

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)<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。

#### 2013 年 1 月 20 日追記

症例登録の速度が当初の予測より低いため、試験途中での QOL および医療費データの解析は実施せず、当該解析は試験終了または中止時に実施する計画に変更する。《2013/1/20 追記》

### **13.3.2 PhaseA(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さ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ません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、先進医療届出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 承認文書および先進医療届出受理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

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先進医療のもとに、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 ClinicalTrials.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 :〒350-1298 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 :〒350-1298 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

#### **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、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

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

#### **18.5 事務管理統括**

JGOG 事務局

河本 裕司

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

GOTIC 事務局

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 II 401

TEL :049-292-9043

FAX :049-292-9048

E-mail :gotic@gotic.jp

#### **18.6 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.Natel.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. CW Helm. Ports and complications for intraperitoneal chemotherapy delivery. *BJOG* 2011;119: 150-9
33. Joan L. Walker, Deborah K. Armstrong, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32
34. Laurie Elit, Thomas K. Oliver, et al. Intraperitoneal Chemotherapy in the First-line Treatment of Women With Stage III Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer* 2007;109:692-702
35. 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;17:387-93.

### Ⅲ. 同意説明文書

# 同意説明文書

日本語版

*iPocc Trial*

*IntraPeritoneal therapy for Ovarian Cancer with Carboplatin*

GOTIC-001 / JGOG3019

上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する

パクリタキセル毎週点滴静注＋カルボプラチン3週毎点滴静注投与

と

パクリタキセル毎週点滴静注＋カルボプラチン3週毎腹腔内投与

のランダム化比較試験

説明文書・同意書

Version2.4

2013/01/20



## □はじめに

埼玉医科大学国際医療センターでは最新の治療をみなさまに提供することを目的として、「臨床試験」とよばれる研究をかねた試験的な治療を行なっています。「臨床試験」とは新しく考案された治療法や新しい薬が病気に対して有効かどうか、また安全かどうかを実際に患者さんに協力していただいて調査することをいいます。病気の治療法が進歩するためには、臨床試験から情報や知識を得ることが不可欠です。現在私達が使用している薬や治療法もすべて臨床試験の積み重ねによるものです。

臨床試験では患者さんの同意を頂いた上で、厳密に計画書に従って新しい治療の効果と安全性を調べます。今回、あなたに参加をお願いしている臨床試験は、すでに厚生労働省の許可を受けて卵巣がんの患者さんに使用されている2つの抗がん剤の組み合わせ治療のうち、ひとつの抗がん剤の投与方法を静脈内から腹腔内に変更した場合、どちらの投与方法による治療法がより優れているかを調べるためのものです。現時点ではどちらが有用であるかはわかっていません。

この試験は、GOTIC（一般社団法人 婦人科がん臨床試験コンソーシアム）という婦人科がんの研究を専門に行う研究組織が、JGOG（特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構）とともに、主として日本国内で実施します。外国の患者さんがこの試験に参加することもあります。

埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科はGOTICまたはJGOGから参加承認を受けた施設として、この臨床試験を実施しています。

この臨床試験の呼び名は、iPocc（アイポック）試験といえます。

## □この臨床試験への参加について

今回、あなたの病状がこの臨床試験に参加していただく患者さんの基準に適していると思われるので、この臨床試験について説明し、参加を考えて頂くかどうかをおうかがいしています。この臨床試験に参加するかどうかは、あなた自身の意思でお決めください。他の医療関係者に相談することも可能です。この臨床試験への参加をあなたが断ったとしても、担当医師との関係が気まづくなったり、あるいは診察が受けられなくなったりなどの不利益を受けることは一切ありませんのでご安心下さい。また、いったん治療を始めた後でも、いつでも自由に臨床試験への参加を取りやめることができます。

## □同意について

あなたがこの試験に参加して下さるかどうかは、担当医師からこの臨床試験の内容について十分に説明をお聞きになり、十分に納得したうえであなた自身の意思でお決め下さい。ご家族やご友人に相談されるのもいいでしょう。しっかり時間をかけてご検討下さい。

## □この臨床試験の目的

この臨床試験は、上皮性卵巣がん、卵管がん、腹膜原発がんの病期（ステージ）がⅡ期・Ⅲ期・Ⅳ期と診断された患者さんに対する、パクリタキセルとカルボプラチンという2種類の抗がん剤を組み合わせる2種類の治療法（いずれの治療法も同じ薬剤を使用しますが投与方法が静脈内投与と腹腔内投与で異なります）について、その効果と薬の副作用を比べて、患者さんにとってどちらがよりよい治療法かを検討することを目的としています。治療の詳細は後ほど説明します。

以後の説明は卵巣がんの患者さんを対象とした内容になっていますが、上皮性卵巣がん、卵管がん、腹膜原発がんは非常によく似た性質をもったがんです。腹膜がんは腹膜から発生するがんで、卵管がんは卵管上皮から発生するがんで、上皮性卵巣がんと発生学的に同じであるため、卵巣がんと同じ化学療法（抗がん剤による治療）に効果を示すことが知られています。

卵管がんあるいは腹膜原発がんと診断された方は、「卵巣がん」の部分を「卵管がん」あるいは「腹膜原発がん」と置き換えてお読み下さい。

## □この臨床試験に参加する予定の患者数と試験期間

日本国内を中心に、2010年5月よりこの臨床試験を開始して、その後約5年間であなたと同じ病状の患者さん約685人に参加して頂く予定です。治療期間は人によって違いますが、約5～7カ月くらいです。治療の後、約3年間は定期的に状態を観察する期間があります。

