

臨床的病変:

臨床的病変(皮膚小結節、触知可能なリンパ節など)は表在性であり、caliperを用いて(皮膚小結節などを)評価した際に ≥ 10 mm 径の病変に限り、測定可能であると考え。皮膚病変の場合、病変の大きさを推定できるように定規を写し入れたカラー写真による記録を推奨する。

胸部 X 線写真:

胸部 X 線で描出した病変は、輪郭が明瞭であり 肺野(空気を含む肺)に囲まれていれば測定可能病変として認められる。ただし、CTの方が望ましい。

従来型の CT 及び MRI:

このガイドラインでは、CTスライス厚が5 mm以下であるという前提のもとにCTスキャンによる病変の測定可能性を定義している。CTスライス厚が5 mm以上であれば、測定可能病変の大きさは最小値をスライス厚の2倍とする。MRIについては、特定の状況(体幹部撮影用など)では使用も認めているが、肺は不可とする。

MRIを用いる際にはCTと同じく、評価対象の病変の種類及び部位に合わせてスキャンシーケンスの技術仕様を最適化すること。さらに、CTと同じく、追跡調査時の診断方法はベースライン時と同じ方法とし、同じパルスシーケンスで病変を測定または評価すること。

PET-CT:

現在、一体化型 PET-CT の低線量 CT または CT 吸収補正法は、RECIST 測定に使用するには診断用 CT 画質が必ずしも最適であるとは限らない。PET-CT スキャンが必ずしも経口・経静脈性造影によって施行されるとは限らない。さらに、PET-CT 装置の PET 検査は定期的または連続的に実施しなければ、試験担当医師に先入観を与える可能性のある付加データを生成する。上記の理由から、GOG は RECIST 1.1 版効果判定規準に PET-CT を使用することを許可しない。

超音波:

超音波は病変の大きさの評価には有用性がなく、測定法として使用しないこと。超音波検査は後日実施する第三者判定で検査を完全に再現することが不可能であり、操作者に依存するため評価ごとに同じ手技と測定値が得られるという保証がない。試験期間中に超音波によって新病変が認められれば、CT または MRI によって確認することを推奨する。

内視鏡、腹腔鏡:

この手技を客観的な腫瘍縮小効果判定のために用いることは推奨しない。ただし、生検が可能な際に病理学的完全奏効を確認するためや、完全奏効(CR)後または外科的切除後の再発を評価項目とする臨床試験で再発を確認するために、このような手技が有用となることがある。

CA-125(卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌の臨床試験):

効果を評価するために CA-125 を単独で使用することはできない。

9.2.3 効果判定規準

初回効果判定は2サイクル終了後に行い、その後の効果判定は2サイクル終了毎(4サイクル後、6サイクル後、(8サイクル後)、中止後)に一回ずつ行う。

効果の判定には、あらゆる標的病変と非標的病変、さらに適切であればバイオマーカーを考慮すること。

9.2.3.1 標的病変の評価

完全奏功 (CR):

すべての標的病変の消失。標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10 mm 未満に縮小していなくてはならない。

部分奏功 (PR):

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30% 以上減少。

進行 (PD):

試験中の最小の径和(ベースライン径和が試験中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が 20% 以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加。(注:1 つ以上の新病変の出現も進行とする。)

安定 (SD):

試験中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。

評価不能(NE):

ある時点で 1 箇所でも標的病変が評価されていない場合。

$$\text{径和の縮小率} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100 \%$$
$$\text{径和の増大率} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100 \%$$

9.2.3.2 非標的病変の評価

完全奏功 (CR):

すべての非標的病変の消失。すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ(短径が 10 mm 未満)とならなければならない。

注:CA-125 の初回測定値が施設基準値上限を超えている場合、患者が完全奏功(CR)を示したと考えるには正常化していなければならない。

非 CR/非 PD (Non-CR/Non-PD):

一つ以上の非標的病変の残存。

進行(PD):

新病変が 1 箇所以上出現するか、既存の非標的病変に明らかな増悪がみられる場合。通常、明らかな増悪は標的病変の状態に勝るものではない。病変 1 箇所の増大ではなく、病勢全体の状態変化を表すものでなければならない。

評価不能(NE):

