

再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキソルビシン単剤療法
における手足症候群および口内炎予防のための
サポーターケアに関する検討

試験実施計画書

作成日

試験実施計画書 第 1.0 版:2009 年 4 月 22 日

0. 概要

0.1. 目的

再発 Müllerian carcinoma(上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)患者を対象として、リポソーム化ドキソルビシン(50 mg/m² 4 週間隔)を投与する際に、本試験で規定したサポータティブケアが、主な有害事象である手足症候群および口内炎発現頻度減少に寄与するか否かを検討すること。

1) Primary Endpoint: Grade 2 以上の手足症候群発現率

2) Secondary Endpoints:

- ① 手足症候群により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および手足症候群により治療中止となった割合
- ② Grade 2 以上の口内炎発現率
- ③ 口内炎により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および口内炎により治療中止となった割合
- ④ 手足症候群、口内炎以外の有害事象発現率
- ⑤ 手足症候群、口内炎以外の有害事象により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および手足症候群、口内炎以外の有害事象により治療中止となった割合
- ⑥ リポソーム化ドキソルビシンの Dose Intensity
- ⑦ 奏効率 (Response Rate: RR) (登録症例のうち、測定可能病変を有する症例を対象とする)

0.2. 対象

0.2.1. 適格規準

- 1) 組織学的に確定診断の得られている、最終化学療法終了日から12カ月未満に増悪した Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)で、リポソーム化ドキソルビシンを使用する患者。RECIST で規定する測定可能病変の有無は問わない。すなわち、測定不能病変も登録可能とする。ただし、血清 CA125 値のみによる増悪の診断は、3.2.に記す「血清 CA125 値による増悪の基準」を満たすこととする。
- 2) 年齢 20 歳以上(登録時年齢)
- 3) Performance Status: PS (ECOG) が 0~2 の患者
- 4) 主要臓器機能が十分保たれており、以下の基準をすべて満たす患者
以下の臨床検査は登録日前 14 日以内、心機能は 28 日以内に施行した結果とする

項目		登録基準
骨髄機能	白血球数	12,000/mm ³ 未満
	好中球数	1,500/mm ³ 以上
	ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
	血小板数	100,000/mm ³ 以上
肝機能	AST (GOT)、ALT (GPT)	100 IU/L 以下 (明らかな原疾患 (肝転移) による場合は 150 IU/L 以下とする)
	ALP	750 IU/L 以下
	総ビリルビン	1.5mg/dL 未満
腎機能	血清クレアチニン	1.5mg/dL 以下
心機能	LVEF 値 (LVEF=Left Ventricular Ejection Fraction; 左心室駆出率)	50%以上
	心電図	正常または無症状かつ治療を必要としない程度の変化である

- 5) 投与開始日より4ヶ月以上の生存が期待できる患者
6) 本試験参加に関して被験者本人からの文書による同意が得られている患者

0.2.2. 除外規準

- 1) 腋窩温 38.0 度以上の発熱を有する患者
- 2) 明らかな感染症を有する患者
- 3) 本試験の実施及び本試験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある以下の重篤な合併症を有する患者
 - 心疾患やコントロール不良な狭心症または不整脈を有する患者 (登録90日以内の心筋梗塞並びに狭心症発作既往を有する患者を含む)
 - コントロール不良な糖尿病を有する患者
 - コントロール不良な高血圧症を有する患者
 - コントロール不良な高カルシウム血症を有する患者
- 4) 活動性の重複がんを有する患者 (同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし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。)
- 5) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水および心嚢液貯留を伴う患者
- 6) 前治療として、アントラサイクリン系薬剤の治療を受けている患者
- 7) 症状のある脳転移、あるいはステロイド剤、抗浮腫薬等の投与を必要とする脳転移を有する患者
- 8) 従来ドキシソルビシン塩酸塩製剤又は本試験薬の構成成分 (MPEG-DSPE、水素添加大豆リン脂質、コレステロール、硫酸アンモニウム、ヒスチジン、スクロース、塩酸、水酸化ナトリウム) に対する過敏症の既往を有

する患者

9) 妊婦、授乳婦、妊娠の意思のある患者

10) その他、試験責任医師(又は担当医師)が本試験の対象として不適格であると判断した患者

0.3. 治療計画

リポソーム化ドキソルビシン 50mg/m²を day 1 に点滴静注する。投与終了後は 27 日間の休薬期間を設け、これを 1 コースとする。投与中止規準に該当しない限り本試験実施計画書に基づく治療を 4 コース行う。

体表面積の算出には、DuBois 式を用いる

体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10,000

0.4. 目標症例数および症例集積期間

目標症例数 : 86 例

症例集積期間 : 半年(2009 年 5 月～2009 年 10 月)

(ただし、患者の登録状況により期間を延長もしくは短縮することがある)

追跡期間 : プロトコル治療終了後 8 週間もしくは後治療開始前まで

0.5. 問合せ先

適格規準、治療変更規準等、医学的判断を要するもの

鳥取大学 島田 宗昭

TEL: 0859-38-6647 FAX: 0859-38-6649

E-mail: mshima12@med.tottori-u.ac.jp

登録手順、CRF 記入、有害事象報告等に関する問い合わせ

登録センター / データセンター

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門

TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6407

E-mail: doxil@insti.kitasato-u.ac.jp

目次

1. 目的とエンドポイント	1
1.1. 目的	1
1.2. エンドポイント	1
2. 背景	2
3. 本試験で用いる規準・定義	4
3.1. 病期分類	4
3.2. 血清 CA125 値による増悪の規準	4
3.3. 有害事象の評価	4
3.4. 抗腫瘍効果(奏効率)	4
4. 患者選択規準	5
4.1. 適格規準	5
4.2. 除外規準	5
5. 薬剤情報	7
5.1. リポソーム化ドキソルビシン	7
6. 症例登録	8
6.1. 症例登録方式	8
6.2. 症例登録手順	8
6.3. 登録に際しての注意事項	8
7. 治療計画と治療変更規準	9
7.1. プロトコル治療	9
7.2. 本試験で義務づけるサポータティブケア	9
7.3. Grade2 以上の手足症候群に対する推奨される対応	10
7.4. 投与量および投与方法	10
7.5. プロトコル治療の変更規準	12
7.6. プロトコル治療中止規準	14
7.7. 併用療法と支持療法	15
7.8. 後治療	15
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	16
8.1. 登録前評価項目	16
8.2. 治療期間中の検査と評価項目	16
8.3. 追跡調査	18
8.4. 患者向けの治療日誌	18
9. 予期されるドキシルの有害事象/有害反応	19
9.1. 予期される副作用	19
9.2. 相互作用	19
10. データ収集	20
11. 有害事象の報告	21

11.1.	報告義務のある有害事象	21
11.2.	施設研究責任医師の報告義務	21
11.3.	有害事象による試験中止など	22
11.4.	健康被害への補償について	22
12.	解析対象集団とエンドポイント	23
12.1.	解析対象集団の定義	23
12.2.	エンドポイントの定義	23
13.	統計学的事項	28
13.1.	主たる解析と判断基準	28
13.2.	臨床的仮説と登録数設定の根拠	28
13.3.	患者集積見込み	28
13.4.	予定登録数・登録期間・追跡期間	28
13.5.	Secondary Endpoints の解析	28
14.	倫理的事項	31
14.1.	患者の保護	31
14.2.	インフォームド・コンセント	31
14.3.	施設倫理審査委員会する手順(IRB: Institutional Review Board)の承認	31
14.4.	本試験に関する利益相反について	32
15.	モニタリングと監査および報告方法	33
15.1.	定期モニタリング	33
15.2.	プロトコル逸脱・違反	33
16.	研究結果の発表	35
16.1.	データの公表	35
16.2.	被験者の秘密保持	35
16.3.	データの保存	35
17.	研究組織	36
17.1.	研究代表者	36
17.2.	研究副代表者	36
17.3.	臨床試験審査委員会	36
17.4.	モニタリング委員会	36
17.5.	中央効果判定委員会	36
17.6.	効果安全性評価委員会	36
17.7.	看護師委員会	37
17.8.	統計担当者	37
17.9.	試験参加施設	37
17.10.	研究支援機構	37
17.11.	症例登録センター/データセンター	37
17.12.	研究事務局	37
18.	参考文献	38

[Appendix](#)

- Appendix 1: 同意説明文書・同意書
- Appendix 2: 症例登録用紙/登録結果確認書
- Appendix 3: 患者向け治療日誌
- Appendix 4: CTCAE version 3-日本語訳
- Appendix 5: 薬剤添付文書
- Appendix 6: リポソーム化ドキソルビシンとドキソルビシンの有害事象
- Appendix 7: インフュージョンリアクションの症状
- Appendix 8: 症例報告書 (CRF: Case Report Form)
- Appendix 9: 薬物有害反応に関する報告書
- Appendix 10: 体表面積表 (DuBois 式)
- Appendix 11: ECOG の Performance Status (P.S.) の日本語訳
- Appendix 12: G-CSF ASCO ガイドライン (抜粋)
- Appendix 13: 参加施設一覧
- Appendix 14: RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドライン

1. 目的とエンドポイント

1.1. 目的

再発 Müllerian carcinoma(上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)患者を対象として、リポソーム化ドキソルビシン(50 mg/m² 4 週間隔)を投与する際に、本試験で規定したサポータティブケアが、主な有害事象である手足症候群および口内炎発現頻度減少に寄与するか否かを検討すること。

1.2. エンドポイント

1) Primary Endpoint: Grade 2 以上の手足症候群発現率

2) Secondary Endpoints:

- ① 手足症候群により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および手足症候群により治療中止となった割合
- ② Grade 2 以上の口内炎発現率
- ③ 口内炎により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および口内炎により治療中止となった割合
- ④ 手足症候群、口内炎以外の有害事象発現率
- ⑤ 手足症候群、口内炎以外の有害事象により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および手足症候群、口内炎以外の有害事象により治療中止となった割合
- ⑥ リポソーム化ドキソルビシンの Dose Intensity
- ⑦ 奏効率 (Response Rate: RR)(登録症例のうち、測定可能病変を有する症例を対象とする)

2. 背景

卵巣がん患者は 2001 年の時点で年間約 8,000 人が罹患し、4,000 人の患者が死亡しており、罹患者数および死亡者数はさらに増加傾向を示している¹⁾。上皮性卵巣癌に対する標準的化学療法であるタキサン製剤と白金製剤併用療法は高い奏効率を示し短期予後を改善した。しかしながら、進行卵巣癌 (FIGO III-IV 期) の約 20% は 1 年以内に、約 50% は 2 年以内に、約 60% は 3 年以内に再発し、5 年生存率は 30%、10 年生存率は 10% と長期予後は未だ満足できる成績ではない。

初回化学療法終了から再発までの期間 (TFI: Treatment-free interval) と再発卵巣癌に対する化学療法奏効率は相関し、TFI が 6 か月以上の再発例を白金製剤感受性、6 か月未満の症例と初回化学療法非奏効例 (PD 症例と SD 症例) を白金製剤抵抗性と定義している¹⁾。さらに、TFI が 12 ヶ月以内の再燃・再発例の全生存成績および無進行生存成績は TFI が 12 ヶ月以上再発例に比して明らかに予後不良であることから²⁾、英国治療ガイドラインでは TFI が 6 ヶ月以上 12 ヶ月未満の再発例を部分的白金製剤感受性と分類している³⁾。

白金製剤抵抗性再発上皮性卵巣癌に対しては、多剤併用化学療法が単剤化学療法に勝る科学的根拠がないことから、国内外のガイドラインでは主として単剤化学療法が推奨されている。2007 年度版卵巣がん治療ガイドラインでは、白金製剤抵抗性再発上皮性卵巣癌に対してパクリタキセル単剤療法、weekly パクリタキセル単剤療法、イリノテカン単剤療法、リポソーム化ドキソルビシン単剤療法、トポテカン単剤療法、ドセタキセル単剤療法、ジェムシタビン単剤療法、経口エトポシド単剤療法などが推奨されている。英国治療ガイドラインでは部分的白金製剤感受性再発例に対しては、パクリタキセル+カルボプラチン併用療法あるいはリポソーム化ドキソルビシン単剤療法が推奨されている³⁾。

リポソーム化ドキソルビシンはドキソルビシンをリポソーム化し、薬物移行の腫瘍組織選択性を増加させ⁴⁾、心毒性、脱毛、消化器毒性、血液毒性を軽減した抗癌剤である⁵⁾。リポソーム化ドキソルビシンは再発卵巣癌症例を対象とした比較試験のサブセット解析の結果、パクリタキセル単剤療法、トポテカン単剤療法、およびジェムシタビン単剤療法と比して、全生存、無増悪生存成績ともに明らかな差はみられなかった⁶⁻⁹⁾。さらに、主な有害事象は手足症候群、口内炎であるが、その他の有害事象に関しては比較的管理が容易であり、他の抗癌剤と毒性プロファイルが重複しないことが報告されている。したがって、リポソーム化ドキソルビシン単剤療法 (50mg/m²) は白金製剤抵抗性再発卵巣癌に対する標準的治療薬として位置付けられている¹⁰⁾。

未治療転移性乳がん症例を対象にした初回化学療法におけるドキソルビシンとリポソーム化ドキソルビシンとの毒性比較試験の結果、リポソーム化ドキソルビシンはドキソルビシンに比して脱毛、心毒性発現率は有意に軽減され、血液毒性と消化器症状の発現率は軽減傾向であった (Appendix.7)。

再発卵巣癌を対象とした国内臨床第 II 相試験 (以下、国内第 II 相試験とする) では、投与初期の急性輸注反応 (インフュージョンリアクション) の発現率は 18.9% であった。しかしながら、インフュージョンリアクションが発現した 14 例のうち、投与中止となった Grade 2 の症例は 1 例のみであり、13 例は Grade 1 で特に処置を要した症例はなく、投与速度を遅くすることにより治療完遂が可能であった。リポソーム化ドキソルビシンの主たる有害事象のひとつである口内炎は、患者の Quality of Life (QOL) を低下させる。国内第 II 相試験では口内炎による治療中止例はみられなかったものの、休薬期間延長を要した症例は 39 例中 7 例 (14.3%)、投与量減量を要した症例は 24 例中 5 例 (19.2%) であり、手足症候群に次いで治療完遂率低下の原因となる有害事象であった。しかしながら、口内炎に対する有用な予防法あるいは治療法はいまだ確立していない。

手足症候群は手足の紅斑、腫脹、ひび割れ、水疱、潰瘍などの症状を呈し、患者の QOL を低下させ、治療完遂率を低下させる。リポソーム化ドキソルビシンの国内第 II 相試験において手足症候群は 78.4% にみられた。

治療中止となった症例は 74 例中 3 例(4.1%)と少ないものの、休薬期間延長を要した症例は 39 例中 20 例(40.8%)、投与量減量を要した症例は 24 例中 10 例(38.5%)であった。手足症候群の予防あるいは適切な治療は未だ確立されておらず、ビタミン B6 製剤内服、ステロイド製剤内服およびステロイド軟膏剤などが行われている。このような状況において、リポソーム化ドキシソルピシン投与量を 40mg/m²に減量することにより、手足症候群発現率を低下させ、治療完遂率向上を図る試みがなされている¹¹⁾。一方、リポソーム化ドキシソルピシン投与中に手首および足首を冷却することにより、手足症候群の発現率が減少するという後方視的検討が報告されている¹²⁾。さらに、Grade 2 以上の手足症候群を発現した症例において、経口ステロイドの内服治療が無治療群に比してリポソーム化ドキシソルピシンの Dose Intensity を高めるとされている¹³⁾。

再発上皮性卵巣癌に対する標準的化学療法として位置づけられているリポソーム化ドキシソルピシン単剤療法において、局所冷却法を含むサポーティブケアが手足症候群発現率低下に寄与すれば、患者の QOL 低下をきたすことなく、高い治療完遂率を保つことが可能となる。さらに、手足症候群の予防、悪化防止のために日常生活において留意すべき事項や初期症状に対する患者あるいは患者家族の理解を深めることは有用であり、治療中の生活指導を行うコメディカルスタッフへの啓発も極めて重要となることから、本試験を計画するに至った。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 病期分類

病期分類は FIGO 国際進行期分類(1988 年)を用いる

3.2. 血清 CA125 値による増悪の規準

本試験では Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG)で推奨されている血清 CA125 値による増悪の基準を用いる¹⁴⁾。血清 CA125 値の基準値により 3 つのカテゴリーに分けて増悪の判断を行う。

グループ A: 初回化学療法により血清 CA125 値が正常化した患者においては、血清 CA125 値が 2 回の測定で施設正常値の 2 倍以上となった場合を増悪と判断する。増悪診断日は初めて血清 CA125 値が施設正常値の 2 倍以上となった日とする。

グループ B: 初回化学療法により血清 CA125 値が正常化しない患者においては、血清 CA125 値が 2 回の測定で最低値の 2 倍以上となった場合を増悪と判断する。増悪診断日は初めて血清 CA125 値が最低値の 2 倍以上となった日とする。

グループ C: 初めから血清 CA125 値が正常であった患者においては、血清 CA125 値が 2 回の測定で施設正常値の 2 倍以上となった場合を増悪と判断する。増悪診断日は初めて血清 CA125 値が施設正常値の 2 倍以上となった日とする。

