

婦人科癌における初回治療としてカルボプラチンを
含む化学療法を施行する患者に対する
パロノセトロン＋デキサメタゾンの臨床第Ⅱ相試験
(WJGOG 131)

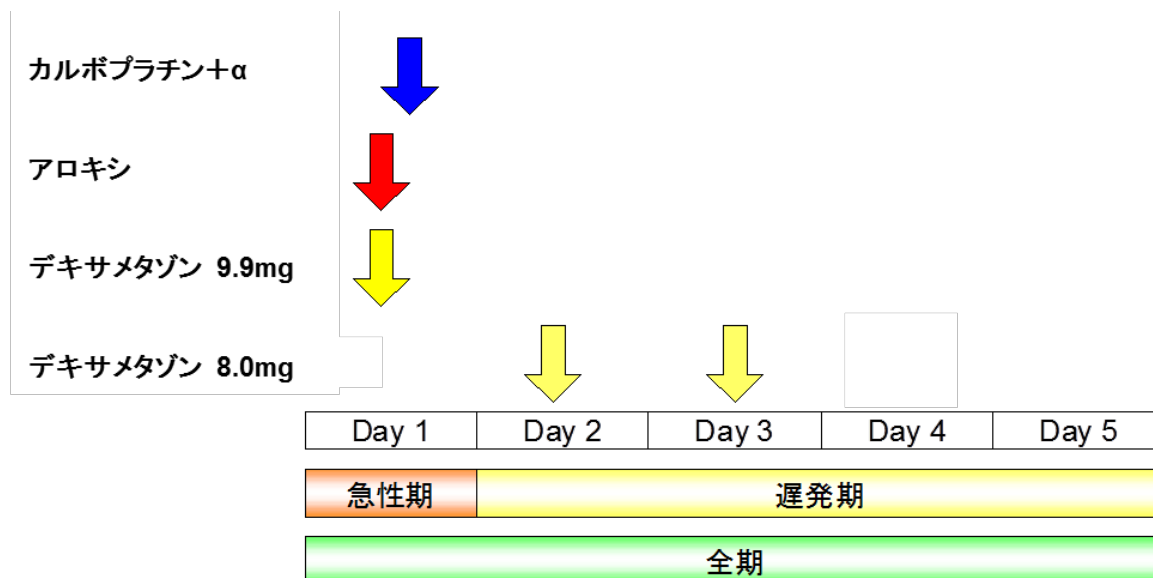
試験実施計画書

西日本婦人科悪性腫瘍研究会(WJGOG)

第 1.0 版 2013 年 9 月 10 日

0. 試験の概要

0.1 試験デザイン



*): q3w PTX 併用時は 19.8mg/body、q3w PTX 以外(例:DTX, q1w PTX)の場合は 9.9mg/body

**): 経口投与する場合、8.0mg/body、静脈内投与する場合、6.6mg/body

0.2 目的

婦人科癌におけるカルボプラチンベースの化学療法に起因する急性及び遅発性の悪心・嘔吐に対するパロノセロン単回静脈内投与の有効性と安全性を検討する。

1) 主要評価項目(Primary endpoint)

化学療法開始後 24~120 時間まで(遅発期)の嘔吐完全制御(Complete Control ; 以下 CC)率

2) 副次評価項目(Secondary endpoint)

- ・化学療法開始後 0~24 時間、24~120 時間、0~120 時間の完全抑制(Complete Response; 以下 CR)率
- ・化学療法開始後 0~24 時間(急性期)、0~120 時間(全期)の CC 率
- ・化学療法開始後 0~24 時間、24~120 時間、0~120 時間の悪心の程度
- ・発現した副作用の種類、発現割合、程度、食事摂取量
- ・パロノセロンの治療成功期間(Time to Treatment Failure : TTF)

0.3 対象

0.3.1 適格基準

- ① 登録時の年齢が 20 歳以上である患者
- ② 組織学的に婦人科癌(卵巣癌、子宮体癌、または子宮頸癌)と診断されている患者
- ③ 化学療法未施行例
- ④ カルボプラチンの 1 回投与量が AUC5~6 に相当する
- ⑤ 主要臓器機能が十分保たれており、下記の基準を全て満たす患者
以下の臨床検査は、登録前 8 日以内に実施
好中球数: 2000/mm³ 以上
血小板数: 100,000/mm³ 以上
血清 AST, ALT: 100 IU/L 以下
血清クレアチニン: 1.5mg/dl以下
- ⑥ Performance Status(ECOG scale):0~2 の患者
- ⑦ 本試験の内容について所定の同意文書およびその他の説明文書を用いて十分に説明を受け、自由意思により本試験参加に文書で同意する患者

0.3.2 除外基準

- ① 悪性腫瘍以外に重篤(入院加療を要する)でコントロールできない合併症(腸管麻痺、肺線維症、糖尿病、心不全、心筋梗塞、狭心症、腎不全、肝不全、精神疾患、脳血管障害、活動性胃・十二指腸潰瘍等)を有する症例
- ② 有症状の脳転移を有する又は臨床的に脳転移を有することが疑われる症例
- ③ 抗癌薬の治療を要する痙攣性疾患を有する症例。ただし臨床的に安定期あるいは発作がないものは除く
- ④ 有症状で治療的穿刺を要する腹水又は胸水貯留症例
- ⑤ 胃幽門部狭窄又は腸閉塞を有する症例
- ⑥ 嘔吐性事象又は CTCAE v4.0 グレード 2 以上の悪心が認められる症例
- ⑦ パロノセトロン又はその他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬の成分に対して過敏症の既往歴のある症例
- ⑧ デキサメタゾン製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある症例
- ⑨ 妊婦、授乳婦又は研究期間中避妊することに同意しない女性
- ⑩ 過去にパロノセトロンの投与歴があることが判明している症例
- ⑪ 本研究の手順に関して協力する能力又は意思を持たない症例
- ⑫ 研究責任(分担)医師が本研究の対象として不相当と判断した症例

0.4 投与方法

【 1 日目 】

化学療法施行の前に パロノセトロン 0.75 mg/body およびデキサメタゾンを静脈内投与し、投与終了後にカルボプラチン併用化学療法を開始する。q3w PTX 併用時は 19.8mg/body、q3w PTX 以外(例:DTX, q1w PTX)の場合は 9.9mg/body とする。

【 2 日目・3 日目 】

デキサメタゾンをそれぞれ 8.0 mg/body 経口投与または 6.6mg/body 静脈内投与する。

0.5 予定症例数と研究期間

予定症例数 : 80 例

登録期間 : 2014 年 2 月 1 日 ~ 2016 年 1 月 31 日 (2 年間)

追跡調査期間 : 2016 年 2 月 1 日 ~ 2016 年 7 月 31 日 (最終登録から半年間)
なお症例の集積状況により期間を延長もしくは短縮する。

0.6 問い合わせ先

研究代表者 : 嘉村 敏治(久留米大学 産婦人科)

症例登録センター : NPO 法人 臨床血液・腫瘍研究会
(福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学内)
〒811-0810 福岡市城南区七隈 7-45-1
TEL: 092-801-2845 FAX: 092-801-2801

研究事務局 : 西日本婦人科悪性腫瘍研究会(WJGOG)
牛嶋 公生(久留米大学 産婦人科)
TEL: 0942-31-7573 FAX: 0942-35-0238