ある時点で少なくとも 1 箇所でも非標的病変が評価されていない場合。「非標的」病変に限って明らかな増悪がみられるのは稀であるが、そのような状況では治療担当医の意見を優先させること。また後日、判定パネル(または試験責任医師)が増悪の状態を確認すること。

9.2.3.3 バイオマーカーの評価

バイオマーカーによって増悪または再発を判定する際、患者の CA-125 値の経過を評価する。効果を評価するために CA-125 を単独で使用することはできない。もし、CA-125 の上昇がみられた場合は、放射線画像を撮らなければならない。

9.2.3.4 新病変

治療開始前において記録された全腫瘍病変以外で、プロトコル治療中に出現した新しい病変。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査とのスキャン方法や撮影モダリティの違いによる画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

ベースラインで存在した病変がいったん消失した後に再出現した場合、総合効果が CR となった後の再出現であれば「PD」であるが、他の病変が残存している状態であれば、再出現のみで「新病変」や「PD」とするのではなく、標的病変であった場合には腫瘍径を径和に加算する。非標的病変であった場合は「PD」の定義における「明らかな増悪」に該当しない限り「Non-CR/non-PD」とする。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

ベースラインの FDG-PET にて陰性であった部位に FDG-PET 陽性(減弱補正画像にて FDG の取り込みが周囲組織の 2 倍を超える FDG 集積を認める)の病変が出現した場合は新病変の出現とする。ベースラインの FDG-PET を施行しておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT もしくは MRI にてベースラインには認められなかった腫瘍性病変が確認された場合に新病変出現とする。

9.2.3.5 総合(未確定)効果の評価

各時点での総合効果については、ベースラインで測定可能病変を有する患者については表 1 を、測定不能病変(すなわち非標的病変)のみを有する場合には、表 2 を使用する。

ただし本試験において、IDS 後の各時点での総合効果の評価は「NE」とする。PD の場合はこの限りではない。

表 1. ベースラインで測定可能病変(標的病変)がある患者の各時点での効果

標的病変	非標的病変	バイオマーカー CA-125	新病変*	各時点での 効果
CR	CR	基準値内	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	問わない	なし	PR
CR	評価なし	問わない	なし	PR
PR	Non-PD or NE	問わない	なし	PR
SD	Non-PD or NE	問わない	なし	SD
NE	Non-PD	問わない	なし	NE
PD	問わない	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD**	問わない	あり or なし	PD
問わない	問わない	問わない	あり	PD

* 新病変に関する詳細は RECIST 1.1 版を参照のこと。

** 非標的病変の明らかな増悪を進行と判断されることも例外的にありうる。

表2. ベースラインで測定不能病変(非標的病変)のみを有する患者の各時点での効果

非標的病変	バイオマーカー CA-125	新病変*	各時点での効果
CR	基準値内	なし	CR
CR	基準値を上回る	なし	Non-CR/non-PD**
Non-CR/non-PD	問わない	なし	Non-CR/non-PD**
NE	問わない	なし	NE
明らかなPD	問わない	ありorなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

* 新病変に関する詳細は RECIST 1.1 版を参照のこと。

** 非標的腫瘍に関しては「安定(SD)」よりも「non-CR/non-PD」とすることが望ましい。
一部の臨床試験では有効性の評価項目にSDを用いることが多くなっており、病変を測定できない際にSDとすることは推奨されない。

9.2.3.6 進行:以下のいずれかにあたるものと定義する。

- 1) 試験に本登録してから標的病変の長径和が試験登録以降の最小の長径和に比べて20%以上増加したもの。
- 2) 1 つ以上の新病変の出現。
- 3) 以前に病変の進行を示す明らかな証拠の無い原病死。
- 4) 細胞診により癌性であることが証明されていない胸水以外の非標的病変の明らかな進

9.2.3.7 最良総合確定効果

最良総合効果とは、治療開始から(ベースライン以降に記録された最小径和を進行の比較対照として)腫瘍の増悪または再発までに記録された効果の最良時点の効果のことである。患者の最良効果の割り当ては、場合によっては測定値と確定規準の両方を満たしているかどうかによる。

表3. 確定されたCRとPRによる最良総合確定効果

最初の総合効果	その次の時点での総合効果	最良総合確定効果
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD or PR*
CR	SD	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はPD
CR	PD	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はPD
CR	NE	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はNE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はPD
PR	NE	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はNE
NE	NE	NE

