、科学と社会のための利益よりも優先されなければならない。

### 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/倫理委員会の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、投与方法、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、施設の研究責任者および iPocc コーディネーティングセンター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った場合、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例、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 および Clinical.gov 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ない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 臨床試験登録および Clinical.gov への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。

重大な倫理指針適合違反が判明した場合には、当該施設の IRB の意見を聴き、その結果を厚生労働大臣に報告しなければならない。報告手順に関しては「11.5.1. 予期できない重篤な有害事象が発生した場合」と同様に行う。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

#### 14.7 施設倫理審査委員会(IRB)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。

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

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eCRFの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、JGOG/GOTIC モニタリング委員会および効果・安全性評価委員会とIIDMC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

上記に記載したJGOGおよびGOTIC委員会は、定期モニタリングレポートをレビューする。

##### 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
- 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。

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。

- ・ 試験の主要 endpoint の評価に影響を及ぼす
- ・ 研究代表者への事前相談がなく、施設担当医師/施設に原因がある



- ・ 故意もしくは系統的
- ・ 危険もしくは逸脱の程度が著しい

試験結果公表の際には、プロトコル違反について記載する。

- (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試験結果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(および中間解析においては有効性データ)を評価する。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 Phase A の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。

また、IIDMC は上記と同内容についてレビューを行う。IIDMC は以下のガイドラインに沿って活動する:

- 1) IIDMC 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。IIDMC 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) IIDMC 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 IIDMC 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) IIDMC 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。
- 4) 中間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 IIDMC 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 に記述する。
- 5) IIDMC は、プライマリーエンドポイントに基づいてプロトコルに明記された最終解析結果が発表される前に、何らかの理由で試験データが公開される場合は、それを正式に承認しなければならない。

## 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、eCRF 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。レビューはウェブを用いた画像システムを利用する場合がある。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 <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> および Clinical.gov: URL <http://clinicaltrials.gov/> 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 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。

### 17.2 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 は統計担当者および症例登録数が多い施設の医師の中から協議の上決定される。その他の author には Co-chair や統計担当者、iPocc コーディネーティング部の代表者などが含まれる。

## 18 研究組織

本試験は Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) の試験である。

### 18.1 研究代表者

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 Physician coordinator

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

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