目次

0. 試験の概要	2
0.1 試験デザイン	2
0.2 目的	2
0.3 対象	3
0.3.1 適格基準	3
0.3.2 除外基準	3
0.4 投与方法	4
0.5 予定症例数と研究期間	4
0.6 問い合わせ先	4
1. 背景	8
1.1 化学療法誘発悪心・嘔吐(CINV:chemotherapy induced nausea and vomiting)	8
1.2 CINV の予防	8
1.3 パロノセトロンについて	9
1.4 婦人科癌のカルボプラチンベース化学療法におけるCINVについて	11
2. 目的	11
3. 研究のデザイン	12
4. 薬剤情報	12
4.1 薬剤名	12
4.2 禁忌	12
4.3 効能・効果	12
4.4 用法・用量	13
4.5 予期される副作用	13
5. 患者選択基準	13
5.1 適格基準	13
5.2 除外基準	13
6. 症例の登録	14
6.1 試験のデザイン	14
6.2 登録の手順	14
6.3 登録に際しての注意事項	14
7. 投与方法	15
7.1 投与方法	15
7.2 投与期間	15
7.3 投与に関する注意事項	15
7.4 投与中止基準	15

7.5 併用薬および併用療法	16
7.5.1 併用禁止薬.....	16
7.5.2 併用禁止療法.....	16
7.6 研究終了後の対応.....	17
8. 試験実施スケジュール(観察・検査・評価項目および実施時期など).....	17
8.1 実施スケジュール.....	17
8.2 登録前.....	18
8.3 観察期間.....	19
8.3.1 観察期間中継続して実施する観察・検査・評価項目.....	19
8.3.2 Day 1(パロノセトロン及び化学療法施行日).....	19
8.3.3 Day 2.....	19
8.3.4 Day 3.....	19
8.3.5 Day 8~Day 10(観察期間終了日)/中止時.....	19
9. プロトコル治療中止基準.....	20
10. 有効性の評価.....	20
10.1 医療従事者による評価.....	20
10.2 嘔吐性事象(嘔吐(vomiting)又は空嘔吐(retching)).....	20
10.3 悪心.....	20
10.4 制吐処置.....	21
10.5 有効性評価の記録方法.....	21
11. 安全性の評価.....	21
11.1 有害事象の定義.....	21
11.2 有害事象の判定方法.....	21
11.3 有害事象の調査方法及び時期.....	21
11.4 副作用の定義.....	22
11.5 副作用の記載方法.....	22
11.6 重篤な有害事象が発生した場合の対応.....	22
11.6.1 重篤な有害事象の定義.....	22
11.6.2 重篤な有害事象への対応.....	22
11.7 経過観察.....	23
12. プロトコルの変更、試験の中止・終了.....	23
12.1 プロトコルの変更.....	23
12.2 試験全体の中止.....	23
12.3 試験の終了.....	24
13. 統計解析.....	24
13.1 解析対象集団.....	24

13.1.1 全登録例	24
13.1.2 全適格例	24
13.1.3 全治療例	24
13.2 主たる解析と判断基準	24
14. 予定症例数および研究期間	25
14.1 症例数の設定	25
14.2 研究期間	25
15. 倫理的事項	25
15.1 患者の保護	25
15.2 インフォームドコンセント	25
15.2.1 説明同意	26
15.2 プロトコールの遵守	26
15.3 個人情報の保護	26
15.4 利益相反	26
16. 被験者の健康被害への対応と補償	27
17. 研究成果の発表	27
18. 費用と補償	27
19. 研究組織	28
20. 参考文献	29

1. 背景

1.1 化学療法誘発悪心・嘔吐(CINV:chemotherapy induced nausea and vomiting)

悪心及び嘔吐は、悪性腫瘍に対する化学療法時に高い頻度で発現する非血液学的毒性の1つである。この化学療法誘発悪心・嘔吐(Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting; CINV)を十分に抑制しなければ、患者は化学療法を受けることに対して消極的となり、化学療法の拒否やコンプライアンスの低下を招き、治療成績に大きな影響を及ぼすことが考えられる。癌患者の Quality of Life(QOL)評価においても CINV の発現が負の影響を及ぼすとの報告がある¹⁾²⁾。すなわち化学療法を成功へ導くには、CINV の抑制が重要である。

CINV は、抗悪性腫瘍薬の種類、投与量及び投与経路によってその発現頻度及び発現時期が異なる。抗悪性腫瘍薬は、CINV の発現頻度によって、90%を超える患者に CINV が発現する高度催吐性、30～90%の患者に発現する中等度催吐性、10～30%の患者に発現する軽度催吐性、10%以下の患者に発現する最小度催吐性に分類される。発現時期による分類では、化学療法開始後 24 時間以内に認められる急性悪心・嘔吐、24 時間以降に認められる遅発性悪心・嘔吐、患者が化学療法を受けることを意識した場合(治療前夜又は化学療法を受ける医療機関に入った際等)に認められる予測性悪心・嘔吐がある。

CINV の発現メカニズム³⁾⁴⁾は、消化管粘膜の enterochromaffine(EC)細胞が薬剤からの刺激を受けて神経伝達物質である 5-hydroxytryptamine(セロトニン、5-HT)を分泌し、消化管の 5-HT₃ 受容体を介して、求心性の迷走神経から直接、又は chemoreceptor trigger zone(CTZ)を経て嘔吐中枢に伝達される経路と、薬剤が CTZ を直接刺激し、その刺激がドパミン受容体や 5-HT₃ 受容体を介して嘔吐中枢に伝達される経路が考えられてきた。最近では、5-HT に加えて痛みの神経伝達物質である Substance P 及びその受容体 NK₁ の関与を示唆する報告もある。また、大脳皮質は嘔吐中枢を調節・制御しており、予測性悪心・嘔吐の発現に関与すると考えられている。

1.2 CINV の予防

1980 年代後半に 5-HT₃ 受容体の CINV への関与が報告され、1990 年代に、5-HT₃ 受容体拮抗薬の臨床応用が進んだ。シスプラチンを対象とした制吐療法とシスプラチン以外を対象とした制吐療法の無作為化比較試験のメタアナリシス⁵⁾において、ドパミン受容体拮抗薬や抗ヒスタミン薬等の従来の制吐療法に比べて 5-HT₃ 受容体拮抗薬の優れた制吐効果が認められ、現在では制吐療法の中心的役割を担っている。

副腎皮質ステロイドは、経験的に CINV の抑制効果が知られており、その制吐効果は主に抗炎症作用によるものと考えられている。デキサメタゾンを含む制吐療法についての臨床試験のメタアナリシスによると、5-HT₃ 受容体拮抗薬にデキサメタゾンを併用することにより、急性及び遅発性悪心・嘔吐の抑制率が 15%程度向上することが明らかとなっている⁶⁾。また厚生労働省医政局・医薬食品局が発表している抗がん剤併用療法に関する検討委員会による「抗がん剤報告書:デキサメタゾン」⁷⁾において、抗悪性腫瘍薬投与に伴う悪心・嘔吐に対してその有用性は認められると考えられる、と結論づけられている。

米国では、制吐療法に関する種々のエビデンスに基づき、全米癌総合ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network、NCCN)や米国癌治療学会(American Society of Clinical Oncology、ASCO)等において、制吐療法のガイドラインが作成されている⁸⁾。また、本邦においては日本癌治療学会より制吐薬適正使用ガイドラインが2010年5月に発刊されている⁹⁾。