3.3. 有害事象の評価

有害事象の評価には NCI-CTCAE v 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)日本語訳 JCOG / JSCO 版(Appendix.4)を用いる。なお、NCI-CTCAE v 3.0 「手足の皮膚反応」を、本プロトコルでは「手足症候群」と表記する。

また、NCI-CTCAE v 3.0 「粘膜炎/口内炎(診察所見)」の評価は困難であることが多いため、本試験では「口内炎」に限り、下記に示す WHO 基準による評価も併せて行うこととする(今後のリポソーム化ドキシソルピシンを用いた治療あるいは臨床試験において、より簡便な WHO 基準を用いた口内炎の評価が行われる可能性を考慮した)。

Grade	WHO 基準
0	なし
1	口腔内疼痛、紅斑
2	潰瘍形成あるが固形物摂取可
3	潰瘍形成あり 流動食のみ摂取可
4	経口からの栄養摂取不可
5	—

3.4. 抗腫瘍効果(奏効率)

RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)ガイドライン(Appendix 14.参照)を用いる。

4. 患者選択規準

4.1. 適格規準

- 1) 組織学的に確定診断の得られている、最終化学療法終了日から12カ月未満に増悪した Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)で、リポソーム化ドキシソルビシンを使用する患者。RECIST で規定する測定可能病変の有無は問わない。すなわち、測定不能病変も登録可能とする。ただし、血清 CA125 値のみによる増悪の診断は、3.2.に記す「血清 CA125 値による増悪の基準」を満たすこととする。
- 2) 年齢 20 歳以上 (登録時年齢)
- 3) Performance Status: PS (ECOG) が 0~2 の患者
- 4) 主要臓器機能が十分保たれており、以下の基準をすべて満たす患者
以下の臨床検査は登録日前 14 日以内、心機能は 28 日以内に施行した結果とする

項目		登録基準
骨髄機能	白血球数	12,000/mm ³ 未満
	好中球数	1,500/mm ³ 以上
	ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
	血小板数	100,000/mm ³ 以上
肝機能	AST (GOT)、ALT (GPT)	100 IU/L 以下 (明らかな原疾患 (肝転移) による場合は 150 IU/L 以下とする)
	ALP	750 IU/L 以下
	総ビリルビン	1.5mg/dL 未満
腎機能	血清クレアチニン	1.5mg/dL 以下
心機能	LVEF 値 (LVEF=Left Ventricular Ejection Fraction; 左心室駆出率)	50%以上
	心電図	正常または無症状かつ治療を必要としない程度の変化である

- 5) 投与開始日より4ヶ月以上の生存が期待できる患者
- 6) 本試験参加に関して被験者本人からの文書による同意が得られている患者

4.2. 除外規準

- 1) 腋窩温 38.0 度以上の発熱を有する患者
- 2) 明らかな感染症を有する患者
- 3) 本試験の実施及び本試験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある以下の重篤な合併症を有する患者
心疾患やコントロール不良な狭心症または不整脈を有する患者 (登録 90 日以内の心筋梗塞並びに狭心症発作既往を有する患者を含む)
コントロール不良な糖尿病を有する患者

コントロール不良な高血圧症を有する患者

コントロール不良な高カルシウム血症を有する患者

- 4) 活動性の重複がんを有する患者(同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし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。)
- 5) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水および心嚢液貯留を伴う患者
- 6) 前治療として、アントラサイクリン系薬剤の治療を受けている患者
- 7) 症状のある脳転移、あるいはステロイド剤、抗浮腫薬等の投与を必要とする脳転移を有する患者
- 8) 従来のドキソルピシン塩酸塩製剤又は本試験薬の構成成分(MPEG-DSPE、水素添加大豆リン脂質、コレステロール、硫酸アンモニウム、ヒスチジン、スクロース、塩酸、水酸化ナトリウム)に対する過敏症の既往を有する患者
- 9) 妊婦、授乳婦、妊娠の意思のある患者
- 10) その他、試験責任医師(又は担当医師)が本試験の対象として不適格であると判断した患者

5. 薬剤情報

薬剤の詳細情報については添付文書(Appendix.5)を参照できるので、常に最新情報を把握するように努めること。尚、本邦における最新の添付文書は下記より検索することができる。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品の添付文書情報

http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

5.1. リポソーム化ドキソルビシン

1) 名称、販売名、製造販売元、コード銘

名称: リポソーム化ドキソルビシン

販売名: ドキシル

製造販売元: ヤンセンファーマ株式会社

コード銘: PLD

2) 成分、含量、性状、剤型

PLD の成分、含量、性状および剤型を表 1. に示した。

表 1. PLD の成分、含量、性状および剤型

組成	1 バイアル 10mL あたり
成分・含量	リポソーム化ドキソルビシン 20mg
添加物	HSPC 注1) 95.8mg MPEG-DSPE 注2) 31.9mg コレステロール 31.9mg 硫酸アンモニウム 20mg L-ヒスチジン 15.5mg 精製白糖 940mg pH 調整剤 適量 注 1) Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine (水素添加大豆ホスファチジルコリン) 注 2) N-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt
色・性状	赤色の懸濁液
剤型	注射剤

3) 保存条件、有効期限

2~8°C(凍結を避けること)で保存し、20 ヶ月(包装に表示の使用期限内に使用すること)

4) 包装形態

1 バイアル毎

5) 承認条件

全例調査

6. 症例登録

6.1. 症例登録方式

FAXによる中央登録方式

6.2. 症例登録手順

- 1) 本試験の適格規準、除外規準を確認して適格症例と判断した場合には、試験担当医師は本人より文書による同意を取得する。
- 2) 症例登録用紙(Appendix.2)に必要事項を記入のうえ、登録センターへ FAX する。
- 3) 登録センターでは、登録症例の適格性の確認を行った後、適格症例の場合には「登録結果確認書」(Appendix.2)に登録番号、体表面積、投与量を記入の上、試験担当医師に FAX にて送信する。ただし、体表面積・薬剤投与量の算出は試験担当医師の責任であり、必ず施設においても計算し直し確認すること。
- 4) 試験担当医師は登録結果確認書にて投与量を確認した後、登録日を含め 7 日以内に投与を開始する。

[登録センター]

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門

FAX: 0120-579-183 (フリーダイヤル) 、03-5791-6407

TEL: 03-5791-6400

受付時間: 月曜日～金曜日 9:00 ～ 17:00

(ただし土曜日・日曜日・祝日、11/5 および 12/29～1/3 は除く)

(これらの休業日には FAX 受領は行いが登録は翌業務日となる場合がある)

[症例登録等に関する問い合わせ]

鳥取大学 島田 宗昭

〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

鳥取大学医学部生殖機能医学

TEL: 0859-38-6647 FAX: 0859-38-6649

E-mail: mshima12@med.tottori-u.ac.jp

6.3. 登録に際しての注意事項

- ・ プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 「症例登録用紙」の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受けられない。
- ・ 登録センターで適格性の確認がされた後に「登録結果確認書」が発行されるが、この「登録結果確認書」の送付をもって登録とする。
- ・ 一度登録された患者の登録取り消し(データベースからの抹消)はなされない。重複登録の場合も初回登録情報(登録番号)を採用する。
- ・ 誤登録、重複登録が判明した場合には速やかに登録センターに連絡すること。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1. プロトコル治療

リポソーム化ドキソルビシンを day 1 に点滴静注する。投与終了後は 27 日間の休薬期間を設け、これを 1 コースとする。投与中止規準に該当しない限り本試験実施計画書に基づく治療を 4 コース行う。その後の治療継続の可否に関しては、治療効果により試験責任医師(あるいは試験担当医師)が適宜判断することとし、特に制限は設けない。但し、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性があるため留意すること。

表 2. 投与量および投与スケジュール

Day	1	29	57	85
コース	1 コース		2 コース		3 コース		4 コース	
リポソーム化ドキソルビシン ($50\text{mg}/\text{m}^2$)	↓		↓		↓		↓	

登録患者の来院の都合や投与予定日が祝祭日となった場合等、やむを得ず投与日を変更する場合は、必ず当初の投与予定日以降に投与を遅らせること(前倒しの投与は行わない)。また、この場合、原則として投与予定日より 3 日以内に投与を行うこととし、以降の投与および検査スケジュールはこれに合わせて遅延させること。

7.2. 本試験で義務づけるサポーターティブケア

1) 手足症候群に対するサポーターティブケア

リポソーム化ドキソルビシン点滴投与中は、手首と足首の局所冷却を必ず行うこと。なお、局所冷却に用いる機材は本試験 IRB 承認後に登録センターから各施設に郵送される。症例登録数に応じて、各施設に適宜機材を郵送される。

