

INTEREST and IPASS trials.
Nature Reviews Clinical
Oncology.2009;6(5):287-94.

7. 竹内正弘. 臨床試験における統計学. 日本臨牀.2009;67(suppl 1):414-417

(分担研究者:杉山徹)

1. Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M.A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010 Oct 11. [Epub ahead of print]
2. Seisuke Kumagai, Muneaki Shimada, Toru Sugiyama. Emerging Pharmacotherapies in Ovarian Cancer: Focus on Pegylated Liposomal Doxorubicin. Clinical Medicine Reviews in Women's Health 2010:2
3. Takakura Satoshi, Takano Masashi, Takahashi Fumiaki, Saito Toshiaki, Aoki Daisuke, Inaba Noriyuki, Noda Kiichiro, Sugiyama Toru, Ochiai Kazunori, on behalf of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG); Randomized Phase II Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Therapy Versus Irinotecan Plus Cisplatin Therapy as First-Line Chemotherapy for Clear Cell Adenocarcinoma of the Ovary: A JGOG Study. Int J Gynecol Cancer.; 20: 240-47. 2010
4. 杉山徹: 卵巣がん治療の現況と将来. 産婦人科治療. 100(3): 331-339, 2010.
5. 杉山徹: 卵巣がん治療の現況と将来. 産婦人科治療, 101(3) : 207-215, 2010.
6. 杉山徹, 竹内聡: 卵巣がん. 各疾患領域の治療の現状とメディカルニーズ DATABOOK. 技術情報協会.67-81. 2010.
7. 杉山徹: 開発治験・臨床試験推進委員会報告. 第8回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構年次会議(総会)記録集. 64-47. 2010
8. 杉山徹: 婦人科がんの治療の現況と明細胞腺癌への取り組み. 日本産科婦人科学会千葉地方部会会誌. 3(2). 90-92. 2010

9. 杉山徹:Interview 第 47 回日本癌治療学会学術集会会長に聞く 患者・家族,医療者,行政,企業,マスコミがともに考える癌医療. 漢方医学. 34(1), 4-7, 2010
10. 杉山徹:婦人科がん(第 48 回日本癌治療学会関連特集=臨床の最前線). MEDICAMENT NEWS. 第 2028 号. 17-19. 2010
11. 連美穂, 宮原義也, 山口聡, 西村隆一郎, 島田宗昭, 紀川純三, 杉山徹, 加来恒壽:卵巣粘液性腺癌の臨床病理学的検討—多施設共同研究—。産婦人科の進歩, 62(1) : 42-43, 2010.
12. 杉山徹, 小見英夫, 竹内聡. ③卵巣癌 3)胚細胞腫瘍化学療法 婦人科癌化学療法 ポケットマニュアル.2009:85-94.
13. 2. 杉山徹編. 卵巣癌診療ハンドブック:1-267,バンメデイカル.東京.
14. 杉山徹. 卵巣がん・卵管がん. 新臨床腫瘍学(改訂第 2 版)(日本臨床腫瘍学会編).2009:604-615, 南江堂. 東京.
15. 杉山徹. 子宮がん. 入門腫瘍内科学(日本臨床腫瘍学会監修「入門腫瘍内科学」編集委員会編集).2009:187-190, 篠原出版. 東京.
16. 杉山徹. 婦人科癌の化学療法. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2009(有吉寛監修):258-270,メデイカルレビュー社. 東京
17. 杉山徹, 小林浩(座長レビュー). Recent advances of treatment strategies for ovarian cancer. 日本産科婦人科学会誌.2009;61(11):2007-2012.
18. 杉山徹. 患者や行政、マスコミとの協業でがん医療・対策を変えていきたい.日本医事新報.2009;4463:30.
19. 杉山徹, 熊谷晴介, 畑山伸弥. 組織型からみた化学療法の選択 卵巣がん . 癌と化学療法.2009;36(2):187-192.
20. 小見英夫, 池田真紀, 林理紗, 杉山徹. 卵巣胚細胞腫瘍妊よう性温存治療 . 産婦人科の実際.2009;58(3):397-403.
21. 竹内聡, 池田真紀, 杉山徹. 卵巣癌におけるバイオマーカー. Biotherapy.2009; 23(2):136-142.
22. 杉山徹. セカンドライン化学療法・分子標的療法の進歩. 卵巣癌. 癌と化学療法.2009;36(5):730-735.
23. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T,

- Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*.2009;early online publication.
24. Sugiyama T, Kumagai S. Pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer in women who are refractory to both platinum- and paclitaxel-based chemotherapy regimens. *Clinical Medicine: Therapeutics*.2009;1:1-10.
25. Sugiyama T, Kumagai S, Hatayama S. Treatment of epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Jpn J Cancer Chemother*.2009;36:187-192.
26. Sugiyama T. Second-line treatment using novel chemotherapeutic and biologic agents. *Jpn J Cancer Chemother*.2009;36:730-735.
27. Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, Nakamura A, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Sata A, Tanaka T. Endometrioid uterine cancer: histological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol*.2009;112: 342-347.
28. Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, Nishimura R, Tabata T, Sugiyama T, Kaku T. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*.2009;113:331-334.
29. Takano M, Kikuchi Y, Asakawa T, Goto T, Kita T, Kudoh K, Kigawa J, Sakuragi N, Sakamoto M, Sugiyama T, Yaegashi N, Tsuda H, Seto H, Shiwa M. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol*.2009;published online.
- (分担研究者:青谷恵利子)
1. Eriko Aotani. 【Invited Speaker】 International Clinical Trial Management in Gynecologic Oncology. International Session 2: Gynecological Cancer “How to Success Clinical Trials in Asia”. The 9th Annual Meeting of Japanese Society of

- Medical Oncology. Yokohama, Japan. July 21, 2011.
2. 青谷恵利子. がん臨床試験の特徴: コメディカルと CRC の視点より. 【教育講演】第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、教育講演 30. 横浜市. 2011年7月23日.
 3. 笠井宏委、伊豆津美和、川島弓枝、風見葉子、松嶋由紀子、青谷恵利子. 【ポスター】医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究. 日本臨床薬理学会. 浜松市. 2011年12月3日.
 4. 牛谷真由美、青谷恵利子、川上温子、坪井沙絵、竹内正弘、紀川純三、藤原恵一. 【ポスター】国際共同臨床試験の試験薬輸入の支援. 日本臨床薬理学会. 浜松市. 2011年12月3日.
 5. 宮田かおる、牛谷真由美、青谷恵利子、竹内正弘、藤原恵一. 【ポスター】研究者主導臨床試験におけるモニタリングの実践 第一報. 日本臨床試験研究会第3回学術集会. 福岡市. 2012年2月23日.
 6. 川島弓枝、笠井宏委、伊豆津美和、風見葉子、松嶋由紀子、青谷恵利子. 【ポスター】医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究 -実施医療機関の実施体制調査報告-. 日本臨床試験研究会第3回学術集会. 福岡市. 2012年2月23日.
 7. 原著論文
青谷恵利子、秦友美、川上温子、坪井沙絵、沼上奈美、牛谷真由美、宮田かおる、野中美和、竹内正弘、武林亨、藤原恵一. 高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援に関する研究—がん領域における多施設共同試験の課題. *Jpn Pharmacol Ther* (薬理と治療, 日本臨床試験研究会雑誌), 2012: 40 suppl 1 : S68-S79.
 8. Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M: A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Oct 11. [Epub ahead of print]
 9. 青谷恵利子、久木野しのぶ、野中美和、長尾昌二、藤原恵一. 高度医療評価制度を用いた大規模第Ⅲ相が