婦人科がんにおいて頻用されるCarboplatin(CBDCA)とPaclitaxel(PTX)の併用療法(CBDCA+PTX:TC療法)では、CBDCAは中等度催吐性抗悪性腫瘍剤、PTXは軽度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類され、本併用レジメンについては中等度催吐性リスクに分類されている。中等度催吐性リスクの抗悪性腫瘍薬投与後の悪心・嘔吐に対しては、デキサメタゾン+5-HT₃受容体拮抗薬が推奨されており、国際がん支持療法学会 Multinational Association of Supportive Care in cancer(MASCC) ガイドライン 2010年¹⁰⁾、NCCNガイドライン 2012年 v1.0⁸⁾、ASCOガイドライン 2011¹¹⁾においては、5-HT₃受容体拮抗薬の中でもパロノセロンの使用が推奨されている。

1.3 パロノセロンについて

パロノセロンは種々の実験モデルで5-HT₃受容体に選択的で高い親和性が認められている¹²⁾。主に海外で実施された健康成人対象の臨床薬理試験では、静脈内及び経口投与のいずれにおいても半減期は平均約40時間であり、既存の5-HT₃受容体拮抗薬よりも4~10倍長いことが明らかとなった。この長い半減期と5-HT₃受容体への高い親和性がパロノセロンの特長と言える。また、各薬剤の非結合型血漿中濃度及び競合結合実験より得られたKi値を用いて、本邦の推奨用量における5-HT₃受容体結合占有率の時間推移をシミュレートしたところ1回投与で70%以上の受容体結合占有率を維持できる期間が、他剤では24時間未満であるのに対して、パロノセロンは、その高い親和性と長い半減期から約5日間維持できると予測された。

米国で実施された高度催吐性抗悪性腫瘍薬が投与される患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験では、3~90 μg/kgと幅広い用量範囲におけるパロノセロン単回静脈内投与の有効性及び忍容性が確認された¹³⁾。3 μg/kgを最低有効用量として、それ以上の用量では有効性がほぼ一定であったことから、3及び10 μg/kgが次相臨床試験の推奨用量と決定された¹⁴⁾。

国内では、高度催吐性抗悪性腫瘍剤及び中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与される癌患者を対象とした2試験が、多施設共同二重盲検化用量反応第Ⅱ相試験として実施された¹⁵⁾¹⁶⁾。これらの試験では、外国の承認用量(0.25 mg)を中心とし、0.075 mg、0.25 mg、0.75 mgの3用量について、ステロイド併用下での用量反応性を検討した。抗悪性腫瘍剤投与開始時刻を起点として120時間後までを有効性観察期間とし、24時間までを急性期、24時間から120時間までを遅発期と定義し、有効性の主要評価項目は嘔吐性事象及び制吐処置のない患者の割合である嘔吐完全抑制(Complete response, CR)率とした。

高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした試験では全例でシスプラチンが投与されており、急性期のCR率は0.075 mg群、0.25 mg群、0.75 mg群で各々77.6%、81.8%、79.5%と3用量間で用量反応性はみられなかった(p=0.2858)。一方、遅発期のCR率は各々40.8%、53.2%、56.4%と、0.25 mg群及び0.75 mg群のCR率が0.075 mg群より10%以上高かった¹⁵⁾。

中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした試験では主にカルボプラチンとパクリタキセル、又はアントラサイクリン系薬剤(ドキシソルビシン又はエピルビシン)とシクロフォスファミド(AC/EC)が併用されており、急性期のCR率は0.075 mg 群、0.25 mg 群、0.75 mg 群で各々85.1%、82.4%、92.8%と、同様に3用量間の用量反応性はみられなかった($p=0.2499$)。遅発期のCR率は各々62.7%、66.2%、71.0%であり、用量の増加に伴い上昇していた¹⁶⁾。AC/ECはそれまで中等度催吐性に分類されていたが、2005年の全米がん総合ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)ガイドラインにおいて高度催吐性へと分類が変更されている。このサブグループにおける遅発期のCR率は各々38.5%、48.1%、63.0%と0.75 mg 群が最も高く、0.25 mg 群より有効であることが期待された。更に、両試験における有害事象及び副作用の発現頻度について用量間に明らかな違いはみられず、各用量の安全性は同程度であった。以上の結果より、抗悪性腫瘍剤に起因する遅発期までの悪心、嘔吐に最も高い抑制効果が期待でき、安全な用量として0.75 mg が次相試験の推奨用量とされた。

臨床第Ⅲ相試験では、抗悪性腫瘍剤投与に起因する急性及び遅発性悪心、嘔吐に対するパロノセトロン単回静脈内投与の有用性について、多施設共同無作為化二重盲検化比較試験(有効性解析対象症例:1114例、安全性解析対象症例:1119例)で検討した¹⁷⁾。本試験では、デキサメタゾン併用下にてグラニセトロン単回静脈内投与を対照として、急性悪心、嘔吐におけるパロノセトロンの非劣性、遅発性悪心、嘔吐におけるパロノセトロンの優越性を検証することとした。本試験の対象は、高度催吐性化学療法に分類されるシスプラチン 50 mg/m³以上又はAC/ECが初回化学療法として計画されている悪性腫瘍患者とした。パロノセトロン0.75 mg(又はプラセボ)を抗悪性腫瘍剤30分前に静脈内投与し、その後グラニセトロン(又はプラセボ)40 µg/kgを点滴静注し、投与終了後に抗悪性腫瘍剤を投与した。デキサメタゾンはパロノセトロン投与前45分以内、及び抗悪性腫瘍剤投与開始後24~26時間、48~50時間に投与した。

有効性の主要評価項目である急性期のCR率はパロノセトロン群が75.3%、グラニセトロン群が73.3%であり、グラニセトロンに対するパロノセトロンの非劣性が示された。更に、遅発期のCR率はパロノセトロン群が56.8%、グラニセトロン群が44.5%であり、Cochran-Mantel-Haenzel検定により2群間に有意差($p<0.001$)が認められ、グラニセトロンに対するパロノセトロンの優越性が示された。また、副次評価項目である、抗悪性腫瘍剤投与開始後120時間全体の消化器症状のCR率についてもパロノセトロン群が51.5%、グラニセトロン群が40.4%であり、パロノセトロンのグラニセトロンに対する優越性が示された($p<0.001$)。悪心に対してはその程度を「なし0」、「軽度1」、「中等度2」、「高度3」の4段階で評価した。急性期の悪心抑制率はパロノセトロン群が58.7%、グラニセトロン群が59.9%であり、グラニセトロン群とパロノセトロン群に有意差は認められなかったが、一方、遅発期の悪心抑制率はパロノセトロン群が37.8%、グラニセトロン群が27.2%であり、パロノセトロンはグラニセトロンより有意($p<0.001$, Fisher's exact検定)に悪心を抑制した。

本試験におけるパロノセトロン群及びグラニセトロン群の副作用発現率は各々30.5%(170/557例)及び33.5%(188/562例)であった。パロノセトロン群の主な副作用は、便秘17.4%(97/557例)、ALT増加4.3%(24/557例)及び頭痛3.2%(18/557例)等であり、グラニセトロン群と同様であった。