Grade 1 以上の手足症候群を認めた症例に対しては、経口ビタミン B6 ($100\text{mg}/\text{day}$) を毎日投与する。なお、経口ビタミン B6 の服用を開始した後は、リポソーム化ドキソルビシンによる治療中は内服を継続する。

Grade 2 以上の場合、経口ビタミン B6 ($100\text{mg}/\text{day}$) 内服に加えて、次コース治療開始前より、デキサメタゾン $16\text{mg}/\text{分} \times 2$ (朝昼食後) を治療第 1-4 日、 $8\text{mg}/\text{分} \times 2$ (朝昼食後) を治療第 5 日、 $4\text{mg}/\text{分}$ 朝食後を治療第 6 日に投与する。

2) 口内炎に対するサポーターティブケア

リポソーム化ドキソルビシン治療開始後は、アズノールうがい液(例:アズノールうがい液 4% を 5~7 滴、約 100mL の水またはぬるま湯に溶解)による「うがい」を少なくとも 1 日数回(毎食後および眠前)は行うこと。

Grade 1 の口内炎 (NCI-CTCAE-Clinical or Functional) を認めた場合には、キシロカインアズノール液(例:アズノール液 4% 25 滴+4%キシロカイン 20mL+ 蒸留水 500mL)による「うがい」を少なくとも 1

日数回(毎食前および眠前)は行うこと。

Grade2 以上の場合には、専門医による診療を受けること。

3) 日常生活の留意点

リポソーム化ドキソルビシン治療中は、患者向けの治療日誌(Appendix.3)中に記載されている「手足症候群を予防する日常生活の留意点」および「口内炎を予防する日常生活の留意点」を守ること。

7.3. Grade2 以上の手足症候群に対する推奨される対応

疼痛や腫脹を抑え、感染の合併を防ぐことが大切である。手足症候群は物理的刺激がかかる部分に起こりやすいことから、刺激を避けるような処置を行い、保湿を目的とした尿素軟膏、ヘパリン類似物質製剤、ビタミン A 含有軟膏、白色ワセリンなどの外用薬を使用する。腫脹が強い場合は四肢の挙上と手足の冷却が有効である。びらん・潰瘍化した場合は、病変部を洗浄し(水道水で可)、白色ワセリンやアズレン含有軟膏などで保護する。二次感染を伴った場合には、抗生物質(内服、外用)の投与も考慮する。

7.4. 投与量および投与方法

7.4.1. リポソーム化ドキソルビシンの投与量

50mg/m²

リポソーム化ドキソルビシンの投与量は体表面積当たり算出して、小数点以下は切り捨てとする。

7.4.2. 体表面積

体表面積の算出には、DuBois 式を用いる(Appendix.10 参照)

体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10,000

症例登録時に登録センターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は各施設で計算し、ダブルチェックをする。

7.4.3. 体重変動による投与量補正

薬剤投与量の計算は原則として症例登録時のみとする。ただし、体重変動が 10%以上となった場合には最新の体重を用いて体表面積を算出し、薬剤投与量を再計算する。

7.4.4. リポソーム化ドキソルビシン調製時の留意点

1) 5%ブドウ糖注射液を用いてリポソーム化ドキソルビシンを希釈すること。尚、希釈する際の 5%ブドウ糖注射液の容量および投与時間は下表に従うこと。

表 3. 5%ブドウ糖注射液の容量

リポソーム化ドキソルビシン実投与量	5%ブドウ糖注射液の容量(投与時間)
90mg/body 未満	250mL(90分)
90mg/body 以上	500mL(120分)

- 2) 希釈後のリポソーム化ドキソルビシンは 2~8°C(凍結を避けること)で保存し、24 時間以内に使用すること。
- 3) 点滴ルートにメンブラン・フィルターを用いたインライン・フィルターは使用しないこと。

7.4.5. リポソーム化ドキソルビシン(Day1)の投与方法

- 1) リポソーム化ドキソルビシン投与 60 分前(少なくとも 30 分前までに)リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液 8mg を点滴静注する。
- 2) 5%ブドウ糖注射液に希釈したリポソーム化ドキソルビシン 50mg/m²を表 3.に規定された投与速度で静脈内点滴投与する。

7.4.6. リポソーム化ドキソルビシン投与中の留意点

1) 血管外漏出

塩酸ドキソルビシンは起壊死性抗がん剤(vesicant drug)に分類されており、リポソーム化ドキソルビシンにおいても起壊死性抗がん剤の転帰をとる報告もある。炎症性抗がん剤(irritant drug)に分類されるとの報告もあるが、最も重篤な場合を考慮すべきと考えられるため、血管外漏出には十分に留意すること。

2) インフュージョンリアクション

(a)リポソーム化ドキソルビシン投与開始後 30 分以内は患者の症状を適宜観察すること。

国内第Ⅱ相試験では、インフュージョンリアクションは 74 例中 14 例(18.9%)に発現し、全例が初回治療時に発症した。13 例が Grade 1 であり、2 例のみ投与速度の減速を要したものの、24 時間後には症状回復し、すべての症例で 2 コース以後の治療継続は可能であった。Grade 2 は 1 例であり、生理食塩水投与のみで症状は軽快したものの、治療中止となった。

インフュージョンリアクションの症状としては、胸部異常感、胸部絞扼感、胸部圧迫感、呼吸困難、息切れ、頻脈、心悸亢進、血圧上昇、悪心、嘔気、ほてり、顔面潮紅、熱感、そう痒感、腰痛などがある。詳細については、Appendix.7 を参照すること。

(b)緊急処置(抗アレルギー剤、ステロイド剤、昇圧剤等の投与、酸素吸入等)を要する急性の過敏様反応等のインフュージョンリアクションが発現した場合は投与を中断し、対症療法を行うこと。

(c)緊急処置(抗アレルギー剤、ステロイド剤、昇圧剤等の投与、酸素吸入等)の必要がない急性の過敏様反応等のインフュージョンリアクションが発現した場合は試験責任医師(又は試験担当医師)の判断で以下の①~②の対処を行う。

① 流速 1 mg/分でそのまま投与を継続する。

② 投与を中断する。投与再開時の流速はリポソーム化ドキソルビシンの投与量が 90mg/body 未満の場合は 130 分、90mg/body 以上の場合は 180 分を目安とする。

(d)前コースでインフュージョンリアクションが発現した症例に、当該コースでリポソーム化ドキソルビシンを投与する場合の流速は、リポソーム化ドキソルビシンの投与量が 90mg/body 未満の場合は 130 分、90mg/body 以上の場合は 180 分を目安とする。

7.5. プロトコル治療の変更規準

7.5.1. 2コース以降の投与開始規準

2コース以降のリポソーム化ドキソルビシン投与開始前に、表4.の投与開始規準を満たしていることを確認し、試験担当医師が投与開始可能と判断した場合に、リポソーム化ドキソルビシンの投与を開始する。投与開始規準を一つでも満たしていない場合は投与を開始せず、臨床検査値および症状の回復を待って投与を開始する。また、投与開始規準を満たしている場合でも、有害事象の発現により試験担当医師が必要と判断した場合には延期できるが、その場合は延期が必要と判断した理由を症例報告書に記載すること。投与開始規準(表4.)に抵触し、当該コース投与開始予定日より2週間以内に回復しなかった場合には、本試験を中止すること。但し、手足症候群および口内炎については当該コース投与開始予定日より4週間以内に回復しなかった場合には、本試験を中止すること。

表4. 投与開始規準

項目		投与開始規準
骨髄機能	好中球数	1,500/mm ³ 以上
	血小板数	75,000/mm ³ 以上
手足症候群		Grade 1 以下
口内炎		Grade 1 以下
その他の非血液毒性(疲労、悪心、嘔吐、食欲不振は除く)		Grade 1 以下

7.5.2. 2コース以降の投与量減量規準

前コース投与期間中および休薬期間中に下記の薬物有害反応が確認され、次回コース開始可能と判断された場合、当該コース以降の薬剤投与量を下表に従い減量する。尚、減量は1回のみとする。

表 5. 2コース以降の投与量減量規準

前コース投与期間中および休薬期間中に発現した有害事象		リポソーム化ドキソルビシンの減量後の投与量
手足症候群	Grade 3	40mg/m ²
口内炎	Grade 3 以上	40mg/m ²
7 日間以上継続する Grade4 の好中球減少あるいは白血球減少が発現した場合		40mg/m ²
38.0℃以上(腋下温)の発熱を伴う Grade3 以上の好中球減少が発現した場合		40mg/m ²
血小板減少	Grade 3 以上	40mg/m ²
総ビリルビン値*	1.5mg/dL 以上 3mg/dL 未満	40mg/m ²
その他の薬物有害反応(疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、低カリウム血症、低ナトリウム血症は除く)	Grade 3	40mg/m ²
その他、試験責任医師(又は担当医師)が減量を必要と判断した場合(理由を症例報告書に記載すること)**		40mg/m ²