- ん臨床試験への取り組み. *Jpn Pharmacol Ther* (薬理と治療, 日本臨床試験研究会雑誌), 38: S59-64, 2010.
10. 藤原恵一、青谷恵利子、紀川純三. 国際治験活性化に向けての医療者側の取り組み. 記録:第8回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム「明日のがん治療を目指して」. *腫瘍内科*, 5(5): 553-557, 2010.
 11. 新美三由紀、青谷恵利子、小原泉、齋藤裕子. ナースのための臨床研究入門. 【共著】医学書院. 2010年2月15日.
 12. 樽野弘之、大橋靖雄、黒川達夫、川上浩司、青木浩之、青谷恵利子、川上宏一、斉藤真梨、齋藤裕子、新美三由紀、樋之津史朗、藤原紀子、山下美和、吉田浩輔. 一般社団法人日本臨床試験研究会ホームページ紹介および今後の事業概要. *医薬品情報学会誌* 11(4), 56-58, 2010.
 13. Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, Noma J, Akamatsu N, Miyagi Y, Numa F, Okada M, Aotani E. Phase II Study of Intraperitoneal Carboplatin With Intravenous Paclitaxel in Patients With Suboptimal Residual Epithelial Ovarian or Primary Peritoneal Cancer: A Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *International Journal of Gynecological Cancer* 19 (5): 834-837, July 2009.
 14. 福田治彦、木村彩、中村慎一郎、山本精一郎、柴田大朗、中村健一、山下紀子、加幡晴美、山中竹春、青谷恵利子、福谷美紀、野中美和、波多昌子、ほか. がんの研究者主導臨床試験グループにおける臨床研究支援体制～データマネージメントと組織運営について～(共同発表)第30回臨床研究・生物統計研究会誌 Vol.29, No.1, 2009
 15. 青谷恵利子. 多施設共同研究の質的向上に必要な組織構築・運営方法に関する研究. (20指-6 主任研究者:福田治彦) 分担研究報告書. 研究報告書. 2009年3月.
 16. 青谷恵利子. 国際共同試験に必要な支援体制. (厚生労働科学特別研究事業 H20-特別-指定-006 主任研究者:楠岡英雄、グローバル臨床研究拠点の体制整備を含む国際共同研究の推進方策に関する調査研究) 分担研究報告書. 研究報告書. 2009年4月.
 17. 青谷恵利子. 臨床試験マネジメント 4) 臨床試験研究者主導臨床試験のサポート. *Clinical Pharmacist* 1(5), 448-452. 2009年9月.
2. 学会発表
(研究代表者:藤原恵一)

1. 第 48 回婦人科腫瘍学会、シンポジウム 卵巣がん予後向上へのチャレンジ: 上皮性卵巣癌における腹腔内化学療法の現状と今後 (平成 22 年 7 月筑波)

2. International Gynecologic Cancer Society Meeting, Meet the Expert Session: IP Chemotherapy Update (October 26, 2010, Prague)

(分担研究者: 青谷恵利子)

1. 牛谷真由美、野中美和、青谷恵利子、竹内正弘、伊藤裕司. 【ポスター】(3-P-25) 新生児を対象とした緊急状況下の臨床試験での逸脱. 第 31 回日本臨床薬理学会年会. 京都市. 2010.

2. 福谷美紀、野中美和、青谷恵利子、川上温子、沼上奈美、石黒裕子、竹内正弘、藤原恵一、勝俣範之. 【ポスター】(PS106-02) Bevacizumab を用いた国際共同医師主導治験における安全性情報の取り扱い. 第 48 回日本癌治療学会学術集会. 第 48 回日本癌治療学会学術集会. 京都市. 2010.

3. 青谷恵利子. 【講演】ASCO/GCIG 報告: コーディネーターの視点より. 第 7 回婦人科がん会議. 愛媛県松山市. 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅱ. プロトコル