なお、パロノセトロン投与によるグレード 3 以上の副作用は、便秘 0.7%、心電図 QT 補正間隔延長 0.5%、 γ -GTP 増加 0.4%、ALT 増加 0.2%であり、グラニセトロンと同様であった。

1.4 婦人科癌のカルボプラチンベース化学療法におけるCINVについて

婦人科癌の癌化学療法において、Tri-weekly TC 療法は卵巣癌に対する 1st line chemotherapy として標準的に推奨されている¹⁷⁾。また子宮体癌では高リスク患者に対する術後補助化学療法として、Doxorubicin/Cisplatin 併用療法(AP 療法)、Docetaxel/Cisplatin (DP 療法)、TC 療法を比較するランダム化第 3 相試験(JGOG2043)が進行中である¹⁸⁾。子宮頸癌においてはIVb 期、再発子宮頸癌に対するPaclitaxel/Cisplatin 併用療法(TP 療法)とPaclitaxel/Carboplatin 併用療法(TC 療法)のランダム化比較試験(JCOG0505)の結果が報告され、主要評価項目である OS に関して TC 療法の TP 療法に対する非劣性が確認された¹⁹⁾。一方で、カルボプラチンは重篤な悪心嘔吐を引き起こす恐れがあり²⁰⁾、その消化器症状(嘔気)の緩和も重要な支持療法のひとつである²¹⁾。

また CINV のリスク因子として、女性であることは急性期及び遅発期の嘔吐において統計学的に有意なリスク因子であることが報告されており²²⁾、婦人科癌の化学療法を受ける患者はより悪心・嘔吐が起こりやすい可能性が考えられる。実際に海外において行われた TP 療法と TC 療法とのランダム化比較試験における、TC 療法群の嘔吐の発現率は、5HT₃ 受容体拮抗薬とステロイド併用下で、all grade で 45.5%、grade 3 以上では 2.8%、悪心の発現率は all grade で 77.1%、grade 3 以上では 5.9%と多くの婦人科癌患者が悪心嘔吐を経験している²³⁾。その他のリスク因子として年齢やアルコール摂取量、急性期嘔吐の経験などが報告されている²⁴⁾。

しかしながら海外または国内でこれまで報告されたパロノセトロンの臨床試験では婦人科症例は数例しか含まれておらず、婦人科癌患者における CINV に対するパロノセトロンの効果は明らかではない。また、国内における婦人科癌患者に対するパロノセトロンの安全性についてもデータが少ない。以上から、婦人科癌として卵巣癌・子宮頸癌・子宮体癌を対象としたカルボプラチンベースの化学療法に伴う CINV の予防におけるパロノセトロンの有効性・安全性を検討するため、本試験を計画した。

2. 目的

婦人科癌におけるカルボプラチンベースの化学療法に起因する急性及び遅発性の悪心・嘔吐に対するパロノセトロン単回静脈内投与の有効性と安全性を検討する。

1) 主要評価項目(Primary endpoint)

化学療法開始後 24~120 時間まで(遅発期)の嘔吐完全制御(Complete Control ; 以下 CC)率

2) 副次評価項目(Secondary endpoint)

・化学療法開始後 0~24 時間、24~120 時間、0~120 時間の完全抑制(Complete Response; 以下 CR)率

- ・化学療法開始後 0～24 時間(急性期)、0～120 時間(全期)の CC 率
- ・化学療法開始後 0～24 時間、24～120 時間、0～120 時間の悪心の程度
- ・発現した副作用の種類、発現割合、程度、食事摂取量
- ・治療成功期間(Time to Treatment Failure : TTF)

有効性判定項目	嘔吐性事象	制吐処置	悪心の程度
嘔吐完全抑制 Complete Response(CR)	なし	なし	問わない
完全制御 Complete Control(CC)	なし	なし	なし又は軽度

3. 研究のデザイン

本研究は、婦人科癌におけるカルボプラチンベースの化学療法に起因する急性及び遅発性の悪心・嘔吐に対するパロノセトロン単回静脈内投与の有効性と安全性を検討することを目的としている。

本研究は多施設の単アーム Phase II 試験として実施する。選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない症例について、登録日を含めて 8 日以内にパロノセトロン 0.75 mg を化学療法前に静脈内投与する(Day1 とする)。パロノセトロン投与後 120 時間(Day5)までの被験者の悪心、嘔吐性事象の発現並びに制吐処置の実施について観察する。また、副作用を Day8 まで観察する。また、探索的に年齢、アルコール摂取量、悪心嘔吐の経験(急性期悪心嘔吐、妊娠、乗り物酔い)等のリスクファクターを検討する。

4. 薬剤情報

詳細については最新の添付文書を参照すること。

4.1 薬剤名

一般名 : パロノセトロン塩酸塩 (Palonosetron hydrochloride)

商品名 : アロキシ静注 0.75mg またはアロキシ点滴静注バック 0.75mg

販売会社: 大鵬薬品工業株式会社

4.2 禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4.3 効能・効果

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)(遅発期を含む)

4.4 用法・用量

通常、成人にはパロノセロンとして 0.75 mg を 1 日 1 回静注又は点滴静注する。

4.5 予期される副作用

10%以上

便秘

1～10%未満

頭痛、QT 延長、高ビリルビン血症、発疹、しゃっくり、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、血管痛

0.1～1 %

めまい、不眠症、糖尿、食欲不振、高血糖、高カリウム血症、上室性期外収縮(正常の心拍と異なる心拍がおこる状態)、高血圧、低血圧、下痢、口内乾燥、上腹部痛、腹部膨満、腹痛、肝機能検査値異常、耳鳴、LDH 上昇、ALP 上昇、倦怠感、疲労、注射部位反応(疼痛、紅班)、潮紅、静脈炎、発熱、悪寒

5. 患者選択基準

5.1 適格基準

- ① 登録時の年齢が 20 歳以上である患者
- ② 組織学的に婦人科癌(卵巣癌、子宮体癌、または子宮頸癌)と診断されている患者
- ③ 化学療法未施行例
- ④ カルボプラチンの 1 回投与量が AUC5～6 に相当する
- ⑤ 主要臓器機能が十分保たれており、下記の基準を全て満たす患者
以下の臨床検査は、登録前 8 日以内に実施
好中球数: 2000/mm³ 以上
血小板数: 100,000/mm³ 以上
血清 AST, ALT: 100 IU/L 以下
血清クレアチニン: 1.5mg/dl 以下
- ⑥ Performance Status(ECOG scale): 0～2 の患者
- ⑦ 本試験の内容について所定の同意文書およびその他の説明文書を用いて十分に説明を受け、自由意思により本試験参加に文書で同意する患者

5.2 除外基準

- ① 悪性腫瘍以外に重篤(入院加療を要する)でコントロールできない合併症(腸管麻痺、肺線維症、糖尿病、心不全、心筋梗塞、狭心症、腎不全、肝不全、精神疾患、脳血管障害、活動性胃・十二指腸潰瘍等)を有する症例