*: リポソーム化ドキソルビシンとの因果関係が否定できない場合のみ

** : 研究事務局に問い合わせること

<参考>

CTCAE 「手足症候群」 Grade

Grade	
0	なし
1	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑)
2	機能障害のない皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、腫脹)または疼痛
3	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化
4	—
5	—

CTCAE 「口内炎」 Grade

Grade	CTCAE (clinical exam)	CTCAE (functional/symptomatic)
0	なし	なし
1	粘膜の紅斑	上気道/上部消化管:わずかな症状で摂食に影響なし;わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない
2	斑状潰瘍または偽膜	上気道/上部消化管:症状があるが食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる;呼吸器症状があるが日常生活に支障なし
3	融合した潰瘍または偽膜; わずかな外傷で出血	上気道/上部消化管:症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない;呼吸器症状があり日常生活に支障がある
4	組織の壊死;著名な自然出血;生命を脅かす	生命を脅かす症状がある
5	死亡	死亡

7.6. プロトコル治療中止規準

以下のいずれかの事項が認められた場合には試験担当医師あるいは試験責任医師の判断によりプロトコル治療を中止し、中止時点で必ず規定された観察、検査、評価を行うとともに、その中止理由を症例報告書に記載すること。

- 1) 原疾患の明らかな増悪、あるいは新病変の出現 (Progressive Disease; PD) が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合
 - ① 2週間の治療延期 (手足症候群あるいは口内炎に関しては4週間) にも関わらず、表 4. の投与開始規準に抵触する場合
 - ② 40mg/m² に減量後、表 5. の投与量減量規準に該当する場合
 - ③ Grade 4 の非血液毒性が発現した場合
 - ④ 総ビリルビン値: 3.0mg/dL 以上が発現した場合
 - ⑤ 本試験薬投与後、LVEF 値が 50% 以下となった場合
 - ⑥ 登録前の LVEF 値より 20% 以上の低下が認められた場合
 - ⑦ その他、有害事象の理由により、試験継続不可能と試験責任医師 (又は試験担当医師) が判断した場合 (ただし、試験を中止した理由を症例報告書に記載すること)
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合 (転居・転院等)

5) プロトコル治療中の死亡

6) その他

- ①登録後、治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコル治療開始が不可能であった場合)
- ②プロトコル違反が判明した場合
- ③登録後に不適格性が判明した場合

7.7. 併用療法と支持療法

7.7.1. 許容されない併用療法

- 1) 他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン療法剤、放射線療法、温熱療法及び腫瘍に対する手術療法等その他の抗癌療法
- 2) 現在試験中の薬剤又は国内未承認薬剤

7.7.2. 許容される併用療法と支持療法

1) 制吐剤

悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT₃ 受容体拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロン等)、それ以外の制吐剤(ステロイド、メクロプラミド、ロラゼパム等)の予防的・治療的投与は可能。

2) 白血球・好中球減少時の対症療法

CSF 製剤の投与は、各 CSF 製剤における保険適応範囲内を参考に投与する(保険適応範囲は Appendix.12 参照。ただし、Appendix.12 の通り行わなくとも、計画書からの逸脱とはしない)。

3) 貧血・血小板減少時の対症療法

治療上必要な場合は、鉄剤、輸血を行う。

7.8. 後治療

試験終了/中止後の後治療に関する制限は設けない。但し、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が 500mg/m²を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性があるので留意すること。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

8.1.1. 登録時患者背景（登録前 14 日以内）

本試験では登録番号により患者を特定する。年齢、身長、体重、全身状態(PS)、組織型、FIGO 進行期、最終化学療法終了日および前治療内容、再発確定日、無治療期間(6 か月未満あるいは 6 ヶ月以上 12 カ月未満)、合併症、既往歴、同意取得年月日、測定可能病変の有無、測定可能病変部位

8.1.2. 自覚症状(登録前 14 日以内)

試験開始前の状況を NCI-CTCAEv3.0 を用いて評価する。

8.1.3. 臨床検査(登録前 14 日以内)

血液学的検査:白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

血液生化学検査:アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、血清クレアチニン、
電解質(Na、K)

尿検査:尿蛋白

8.1.4. その他の検査(登録前 28 日以内)

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; 左心室駆出率

安静時 12 誘導心電図

胸部単純 X 線

病巣所見(CT 検査など)

腫瘍マーカー(CA125)

8.2. 治療期間中の検査と評価項目

有害事象が認められた場合には、適宜観察、検査を行い、原則として有害事象が消失あるいは治療開始前の状態に回復するまで追跡調査を行うこと。ただし、原疾患の増悪に伴う有害事象の場合にはこの限りではない。

8.2.1. 一般所見(各コース開始前に確認)

体重、全身状態(PS)

8.2.2. 自覚症状(週 1 回以上確認)

自覚症状は NCI-CTCAEv3.0 を用いて評価する。なお、NCI-CTCAE v 3.0 「手足の皮膚反応」を、本プロトコルでは「手足症候群」と表記する。また、NCI-CTCAE v 3.0 「粘膜炎/口内炎(診察所見)」の評価は困難であることが多いため、本試験では「口内炎」に限り、下記に示す WHO 基準による評価も併せて行うこととする(今後のリポソーム化ドキシソルビシンを用いた治療あるいは臨床試験において、より

簡便な WHO 基準を用いた口内炎の評価が行われる可能性を考慮した)。

Grade	CTCAE (clinical exam)	CTCAE (functional/symptomatic)	WHO 基準
0	なし	なし	なし
1	粘膜の紅斑	上気道/上部消化管:わずかな 症状で摂食に影響なし;わずかな 呼吸器症状があるが機能障 害はない	口腔内疼痛、紅斑
2	斑状潰瘍または偽膜	上気道/上部消化管:症状があ るが食べやすく加工した食事を 摂取し嚥下することはできる;呼 吸器症状があるが日常生活に 支障なし	潰瘍形成あるが固 形物摂取可
3	融合した潰瘍または偽膜; わずかな外傷で出血	上気道/上部消化管:症状があ り、十分な栄養や水分の経口摂 取ができない;呼吸器症状があ り日常生活に支障がある	潰瘍形成あり 流動 食のみ摂取可
4	組織の壊死;著名な自然出 血;生命を脅かす	生命を脅かす症状がある	経口からの栄養摂 取不可
5	死亡	死亡	—

本試験期間中に新たに発現または増悪した自覚症状はその程度および本試験薬剤との因果関係を症例報告書に記入して、当該症状が消失あるいは治療開始前の状態に軽快するまで観察すること。なお、本試験で義務付ける手足症候群および口内炎に対するサポータティブケア、日常生活の留意点(7.2.3)参照)の実施状況を患者治療日誌から確認する。

8.2.3. 臨床検査(プロトコル治療開始後週 1 回以上、コース開始前(前日あるいは当日))

血液学的検査:白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

血液生化学検査:アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、血清クレアチニン、
電解質(Na、K)

尿検査:尿蛋白

8.2.4. 各コース投与時

リポソーム化ドキシソルビシン点滴投与中の手首と足首の局所冷却の実施状況の確認

インフュージョンリアクション発現時には、処置の有無とその内容につき症例報告書に記載する。

手足症候群に対するサポータティブケア(7.2. 1))参照)の実施状況の確認

口内炎に対するサポータティブケア(7.2. 2))参照)の実施状況の確認

日常生活の留意点(7.2. 3))参照)の実施状況の確認

8.2.5. その他の検査(少なくとも2コースに1回)

左心室駆出率(LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction)

安静時 12 誘導心電図

8.2.6. 画像検査(治療開始後、少なくとも2コースに1回) *評価可能病変を有する症例のみ実施

CT あるいは MRI 等により標的病変の計測、非標的病変の評価、新病変の出現の有無などを調査する。なお、4コース終了後に CR、PR in した症例に限り、4週間経過後に最良総合効果確定のために画像検査を行う。

8.2.7. 腫瘍マーカーCA125(1コースに1回)

8.3. 追跡調査

本試験実施計画書に基づく治療を受けた患者の有害事象に関しては、原則としてプロトコル治療終了後8週間もしくは後治療開始前までは観察し、症例報告書に記載すること。

8.4. 患者向けの治療日誌

本試験では、患者向け治療日誌(Appendix.3)を用い、患者自身に吐き気/嘔吐、手足症候群、口内炎などの有無やその他気づいたことを記載させる。試験担当医師は、この患者向け治療日誌の記載内容を定期的に確認し、患者の自覚症状の評価においてはこれを参考とした上で医学的な判断を下す。