プロトコル文書例

日本語版

iPocc Trial

IntraPeritoneal therapy for Ovarian Cancer with Carboplatin



北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム
婦人科悪性腫瘍研究機構

(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＋Carboplatin 3週毎点滴静注投与対

Paclitaxel毎週点滴静注＋Carboplatin 3週毎腹腔内投与

のランダム化第II / III相試験

試験実施計画書

UMIN UMIN000003670

Version1.0 : 2010年4月26日

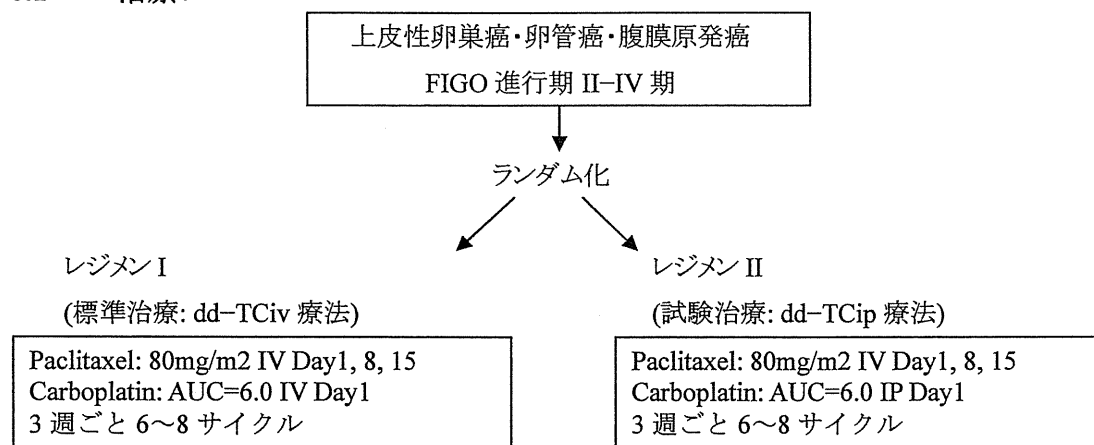
Version1.1 : 2010年5月26日

Version2.0 : 2011年8月25日

Version2.1 : 2011年9月12日

0 試験概要

0.1 治療シエーマ



0.2 目的

Phase A: Paclitaxel 毎週点滴静注(IV)投与および Carboplatin 3 週毎腹腔内(IP)投与の併用療法 (dd-TCip 療法)の Feasibility を確認する。

Phase B: 上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌患者に対する first-line 化学療法としての Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin 3 週毎 IV 投与の併用療法(dd-TCiv 療法)と Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin 3 週毎 IP 投与の併用療法(dd-TCip 療法)の有効性および安全性を比較し、Carboplatin IP 投与の意義を検討する。

レジメン I(標準治療: dd-TCiv 療法)

Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin 3 週毎 IV 投与の併用療法

レジメン II(試験治療: dd-TCip 療法)

Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin 3 週毎 IP 投与の併用療法

0.3 Phase、目標症例数、エンドポイント

0.3.1 phase A (第 II 相試験) 症例数:120 例

Phase A から Phase B への移行の判断は、両群の治療完遂率、血液毒性、非血液毒性、奏功率 (測定可能病変を有するもの)などの feasibility について、International Independent Data Monitoring Committee (IIDMC)が総合的かつ第三者的に判断する。

IIDMC は、Phase A の全症例の eCRF 回収が終了した時点で開催審議され、試験継続の妥当性について研究代表者へ提言する。試験の継続可と判断された場合には、有効性のデータについては IIDMC のみが閲覧し、公表は行わない。試験の継続不可と判断された場合には、有効性・安全性データを含むすべてのデータをすみやかに公開する。

Phase A から PhaseB への移行には患者登録中断期間を設けず、評価期間中も症例登録は続行する。

0.3.2 phase B(第 III 相試験) 症例数: 626 例
合計症例数:746 例 (PhaseA + PhaseB)

Primary Endpoint: 無増悪生存期間(PFS)

Secondary Endpoints: 全生存期間(OS)
腫瘍縮小効果(評価可能病変のある症例のみ)
有害事象の発現率
治療完遂率
Quality of Life(QOL)評価
費用効用分析

*PhaseA における 120 症例を最終解析に含む。

*必要イベント数は 510 例とする。

0.4 患者選択規準

0.4.1 適格規準

- 1) 術前にFIGO進行期II～IV期の上皮性卵巣癌、卵管癌または腹膜原発癌と推定される患者。
- 2) 開腹手術が予定されている患者(本登録には開腹術の施行が必須である)。
※初回腫瘍減量手術後の残存腫瘍の大きさは規定しない。すなわち試験開腹に終わった症例を含め、suboptimal症例も適格とする。
- 3) 一般状態(ECOG Performance Status)が0～2である患者【Appendix 3-II参照】。
- 4) 腹腔用リザーバーポートシステムの設置の同意が得られている患者。
- 5) 手術施行から8週間以内に抗癌剤投与の予定である患者。
- 6) 十分な主要臓器機能を有する患者
(臨床検査は手術予定日前28日以内に行われたものとする)。

