

子宮平滑筋肉腫に対する Docetaxel と Gemcitabine
併用化学療法 第Ⅱ相臨床試験

実施計画書

初版作成日 2009年1月15日

目 次

0-0. 実施計画書の要約

1-0. 試験の目的

2-0. 試験の実施

3-0. 背景

4-0. 患者の選択基準

5-0. 薬剤情報

6-0. 治療計画と症例登録

7-0. 治療内容の変更・修正

8-0. 観察・検査・方法および時期

9-0. 有害事象

10-0. 評価方法およびその基準

11-0. 試験薬の取り扱い

12-0. 統計学的事項

13-0. 試験期間

14.0 倫理的事項

15-0. モニタリング、監査および報告方法

16-0. 研究結果の発表

17-0. 研究組織

18-0. 参考文献

0-0 実施計画書の要約

0-1. 目的

子宮平滑筋肉腫症例を対象に Docetaxel（以下：DOC と略す）と Gemcitabine（以下：GEM と略す）併用時における抗腫瘍効果及び安全性について検討する。

0-2. 対象

F I G O 臨床病期分類で I ～IV 期の子宮平滑筋肉腫。

0-3. 治療方法

DOC 70 mg/m²、GEM 900 mg/m² とし実施する。

投与スケジュール

DOC day8、GEM day1, 8 に投与する。

0-4. 目標症例数

10 例

0-5. 評価方法

奏効率については RECIST（1999 年 6 月版）ガイドラインに従い評価する。

毒性の評価は CTCAE 日本語訳 JCOG 版に従い評価する。

0-6. 試験実施期間

2009 年 2 月 ～5 年間

1-0. 試験の目的

子宮平滑筋肉腫症例を対象に Docetaxel（以下：DOC と略す）と Gemcitabine（以下：GEM と略す）併用時における抗腫瘍効果及び安全性について検討する。

2-0. 試験の実施

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従って実施する。また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を尊重する。

3-0. 背景

3-1 子宮肉腫の現状

子宮肉腫は子宮内膜間質性肉腫（ESS）、子宮平滑筋肉腫（LMS）、子宮がん肉腫（CS）の 3 種に大別され、婦人科悪性腫瘍の中でも難治性であり、標準的治療が確立していない疾患である。とくに、LMS の無病 5 年生存率は ESS、CS に比べ劣悪であり、2002 年度 厚生労働省「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究」ならびに Kansai Clinical Oncology Group の臨床研究によると 25 施設、221 例の後方的視的検討では、それぞれ 38.8%、43.9%、55.9%、とくに平滑筋肉腫においては、進行期 1c 期以上は 23.9%と劣悪であるとされている。発生頻度は全婦人科悪性腫瘍の約 3%と比較的まれな疾患である反面、とくに LMS はもっとも多い子宮腫瘍である子宮筋腫との鑑別が困難である。子宮肉腫の治療前診断の困難さ、また、肉腫の発生過程が未知であることにより、予防に関しては未知であり、抗癌剤に対する不応性・抵抗性が予後不良の原因とされている。

3-2 子宮平滑筋肉腫の治療

子宮肉腫に対する標準的化学療法は卵巣癌、子宮頸部癌などのように確立されていない。卵巣癌などのレジメンを準用するものの、それらに比べ抵抗性を示し難治である。欧米においても多施設共同研究がすすめられてきたが、現在までの GOG study で著効を示したものはなく、標準治療はいまだみつかっていない。LMS の単剤での奏効率としては Doxorubicin が 25%(Omura GA et al.1983)、Etoposide が

10.7%(Slayton R et al 1987)、6.9%(Rose PG et al 1998)、Piperazinedione が 9.1%(Thigpen TT et al 1985)、Cisplatin が 3.0%(Thigpen TT et al 1991)、Ifosfamide with mesna が 17.1%(Sutton GP et al 1992)、Paclitaxel が 9.1%(Sutton GP et al 1999)、8.4%(Gallup DG et al 2003)と報告されている¹⁾。多剤併用療法では Omura が ADM 単剤群と ADM+Dacarbazine での比較で、単剤群 25%(7/28)、ADM+Dacarbazine 群 30%(6/20)の奏効率を報告した²⁾。Sutton らによると Ifosfamide+ADM で 30.3%(10/33)の奏効率が得られたが、敗血症、心毒性での副作用死があり、慎重な管理の下で行う必要がある³⁾。Currie らは Hydroxyurea+Etoposide で 18.4%(7/38)の奏効率、副作用は G4 の顆粒球減少が 1 例⁴⁾。Doxorubicin +Vindesine +CDDP +CPA(or Ifosfamide)の多剤併用療法では 26 例の LMS に対して 38%(10/26)の奏効率が得られたが、副作用死が 1 例 (出血死)、G3,4 の白血球減少 85%、血小板減少 55%、貧血 42%、median, over all survival は 14 ヶ月であり、他に比べ長期とはいえない⁵⁾。Mesna + Doxorubicin + Ifosfamide + Dacarbazine では 5 例中 1CR、1PR。G3,4 白血球減少 56.8%、副作用死 (敗血症)。Median Progression Free Survival は 22 ヶ月だが症例数が少ないので評価できない⁶⁾。比較的、最近では Sloan-Kettering Cancer Center 単独施設により Docetaxel+Gemcitabine が報告され、53%(18/34)という高い奏効率が得られている⁷⁾。