9. 予期されるドキシルの有害事象/有害反応

9.1. 予期される副作用

再発 Müllerian carcinoma(上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)を対象とした国内第Ⅱ相試験(74症例)では、以下の薬物有害事象を認めた。

事象名	Grade1-2	Grade3	Grade4
白血球数減少	25(33.8%)	39(52.7%)	5(6.8%)
好中球数減少	19(25.7%)	23(31.1%)	27(36.5%)
リンパ球数減少	31(41.9%)	29(39.2%)	6(8.1%)
ヘモグロビン減少	50(67.6%)	11(14.9%)	0
赤血球数減少	53(71.6%)	3(4.1%)	0
血小板数減少	40(54.1%)	4(5.4%)	1(1.4%)
手足症候群	46(62.1%)	12(16.2%)	0
口内炎	51(68.9%)	6(8.1%)	0
悪心	43(58.1%)	2(2.7%)	0
食欲不振	37(50.0%)	0	0
発疹	36(48.7%)	1(1.4%)	0
血中 LDH 増加	38(51.4%)	0	0

詳細はドキシル注適正使用ガイド(ヤンセンファーマ(株)の H.P よりダウンロード可能)を参照のこと。

9.2. 相互作用

本剤は、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤で相互作用が知られている薬剤と相互作用を示す可能性がある。

表 6. 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
本剤投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある	心筋に対する蓄積毒性が増強される
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある	副作用が相互に増強される
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある	

10. データ収集

本試験で用いる症例報告書(CRF)(Appendix.8)は、治療経過に合わせて適宜記載し、すみやかにデータセンターへ郵送する。

11. 有害事象の報告

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

- 1) 試験実施計画書治療中もしくは最終試験実施計画書治療日から 30 日以内のすべての死亡
試験実施計画書治療との因果関係の有無は問わない。また、試験実施計画書治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終試験実施計画書治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる(「30 日」とは、最終試験実施計画書治療日を Day 0 として、その翌日から数えて 30 日を指す)。
- 2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性 (NCI-CTCAE v 3.0 における血液・骨髄区分以外の有害事象) や試験薬剤情報において「重大な副作用」として記載されていない有害事象は急送報告の対象となる。

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- 1) 最終試験実施計画書治療日から 31 日以降で、試験実施計画書治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。
- 2) 予期される Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTCAE v 3.0 における血液・骨髄区分以外の有害事象) や試験薬剤情報において「重大な副作用」として記載されている有害事象のうち、Grade 4 の非血液毒性のものが該当する。予期されていても、重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意すること。
- 3) 予期されない Grade2、Grade3 の有害事象
試験薬剤情報あるいは薬剤添付文書に記載されていない Grade2、Grade3 の有害事象が該当する。
- 4) 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等。
- 5) その他、重大な医学的事象
上記に該当しない事象で、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

11.2. 施設研究責任医師の報告義務

11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに試験責任医師に報告する。試験責任医師に連絡がつかない場合には試験担当医師などが試験責任医師の責務を代行すること。

一次報告: 試験責任医師あるいは試験担当医師は有害事象発生を知ってから、72 時間以内に「薬物有害反応に関する報告書」(Appendix.9)に所定の事項を記載して研究事務局に FAX 送付と電話連絡を行うこと。

追加報告: さらに試験責任医師あるいは試験担当医師は追加情報を入手した場合あるいは研究事

務局からの質疑が発生した場合には、「薬物有害反応に関する報告書」(Appendix.9)に追記し、研究事務局に FAX 送付する。剖検がなされた場合は「剖検報告書」を作成し、添付する。
また、試験責任医師は、これらの報告内容につき施設の手順に則り病院長に報告する。

11.2.2. 通常報告

試験責任医師あるいは試験担当医師は「薬物有害反応に関する報告書」の所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ FAX 送付する。
また、試験責任医師は、これらの報告内容につき施設の手順に則り病院長に報告する。

11.3. 有害事象による試験中止など

本試験中に、試験全体の中止が想定されるような重篤な有害事象が発生した場合、研究代表者および研究事務局はモニタリング委員会と協議のうえ、本試験の中止も含めた取り扱いについて効果安全性委員会に諮問する。効果安全性委員会が試験中止を勧告した場合、研究事務局は速やかに試験の中止およびその理由を試験責任医師に報告すること。また、中止の報告を受けた試験責任医師は、施設の手順に則り病院長に報告する。

11.4. 健康被害への補償について

本試験への参加により発生する医療費は、健康保険制度の範囲でまかなわれる。また、本試験への参加により被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、適切な治療を行う。本試験では、医療費・医療手当等の金銭的な補償は行わない。

12. 解析対象集団とエンドポイント

12.1. 解析対象集団の定義

12.1.1. 最大の解析対象集団 (FAS; Full Analysis Set)

「6.2. 症例登録手順」に従って登録された患者のうち重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。全登録例のうち、「4. 患者選択規準」を満たし、プロトコル治療の一部または全部が実施された全患者を「最大の解析対象集団」とする。この「最大の解析対象集団 (FAS)」を主たる解析対象集団とする。

患者選択規準を満たしているかどうかの検討は、研究事務局が実施するものとする。すなわち、試験担当医、試験責任医師のみの判断は採用しないものとする。最終解析においては、研究代表者の承認を要する。なお、最終解析レポート提出以前の学会発表時の解析においては、データセンターが研究事務局の了承の上で、研究事務局判定による最大の解析対象集団を用いる場合がある。

12.1.2. 試験実施計画書に適合した対象集団 (PPS; Per-Protocol Set)

FAS による解析結果の頑健性を考察することを目的に、「試験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)」を定義する。PPS とは FAS のうち重大な試験実施計画書違反のある患者を除いた集団とする。試験実施計画書からの重大な違反を犯しているかどうかの検討は、研究事務局が実施し、最終解析時に研究代表者の了承を得るものとする。

12.1.3. 安全性の解析対象集団

全登録例のうち、プロトコル治療が一度でも実施された全患者を「安全性の解析対象集団」とする。

12.1.4. 腫瘍縮小効果の評価対象集団

腫瘍縮小効果を評価することを目的に、「腫瘍縮小効果の評価対象集団」を定義する。腫瘍縮小効果の評価対象集団とは、FAS の中で測定可能病変を有する患者の集団とする。ここで測定可能病変とは、10mm (5mm) 以下のスライスの CT または MRI にて腫瘍最長径 (以下長径と略記する) の長さが 20mm (10mm) 以上である病変を測定可能病変と定義する。測定可能病変以外のすべての病変を測定不能病変とする。(以下に例示。)

- ・小病変 (従来の検査法で 20mm 未満、または CT・MRI でスライス幅の 2 倍未満)
- ・真に測定不能な病変 (骨病変、髄膜病変、胸水・腹水、心膜液、炎症性乳房病変、リンパ管炎、画像で確認できない腹部腫瘍、嚢胞性病変)

12.2. エンドポイントの定義

12.2.1. Grade2 以上の手足症候群発現率

FAS のうち Grade 2 以上の手足症候群が発現した患者の割合。

12.2.2. 手足症候群により薬剤投与量が減量に至った割合

FAS のうち手足症候群が原因で「7.5.2. 2 コース以降の投与量減量規準」に該当し薬剤の投与量を減量した患者の割合、および総投与コースのうち投与量を減量したコースの割合。

12.2.3. 手足症候群により薬剤投与延期に至った割合

FAS のうち手足症候群が原因で「7.5.1. 2 コース以降の投与開始規準」に抵触し投与延期を必要とした患者の割合、および総投与コースのうち投与延期したコースの割合。

12.2.4. 手足症候群により治療中止となった割合

FAS のうち「7.6. プロトコル治療中止規準」に該当し 4 コースの治療が不可能であった患者の中で、中止になった原因が手足症候群であった患者の割合。

12.2.5. 口内炎の発現率

FAS のうち口内炎が発現した患者の割合。これを Grade 別に算出する。

12.2.6. 口内炎により薬剤投与量が減量に至った割合

FAS のうち口内炎が原因で「7.5.2. 2 コース以降の投与量減量規準」に該当し薬剤の投与量を減量した患者の割合、および総投与コースのうち投与量を減量したコースの割合。

12.2.7. 口内炎により薬剤投与延期に至った割合

FAS のうち口内炎が原因で「7.5.1. 2 コース以降の投与開始規準」に抵触し投与延期を必要とした患者の割合、および総投与コースのうち投与延期したコースの割合。