* 最初の評価時点で真にCRに達していれば、その後に見られるいかなる腫瘍が、たとえベースラインと比較してPR規準を満たす腫瘍であっても、(腫瘍がCRの後に再発したと考えられるため)その時点でPDとなる。しかし、実際に最初の評価以後のスキャンで小病変が未だ存在している可能性が示唆されており、最初の評価時点で患者はCRではなくPRまたはSDであったのに「CR」と判定されていることがある。そのような場合、もとのCRをPRまたはSDに訂正するべきであり、最良効果はPRまたはSDである。

CRまたはPRのいずれかを「最良総合効果」とするためには、それを確定する必要がある。奏功(CR及びPR)とするには、最初に確認してから4週間以上の間隔をおいた時点での確定を要する。ただし、PR判定後にIDSを実施した場合は、本試験では最良総合確定効果はPRと判定する。(IDSを実施する場合は4週間以上のPR確定は必須としない。)

本試験では、SD判定の最短基準は6週間とする。

健康状態が全体的に悪化して治療の中止を要する患者またはその時点で客観的な増悪のエビデンスが得られないまま死亡する患者があれば、「臨床症状悪化」による臨床試験治療中止として報告すること。治療中止後も客観的な増悪のエビデンスを確認するためにあらゆる努力を払うこと。

9.3 無増悪生存期間 (Progression Free Survival)

無増悪生存期間 (PFS) とは、試験登録日から増悪と判定された日または死亡日のいずれか最も早い日までの期間と定義する。最終無増悪確認日についてもあわせて情報収集する。

9.4 生存期間 (Survival)

生存期間とは、試験登録日から死亡日または最後に連絡がとれた日のいずれかの日までの期間と定義する。

9.5 一般状態 (PS: performance status)

PS は ECOG の規準を用いて評価する。【Appendix 3-II 参照】

9.6 QOL 評価

9.6.1 QOL 調査の目的

本試験の Secondary endpoints のひとつとして、患者の主観による QOL 評価および比較を行う。

- 1) 上皮性卵巣癌・腹膜原発癌・卵管癌の一次治療として Paclitaxel 毎週投与と併用で実施する Carboplatin の静脈内投与と腹腔内投与が、QOL に与える影響の違いを比較する。
- 2) 全生存期間にわたる QOL を両群において比較する。
- 3) 腹腔用リザーバーポートシステムの設置後の長期的影響 (1年後、2年後) について、患者の主観的評価を行なう。
- 4) 次項に示す医療経済評価に用いる効用値の調査を行なう。

9.6.2 QOL 調査方法

QOL 調査研究の質を担保するには、臨床研究コーディネーター (CRC) または看護師などの協力が必須である。したがって、これら医師以外の研究協力者の協力が得られるように、施設内において調整しなければならない。各施設の QOL 調査担当者をあらかじめ指名し、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ連絡する。

各調査ポイントで、QOL 調査担当者は、次の治療コースが開始される前に調査を行なう。調査票は原則として担当医師ではなく、QOL 調査担当者が回収し、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ送付する。なお、患者の病状が悪化して患者本人が調査票を記載できない場合や、その他の理由により記載できない場合は、QOL 調査担当者が調査票の質問を読み上げて調査する事も可とする。ただし、その場合は、その理由を調査票に記載しなければならない。

9.6.3 QOL尺度

QOL 評価の尺度としては、GOG において現在進行中である腹腔内化学療法の第Ⅲ相試験との比較性を担保する目的で、以下の調査項目を用いる。

1) FACT-O:Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian

FACT-O は卵巣がん患者に対する信頼性、妥当性、経時的な反応性、およびプラチナ/タキサン治療に対して有効性を示す患者の症状改善への反応性が検証された尺度である。

これは卵巣がん臨床試験で一般的に用いられる QOL 尺度であり、身体症状(7 項目)・社会的・家族との関係について(7 項目)・精神的状態(6 項目)・活動状況(7 項目)・その他心配な点(12 項目)で構成される。また、本研究ではFACT-GOG/Abdominal Discomfort (AD)を用いて腹部不快症状を評価する。これは4 項目からなりFACT-O の2 項目を含む。

2) FACT/GOG-NTX4:

患者の神経毒性の自覚症状を評価するために用いられる尺度 11 項目うち、プラチナ/パクリタキセルで起こる神経毒性の尺度として GOG によるバリデーションスタディが行なわれている(4 項目)³⁵⁾を用いる。

3) FACIT Fatigue sub scale:Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale:

患者自身の評価による疲労と日常生活への影響(13 項目)を評価する。

4) EQ-5D (EuroQol 5 Dimension):医療経済評価における効用値測定に用いる。(5 項目)

5) 医療者による身体的な QOL 評価として、ECOG Performance Status を同時に調査する。

9.6.4 QOL 調査スケジュール

治療群間の差(QOL 全体、腹痛、嘔気、倦怠感など)、各治療群の経時的な差、ならびに遅発性あるいは長期的な症状持続(神経毒性など)が評価できるように、QOL 調査票【Appendix 2-⑥】を用いて、以下のスケジュールで調査を実施する。

1. 同意取得後かつ治療開始前
2. プロトコル治療 3 サイクル後(または治療開始日から 9 週後)
3. プロトコル治療 6 サイクル後(または治療開始日から 18 週後)
4. 治療開始日から 36 週後
5. 治療開始日から 60 週後
6. 治療開始日から 84 週後

なお、治療法が変更(試験治療の途中中止を含む)されても、調査票と調査時期は変わらない。治療が途中中止となった場合でも、QOL 調査は継続する。

本試験では、試験治療の延期など治療スケジュールにバリエーションがあることから、調査時期については、許容範囲を広く取る。2 ～3 についてはプラス 3 週間、4 ～6 については、プラスマイナス 1 ヶ月を許容範囲とする。

9.7 費用対効果の評価

9.7.1 目的

原発性の卵巣がん・腹膜がん・卵管がんに対する一次治療として、Paclitaxel 毎週投与に加えて、Carboplatin を静脈内投与または腹腔内投与のいずれかを投与した場合の経済性を比較する。

9.7.2 対象

対象施設: QOL 調査および診療報酬請求明細書の調査が可能で、本研究に協力可能、且つ IRB 承認が得られた施設

症例数: 200 例程度

9.7.3 方法

あらかじめ指名を受けた各施設の QOL 調査担当者は、「QOL 調査担当者へのご協力をお願い」【Appendix1-E】に沿って業務を遂行する。QOL 調査担当者は各調査時期に「患者さんの治療に関連する費用調査用紙」【Appendix2-⑦】を患者に渡し、調査に関する説明等の支援を行なう。なお、本調査に関しては、費用調査用紙の記入や費用の計算などの患者支援に関する制限は特にない。

分析方法: 費用効果分析 (Cost-Effectiveness Analysis) および費用効用分析 (Cost-Utility Analysis) を行う。

※ 費用効果分析では、主要アウトカム指標として生存年数の延長 (Life Year Gained) を用いて、1 単位あたりのアウトカムを得るための費用を算出して比較する。

※ 費用効用分析では、生存年数の延長 (Life Year Gained) とその間の QOL を考慮した効用値を評価として用いて算出する。この単位には、QALY (Quality Adjusted Life Year: 質調整生存年) を用いて、2 群間の比較を行う。完全な健康状態を 1、死亡を 0 と定義するため、1QALY は完全な健康状態で生存する 1 年間を意味する。

9.7.4 評価の視点

どの視点から評価するかにより、考慮する費用の範囲が異なる。本試験においては、患者 (自己負担金、交通費、労働損失など)、医療機関 (医療を提供するための人件費、材料費、経費など)、保険支払い機関 (医療機関へ支払われる診療報酬など)、政府 (高額療養費、生活保護手当など) すべてを含む、「社会的視点」で評価を行う。

9.7.5 アウトカム指標

- 1) QALY (Quality Adjusted Life Year: 質調整生存年) を用いる。生存期間は、iPocc 試験の副次評価項目である OS を用い、QOL は本試験の QOL 調査票を用いて算出する。
- 2) QAPFY (Quality Adjusted Progression Free Year: 質調整無増悪生存年) を用いる。無増悪生存期間は、iPocc 試験の主要評価項目である PFS を用い、QOL は本試験の QOL 調査票