3-3. 本プロトコールを作成した理由

子宮肉腫に対しては Henslay により Docetaxel+Gemcitabine が報告され、53%(18/34)という高い奏効率が得られたことから、本邦においてもドセタキセルとジェムシタビンの併用療法の安全性及び有効性を検討するため本試験を実施し、本試験で、ドセタキセルとジェムシタビンの併用療法における安全性及び有効性 (抗腫瘍効果) の評価を行うこととした。又、本来ならば、第 I 相・用量設定試験において推奨用量を決定するが、平滑筋肉腫症例が非常に少ない事、その症例がエビデンスに基づいた早急な治療を希望している事、又、国内においては非小細胞肺癌において有用性、安全性が証明⁸⁾⁹⁾されている事から、第 II 相の feasibility study とした。

4-0. 対象

4-1. 選択基準

- 1) 原発巣が子宮平滑筋肉腫であることが組織学的に証明されている症例。
- 2) 測定可能病変を有する FIGO 臨床病期分類で I ~IV期の症例。
- 3) 進行・再発症例。
- 4) 一般状態 Performance status (ECOG) が 0~2 の症例。
- 5) 年齢が 20 歳以上の症例。
- 6) 3 ヶ月以上生存すると予想される症例。
- 7) 主要臓器 (骨髄、心、肝、腎など) の機能が保持されている症例。

- 白血球数 $\geq 4,000/\text{mm}^3$
- 好中球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
- 血小板数 $\geq 10 \text{ 万}/\text{mm}^3$
- 血色素量 $\geq 9.0\text{g/dl}$
- GOT, GPT (AST ALT) \leq 施設基準値上限の 2 倍
- 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- クレアチニン・クリアランス 60mL/min 以上

● 心電図

心機能正常

4-2. 除外基準

- 1) 明らかな感染症を有する症例。
- 2) 38℃以上の発熱を有する症例。
- 3) 胸部 X 線上、明らかな肺線維症を有する症例。
- 4) 重篤な合併症（治療を要する心疾患、コントロール不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等）を有する症例。
- 5) Grade 2 以上の末梢神経障害を有する症例。
- 6) 活動性の重複癌を有する症例。
- 7) 臨床症状を有する脳転移症例。
- 8) 排液を必要とする胸水、腹水貯留症例。
- 9) 心嚢水貯留症例。
- 10) Grade 2 以上の浮腫を有する症例。
- 11) 高度な下痢を有する症例。
- 12) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例（ポリソルベート含有製剤等）
- 13) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性（意志）のある女性。
- 14) その他、試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断した症例。

5-0. 薬剤情報

添付文書より本試験で使用する薬剤の内容を記載する。

5-1. DOC

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制があらわれるので、血液検査を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- 2) 呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状(0.1%)・アナフィラキシー症状(0.2%)があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 黄疸、肝不全(頻度不明)、GOT(0.3%)・GPT(0.2%)・アルカリホスファターゼ(1.1%)の著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全(頻度不明)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎(0.1%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 心不全(0.2%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)があらわれることがあるので、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 8) 腸管穿孔(0.1%未満)があらわれることがあるので、腹痛等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 胃腸出血(0.1%)があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがある(海外症例)ので呼吸障害などがみられた場合には、観察を十分行い投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 心タンポナーゼ、緊急ドレナージを要する胸水、腹水による腹部膨満等の重篤な浮腫、体内貯留が報告されている。
- 12) 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症(頻度不明)が報告されている。

(2) その他の副作用

	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、 便潜血	腹痛、腹部膨満感、便秘、 舌炎、口内乾燥等	胃潰瘍、食道炎、しゃっくり
過敏症		アレルギー、発赤	掻痒感、発疹、潮紅等	
皮膚	脱毛		色素沈着等	皮膚剥離、爪の異常
精神・神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、羞明、視力異常等、	傾眠、不眠
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下、脱力感、背部痛、痙攣等	
肝臓		GOT・GPT・ γ -GPT・Al-P、 LDH 上昇	総ビリルビン上昇	
腎臓		蛋白尿、k・Na・Cl・Ca の異常	BUN・クレアチニン上昇、 尿糖、血尿、乏尿、頻尿等	
循環器			血圧低下、不整脈、動悸等	血圧上昇、頻脈
呼吸器			呼吸困難、肺炎、咽頭炎、 咳嗽等	
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫・総蛋白・アルブミン・A/G 比・CPK 異常	静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり等	