- ② 有症状の脳転移を有する又は臨床的に脳転移を有することが疑われる症例
- ③ 抗癌薬の治療を要する痙攣性疾患を有する症例。ただし臨床的に安定期あるいは発作がないものは除く
- ④ 有症状で治療的穿刺を要する腹水又は胸水貯留症例
- ⑤ 胃幽門部狭窄又は腸閉塞を有する症例
- ⑥ 嘔吐性事象又は CTCAE v4.0 グレード 2 以上の悪心が認められる症例
- ⑦ 本研究薬(パロセトロン静注製剤)又はその他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬の成分に対して過敏症の既往歴のある症例
- ⑧ デキサメタゾン製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある症例
- ⑨ 妊婦、授乳婦又は研究期間中避妊することに同意しない女性
- ⑩ 過去にパロセトロンの投与歴があることが判明している症例
- ⑪ 本研究の手順に関して協力する能力又は意思を持たない症例
- ⑫ 研究責任(分担)医師が本研究の対象として不相当と判断した症例

6. 症例の登録

6.1 試験のデザイン

中央登録方式による多施設共同臨床第Ⅱ相試験

6.2 登録の手順

担当医は、対象患者が選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項をすべて記入し、適格性を確認した上で症例登録センターにFAXする。症例登録センターは適格性を確認し、登録番号などを記入の上、FAXにて連絡する。

・症例登録センター

NPO 法人 臨床血液・腫瘍研究会
 (福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学内)
 〒811-0810 福岡市城南区七隈 7-45-1
 TEL: 092-801-2845 FAX: 092-801-2801
 受付時間: 9:00-17:30(月曜日～金曜日)
 (土曜、日曜、国民の祝日・年末年始を除く)

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許容されない。

症例登録後 8 日以内にパロセトロンを投与することとする。

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は登録は受け付けられない。

必要事項を記入した「症例登録票」は適切に保管すること。

7. 投与方法

7.1 投与方法

【 1 日目 】

化学療法施行の前に パロノセトロン 0.75 mg/body およびデキサメタゾンを静脈内投与し、投与終了後にカルボプラチン併用化学療法を開始する。q3w PTX 併用時は 19.8mg/body、q3w PTX 以外(例:DTX, q1w PTX)の場合は 9.9mg/body とする。

【 2 日目・3 日目 】

デキサメタゾンをそれぞれ 8.0 mg/body 経口投与または 6.6mg/body 静脈内投与する。

7.2 投与期間

パロノセトロンは Day 1 におけるカルボプラチン併用化学療法開始前に投与する。

7.3 投与に関する注意事項

- 1) 化学療法開始時には、パロノセトロンの投与は終了していること。
- 2) 化学療法開始後に発現した悪心・嘔吐性事象に対する治療(レスキュー)が必要となった場合は、パロノセトロンを再投与せず、それぞれの実施医療機関の日常診療において実施されている適切な処置(レスキュー)を行うこと。また、処置(レスキュー)の内容について症例報告書に記載すること。
- 3) パロノセトロンの投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので、消化管通過障害の症状のある患者は、パロノセトロン投与後観察を十分に行うこと。
- 4) アプレピタントなどの NK₁ 受容体拮抗薬とは併用しないこと。

7.4 投与中止基準

パロノセトロン投与前までに下記の基準に該当した症例は、パロノセトロンの投与を行わずに、研究を中止すること。

- 1) 選択基準を満たさない、あるいは除外基準に該当することが判明した症例
- 2) 被験者がパロノセトロンの投与を拒否した場合
- 3) パロノセトロン投与前 24 時間以内に嘔吐性事象又は CTCAE Ver 4.0 グレード 2 以上の悪心が認められた症例
- 4) パロノセトロン投与前 24 時間以内に以下の制吐作用を有する薬剤(局所作用を目的とした外用剤を除く)を投与された症例

NK ₁ 受容体拮抗型制吐剤	アプレピタント、ホスアプレピタント
5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤:	塩酸グラニセトロン、オンダンセトロン製剤、塩酸アザセトロン、塩酸トロピセトロン、塩酸ラモセトロン、塩酸インジセトロン
副腎皮質ステロイド:	全て
抗ドパミン薬:	メクロプラミド、ドンペリドン

フェノチアジン系精神安定剤:	プロクロルペラジン、ペルフェナジン
抗ヒスタミン薬:	マレイン酸クロルフェニラミン、ジメンヒドリナート、ヒドロキシジン、プロメタジン
ベンゾジアゼピン系薬剤:	不眠に対するトリアゾラム(ハルシオン®等)の頓用を除く全て
その他:	ハロペリドール、ドロペリドール、スコポラミン、オランザピン

7.5 併用薬および併用療法

7.5.1 併用禁止薬

① 制吐作用を有する薬剤(局所作用を目的とした外用剤を除く)

次の制吐作用を有する薬剤は、それぞれ規定された期間併用禁止とする。これらの薬剤をパロノセトン投与 7 日前から観察期間終了までに併用した場合は、投与理由にかかわらず、その他の併用薬とは区別して、症例報告書の「制吐剤投与の記録」に記載する。

(1) デキサメタゾン製剤

パロノセトン投与 24 時間前から観察期間終了までは、デキサメタゾン製剤は「7.1 章 投与方法」に規定された投与以外に併用禁止とする。

(2) その他の制吐作用を有する薬剤

パロノセトン投与 24 時間前から 120 時間(Day5)までは、以下の制吐作用を有する薬剤は、化学療法の制吐処置(レスキュー)として使用する以外に併用禁止とする。

NK ₁ 受容体拮抗型制吐剤	アプレピタント、ホスアプレピタント
5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤:	塩酸グラニセトン、オンダンセトン製剤、塩酸アザセトン、塩酸トロピセトン、塩酸ラモセトン、塩酸インジセトン
副腎皮質ステロイド:	デキサメタゾン製剤を除く全て
抗ドパミン薬:	メクロプラミド、ドンペリドン
フェノチアジン系精神安定剤:	プロクロルペラジン、ペルフェナジン
抗ヒスタミン薬:	マレイン酸クロルフェニラミン、ジメンヒドリナート、ヒドロキシジン、プロメタジン
ベンゾジアゼピン系薬剤:	不眠に対するトリアゾラム(ハルシオン®等)の頓用を除く全て
その他:	ハロペリドール、ドロペリドール、スコポラミン、オランザピン

② 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)

パロノセトン投与 24 時間前から 120 時間(Day5)までは、SSRI 及び SNRI は併用禁止とする。

③ 抗悪性腫瘍薬

予定されている抗悪性腫瘍剤以外の投与は禁止とする。

④ 他の研究薬

研究期間中は、他の研究薬は併用禁止とする。

7.5.2 併用禁止療法

1) 手術

研究期間中は、手術の施行を禁止する。

2) 放射線療法





研究期間中は、放射線療法の施行を禁止する。

7.6 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

8. 試験実施スケジュール(観察・検査・評価項目および実施時期など)

8.1 実施スケジュール

検査・観察・評価項目	研究期間(登録日～Day 8 又は中止日まで)									経過観察期間	
	前観察期間		観察期間								中止時
	登録前 8日以内	登録日	投与日 Day 1 ^a	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	終了日 Day 8 ^b			
登録		○									
パロノセトン 投与			○								
デキサメタゾン製剤投与			○ ^c	○ ^d	○ ^d						
化学療法			○								
併用薬/併用療法 ^e									○		
患者背景	○										
PS	○										
臨床検査 (血液学・生化学・尿検査)	○							○	○		
有効性の評価											
有害事象の評価										○	○ ^f
食事摂取量										○	