を用いて算出する。

9.7.6 費用の定義

本試験では、直接経費と間接経費の両側面を集計する。

- 1) 直接費用:直接医療費(治療および副作用の処置等に要した費用、薬局で自己購入した薬剤費、すなわち診察・投薬・注射・処置・手術・検査・画像診断・入院・食費など)と直接非医療費(交通費、かつらなどの疾患治療に直接関連した経費など)
- 2) 間接費用:治療に伴う労働損失、介護者の労働損失、住居の改造経費など
- 3) 医療保険による経費補填

9.7.7 割引

複数年にわたり発生する費用を、ある時点での評価に換算するために換算を行う。未来に発生する金額価値よりも、現在の金額価値を高く考慮するのが一般的であることから、将来の費用については「割引」を行って算出する。割引率には、いくつかの方法論が示されているが、本試験においては年3%の割引率を用いることとする。また、アウトカムについても同様に年3%の割引を行う。

9.7.8 データ収集の方法

- 1) PFS および OS は、iPocc 試験のプライマリーおよびセカンダリーエンドポイントのデータより、医療経済評価の同意を得た患者のデータを抽出して使用する。
- 2) QOL は、本試験の「QOL 調査票」【Appendix2-⑥】を用いる。
- 3) 直接経費は、診療報酬請求明細書のデータを用いる。院外処方箋を使用している場合は、そのデータも収集する。各施設において個人情報を実際にマスキングした後に、iPocc 症例登録番号を記載したコピーを、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ送付する。
- 4) 間接経費については、直接非医療費に関する調査と共に、「患者さんの治療に関連する費用調査用紙①～③」【Appendix2-⑦】を用いて、以下のスケジュールで調査を実施する。^{*1}

1. 同意取得後かつ治療開始前	患者さんの治療に関連する費用調査用紙① ^{*2}
2. プロトコル治療 3 サイクル後(または治療開始日から 9 週後)	
3. プロトコル治療 6 サイクル後(または治療開始日から 18 週後)	
4. 治療開始日から 36 週後	患者さんの治療に関連する費用調査用紙② ^{*2}
5. 治療開始日から 60 週後	
6. 治療開始日から 84 週後	患者さんの治療に関連する費用調査用紙③ ^{*2}
7. 治療開始から 84 週以降 ^{*3}	

^{*1} プロトコル治療中止もしくは、終了後、後治療が開始された場合は、その時点で費用調査は終了となる。

*² 費用調査用紙には 3 種類あり、①は「同意取得後治療開始前」の 1 回、②はそれ以降の QOL 調査実施時の5回、③は EQ-5D の質問を含む調査票であり「治療開始から 84 週以降の調査時」に数回にわたり使用する。

*³ 「治療開始から 84 週以降の費用調査」については、調査時期の厳密な規定は設けないが、追跡調査の時期にあわせて1年に1回をめどに調査を継続する。

5) 費用に関する調査は、試験開始から約 8 年後に終了予定である。

9.7.9 データ収集期間

生存期間をもとに QALY を算出するためには、長期間の医療経済データが必要となる。したがって、iPocc 試験のデータ固定が完了して主たる解析結果が公表される時期まで、可能な限りデータ収集を行う。医療経済評価に関するデータ収集期間は、試験開始から約 8 年間の予定である。

9.7.10 統計解析結果

医療経済評価に関する統計解析計画書は、別途定める。

結果をまとめる際には、以下の結果を含むものとする。「費用効果比」すなわちそれぞれの群で IQAPFY/ IQALY を得るための費用を算出し、費用効果比を算出する。また、「増分費用効用比」についても算出し、治療法を Carboplatin IP に切り替えることが追加的な費用の投入に値する価値があるかどうかを評価する。これは IP 群が追加的に IQALY (または IQAPFY) 得るためにかかる費用として算出する。

10 データの報告方法

10.1 同意書

本試験の仮登録前には、患者本人が同意書に署名し、同意取得の日付が記載されていることを確認する。同意書は各施設で保管される。【Appendix 2-①参照】

10.2 eCRF（電子症例報告書）

eCRFは以下のスケジュールで提出する。【Appendix 2-④参照】 eCRFは iPoc trial コーディネーティングセンターの Rave システムからアクセスできる。