5-2. GEM

(1) 重大な副作用

その他の副作用（添付文書参照）

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不能
過敏症 注1)		発疹	そう痒感	
循環器		頻脈、心室性期外収縮、発作性上室頻脈、心電図異常（ST上昇）	血圧低下、血圧上昇、狭心症、動悸	
呼吸器			呼吸困難 ^{注2)} 、PIE（肺好酸球浸潤）症候群、喘鳴、咳嗽、喀痰、息切れ	
腎臓		総蛋白低下、アルブミン低下、BUN上昇、電解質異常、蛋白尿、血尿	クレアチニン上昇、乏尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢	胃部不快感、便秘、潰瘍性口内炎	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	Al-P上昇、LDH上昇 ビリルビン上昇、A/G比低下、ウロビリルン尿		γ-GTP上昇
精神神経系			頭痛、知覚異常	
皮膚			脱毛	
その他	疲労感、発熱	血小板増加、体重減少	体重増加、関節痛、疼痛、悪寒、眼底出血、体温低下、ほてり、尿糖陽性	浮腫、無力感 インフルエンザ様症状（無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、倦怠感、発汗、鼻炎等）

注1：症状（異常）が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2：本剤投与開始後数時間以内に、認められた

5-3. DOC、GEMについて

DOCはローヌ・プーランローラー社（現：アベンティスファーマ株式会社）がCenter National de Recherche Scientifique（CNRS、フランス）との共同研究によりセイヨウイチイの針葉から抽出した非細胞毒性の前駆体に部分的な化学修復を加え得た抗腫瘍性タキソイドである¹⁰⁾。その作用機序は微小管の構造および機能に作用し異常な微小管束を生成する。その結果、染色体の移動を妨げ、細胞周期のM期で細胞分裂をブロックするものと考えられている¹¹⁾。本剤の毒性は動物実験より、主薬理作用である微小管の脱重合抑制作用に基づくものであり、造血器、腸管、リンパ系、精巣等の細胞回転の速い臓器、

または神経運動組織等の微小管が重要な機能を有する臓器に発現するが、抗悪性腫瘍薬として十分許容できるものと考えられる。海外における1回投与量を 100 mg/m^2 とした白金製剤既治療例の後期第II相臨床試験の3つの trial では奏効率がそれぞれ31%, 31%, 35%であり、卵巣癌に対する有用性が報告されている¹²⁾。本邦における固形癌患者を対象とした第I相臨床試験では、Dose Limiting Toxicity (DLT) は白血球減少、好中球減少であり、 $70\sim 90\text{ mg/m}^2$ がMaximum Tolerated Dose (MTD) と判断された¹³⁾。この試験に基づき、1回投与量を 70 mg/m^2 とした白金製剤既治療例の後期第II相臨床試験では奏効率23.8%であり、本剤の卵巣癌に対する有用性が報告されている¹⁴⁾。

ジェムシタビンは米国イーライリリー社で開発された新しい抗悪性腫瘍剤である。ジェムシタビンは代謝拮抗剤に分類され、細胞内で三リン酸化物に代謝され、DNA合成阻害する。構造的には ara-C と類似しているが、デオキシシチジンキナーゼによるリン酸化効率の良さ、リボヌクレオチドリダクターゼを抑制することによる dCTP 濃度の低下など ara-C にはない特性を有する。結果としてジェムシタビンの三リン酸化物濃度が細胞内で長時間維持され、固形癌に対して強い殺細胞作用が示されている¹⁵⁻¹⁷⁾。本邦における第I相試験は各種固形がん患者を対象に実施され¹⁸⁾、その結果、ジェムシタビンの最大耐量 (Maximum Tolerated Dose: MTD) は 1000 mg/m^2 であると考えられた。投与量規制因子 (DLF) は骨髄抑制、特に白血球減少、好中球減少、血小板数減少であり、主な自・他覚的副作用としては発熱、疲労感、食欲不振、悪心、嘔吐などが認められた。非小細胞肺癌の初回治療例を対象とした後期第II相試験の2試験^{19) 20)}は、1回投与量を 1000 mg/m^2 (条件を満たす症例については 1250 mg/m^2 へ増量可) とし、週1回3週連続投与後4週目を休薬し、これを繰り返す方法にて実施された。その結果、それぞれでの試験での奏効率は26.0% (19/73) 及び20.9% (14/67) であった。主な副作用はいずれの試験においても差異はなく、2試験の合計140例での主な副作用は、白血球減少、62.1% (うちGrade3以上: 10.0%以下同じ)、好中球減少 66.7% (28.3%) 血小板数減少 26.4% (2.9%)、ヘモグロビン減少 74.3% (17.1%)、及び食欲不振 50.0% (5.0%)、疲労感 35.0% (5.0%)、悪心・嘔吐 43.6% (2.9%)、発熱 34.3% (0%) であり、Grade3以上の物は比較的少なかった。しかしながら、敗血症性ショックが1例、間質性肺炎が4例に発現し、注意が必要とされた。