- 登録日から8日以内(登録日を含む)にパロノセトロンを投与する。
- Day8+2(Day 8～Day10)の間に実施する。Day8～Day10 に抗悪性腫瘍薬を投与する場合は投与前に実施する。
- パロノセトン投与開始前に静脈内投与する。q3w PTX 併用時は 19.8mg/body、q3w PTX 以外(例:DTX, q1w PTX)の場合は 9.9mg/body
- Day2 およびDay3 に、デキサメタゾンをそれぞれ 8.0mg/body 経口投与または 6.6mg 静脈内投与する。
- パロノセトン投与 7 日前からDay8 もしくは投与中止日まで調査する。制吐作用を有する薬剤(7.5.1 章 併用禁止薬)及び抗悪性腫瘍薬は症例報告書の該当する箇所に記載する。
- 観察期間中に回復又は軽快が認められなかったパロノセトロン副作用について転帰調査を実施する。

患者背景	被験者識別コード、生年月日、性別、身長、アレルギーの有無、本研究で対象となる悪性腫瘍病名及び診断日、肝転移の有無、悪性腫瘍に対する治療歴(手術、放射線治療の有無)、既往歴、合併症、併用薬及び併用療法、投与が予定されている化学療法のレジメン
PS・体重	
臨床検査 (血液学・ 生化学・尿検査)	血液学検査: Hb, WBC, 白血球分画(好中球), PLT 生化学検査: TP, Alb, T-Bil, BUN, Cl, Na, K, Ca, ALP, AST, ALT, γ -GTP, LDH, CRE, T-cho, Glu

8.2 登録前

登録前までに8.2.1章に示す観察・検査・評価を実施する。患者背景調査以外は登録前8日以内(症例登録票作成日を含む)に観察・検査を実施し、その結果をもって被験者の本研究への適格性を確認する。日常診療範囲内で行った検査結果が利用可能な場合は、同意取得前のものであっても本研究のデータとして利用できる。観察・検査・評価結果は投与前の基準値として、パロノセトロン投与後に観察・検査・評価項目が変動しているか判断するために用いる。パロノセトロンの投与は、登録日から8日以内(登録日を含む)に実施する。

①以外は症例登録票作成日を含む登録前8日以内に実施する。

① 患者背景調査

被験者識別コード、生年月日、性別、身長、本研究で治療対象となる悪性腫瘍名、肝転移の有無、悪性腫瘍に対する治療歴(手術、放射線治療の有無)、アルコール摂取量(習慣的に飲酒する or しない)、既往歴^{※1}、合併症^{※2}、併用薬(制吐作用のある薬剤を含む)及び併用療法^{※3}、投与が予定されている化学療法のレジメン

※1: 研究責任(分担)医師が本研究実施上、重要(有効性・安全性評価に影響を与える)と判断したもの。

※2: 登録時に何らかの治療を行っているもの、あるいは治療を実施していなくとも研究責任(分担)医師が本研究実施上、重要な影響を与えうると判断したもの。今回治療対象とならない悪性腫瘍を含む。

※3: パロノセトロン投与7日前から調査する。

② PS

③ 臨床検査

血液学検査

ヘモグロビン(Hb)、白血球数(WBC)、白血球分画(好中球)、血小板数(PLT)

生化学検査

総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、総ビリルビン(T-Bil)、尿素窒素(BUN)、クロル(Cl)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、血清クレアチニン(CRE)、総コレステロール(T-cho)、グルコース(Glu)

8.3 観察期間

観察期間とは、パロノセトロン投与日(Day 1)から Day 8 の終了日又は中止日までの期間とする。本期間中に以下の観察・検査・評価を実施する。臨床検査等を同日に複数回実施し、異常値が認められた場合は最悪値を症例報告書に記載する。

8.3.1 観察期間中継続して実施する観察・検査・評価項目

1)観察期間終了日(Day 8~Day 10)まで

① 制吐剤(制吐作用のある薬剤)投与の記録

薬剤名、投与日時、1回投与量、投与経路

② 有害事象の評価

③ 食事摂取量(完食 5点、ほとんど食べた 4点、半分程度食べた 3点、ほとんど食べられなかった 2点、まったく食べられなかった 1点)

2)化学療法開始時刻を起点として 120 時間(Day5)まで

① 悪心・嘔吐性事象の評価

カルボプラチンベースの化学療法を受けてから 24 時間まで及び 24 時間以降の嘔吐性事象の回数及び悪心の程度等

8.3.2 Day 1(パロノセトロン及び化学療法施行日)

パロノセトロン、デキサメタゾン及び化学療法の投与状況

8.3.3 Day 2

デキサメタゾンの投与状況

8.3.4 Day 3

デキサメタゾンの投与状況

8.3.5 Day 8~Day 10(観察期間終了日)/中止時

Day8~Day10 の間に以下の観察・検査・評価を実施する。Day8~Day10 に抗悪性腫瘍薬を投与する場合は投与前に実施する。

観察期間中に研究中止する場合にも同じ検査・観察・評価を実施することとするが、被験者の状態等を考慮し、倫理的に下記項目の実施が困難な場合はこの限りではない。

① 臨床検査

② 終了/中止日(中止した場合は中止理由)

③ 有害事象の転帰調査、食事摂取量

④ 経過観察が必要なパロノセトロンの副作用の有無

9. プロトコール治療中止基準

研究期間を通して以下のいずれかの中止基準に該当した場合には当該被験者のプロトコール治療を中止する。なお、パロノセトロンが投与されている症例に関しては解析対象となる。

- ① 臨床的に継続観察が困難な有害事象が発現した場合
- ② 被験者の転居・転院・多忙等により、継続的な観察が困難になった場合
- ③ 研究責任(分担)医師が、原疾患の悪化等のため治療の中止を必要と判断した場合

10. 有効性の評価

嘔吐性事象および悪心の評価は、MAT (MASCC Antiemesis Tool)の日本語版を一部改変したものを使用する。制吐処置の記録は治療日記を用いる。また、入院にて化学療法を施行する場合には医療従事者による評価も行うことが望ましい。

10.1 医療従事者による評価

CTCAE Ver. 4.0 を用いて評価を行う。

事象名	定義	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
悪心	ムカムカ感や嘔吐の衝動	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	-
嘔吐	胃内容が口から逆流性に排出されること	24 時間に 1-2 エピソードの嘔吐	24 時間に 3-5 エピソードの嘔吐	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐；TPN または入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

10.2 嘔吐性事象(嘔吐(vomiting)又は空嘔吐(retching))

化学療法投与日を Day1 として 120 時間(Day5)まで、急性期と遅発期に分け、嘔吐性事象の回数で評価し記録する。嘔吐性事象の回数は、CTCAE v4.0 に従い「エピソード」として数え、1 エピソードを 1 回として記録する。「1 エピソード」とは、1 回嘔吐したことを指すのではなく、5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ「1 エピソード」とする。

10.3 悪心

Likert Scale にて、悪心の程度を 4 段階に評価(悪心なし 0、軽度 1、中等度 2、高度 3)する。
<Scale の目安>

- ・軽度：ムカムカ感や嘔吐の衝動があるが、食事はしっかりとれている。
- ・中等度：ムカムカ感や嘔吐の衝動により、食事量が減少した。
- ・重度：食事が出来ないほど辛い。

なお、悪心と食事摂取量は独立に評価する。(例：悪心レベルが中等度(2点)であったが、食事は

完食できた場合→摂食量を 5 点とする)