12.2.8. 口内炎により治療中止となった割合

FAS のうち「7.6. プロトコル治療中止規準」に該当し 4 コースの治療が不可能であった患者の中で、中止になった原因が口内炎であった患者の割合。

12.2.9. 手足症候群、口内炎以外の有害事象発現率

FAS のうち手足症候群、口内炎以外の有害事象が発現した患者の割合。これを有害事象別、Grade 別に算出する。

12.2.10. 手足症候群、口内炎以外の有害事象により薬剤投与量が減量に至った割合

FAS のうち手足症候群、口内炎以外の有害事象が原因で「7.5.2. 2 コース以降の投与量減量規準」に該当し薬剤の投与量を減量した患者の割合、および総投与コースのうち投与量を減量したコースの割合。

12.2.11. 手足症候群、口内炎以外の有害事象により薬剤投与延期に至った割合

FAS のうち手足症候群、口内炎以外の有害事象が原因で「7.5.1. 2 コース以降の投与開始規準」に抵触し投与延期を必要とした患者の割合、および総投与コースのうち投与延期したコースの割合。

12.2.12. 手足症候群、口内炎以外の有害事象により治療中止となった割合

FAS のうち「7.6. プロトコル治療中止規準」に該当し 4 コースの治療が不可能であった患者の中で、中止になった原因が手足症候群、口内炎以外の有害事象であった患者の割合。

12.2.13. リポソーム化ドキシソルビシンの Dose Intensity

「7.4.1. リポソーム化ドキシソルビシンの投与量」に従い投与したリポソーム化ドキシソルビシンを週当たりの投与量に換算したもの(mg/m²/week)。

12.2.14. 奏効率(RR: Response Rate)

腫瘍縮小効果の判定は RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)に従って以下の手順(①～⑧)により抗腫瘍効果を評価し、奏効率を算出する。効果判定は、腫瘍効果の評価対象集団を対象とする。

① 標的病変の定義とベースライン

すべての測定可能病変のうち、1 臓器につき最大 5 か所、長径の大きい順に合計 10 病変までを治療前に選択し、「標的病変(target lesion)」とする。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和を効果判定「治療前記録用紙」に記録する。

② 非標的病変の定義とベースライン

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて「非標的病変(non-target lesion)」として部位、検査法、検査日のみを「治療前記録用紙」に記録する。

③ 腫瘍縮小効果の判定

初回効果判定は 2 コース終了後(初回投与 8 週後)に行い、この後の効果判定は必要に応じてコース毎に一回ずつ行う。測定可能病変については、治療前に長径測定を行った方法と同じ方法を用い、治療中に病変ごとに長径の長さを測定し、それらの長さの和および判定結果をプロトコル治療時記録用紙に記録する。非標的病変については CR、IR/SD もしくは PD の評価を行い、プロトコル治療時記録用紙に記録する。効果判定についての規準については以下(⑤標的病変の効果判定規準、⑥非標的病変の効果判定規準)に従う。有効症例(CR・PR)については、最良総合効果確定のために 4 週間後ないし 1 ヶ月後に判定する。

④ 標的病変の効果判定規準

CR: Complete Response

すべての標的病変の腫瘍所見が完全に消失した場合。

PR: Partial Response

長径の和が、治療開始前に比し、30%以上縮小した場合。

SD: Stable Disease

標的病変の長径の和が PR、PD のいずれにも該当しない場合。

PD: Progressive Disease

標的病変の最長径和が、最も小さい長径の和に比し 20%以上の増大、または新病変の出現がある場合。

NE: Not Evaluable

検査が実施できなかったもの、または上記 CR、PR、SD、PD の判定が不可能な場合。

なお、長径和の縮小/増大率については以下のように算出する。

$$\text{長径和の縮小率} = \frac{\text{治療前の長径和} - \text{評価時の長径和}}{\text{治療前の長径和}} \times 100\%$$

$$\text{長径和の増大率} = \frac{\text{評価時の長径和} - \text{最小の長径和}}{\text{最小の長径和}} \times 100\%$$

⑤ 非標的病変の効果判定規準

CR: Complete Response

すべての非標的病変の腫瘍所見が完全に消失し、腫瘍マーカーがすべての施設規準値以下となった場合。

IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease

1つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーが施設規準値上限を超える場合。

PD: Progressive Disease

非標的病変の増大、または新病変の出現のある場合。

NE: Not Evaluable

検査が実施できなかったもの、または上記 CR、IR/SD、PD の判定が不可能な場合。

⑥ 新病変

ベースライン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。

⑦ 総合効果 (Overall Response)

総合評価は標的病変および非標的病変に対する効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。ただし、標的病変・非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合評価を NE とする。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PDでない	なし	PR
SD	PDでない	なし	SD
PD	問わない	ありまたはなし	PD
問わない	PD	ありまたはなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

⑧ 最良総合効果 (Best Overall Response)

全コースの総合効果から以下の規準に従って、最良総合効果 (CR、PR、SD、PD、NE) を判定する。総合効果は、CR > PR > SD > PD > NE の順に「良好」であるとする。奏効率とは、CR および PR 例の腫瘍縮小効果

の評価対象集団に占める割合とする。

CR: Complete Response

4週間以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合。

PR: Partial Response

4週間以上の間隔で連続2回以上の総合効果PR以上(CRまたはPR)が得られた場合。

SD: Stable Disease

最良総合効果CR、PRも得られなかったが、投与開始2コース終了後の判定時(8週間以上)以降まで総合効果がPDではなく、かつ総合効果が1回以上SD以上である場合。

PD: Progressive Disease

最良総合効果がCR、PR、SDのいずれにも該当せずに、総合効果がPDとなった場合。

NE: Not Evaluable

総合効果がすべてNEであった場合

13. 統計学的事項

13.1. 主たる解析と判断基準

本試験の主たる目的は、サポーターケアがリポソーム化ドキソルビシン単剤療法の有害事象である手足症候群の発現率低下に寄与しているかどうかを評価することである。

本試験の主たる評価項目は、「12.2.1. Grade2 以上の手足症候群発現率」で定義した Grade2 以上の手足症候群の発現率であり、FASを対象に算出する。さらに F 分布に基づき手足症候群発現率の正確な 95%信頼区間を構成する。この信頼区間の上限の値が閾値発現率を下回った場合にのみサポーターケアが手足症候群の発現率低下に寄与したと判断する。FAS を対象とした結果の頑健性を考察するために、PPS を対象として同様の集計解析を実施する。

13.2. 臨床的仮説と登録数設定の根拠

本試験の主たる目的は、サポーターケアがリポソーム化ドキソルビシン単剤療法の有害事象である手足症候群の発現率低下に寄与しているかどうかを評価することである。

本試験は、閾値発現率をリポソーム化ドキソルビシンの国内第 II 相関発臨床試験で示された Grade2 以上の手足症候群発現率についての 95%信頼区間の下限の値である 40%とした。期待発現率を 25%とし、 α エラーを 0.05、 β エラーを 0.20 とした場合、必要症例数は 78 となり、その約 10%が解析除外例になることを見込んで予定登録症例数を 86 例と設定した。

13.3. 患者集積見込み

参加施設における対象患者数は各施設年間 10 例と予想される。参加施設数は 17 施設を予定する。従って予定症例数である 86 例は半年で集積可能である。

なお、目標症例数に達した時点で登録を打ち切る。

13.4. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「13.2. 臨床的仮説と登録数設定の根拠」で示したとおり予定登録症例数は 86 例とした。

「13.3. 患者集積見込み」より年間登録数は 170 例と見込まれるため、登録期間は半年とした。

追跡期間をプロトコル治療終了後 8 週間もしくは後治療開始前までとし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについて最終解析を行う。

13.5. Secondary Endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、Secondary endpoints の解析を行う。

13.5.1. 手足症候群により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および手足症候群により治療中止となった割合

薬剤投与量減量に至った割合

「12.2.2. 手足症候群により薬剤投与量が減量に至った割合」に従い手足症候群が原因で投与量減量に至った患者の人数(およびコース数)とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

薬剤投与延期に至った割合

「12.2.3. 手足症候群により薬剤投与延期に至った割合」に従い手足症候群が原因で投与延期に至った患者の人数(およびコース数)とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

治療中止となった割合

「12.2.4. 手足症候群により治療中止となった割合」に従い手足症候群が原因で治療中止に至った患者の人数とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

13.5.2. 口内炎の発現率

「12.2.5. 口内炎の発現率」に従い、口内炎の発現数、発現率、全コース中の最悪 Grade の頻度および Grade2 以上の発現率とその正確な 95%信頼区間を算出する。

13.5.3. 口内炎により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および口内炎により治療中止となった割合

薬剤投与量減量に至った割合

「12.2.6. 口内炎により薬剤投与量が減量に至った割合」に従い口内炎が原因で投与量減量に至った患者の人数(およびコース数)とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

薬剤投与延期に至った割合

「12.2.7. 口内炎により薬剤投与延期に至った割合」に従い口内炎が原因で投与延期に至った患者の人数(およびコース数)とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