上記の経緯により、ジェムシタビンは非小細胞肺癌に対して臨床上有用であると考えられたため、非小細胞肺癌を適応症として承認申請を行い、1999年3月に承認された。

5-4. DOC と GEM の併用

ドセタキセル及びジェムシタビンの両剤は、それぞれの作用機序が異なることから、両剤を併用することにより、様々な癌種に高い抗腫瘍効果が得られることが期待でき、海外においては両剤の併用試験が数多く実施されている。2001年には Georgoullas によりドセタキセル+シスプラチンとドセタキセル+ジェムシタビンの無作為比較試験において奏効率、生存率の同等性が報告され (Georgoullas Lancet 35, 2001)、Non-platinum 併用療法の有用性が示されている。

ドセタキセル、ジェムシタビン両剤を併用する事により有用性の向上が計られ、白金製剤併用療法に比べ腎機能への影響が少ない利点も注目されている。子宮平滑筋肉腫に対しては Hensley により Docetaxel + Gemcitabine が報告され、53% (18/34) という高い奏効率が得られている。

6-0. 治療計画と症例登録

試験方法

6-1. 試験のデザイン

中央登録方式による多施設共同試験

症例登録は、登録事務局にファクシミリにて登録する。登録事務局は以下の要領で症例登録を行う。

6-1-2

- 1) 試験責任医師または試験分担医師は選択条件を満たすと思われる症例から文書による同意を取得後、「登録・適格性確認票」に必要事項を記入し、登録事務局へファクシミリにて登録する。

子宮肉腫に対する Docetaxel+Gemcitabine 併用化学療法の検討
第 I / II 相臨床試験 登録事務局

TEL/FAX 受付時間 : 月 ~ 金曜日
午前 9:00 ~ 午後 5:00
(祝祭日、年始末 : 12 月 25 日 ~ 1 月 5 日は除く)

TEL : 022-717-7254
FAX : 022-717-7258

症例登録、症例選択基準に対する問い合わせ

登録事務局 : 東北大学病院産婦人科

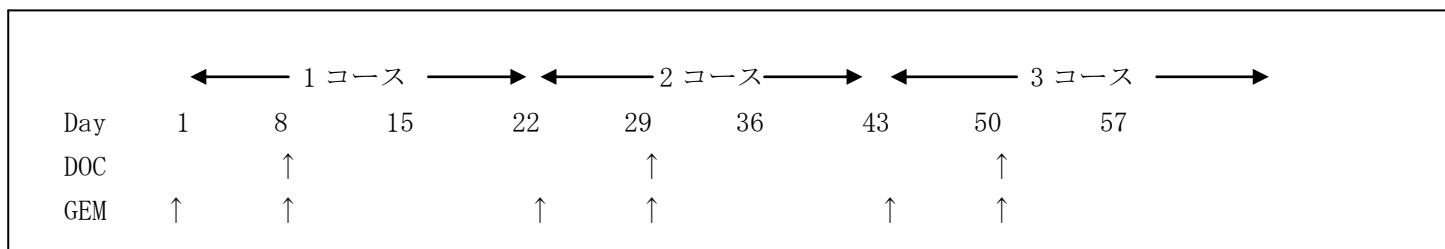
メールアドレス : ttakano@mail.tains.tohoku.ac.jp

6-1-3

登録事務局は FAX で全症例を登録し、登録番号を記入し薬剤投与量を計算し登録施設へ FAX する。

6-2. 投与方法

第 1 日目に GEM を生理食塩液または 5%ブドウ糖液 100ml に溶解し 0.5 時間かけて点滴静注する。第 8 日目に DOC を生理食塩液または 5%ブドウ糖液 250ml に溶解し 1 時間かけて点滴静注する。その後、GEM を点滴静注する。原則として 3 週毎を 1 コースとし、コースの投与を繰り返す。



投与スケジュール例

投与時間	投与薬剤	投与量
0 ~ 30 分	制吐剤+デキサメタゾン 4 mg+輸液	指定用量+100ml
1 時間	DOC+生理食塩液 or 5%ブドウ糖液	70mg/m ² +250ml
0.5 時間	GEM+生理食塩液 or 5%ブドウ糖液	900mg/m ² +100ml

6-3. DOC の投与方法の留意点

【添付溶解液使用の場合】

タキソテール注バイアルに、添付溶解液全量を加えて約 15 秒緩やかに振り混ぜ、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この澄明で均一な溶液は 1ml 中に 10 mg の Docetaxel を含有する。調整時には添付溶解液を必ず全量使用すること。