好中球数	1,500 /mm ³ 以上
血小板数	100,000 /mm ³ 以上
AST(GOT)、ALT(GPT)	100 IU/L以下
血清総ビリルビン	1.5 mg/dl未満
血清クレアチニン	1.5 mg/dl未満
心電図	正常範囲または 無症状でかつ治療を必要としない程度の異常(心疾患、重篤な不整脈のない症例)
末梢神経症状 (知覚性、運動性)	Grade1以下 (CTCAEver4.0)

- 7) 治療開始後生存期間が3ヶ月以上期待できる患者。
- 8) 仮登録時の年齢が20歳以上の患者(上限は規定しない)。
- 9) 本試験参加について文書にて本人からの同意(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)が得られた患者。

0.4.2 除外規準

- 1) 組織型が卵巣境界悪性腫瘍であると予測される患者。
- 2) 当該疾患に対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われている患者。
- 3) 全ての活動性の重複癌患者。(同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし皮膚の基底細胞癌と扁平上皮癌、並びに局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。)
- 4) 重篤な合併症を有する患者。
例: 重篤な心疾患又は脳血管障害、コントロール困難な糖尿病又は高血圧症、肺線維症、間質性肺炎、出血、活動性の消化性潰瘍又、重篤な神経疾患を有するものは除外する。
- 5) ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホールELR)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)の投与歴に関連して過敏症が発現したことのある患者。
- 6) 持続的なドレナージを必要とする胸水貯留を認める患者。
- 7) 抗生剤を必要とする活動性の感染症患者。
- 8) 妊娠、授乳中及び妊娠している可能性のある患者。
- 9) 脳転移症状を有する患者。
- 10) 本試験の完遂やその後のフォローアップが困難であると予測される患者、または担当医が不適當と判断した患者。
- 11) 間質性肺炎の症状、その兆候を有する患者。

0.5 登録とランダム化の流れ

<術前>

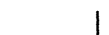
試験内容の説明



文書同意取得



WEBにて仮登録



<術中>

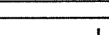
腫瘍減量手術(試験開腹の場合を含む)



WEBにて本登録

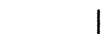


レジメン II (Study treatment: dd-TCip therapy)に
割り付けられた場合のみに IP ポートを設置



<術後>

病理組織検査結果にて当該試験該当症例であることを確認



試験治療開始

※本登録またはプロトコル治療を開始できなかった場合は、その理由および患者情報について Rave システムを用いて報告する。

0.6 試験期間

目標症例数および症例集積期間

目標症例数: PhaseA(120 例)

PhaseB(626 例)

合計症例数:746 例 (PhaseA + PhaseB)

※PhaseA における 120 症例を最終解析に含む。

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。

※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。

0.7 問合せ先

医学的判断を要するお問い合わせ

Study chair/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 藤原 恵一

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: fujiwara@saitama-med.ac.jp

s_nagao@saitama-med.ac.jp

上記以外のお問い合わせ

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

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

目次

0	試験概要	2
1	目的とエンドポイント	10
1.1	目的	10
1.2	エンドポイント	10
2	背景と意義	11
2.1	本試験の背景と意義	11
2.2	試験デザイン	15
3	本試験で用いる規準・定義	15
3.1	病気分類	11
3.2	有害事象評価	11
3.3	腫瘍縮小効果(評価可能病変がある場合のみ)	15
4	患者選択規準	15
4.1	適格規準	15
4.2	除外規準	16
5	薬剤情報	17
5.1	Paclitaxel	17
5.2	Carboplatin	21
5.3	Paclitaxel IV 投与および Carboplatin IP 投与併用時の主な有害反応	24
6	試験開始までの準備	26
6.1	手術手技に関する準備	26
6.2	試験参加手続き	26
6.3	患者登録	27
7	治療計画と治療変更規準	32
7.1	プロトコル治療群の割り付け	32
7.2	薬剤投与量の計算方法	32
7.3	レジメン I (標準治療: dd-TCiv 療法)	33
7.4	レジメン II (試験治療: dd-TCip 療法)	34
7.5	治療開始規準 [レジメン I および II 共通]	36
7.6	投与量減量規準 [レジメン I/II 共通]	37
7.7	プロトコル治療終了・中止規準	39
7.8	併用・支持療法	40
8	観察・検査項目とスケジュール	42
9	評価の規準	44
9.1	有害事象	44
9.2	腫瘍縮小効果の判定	46
9.3	無増悪生存期間(Progression Free Survival)	53
9.4	生存期間(Survival)	53
9.5	一般状態(PS:performance status)	53
9.6	QOL 評価	54