<http://kitasato-ctcc.mdsol.com>

※用量と投与スケジュールに関わらず、本研究で規定した薬剤を投与している間は、サイクルごとに eCRF を入力する。

eCRFs	提出時点	提出期限	備考
Background Information	本登録の前	N/A	
Tentative Registration	仮登録時	N/A	
Final Registration	本登録時	N/A	
Pre-Surgery	手術予定日の 28 日前	4 週間以内	
Surgical Report - Pathology ¹⁾ * <u>病理スライド（組織腫瘍）</u> ^{2) 3)} * <u>施設における病理報告書</u> ⁴⁾	手術後	4 週間以内	下記 1) - 4) を参照
Pre-Chemotherapy	手術後からプロトコル治療開始までの期間	4 週間以内	
CYCLE1-6	各サイクル終了後	4 週間以内	
End of Study	プロトコル治療中止/完了	4 週間以内	
Follow Up	Follow-up 時点	4 週間以内	

- 1) eCRF“Pathology”フォームをプリントアウトし、スライド郵送時のカバーレターの代わりとする。
- 2) 上皮性卵巣癌、卵管癌または腹膜原発癌と診断した異なる 1～3 部位から作成した病理標本（HE 染色）1～3 枚を iPoc Trial コーディネーティングセンターへ送付する。
iPoc Trial コーディネーティングセンターは、各施設から送付された標本の管理を行う。

【プレパレート送付先、および問合せ先】

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

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

Email: iPocc@insti.kitasato-u.ac.jp

- 3) 原則として送付されたスライドは返却しない。施設の事情で返還が必要な場合はその旨を付記しておく。スライドには、症例登録番号を確実に記載する。患者イニシャルも記入することが望ましい。
- 4) 各施設の病理報告書原本をコピーして、患者氏名・生年月日・カルテ番号等の個人情報をマスキングした上で、余白に本試験の症例登録番号を記載して、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ郵送する。

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 日以上であつ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、検査目的や経過観察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 iPoc 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/ 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	**24時間 5日以内	**24時間 5日以内
関連を 否定 できない	不要	**24時間 10日以内	不要	**24時間 10日以内	10日 以内	10日 以内	不要	**24時間 5日以内	**24時間 5日以内

* 「入院」の定義は 11.1.1 (3) 参照を参照

** 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、期日以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。

*** 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、期日以内に報告書の提出を要する。

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。

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・改訂の要否、同意説明文書改訂の要否、試験参加医療機関へ報告の要否等を審議する。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 事務局を經由して、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 事務局を經由し、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 先進医療評価制度の規定

先進医療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/ 制度	報告すべき内容	報告 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 a. 死に至るもの b. 生命を脅かすもの 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 d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの e. 先天異常を来すもの	速やかに 報告	予期しない重篤な有害事象 報告(様式)／ 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	《先進医療実施に伴う重篤な有害事象》 ①死に至る又は生命を脅かす症例 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 ア) 入院又は入院期間の延長 イ) 日常生活に支障をきたす程度の永続的または顕著な障害・機能不全に陥る症例 ウ) ア)又はイ)に掲げる症例のほか、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 ②15日	別紙7の様式第1号及び第2号／ 地方厚生(支)局長を経由して、速やかに厚生労働大臣	当該事象発生医 療機関*
	《健康危険情報に関する報告》 国内外を問わず、自ら実施する先進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(以下「健康危険情報」という。)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 報告	別紙7の様式第3号／ 地方厚生(支)局長及び 厚生労働大臣	情報の報告を受 けた研究代表者
厚生労働省 科学研究費 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 報告	健康危険情報通報／ 厚生労働省健康危機管理調 整官	各主任研究者
薬事法 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、 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-PAGE 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、STUDY WEB-PAGE(<https://studyweb.kitasato-ctcc.jp/top.html>)「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-PAGE 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「臨床試験賠償保険」に加入する。

12 試験期間

目標症例数	: 120 例 (Phase A) : 565 例 (Phase B) : 685 例 (Phase A + Phase B)
症例集積期間	: 2010 年 5 月 ~ 2015 年 5 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 2018 年 5 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 Phase B (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。

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と、本試験の登録期間を 5 年、総試験期間を 8 年に変更する。両側有意水準 5%、検出力 80% で上記のハザード比を log-rank 検定で検出するために必要なイベント数は同様に 510 イベントであるが、本変更により総観察期間が延長するため、必要症例数は 746 例から 685 例に再計算される。《2013/1/20 追記》