【生理食塩液または 5%ブドウ糖液使用の場合】

添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者さんに投与する場合は、下記の方法をとる。

タキソテール注の 80 mg バイアルには 7ml、20 mg バイアルには 1.8ml の生理食塩液または 5%ブドウ糖液を加え激しく振り混ぜバイアルを倒立させる。ある程度泡が消えるまで約 10 分間放置する。この澄明で均一な溶液は 1ml 中に 10 mg の Docetaxel を含有する。

6-4. 被験者に対する治療

6-5. 併用薬の制限

1) 併用薬の禁止薬剤、療法

- ① 試験薬剤の評価に影響を与えると考えられる化学療法、BRM 療法、放射線療法および手術療法は本試験の期間中は中止する。
- ② G-CSF 製剤等の好中球（白血球）減少治療薬の予防投与は禁止する。（2回目以降は可とする）

2) 制吐剤

制吐剤の予防投与は可とする。

3) ステロイド

過敏症、浮腫の予防投与として 1 コース目からデキサメタゾン投与当日に使用することを可とする。

6-6. 有害事象に対する処置方法

1) 好中球（白血球）減少

（初回投与時に限る） 好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から G-CSF 製剤を投与する。また、好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された場合、次コース以降は好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から G-CSF 製剤を投与してもよい。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は投与を中止する。なお、好中球数が緊急時等で確認できない場合には白血球数の半数を好中球数として推定してもよい。

2) 過敏症、浮腫

過敏症または浮腫が発現した場合は必要に応じ、対症療法を実施する。

3) 間質性肺炎

間質性肺炎が発現した場合には本療法を中止し、酸素投与を行うとともに急速な増悪に対してはステロイド大量投与等の適切な処置を行う。

4) 感染または感染を疑う発熱の対症療法

感染または感染を疑う発熱が発現した場合には必要に応じ抗生剤の投与および対症療法を実施する。

5) その他の対症療法

上記以外の有害事象発現時の対症療法は適宜実施する。

6-7. 相互作用

以下に添付文書より本試験で使用する薬剤の内容を記載する。

6-8. DOC

薬剤名等	臨床症状	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスマイシン、シクロスポリン、テルフェナジン、ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤が P450-CYP3A4 を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

6-9 相互作用

下記の療法・薬剤の併用に注意すること

放射線照射（ジェムシタピンは濃度依存的に放射線照射の効果を増強することが認められており、根治的放射線療法を併用して重篤な食道炎、肺臓炎が発現し死に至った例が報告されている）。併用薬剤としては、アナゾール系抗真菌剤（ミコナゾール、【フロリード】等）、エリスロマイシン（エリスロマイシン）、クラリスロマイシン（クラリシッド、クラリス）、シクロスポリン（サンディミュオン）、テルフェナジン（トリルダン）、ミダゾラム（ドルミカム）等、これらの薬剤が P450-CYP3A4 を阻害またはドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの血中濃度が上昇し副作用が強く現れることが考えられる。

7-0. 治療内容の変更・修正

投与時期、投与量は薬物有害反応の程度や回復に応じて下記のように変更してもよいこととする。

7-1. 投与基準

各投与予定日では、薬物有害反応の程度に応じて、以下の基準に従い DOC, GEM の投与を延期、もしくは中止（スキップ）する。

1) 骨髄機能

投与予定日（当日または前日）の血液検査結果により、下記の基準に 1 項目でも抵触している場合は、それらが回復するまで DOC, GEM の投与を延期する G-CSF 製剤を用いた場合は、同製剤投与中止後 3 日以上経過後の検査値で判断すること）。

- ・ 白血球数：<3,000/mm³
- ・ 好中球数：<1,500/mm³
- ・ 血小板数：<100,000/mm³

2) その他の薬物有害反応

肝・腎機能についても、下記の基準に1項目でも抵触している場合は、それらが回復するまで DOC, GEM の投与を延期する。

- ・ 総ビリルビン： ≤ 1.5 mg/dl
- ・ GOT/GPT：施設基準値上限の1.5倍
- ・ クレアチニン・クリアランス： ≥ 40 ml/min

(血清クレアチニンが施設基準値以内の場合は測定不要)

- 3) その他の一般薬物有害反応(悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛は除く)については Grade 2 以上の薬物有害反応がみとめられた場合には、それらが回復するまで DOC, GEM の投与を延期する。

7-2. 2コース目以降の投与時期の変更

2コース目以降の投与の時には、投与開始予定前に以下の基準を満たしていることを確認する。以下の基準を満たさない場合は次コース投与開始から最大6週間経過した時点で下記の基準を満たさない場合は、本試験による薬物投与を中止する。

1) 骨髄機能

投与予定日(当日または前日)の血液検査結果により、下記の基準に1項目でも抵触している場合は、それらが回復するまで DOC, GEM の投与を延期する。G-CSF 製剤を用いた場合は、同製剤投与中止後3日以上経過後の検査値で判断すること。