9.7	費用対効果の評価.....	54
10	データの報告方法.....	57
10.1	同意書.....	57
10.2	eCRF (電子症例報告書).....	57
11	有害事象報告.....	59
11.1	報告義務のある有害事象.....	59
11.2	報告期限.....	59
11.3	報告期間.....	60
11.4	重篤な有害事象報告の手順.....	65
11.5	重篤な有害事象等の規制当局への報告.....	65
11.6	Study web への掲載.....	65
11.7	健康被害への補償について.....	65
11.8	臨床試験賠償保険について.....	65
12	試験期間.....	66
13	統計学的事項.....	66
13.1	症例数.....	66
13.2	無作為化と層別因子.....	67
13.3	解析手法.....	67
14	倫理的事項.....	70
14.1	遵守すべき諸規則.....	70
14.2	患者の保護.....	70
14.3	患者への説明.....	70
14.4	患者の同意.....	71
14.5	プライバシーの保護と患者識別.....	71
14.6	プロトコルの遵守.....	71
14.7	施設倫理審査委員会(IRB)の承認.....	72
14.8	施設倫理審査委員会(IRB)の年次更新.....	72
14.9	プロトコルの内容変更について.....	72
14.10	本試験の利益相反(Conflict of Interest :COI)について.....	73
14.11	本試験の経済的支援.....	73
15	モニタリングと監査.....	74
15.1	モニタリング.....	74
15.2	施設訪問監査.....	76
16	特記事項.....	77
16.1	腫瘍縮小効果の中央判定.....	77
16.2	中央病理判定.....	77
17	研究の登録と結果の公表.....	77
17.1	Phase A のデータの公表について.....	74
17.2	論文発表に関する authorship 等に関する取り決め.....	76
18	研究組織.....	78
19	参考文献.....	80

Appendix

別紙 1:研究組織

1. 本試験独自のマニュアル

- A. IPS 挿入手順、腹腔内投与マニュアル
- B. 重篤な有害事象報告の流れ
- C-①. STUDY WEB-PAGE Procedure Manual
- C-②. EDC System Procedure Manual
- C-③. iPocc Trial Patient Registration Procedure Manual
- D. 薬剤オーダー・配布・管理方法
- E. QOL 調査担当者へのご協力をお願い

2. Form(見本)

- ①. 同意説明文書・同意書
- ②. FormA/FormC (REQUEST FORM for Rave USER ADMINISTRATION)
- ③. 症例登録票(緊急時のみ)
- ④. eCRF、iPocc Trial eCRF Completion Manual
- ⑤. SAE REPORT、重篤な有害事象報告に関する手順
- ⑥. QOL 調査票
- ⑦. 患者さんの治療に関連する費用調査用紙

3. ガイドライン

- I. ヘルシンキ宣言
- II. ECOG の PS
- III. CTCAE version4.0
- IV. RECIST ガイドライン version1.1
- V. 薬剤添付文書
- VI. 過敏症反応時の処置方法
- VII. G-CSF 使用に関する ASCO ガイドライン

1 目的とエンドポイント

1.1 目的

Phase A: Paclitaxel 毎週点滴静注(IV)投与および Carboplatin 3 週毎腹腔内(IP)投与の併用療法 (dd-TCip 療法)の Feasibility を確認する。

Phase B: 上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌患者に対する first-line 化学療法としての Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin 3 週毎 IV 投与の併用療法(dd-TCiv 療法)と Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin 3 週毎 IP 投与の併用療法(dd-TCip 療法)の有効性および安全性を比較し、Carboplatin IP 投与の意義を検討する。

レジメン I (標準治療: dd-TCiv 療法)