治療中止となった割合

「12.2.8. 口内炎により治療中止となった割合」に従い口内炎が原因で治療中止に至った患者の人数とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

13.5.4. 手足症候群、口内炎以外の有害事象発現率

「12.2.9. 手足症候群、口内炎以外の有害事象発現率」に従い手足症候群と口内炎以外の有害事象に

対して有害事象発現数、有害事象発現率、全コース中の最悪 Grade の頻度および Grade3 以上の発現率とその正確な 95%信頼区間を算出する。

13.5.5. 手足症候群、口内炎以外の有害事象により薬剤投与量減量、治療延期に至った割合および手足症候群、口内炎以外の有害事象により治療中止となった割合

薬剤投与量減量に至った割合

「12.2.10. 手足症候群、口内炎以外の有害事象により薬剤投与量が減量に至った割合」に従い手足症候群、口内炎以外の有害事象が原因で投与量減量に至った患者の人数(およびコース数)とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

薬剤投与延期に至った割合

「12.2.11. 手足症候群、口内炎以外の有害事象により薬剤投与延期に至った割合」に従い手足症候群、口内炎以外の有害事象が原因で投与延期に至った患者の人数(およびコース数)とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

治療中止となった割合

「12.2.12. 手足症候群、口内炎以外の有害事象により治療中止となった割合」に従い手足症候群、口内炎以外の有害事象が原因で治療中止に至った患者の人数とその割合を算出する。割合については正確な 95%信頼区間を算出する。

13.5.6. リポソーム化ドキソルビシンの Dose Intensity

リポソーム化ドキソルビシンの週当たりに換算した投与量($\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$)とその 95%信頼区間を算出する。

13.5.7. 奏効率

「12.2.14 奏効率」に従い奏効率を算出する。さらに F 分布にもとづき奏効率の正確な 95%信頼区間を算出する。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、臨床試験に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)に従って実施する。

14.2. インフォームド・コンセント

本試験の開始にあたっては、対象となる患者に対し、「同意説明文書・同意書」(Appendix.1)を手渡し、下記の内容について十分に説明したうえで、本試験への参加について、自由意思による同意を文書で得る。

説明内容

試験を目的とするものである旨

試験の目的、対象

試験責任医師の氏名、職名及び連絡先

試験の方法と試験期間

予想される本療法の効果及び被験者に対する不利益

他の治療方法に関する事項

試験参加を何時でも取りやめることができる旨

試験不参加、又は参加を取りや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

被験者に係る秘密が保全される旨

健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨

試験結果の公表について

本試験に関する利益相反について

本試験に関する問い合わせ窓口

14.3. 施設倫理審査委員会する手順(IRB: Institutional Review Board)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 承認文書のコピーを登録センターに FAX 送付する。IRB 承認文書の原本は各施設が保管、コピーは登録センターが保管する。

IRB 承認文書送付先

登録センター

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門

住所: 〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6407

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。

14.4. 本試験に関する利益相反について

本試験研究代表者、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、各施設の利益相反審査委員会と倫理審査委員会において審査・承認を受けている。さらに、本試験の結果は第三者機関である効果・安全性委員会の評価を受けた後に、国内・国外の学会発表および論文紙上発表として公表される。

15. モニタリングと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。収集された「症例報告書」(Appendix.7)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

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. 研究結果の発表

16.1. データの公表

研究結果については、施設研究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研究代表者の同意を得るものとする。

Authorship は原則として研究代表者に帰属する。2nd Authorship は症例登録数が最も多い施設とする。共著者は症例登録数が多い順に選択し、論文の投稿規定に従って決定する。

共著者の選定は該当施設内の決定に委ねる。

16.2. 被験者の秘密保持

症例登録用紙の作成、取扱いなどにおいては、被験者の機密保護について厳重に配慮する。被験者は登録番号で特定し、氏名、施設患者番号などは使用しない。

16.3. データの保存

試験に関する記録で、検査データ、倫理審査委員会の記録、被験者の同意に関する記録などは、GCP の概念に従って施設において厳重に保存する。

17. 研究組織

本臨床試験は研究支援機構である NPO 法人婦人科腫瘍関連支援機構(理事長 八重樫伸生)より資金提供を受けて実施する。本試験薬剤の製造販売元であるヤンセンファーマ(株)は、NPO 法人婦人科腫瘍関連支援機構に賛助している。

17.1. 研究代表者

紀川 純三(鳥取大学)
〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
鳥取大学医学部附属病院 がんセンター
TEL:0859-38-6292 FAX:0859-38-6293
E-mail:kigawa@med.tottori-u.ac.jp

17.2. 研究副代表者

杉山 徹(岩手医科大学)
鈴木 光明(自治医科大学)
吉川 史隆(名古屋大学)

17.3. 臨床試験審査委員会

委員長:落合和徳(慈恵会医科大学)
副委員長:八重樫伸生(東北大学)
委員:田畑 務(三重大学)、高野忠夫(東北大学)、板持広明(鳥取大学)、
熊谷晴介(岩手医科大学)

17.4. モニタリング委員会

委員長:日浦昌道(四国がんセンター)
副委員長:西村隆一郎(兵庫県立がんセンター)
委員:伊藤公彦(関西労災病院)、竹原和宏(呉医療センター)、
藤原寛行(自治医科大学)、山口 聡(兵庫県立がんセンター)

17.5. 中央効果判定委員会

委員長:波多江正紀(鹿児島市立病院)
副委員長:藤原恵一(埼玉医科大学国際医療センター)
委員:横山良仁(弘前大学)、中村俊昭(鹿児島市立病院)、山田恭輔(東京慈恵会医科大学)、
長尾昌二(埼玉医科大学国際医療センター)

17.6. 効果安全性評価委員会

坂田 優(三沢市立病院)、田村和夫(福岡大学)

17.7. 看護師委員会

委員長: 日野千奈美(兵庫県立がんセンター)

副委員長: 熊谷真澄(岩手医科大学附属病院)、瓦葺幸子(癌研究会有明病院)

委員: 庄子美紀子(東北大学医学部産科婦人科)、玉木秀子(埼玉医科大学国際医療センター)、

神田貴代(自治医科大学附属病院)、中堂蘭百恵(東京慈恵会医科大学附属病院)、

青谷恵利子(北里大学臨床薬理研究所)、佐藤美紀(北里大学医学部附属病院)、

山田里美(名古屋大学医学部附属病院)、松下五十鈴(四国がんセンター)

17.8. 統計担当者

山田 隆行 / 竹内 正弘

北里大学臨床薬理研究所

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

17.9. 試験参加施設

三海婦人科癌スタディグループ(SGSG)、東北婦人科腫瘍研究会(TGCU)、

北関東婦人科臨床試験支援機構(GORTIC-NK)および本試験参加に賛同した施設

参加施設一覧は、Appendix.13 参照

17.10. 研究支援機構

NPO 法人婦人科腫瘍関連支援機構

理事長 八重樫伸生

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL: 022-717-7252 FAX: 022-717-7258

17.11. 症例登録センター/データセンター

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門

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6407

E-mail: doxil@insti.kitasato-u.ac.jp

担当: 野中美和、牛谷真由美

17.12. 研究事務局

鳥取大学医学部生殖機能医学 島田宗昭、佐藤慎也

〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

TEL: 0859-38-6647 FAX: 0859-38-6649

E-mail: mshima12@med.tottori-u.ac.jp

18. 参考文献

- (1) Harries M, et al. Part II: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer- treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002; 9; 389-393.
- (2) Pujade-Lauraine E, et al. Predicting the effectiveness of chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: a GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21; 208a (abstr 829).
- (3) National Institute for Health and Clinical Excellence : <http://www.nice.org.uk/>
- (4) Vaage J, et al. Tissue distribution and therapeutic effect of intravenous free or encapsulated liposomal doxorubicin on human prostate carcinoma xenografts. *Cancer* 1994; 73; 1478-1484.
- (5) M.E.R.O'Brien, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of metastatic cancer. *Ann Oncol* 2004; 15; 440-449.
- (6) K.J.O'Byrne, et al. A phase II study of doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21; 203a (abstr 808).
- (7) Gordon AN, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95; 1-8.
- (8) Gabriella Ferrandina, et al. Phase III trial of Gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26; 890-896.
- (9) David G. Mutch, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer.
- (10) National Comprehensive Cancer Network® : <http://www.nccn.org/>
- (11) Robert J. Kim, et al. Skin toxicity associated with pegylated liposomal doxorubicin (40mg/m²) in the treatment of gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2005; 97; 374-378.
- (12) Mangili G, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: The role of regional cooling. *Gynecol Oncol* 2008; 108; 332-335.
- (13) Drake RD, et al. Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2004; 94; 320-324.
- (14) Vergote I, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst* 2000; 92; 1534-1535.