- ・ 好中球数： $< 1,500/\text{mm}^3$
- ・ 血小板数： $< 100,000/\text{mm}^3$

2) その他の薬物有害反応

肝・腎機能についても、下記の基準に1項目でも抵触している場合は、それらが回復するまで DOC, GEM の投与を延期する。

- ・ 総ビリルビン： ≥ 1.5 mg/dl \leq
- ・ GOT/GPT：施設基準値上限の1.5倍
- ・ クレアチニン・クリアランス： ≤ 60 ml/min

(血清クレアチニンが施設基準値以内の場合は測定不要)

- 3) その他の一般薬物有害反応(悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛は除く)については Grade 2 以上の薬物有害反応がみとめられた場合には、それらが回復するまで DOC, GEM の投与を延期する。

7-3. 減量基準

前コース中に Grade 3 以上の血液毒性を認めた場合は次コースの GEM 投与量を $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ とする。

その投与量でも、DLT に相当する毒性を認めた場合は、次コースの DOC 投与量を $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ とし、それでも DLT 相当の毒性を認めた場合は、次コースの GEM 投与量を $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ とする。

7-4. 投与中止基準

下記事項が認められた場合には、試験担当医師の判断により薬剤の投与を中止、中止時点で必ず観察、検査、評価を行うとともに、その中止理由および中止時の所見を症例記録用紙に記載する。

- 1) 明らかな病態の悪化が認められた場合。

- 2) 重篤な合併症の増悪が認められた場合、あるいは重篤な有害事象が発現し、投与継続が困難だと判断された場合。
- 3) 本人が治療の継続を拒否した場合。
- 4) その他、試験責任医師または試験分担医師が投与困難と判断した場合。

※ なお、本治療中止後の治療法については、試験責任医師または試験分担医師の判断に委ねる。

8-0. 観察・検査項目および時期

下記項目について、治療開始時および各コース毎に観察、検査を実施する。異常変動が発現した場合には、その程度、発現時期、経過および本剤との因果関係を記録する。

8-1. 患者背景

患者イニシャル、性別、生年月日、カルテ番号、投与開始年月日、同意取得年月日、身長、体重、体表面積、P.S.、組織診断日、組織型、FIGO分類、病期分類、原発部位、転移巣。

8-2. 一般所見

血圧、体温、心電図

8-3. 臨床検査

① 血液学的検査

白血球数、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン数、血小板数

検査時期：隔週毎に実施する。骨髄抑制の強い場合は随時実施する。

② 血液生化学検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、Al-P、LDH、BUN、クレアチニン等

検査時期：隔週毎に実施する。

③ 尿検査

尿蛋白、尿糖等

検査時期：隔週毎に実施する。

8-4. 自・他覚的随伴症状

本試験期間中に新たに発現または悪化した自・他覚的随伴症状は、その発現日、程度、処置内容および経過、また、本試験との因果関係を記録し、当該症状が消失あるいは軽快するまで観察する。

8-5. 併用療法

本試験中に実施した併用療法の有無、薬剤名、投与期間および併用理由を症例記録用紙に記載する。

8-6. 病巣所見

8-6-1. 病巣部位の計測、評価

病巣所見はCT等で月1回計測を行う。投与開始後の測定方法は各部位毎に投与開始前のものと同一の方法で行う。

投与・観察・検査・評価スケジュール

スケジュール 項 目		投与 前	1 コース			2 コース
			投与日 (1 週)	2 週	3 週	4 週
DOC 投与			↑			↑
GEM			↑	↑		↑
患者背景		◎ ¹⁾				
一般所見	血圧、体重、体温等	◎ ¹⁾	◎	◎	◎	◎
	心電図	◎ ¹⁾				
P. S.		◎ ¹⁾	◎	◎	◎	◎
臨床検査	血液学的検査	◎ ¹⁾	○ ²⁾	○ ²⁾	◎ ²⁾	○ ²⁾
	血液生化学、尿検査					
病巣所見		◎ ¹⁾	←			³⁾
自・他覚的随伴症状		◎ ¹⁾	◎	◎	◎	◎

◎：必須事項 ○：可能な限り実施

¹⁾ 投与開始前 14 日以内 to 実施する。

²⁾ 薬剤投与前 24 時間以内 to 実施する。

³⁾ 月 1 回または必要に応じて実施する。(原則として 1 コース毎)

9-0. 有害事象

9-1. 緊急時の連絡・処置

試験責任医師は、試験薬剤との因果関係が明らかに否定できない重篤な副作用が認められた場合は、発現後または発現を知り得てから 24 時間以内に医療機関の長および薬剤販売企業に対して口頭で報告し、かつ文書による報告を 3 日以内に行う。

また、試験薬剤との因果関係がないと判断した重篤な随伴症状*が見られた場合についても試験責任医師は薬剤販売企業に速やかに口頭報告および文書による報告 (3 日以内) に行う。なお、必要に応じてその情報を試験参加の他の医療機関に連絡し、各試験責任医師の判断の下、被験者への情報提供を行う。