10.4 制吐処置

化学療法開始後に発現した悪心又は嘔吐性事象に対する処置。

制吐処置は、嘔吐性事象又は悪心が発現し研究責任(分担)医師が必要と判断した場合、又は被験者が制吐療法を希望した場合等に実施する。なお、120 時間(Day5)までの制吐剤の予防的投与は禁止する。120 時間(Day5)までの期間の制吐処置とその内容を記録する。

10.5 有効性評価の記録方法

嘔吐性事象、悪心、制吐処置の記録に関しては、被験者がMATおよび治療日記に記録し、これに基づき症例報告書に記録を残すものとする。また、入院にて化学療法を施行する場合には医療従事者による評価も行うことが望ましい(CTCAE Ver. 4.0)。

治療日記に関しては、研究責任(分担)医師又は研究協力者が、被験者を観察又は問診することにより、記憶違いによる誤記等がないか確認し、誤記がある場合は、誤記理由とともに症例報告書に正しい記録を残し、被験者による治療日記の修正は不要とする。症例報告書にある記録に基づき、研究責任(分担)医師又は研究協力者は症例報告書に記載する。

11. 安全性の評価

11.1 有害事象の定義

有害事象とは、パロノセトロン投与開始後に被験者に生じたすべてのあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は病気のことであり、因果関係を問わないものとする。本試験では、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE Ver.4.0、日本語訳 JCOG/JSCO 版)のグレードに準じて、投与前に比べてグレードが増し、研究責任(分担)医師が臨床的に有意な異常変動と判断したものを有害事象として扱う。ただし、予定されていた入院(調整的な手順、化学療法コースの追加等)は、有害事象とは見なさない。

また、悪心及び嘔吐性事象は、120 時間(Day5)までは有効性の指標とし、以降においては有害事象として取扱うこととする。

11.2 有害事象の判定方法

発現した症状は、パロノセトロンの投与直前値をベースラインとして、CTCAE Ver.4.0 に準じてグレードを判定する。

11.3 有害事象の調査方法及び時期

研究期間中の規定されている臨床検査あるいは診察時の問診、身体所見等により調査する。実施時期を「8 章 観察・検査・評価項目及び実施時期」に規定する。

11.4 副作用の定義

有害事象のうち、パロノセロンとの因果関係を否定できないと判定された有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）。学会等の発表では、パロノセロンとの因果関係を否定できない副作用を発表することとする。

11.5 副作用の記載方法

発現した副作用については症状・疾患名（部位を含む）又は検査項目（上昇／下降を含む）、発現日、転帰日、程度（最悪グレード）、最悪グレードからの転帰を症例報告書に記載する。また、規定されている観察及び検査結果以外に他の副作用が発生した場合も同様に症例報告書に記載する。

11.6 重篤な有害事象が発生した場合の対応

11.6.1 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象は、「11.1 章 有害事象の定義」で規定したもののうち以下に該当するものをいう。

- ・死に至るもの
- ・生命を脅かすもの
- ・治療のため入院または入院期間の延長が必要であるもの
- ・永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・先天異常・先天性欠損を来すもの
- ・その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

11.6.2 重篤な有害事象への対応

責任医師または分担医師は、試験治療との因果関係に関わらず、「11.6.1 重篤な有害事象の定義」に規定する重篤な有害事象が発現した場合、責任医師及び実施医療機関の長、WJGOG 事務局、登録センター、薬剤販売企業に対しその内容を報告する。さらにその詳細について、文書で実施医療機関の長に速やかに報告する。実施医療機関における有害事象に関する報告様式・手順書がある場合にはそれに従う。実施医療機関の長は、重篤な有害事象の報告を受けた場合は、効果・安全性評価委員会の意見を聞き、必要な措置を講じる。

<緊急連絡先>

WJGOG 事務局

久留米大学医学部 産婦人科 牛嶋 公生

〒830-0011 久留米市旭町 67

TEL: 0942-31-7573 FAX: 0942-35-0238

WJGOG 登録センター

NPO 法人 臨床血液・腫瘍研究会

(福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学内)

〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1

TEL: 092-801-2845 FAX: 092-801-2801

11.7 経過観察

有害事象が発現した場合、研究責任(分担)医師は直ちに適切な処置を実施する。パロノセトロン
の副作用が観察期間終了時に継続している場合は、症状(臨床検査値の異常変動)の消失もしくは
軽快を確認するまで経過観察し、経過観察結果を症例報告書に記載する。症状の軽快が確認され
ないままで経過観察が不可能となる場合※は、その理由を症例報告書に記載する。なお、有害事
象に対する治療が必要になった場合は、その旨を被験者に説明する。

※:経過観察が不可能となる場合

以下の事由等により経過観察が困難となった場合、その旨を症例報告書に記載する。

- ① 他治療を施行し、パロノセトロンとの因果関係が評価不可能となった場合
- ② 原疾患の悪化により、パロノセトロンとの因果関係が評価不可能となった場合
- ③ 他院転院等により経過観察が困難となった場合
- ④ 患者から経過観察を拒否された場合

12. プロトコールの変更、試験の中止・終了

12.1 プロトコールの変更

本試験のプロトコールや同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ効果・安全性
評価委員会に諮り、承認を得なければならない。決定内容を文書により参加施設に報告する。その
後、変更内容に関して各施設の倫理委員会で承認される必要がある。

12.2 試験全体の中止

本試験中に試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、試験責任医師で協議し、試験の
中止およびその理由を効果・安全性評価委員会に諮り、決定内容を文書により参加施設に報告す

る。

12.3 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する。

13. 統計解析

13.1 解析対象集団

解析対象集団を下記のように定義する。

13.1.1 全登録例

登録の手順に沿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。

登録に関する選択規準に合わず、除外規準に抵触した症例は登録されない。

13.1.2 全適格例

登録された症例集団から以下の条件のいずれかに該当する症例を除いた集団を「全適格例」とする。

- ① パロノセトロンが投与されなかった症例
- ② Day 1 に投与された抗悪性腫瘍薬が選択基準に定める化学療法(カルボプラチン、AUC5 又は 6) に合致する治療法でない、もしくは選択基準に合致する用法・用量でなかった症例

13.1.3 全治療例

登録された症例集団から、以下の条件に該当する症例を除いた「全治療例」とする。

- ① パロノセトロンが投与されなかった症例。
- ② 安全性の評価が実施されなかった症例。

13.2 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的は、パロノセトロン単回静脈内投与が有効性と安全性を有するかどうかを評価し、その後の第Ⅲ相試験の候補となりうるかどうかを判断することである。

主たる解析では全適格例を対象として、主要評価項目である遅発期の完全制御(CC)率について、「真のCC率が、無効と判断する閾値CC率以下である」という帰無仮説に対する検定を二項分布に基づく正確法(exact method)によって行う。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。区間推定には二項分布に基づく正確法による信頼区間を用いる。

14. 予定症例数および研究期間

14.1 症例数の設定

80 例

中等度催吐性化学療法を施行する患者におけるアロキシの CR 率は 70~75%(95%CI :55~83)程度である¹⁵⁾²⁵⁾²⁶⁾。本研究は催吐リスクの要因の一つとされる女性が対象であること、CC 率は CR 率に比べて減少すると見込まれることを考慮すると、上記の CR 率の値より 1~2 割劣ることが予想される。以上より、閾値 CC 率を 45%、期待 CC 率を 60%と仮定し、片側 $\alpha=0.05$ 、検出力 80%($\beta=0.2$)の条件で二項分布に基づく正確法により必要症例数を算出すると 76 例となる。除外・脱落症例を加味して目標症例数を合計 80 例に設定した。