Paclitaxel:	80mg/m ²	1 時間点滴静注	Day1, 8, 15
Carboplatin:	AUC=6.0	1 時間点滴静注	Day1

3 週(21 日)を 1 サイクルとして 6~8 サイクル繰り返す。

レジメン II (試験治療: dd-TCip 療法)

Paclitaxel:	80mg/m ²	1 時間点滴静注	Day1, 8, 15
Carboplatin:	AUC=6.0	one shot 腹腔内投与	Day1

3 週(21 日)を 1 サイクルとして 6~8 サイクル繰り返す。

1.2 エンドポイント

1.2.1 phase A(第 II 相試験)

Phase A では、両群の治療完遂率、血液毒性、非血液毒性、奏効率(測定可能病変を有するもの)などの feasibility について、International Independent Data Monitoring Committee (IIDMC)が総合的かつ第三者的に判断する。

IIDMC は、Phase A の全症例の eCRF 回収が終了した時点で開催審議され、試験継続の妥当性について研究代表者へ提言する。

IIDMC は、以下の判断基準によって Phase A から Phase B への移行に関する可否を判断する。

- 1) dd-TCip 療法の Grade 3 以上の血液毒性、非血液毒性の発現率が dd-TCiv 療法に対して予想外に強い場合
- 2) dd-TCip 療法の奏効率が dd-TCiv 療法に対して予想外に劣る場合
- 3) dd-TCip 療法の治療完遂率が dd-TCiv 療法に対して予想外に劣る場合

各基準はオッズ比の 95%信頼区間に基づく統計的な検討、および III 相への移行に関する可否の臨床的な検討に基づいて判断される。基準(1)、(2)、(3)に全て該当するときは、IIDMC の審議をもって Phase B への移行を中止する。また、いずれかの基準に該当するときは、IIDMC は他の基準

も含めて総合的な検討を行い、PhaseB への移行の可否を判断する。基準(1)、(2)、(3)に全て該当しないときは、IIDMC の審議をもって PhaseB への移行を決定する。

試験の継続可と判断された場合には、有効性のデータについては IIDMC のみが閲覧し、公表は行わない。試験の継続不可と判断された場合には、有効性・安全性データを含むすべてのデータをすみやかに公開する。

Phase A から PhaseB への移行には患者登録中断期間を設けず、評価期間中も症例登録は続行する。

1.2.2 phase B(第 III 相試験)

Primary Endpoint : 無増悪生存期間(PFS)

Secondary Endpoints: : 全生存期間(OS)
腫瘍縮小効果(評価可能病変のある症例のみ)
有害事象の発現率
治療完遂率
Quality of Life(QOL)評価
費用効果分析・費用効用分析

2 背景と意義

2.1 本試験の背景と意義

2.1.1 背景

本邦の上皮性卵巣癌の罹患数は最近では年間約 8000 人と推計され、1996 年には 4006 人、2005 年には 4467 人が死亡しており、非常に予後不良な疾患である¹⁾。現在のところ卵巣癌に対する効果的なスクリーニング法は確立されておらず、その約 70%がⅢ、Ⅳ期の進行癌の状態です。罹患数は近年増加傾向にあり、卵巣癌の年齢訂正死亡率は 1970 年には婦人人口 10 万対 2.5 であったのが、1994 年には 4.7 と 25 年間で 1.9 倍の増加を示している。2015 年には 7.4 になる事が予想され、女性の悪性腫瘍による死亡原因において乳癌に次ぐ第 2 位になる可能性がある²⁾。

他の多くの固形腫瘍とは異なり、上皮性卵巣癌では適切な腫瘍減量手術が生存率の改善をもたらすことが知られている。その治療においては最大限の腫瘍の減量を目的とした初回手術とそれに引き続く化学療法が推奨されている^{3),4)}。従来、上皮性卵巣癌の標準化学療法はプラチナ製剤を中心とした CAP 療法あるいは CP 療法であった。その後、タキサン系薬剤の Paclitaxel が開発され、Paclitaxel を含むレジメンに関する大規模な比較試験が行われた(GOG111 試験および OV-10 試験)^{5),6)}。残存腫瘍を有するⅢ-Ⅳ期卵巣癌 410 例を対象に Cisplatin + Paclitaxel 併用療法と Cisplatin + Cyclophosphamide 併用療法の比較の結果、奏効率(73% vs. 60%)、全生存期間(38 ヶ月 vs. 24 ヶ月)いずれにおいても Paclitaxel 併用群のほうが有意に良好な成績であった。この