*死亡または死亡につながる恐れのある症状、永続的障害。

10-0. 評価方法および基準

10-1. 評価方法

10-1-1. 有効性の評価

臨床効果の評価は「Response Evaluation Criteria in solid Tumors (RECIST)」(1999 年 6 月版) に従い判定し、症例記録用紙に記載する。

10-1-2. 安全性の評価

10-1-2-1. 評価項目

全症例の Grade 別副作用発現例数、発現頻度および程度。

10-1-2-2. 安全性評価指標の決定

10-1-2-3. 定義と基準

本試験開始後、試験中に認められた全ての*イベント。

安全性の評価は、「CTCAE」に基づいて判定する。異常所見、症状、検査値の内容、重症度、推移 (発現

日、処置、経過、転帰)ならびに薬剤との関連性を症例報告書に記載する。

*一般所見の異常、自・他覚症状、臨床検査値の異常変動

10-2. 症例の取り扱い

有効性の主要な解析は治療が開始された全症例および実施計画書に準拠した症例についてそれぞれ実施する。安全性の評価は治療が開始された全症例を対象とする

11-0. 試験薬剤の取り扱い

市販品を使用する。

12-0. 統計学的事項

目標症例数： 10 例

12-1. 最終評価

評価は効果・安全評価委員会と主治医の評価、症例記録または画像データ等によって症例の取り扱いおよび有効性ならびに安全性の評価を行う。

13-0. 試験実施期間

2009年2月～5年間

(ただし、試験の進行状況により期間の延長もしくは短縮することもある。)

14-0. 倫理的事項

14-1 患者の同意に関する事項

本試験の実施にあたっては、被験者に投与前に下記の内容について十分説明し、本試験への参加について自由意志による同意を試験登録前に文書で取得する。

患者への説明

「がん臨床試験インフォームドコンセントの指針」に従い、以下の内容とする。

- 1) 試験を目的とするものである旨
- 2) 試験の目的
- 3) 試験方法
- 4) 予想される本治療の効果および予想される被験者に対する不利益
- 5) 他の治療法に関する事項
- 6) 試験の参加をいつでも取り止めることができる旨
- 7) 試験に参加しないこと、または、参加を取り止めることにより被験者が不利益な取り扱いを受けない旨
- 8) 被験者にかかわる秘密が保全される旨
- 9) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨

14-2. 試験実施計画書の変更、中止、終了

14-2-1. 試験実施計画書の変更

本試験中に実施計画書の変更の必要が生じた場合、効果・安全性評価委員会は変更内容を決定し、速やかに変更内容とその理由を試験責任医師に文書により報告する。試験実施計画書の重大な変更が行われる場合には、参加医療機関毎の試験審査委員会の承認を得て、速やかに変更内容とその理由を試験責任医師に文書により報告する。

14-2-2. 試験の終了

試験責任医師は、必要な場合は当該医療機関の長に終了報告を提出し、その写しを評価委員会に送付する。

14-3. 被験者の機密保護

症例記録用紙の作成、取り扱い等については、被験者の機密保護について配慮する。被験者はカルテ番号で特定し、名前はイニシャルを用いる。

14-4. 試験実施計画書の作成記録

2004年8月 日 初版作成

15-0. モニタリング、監査および報告方法

15-1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているかを確認する目的で定期モニタリングが行われる。定期モニタリングはモニタリング委員会により原則として年2回行われる。収集された「調査票」等の記入データに基づきデータセンターで作成されるモニタリングレポートは、必要な手続き、評価を経て確定された当該試験の参加施設へ伝達される。

15-1-1. モニタリング項目

- 1) 症例集積達成状況：登録症例数－累積/期間別、全施設/施設別
- 2) 適格性：不適格例/不適格の可能性のある症例
- 3) 治療前背景因子
- 4) 試験実施計画書治療中/治療終了の別、中止/終了理由
- 5) 重篤な有害事象
- 6) 有害反応/有害事象
- 7) 試験実施計画書逸脱（逸脱の可能性のある症例を含む）
- 8) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15-2. 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、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で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患者」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て、以下のいずれかに分類される。

15-2-1. 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) 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- 2) 試験担当医師/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患者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癌剤や併用禁止治療を併用（薬剤、放射線照射等）
- ・複数の患者で継続的に治療レジメン中にある薬剤を使用しなかった
- ・大幅な過量投与

15-2-2. 逸脱(deviation)

15-2.1. の違反にも、15-2-3 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。

15-2-3 許容範囲(acceptable deviation)

研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にもしくは事後的に設け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。

16-0. 研究結果の発表

研究結果については、試験責任医師の連名でしかるべき学会に発表し、論文として報告する。研究結果として発表するまではいかなる発表についても事前に効果・安全性委員会の同意を得るものとする。また、試験に関する記録データ、効果・安全性委員会の記録、被験者の同意に関する記録などはGCPの理念に従って実施医療機関で保存する。