## □この臨床試験の背景

卵巣がんは早期診断の方法が未だ確立されていない上、早期には症状が出にくいいため、6割以上の患者さんは診断を受けた時点ですでにお腹の中にがんが広がった状態になっています。そのため卵巣がんは比較的なおりにくいがんの一つとされています。

手術で腫瘍を切除した後に引き続いて抗がん剤の投与を受けるのが、進行卵巣がんの標準的な（現時点で最良と考えられている）治療です。抗がん剤の投与は、①『パクリタキセルおよびカルボプラチンを3週間毎に点滴投与し、それを6回程度くりかえす方法』もしくは、②『比較的少なめの量のパクリタキセルを1週間毎に点滴投与し、同時にカルボプラチンを3週間毎に点滴投与して、それを6回程度くりかえす方法』が一般的です。この2つの投与方法については、両者を比較した日本の臨床試験の結果が2008年米国臨床腫瘍学会にて報告されており、②の投与方法を受けた患者さんの治療成績の方が良いことが明らかになり、現在、世界的に注目されています。日本では平成24年3月末よりこの投与方法の健康保険の使用が認められるようになりました。

しかし、このような治療を行っても半数以上の患者さんが再発してしまうのが現状であり、より有効な治療法の開発が急務です。

卵巣がんは、しばしば腹腔内（おなかの中）全体に広がります。そこで手術のあとに抗がん剤を腹腔内に投与する方法が数十年前に考えだされました。この方法は静脈内に点滴で投与する場合と比べてはるかに高い濃度の抗がん剤を直接に腫瘍にふりかけることになるため、高い効果が期待されます。また、全身に抗がん剤がまわってから作用する静脈内投与と比べ、副作用が軽くなることが期待されます。

最近10年くらいの際に欧米では非常に多くの卵巣がんの患者さんが参加して、抗がん剤の腹腔内投与についての臨床試験がいくつか行われました。その結果、抗がん剤の腹腔内投与は静脈内投与と比較して卵巣がんの患者さんの死亡のリスクを21.6%減少させることが明らかとなり、非常に注目されています。これまでに行われた臨床試験の結果から、現在、もっとも有効とされている方法は③3週間ごとにパクリタキセルの静脈内点滴投与と3週間ごとにシスプラチン（カルボプラチンと同じグループに属するプラチナ製剤）およびパクリタキセルの腹腔内投与をおこなう方法ですが、この治療法は吐き気／おうとや腹痛などの副作用が強いため、より副作用の少ない治療法が検討されている状況にあります。中でもシスプラチンを毒性の軽いカルボプラチンに置き換えた、「パクリタキセルの静脈内投与とカルボプラチンの腹腔内投与を併用する方法」は非常に期待されている薬の組み合わせの一つです。この方法については、日本国内ですでにいくつかの小規模な臨床試験が行われており、少ない副作用で良好な結果が報告されていますが、現時点においては静脈内投与と腹腔内投与のどちらが有益かはわかっていません。

そこで卵巣がんに対するより有効で副作用の少ない化学療法の確立のため、

治療法Ⅰ：比較的少量のパクリタキセルの毎週点滴静脈内投与とカルボプラチンの3週間ごと点滴静脈内投与の組み合わせ

治療法Ⅱ：比較的少量のパクリタキセルの毎週点滴静脈内投与とカルボプラチンの3週間ごと腹腔内投与の組み合わせ

を比較するこの臨床試験を計画しました。

## □この臨床試験の具体的内容

### 1. 使用する薬剤

この臨床試験では卵巣がんの治療で広く世界的に用いられているパクリタキセルとカルボプラチンの2種類の薬剤を併用した治療を行います。どちらも他のがんに対しても一般的に広く用いられている薬剤です。

ただしカルボプラチンは、卵巣がんの患者さんにおいて保険適用が認められているのは静脈内点滴投与のみで、腹腔内投与の保険適用は認められていません。、パクリタキセルを一週間毎に投与する方法は卵巣がんの患者さんに認められています。

### 2. 試験治療の開始までに必要なことと手順

試験への参加に同意していただけた場合には、手術前にあなたの今の状態がこの試験に適しているかどうかを調べるために、血液検査や心電図などの検査を行います。場合によっては試験の参加に同意いただく前に行った検査結果を用いることもあります。検査結果からこの試験への参加に適していないことが後で分かった場合は、あなたが同意されていたとしてもこの臨床試験への参加は取りやめます。また、手術結果から参加に適していないことがわかった場合も同様です。その際は担当医師より、他の最善と思われる治療法についてご説明いたします。

試験に参加する際は、手術中（または手術後）にカルボプラチンを点滴静脈内投与するか、あるいは腹腔内投与するかを決めなければなりません。あなたがどちらの治療法になるかは、あなた自身や担当医師が決めるのではなく、先入観が入らないように第三者機関（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：iPocc登録センター、東京都港区白金5-9-1）でコンピュータを使用して中立的な方法（ランダム化という方法）により決定されます。2つの治療法を比較するために、それぞれの治療法に組み入れる患者さんの状態（病期や残った腫瘍の大きさなど）ができるだけ均等になるように割り振られます。患者さん自身や担当医師が治療法を選べないことに対して疑問を感じるかもしれませんが、この方法はどの治療法が最も効果や利益があるかを調べる