結果を受けて Paclitaxel + Cisplatin 併用化学療法が上皮性卵巣癌に対する新しい標準化学療法となった。次いで Cisplatin による腎毒性および消化器毒性の軽減を目的に Cisplatin を Carboplatin に置き換えた併用療法に関する臨床試験が行われた (AGO 試験および GOG158 試験)。その結果、Paclitaxel + Carboplatin 併用療法の有効性は Paclitaxel + Cisplatin 併用療法と同等であるにもかかわらず毒性が軽減されることが明らかになった。また、投与方法も簡便であったことから Paclitaxel + Carboplatin 併用療法が新しい標準療法として認識されるようになった^{7),8)}。その結果、日本では Paclitaxel 175~180mg/m² 3 時間点滴静注と Carboplatin AUC=5~6 1 時間点滴静注 (TC 療法) が上皮性卵巣癌に対する標準的化学療法となった¹⁾。

2.1.2 Paclitaxel 毎週投与を標準治療とする妥当性

Dose-dense の概念に基づいて Paclitaxel の投与間隔を 3 週から 1 週に変更し、抗腫瘍効果を高めようとする試みが複数の固形腫瘍において行われている。最近、乳癌に対する術後 adjuvant 療法の第 III 相試験において Paclitaxel 毎週投与が 3 週毎投与と比較し有意な予後の改善を示すことが報告された⁹⁾。上皮性卵巣癌においては婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) が行った Paclitaxel の Dose-dense therapy に関するランダム化比較試験 (JGOG3016 試験) の結果が 2008 年の米国臨床腫瘍学会で報告された¹⁰⁾。この第 III 相試験では標準的な 3 週毎投与の TC 療法と Carboplatin の 3 週毎投与 + Paclitaxel 80mg/m² の毎週投与の併用療法 (dd-TC 療法) が比較された。その結果、dd-TC 療法において無増悪生存期間の有意な延長 (17.2 ヶ月 vs 28.0 ヶ月) を認め、3 年全生存率でも 65.1% 対 72.1% と dose dense 群が有意に優っていた (HR 0.75, 0.57-0.98; p=0.03) (Lancet 2009 in Press)。一方、末梢神経毒性には差はなかったが、dd-TC 療法において有意に高頻度の血液毒性を認め、治療完遂度も低かった (63% vs 48%)。本邦から発信されたこの知見は世界的に非常に大きなインパクトを持って受け止められており、今後 TC 療法において Paclitaxel の毎週投与が従来の投与方法に取って代わりうるものと考えられる。よって今後計画される第 III 相試験において dd-TC 療法を標準治療に据えることは十分な妥当性を有すると考えられる。

2.1.3 卵巣癌における腹腔内化学療法の歴史と現状

卵巣癌はしばしば直接浸潤あるいは播種により早期から腹腔内各所に進展する。そこで、初回手術後の遺残あるいは再発病巣が腹腔内に局限している例に対し抗癌剤の腹腔内投与 (IP) が数十年前に提唱された¹¹⁾。Cisplatin や Paclitaxel などの薬剤は腹腔内投与された場合、明らかな薬物動態学的な優位性を有する¹²⁻¹⁴⁾。すなわち経静脈投与 (IV) された場合に比べより高濃度の薬剤がより長時間にわたって腹腔内で維持される¹⁶⁾。例えば Cisplatin では IP により IV の 10-20 倍の濃度の薬剤が腹腔内に曝露されることが報告されている。このように高濃度の薬剤が長時間にわたって腹腔内で維持される抗癌剤の IP 投与は理論的には腹腔内病変に対し IV 投与よりも優れた効果が期待できる。Alberts らは卵巣癌 III 期症例に対し、Cyclophosphamide 併用時の Cisplatin の IP 投与と IV 投与の無作為比較試験を行い (GOG104 試験)、IV 投与に比べて IP 投与で有意な予後の改善 (生存期間中央値 41 ヶ月 vs. 49 ヶ月) と副作用の軽減を認めることを報告