17-0. 研究組織

17-1. 研究会組織

研究会代表者

東北大学病院	産婦人科	八重樫 伸生
参加施設と研究実施責任者		

東北大学病院	産婦人科	高野 忠夫
山形県立中央病院	産婦人科	阿部 祐也
八戸市民病院	産婦人科	菅原 準一

17-2. 効果・安全性評価委員会

伊藤 潔(東北大学)

17-3. モニタリング委員会

新倉 仁(東北大学)

17-4. データセンター代表者・統計解析責任者

永瀬 智(東北大学)

17-5. 症例登録センター・事務局

東北大学病院 産婦人科高野 忠夫、庄子 美紀子

メールアドレス：ttakano@mail.tains.tohoku.ac.jp (東北大学病院 産婦人科)

仙台市青葉区星陵町4-1 TEL：022-717-7254 FAX：022-717-8549

18-0. 参考文献

- 1) Gallup DG, et al.: Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus; a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol, 89(1):48-51, 2003.
- 2) Omura GA, et al: A randomized study of adriamycin with and without dimethyl tri-azenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. Cancer, 52:626-632, 1983
- 3) Sutton G, et al: Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus. Gynecol Oncol, 62:226-229, 1996
- 4) Currie JL, et al: Combination chemotherapy with hydroxyurea, dacarbazine(DTIC), and etoposide in the treatment of uterine: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 61:27-30, 1996.

- 5) Pautier P, et al :Cisplatin-based chemotherapy regimen (DECAV) for uterine sarcomas. Int J Gynecol Cancer, 12:749-754, 2002
- 6) Pearl ML., et al. :MesenaDoxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine (MAID) chemotherapy for gynecological sarcomas. Int J Gynecol Cancer, 12 :745-748, 2002.
- 7) Hensley ML, Spriggs R, et al :Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma. :results of a phase II trial. J clinical Oncol, 20:2824-2831, 2002.
- 8) Svancarova, et al :Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone sarcoma Group. Eur J Cancer , 38:556-559, 2002.
- 9) Patel SR, et al :Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. J Clinical oncol , 19:3483-3489, 2001.
- 10) Merimsky O, et al :Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study . Cancer Chemother Pharmacol, 45 :177-181, 2000.
- 11) Edmonson JH, et al :phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas. Am J Clin Oncol, 19(6) :574-576, 1996
- 12) Gueritte-Vogelein F, Guenard D, Lavelle F et al:Relationship between the structure of taxol analogues and their antimetabolic activity. J Med Chem 34:992-998, 1991
- 13) Ringel I, Horwitz S. B:Studies with RP56976 (Taxotere): A semisynthetic analogue of taxol. Natl Cancer Inst 83:228-291, 1991
- 14) Kaye S. B., Piccart M., Aapro M. et al:Docetaxel in advanced ovarian cancer: preliminary results from three phase II trials. EORTC Early Clinical Trials Group and Clinical Screening Group, and the MD Anderson Cancer Center. Eur J Cancer 31A:S14-S17, 1995.
- 15) 田口鐵男 他:新規抗癌剤 RP5697 (Docetaxel) の第 I 相臨床試験. 癌と化学療法 21:1997-2005, 1994
- 16) 野田起一郎 他:卵巣癌、子宮頸癌に対する RP5697 (Docetaxel) の前期第 II 相臨床. 癌と化学療法 21:2471-2477, 1994
- 17) Hartel LW, Boder G. B., Kroin J. S. et al:Evaluation of the antitumor activity of Gemcitabine (2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine). Cancer Res. 50:4417-4422, 1990.
- 18) 藤田昌英、藤田史子、稲葉秀 他 :ヌードマウス移植ヒト癌を用いたゲムシタビンの抗腫瘍効果の検討 (第 1 報)。癌と化学療法 21(4) :517-523, 1994.
- 19) Heinemann V., Hertel L. W., Grindey G. B et al :comparison of cellular pharmacokinetics and toxicity of 2', 2'-Difluorodeoxycytidine and 1-β-D-arabinofuranosylcytosine. Cancer Res. 48:4024-4031, 1998.
- 20) 田口鐵男、古瀬清行、福岡正博 他:LY188011 の第 1 相試験。癌と化学療法 23(8) :1011-1018, 1996.
- 21) 福岡正博、根来俊一、工藤新三 他:LY188011 (塩酸 Gemcitabine) の非小細胞肺癌に対する 後期第 II 相試験。癌と化学療法 23(13) :1825-1832, 1996
- 22) 横山晶、中井祐之、米田修一 他 : 非小細胞肺癌に対する塩酸 Gemcitabine (LY188011) の後期第 II 相試験。癌と化学療法 23(12) :1681-1688, 1996.