試験名	Luigi Celio et al. Support Care Cancer 2011;19:1217-1225 ²⁵⁾		Y Segawa, : Annals of Oncology :2009 ;20:1874-1880 ²⁶⁾	Silva Brugnatelli et al. : Tumorl 2011: 97: 362-366 ²⁷⁾
化学療法	non-AC		Non-AC (CBDCA+PTX:95.1-100%)	AC,FEC,FOLFOX,FOLFIRI
制吐剤	PALO (Dex d1)	PALO (Dex d3)	PALO	PALO
症例数	163	161	42	68
CR 率	71.2 (95%CI : 54.5-78.2)	76 (95%CI : 59.3-83.0)	76.2	75

14.2 研究期間

登録期間 : 2014 年 2 月 1 日 ~ 2016 年 1 月 31 日 (2 年間)

追跡調査期間 : 2016 年 2 月 1 日 ~ 2016 年 7 月 31 日 (最終登録から半年間)

なお症例の集積状況により期間を延長もしくは短縮する。

15. 倫理的事項

15.1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。

15.2 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、「同意説明文書および同意書」を手渡し、内容について説明したうえで本試験への参加について、自由意志による同意を文書で得る。なお、横位取得日を症例報告書に記入する。

15.2.1 説明同意

- 1)はじめに
- 2)臨床試験について
- 3)臨床試験への参加について
- 4)化学療法に伴う悪心・嘔吐とその予防について
- 5)この臨床試験の目的
- 6)この臨床試験に参加する予定の患者数と試験期間
- 7)この臨床試験の治療内容
- 8)予想される効果と副作用とその対策
- 9)今回の試験であなたが受ける利益と不利益
- 10)その他の治療法について
- 11)臨床試験中の医療費について
- 12)健康被害が生じた場合について
- 13)試験から生じる知的財産権の帰属について
- 14)あなたのプライバシーとデータの守秘義務及び目的以外の情報の不開示
- 15)利益相反について
- 16)本試験の倫理的な妥当性について
- 17)臨床試験や治療内容に関する問い合わせ

15.2 プロトコールの遵守

本試験に参加する医師は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本プロトコールを遵守する。

15.3 個人情報の保護

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものとして、「ヘルシンキ宣言」や「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

症例報告書の作成、取扱い等においては、被験者の個人情報とは無関係の番号(被験者識別コード)を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。試料等を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、被験者の個人情報が入外に漏れないよう十分配慮する。

15.4 利益相反

本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接的な関係を含む。

16. 被験者の健康被害への対応と補償

本研究の実施に伴い、被験者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は被験者の保険診療内で検査や治療等、適切な処置を行う。

17. 研究成果の発表

結果の如何に関わらず、研究成果は公表するものとする。

18. 費用と補償

本試験で用いるパロノセトロン(商品名:アロキシ静注 0.75mg 又はアロキシ点滴静注 0.75mg)は、既に保険適応を承認されているため、治療にかかる費用は通常の保険診療による負担で行われる。本治療法により健康被害が生じた場合においても一般診療で対処され、保険診療と同様な自己負担となる。入院費、生活費、あるいは交通費などの特別な補償はない。

19. 研究組織

本研究は、特定非営利活動法人 臨床血液・腫瘍研究会(CHOT-SG)に属する西日本婦人科悪性腫瘍研究会(WJGOG)が実施する。

CHOT-SG 理事長

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学 田村 和夫

WJGOG 代表世話人

久留米大学 産婦人科 嘉村 敏治

WJGOG プロトコール委員

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学 田村 和夫

九州がんセンター 婦人科 齋藤 俊章

久留米大学 産婦人科 牛嶋 公生

九州大学 産婦人科 小林 裕明

効果・安全性評価委員会

中村学園大学 栄養科学 中野 修治

関西労災病院 放射線科 松井 正典

統計解析アドバイザー

九州がんセンター 臨床研究センター 腫瘍統計学研究室 下川 元継

症例登録センター :NPO 法人 臨床血液・腫瘍研究会

(福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学内)

〒811-0810 福岡市城南区七隈 7-45-1

TEL: 092-801-2845 FAX: 092-801-2801

研究事務局 :西日本婦人科悪性腫瘍研究会(WJGOG)

牛嶋 公生(久留米大学 産婦人科)

TEL: 0942-31-7573 FAX: 0942-35-0238

20. 参考文献

1. Lindley CM., *et al.* Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual. Life. Res.*, 1: 331-40 (1992)
2. Morita S., *et al.* Influence of clinical parameters on quality of life during chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: application of a general linear model. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 33: 470-6 (2003)
3. 佃 守. 化学療法剤による催吐作用と制吐剤. *日本臨床*, 61: 902-5 (2003)
4. 嶋田 顕 他. 新しい有害反応対策 悪心・嘔吐, 食欲不振. *癌と化学療法*, 30: 760-4 (2003)
5. Jantunen IT., *et al.* An overview of randomised studies comparing 5-HT₃ receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur. J. Cancer*, 33: 66-74 (1997)
6. John PA. *et al.* Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J. Clin. Oncol.*, 18: 3409-22 (2000)
7. 「抗がん剤報告書:デキサメタゾン」 抗がん剤併用療法に関する報告書(平成 17 年, 厚生労働省)
8. NCCN Practice Guideline in Oncology: Antiemesis, Ver1 (2012)
9. 日本癌治療学会編:制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年版, 金原出版, 東京, 2010
10. Roila F., Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference, *Ann. Oncol.*, 21, v232-243(2010)
11. Basch E., Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *J. Clin. Oncol.*, 29, 4189-98 (2011)
12. E. H. F. Wong , *et al.* The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro. *Br J Pharmacol* 114(4)851-859, (1995)
13. Eisenberg P., *et al.* Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. *Ann. Oncol.*, 15: 330-7 (2004)
14. M. Maemondo, *et al.* A phase II study of palonosetron combined with dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 20(11) 1860-1866, (2009)
15. Y. Segawa, *et al.* A phase II dose-ranging study of palonosetron in Japanese patients receiving moderately emetogenic chemotherapy, including anthracycline and cyclophosphamide-based chemotherapy. *Ann Oncol* 20(11)1874-1880(2009)
16. M. Saito, *et al.* Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 10(2)115-124(2009)
17. 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
18. JGOG <http://jgog.gr.jp>
19. 喜多川ら 第 10 回日本臨床腫瘍学会 03-020
20. M Martin, *et al.* The natural course of emesis after carboplatin treatment. *Acta Oncol* 29 pp. 593-595(1990)
21. 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
22. Abstracts of the 2009 International MASCC/ISOO Symposium, *Support Care Cancer* 17:877

(2009)

23. du Bois A, *et al.* A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3;95(17):1320–9.
24. M.Tonato, *et al.* Methodology of antiemetic trials : A review. *Annals of Oncology* 2:107–114
25. Luigi Celio et all. *Support Care Cancer* 2011;19:1217–1225
26. Silva Brugnatelli et al, : *Tumorl* 2011: 97: 362–366