

再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキソルビシン
単剤療法における口内炎予防のための
サポーティブケアに関する検討

試験実施計画書

*Assessment of supportive care for stomatitis in patients with
recurrent / relapsed Müllerian carcinoma received chemotherapy
of pegylated liposomal doxorubicin*

作成日

試験実施計画書 第 1.0 版 : 2010 年 6 月 4 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（50mg/m²あるいは40mg/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以上の口内炎発現率

2) Secondary Endpoints :

①口内炎により薬剤投与量減量、治療延期および治療中止に至った割合

②口内炎以外の有害事象発現率

③口内炎以外の有害事象により薬剤投与量減量、治療延期および治療中止に至った割合

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。リポソーム化ドキソルビシンの投与量は50mg/m²あるいは40mg/m²のいずれでも構わない。

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	満たすべき基準
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	血清 AST (GOT)、ALT (GPT)	100IU/L 以下 (明らかな原疾患(肝転移)による場合は 150IU/L 以下とする)
	血清 Al-P	750IU/L 以下
	総ビリルビン値	1.2mg/dL 以下
	血清クレアチニン	1.5mg/dL 以下

心機能	LVEF 値 (LVEF 値 = 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

- 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、高血圧症、高カルシウム血症を有する患者
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 妊婦、授乳婦、妊娠の意思のある患者
- 9) 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
- 10) 本試験登録前に既に口内炎を発症している患者

0.3. 治療計画

リポソーム化ドキシソルビシン 50mg/m²あるいは40mg/m²を day1 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

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 71.84 \div 10,000$$

0.4. 目標症例数および症例集積期間

目標症例数：42例

症例集積期間：2010年7月～2011年6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

鳥取大学医学部生殖機能医学 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

鳥取大学医学部生殖機能医学 佐藤 慎也

TEL：0859-38-6647 FAX：0859-38-6649

Appendix

Appendix 1-1：CTCAE version4-日本語訳

Appendix 1-2：CTCAE version4-日本語訳（ドキシル口内炎試験用抜粋版）

Appendix 2：薬剤添付文書

Appendix 3：同意説明文書・同意書

Appendix 4：症例登録用紙/登録結果確認書

Appendix 5：ドキシル治療前に行う口腔ケアに関する参考資料

Appendix 6：本試験で義務付ける口内炎予防のサポータティブケア

Appendix 7：本試験で用いる口腔粘膜保湿剤と歯磨剤について

Appendix 8：患者向け治療日誌

Appendix 9：体表面積表（DuBois式）

Appendix 10：インフュージョンリアクションの症状

Appendix 11：G-CSF ASCOガイドライン（抜粋）

Appendix 12：症例報告書（CRF：Case Report Form）

Appendix 13：薬物有害反応に関する報告書

Appendix 14：ECOGのPerformance Status（P.S.）の日本語訳

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 以上の口内炎発現率

2) **Secondary Endpoints** :

- ①口内炎により薬剤投与量減量、治療延期および治療中止に至った割合
- ②口内炎以外の有害事象発現率
- ③口内炎以外の有害事象により薬剤投与量減量、治療延期および治療中止に至った割合

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。

リポソーム化ドキソルビシン（商品名：ドキシル）は 2009 年 4 月に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の適応承認を得た。本薬剤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²⁾、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³⁾。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^{4,7)}。さらに、手足症候群、口内炎以外の有害事象の管理は比較的容易であり、他の抗癌剤と毒性プロファイルが重複しない。したがって、リポソーム化ドキソルビシン単剤療法は白金製剤抵抗性再発卵巣癌に対する標準的治療薬のひとつとして位置付けられている⁸⁾。

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。国内第 II 相試験では、手足症候群は 78%に発現した⁹⁾。手足症候群により治療中止となった症例は 4%と少ないものの、休薬期間延長を要した症例は 41%、投与量減量を要した症例は 39%であり、手足症候群は治療完遂率低下の主たる原因となっている。手足症候群の予防法は未だ明らかでないものの、皮膚への圧力を

回避する生活指導、皮膚の保湿、ドキシル投与中の局所冷却、およびビタミン B6 製剤を含む薬物療法などの有効性が報告され¹⁰⁻¹³⁾、手足症候群管理は向上しつつある。さらに、リポソーム化ドキソルビシン投与量を 40mg/m²に減量することにより、Grade 2 以上の手足症候群発現率は低下する¹⁴⁾。

口内炎はがん化学療法時の約 30-40%に出現する¹⁵⁾。口内炎の疼痛は、摂食量、コミュニケーション機能および活動性を低下させ、患者の Quality of Life(QOL)を著しく損ない、治療意欲を低下させる。国内第Ⅱ相試験における口内炎発現率は 77%であり、QOL を著しく損なう Grade2 以上の口内炎は 38%にみられた⁹⁾。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 14%、投与量減量を要した症例は 19%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非血液毒性の有害事象であった。手足症候群とは異なり、リポソーム化ドキソルビシン投与量減量により口内炎の発現率は低下しない可能性が高い^{9,16-19)}。したがって、患者さんの QOL 向上および治療完遂率向上の観点から、リポソーム化ドキソルビシン治療における口内炎予防法の確立は極めて重要な課題である。

歯牙鋭縁は化学療法により乾燥した口腔粘膜を容易に損傷し、口内炎発生の原因となることから、治療前に歯牙鋭縁の研磨を行うことが口内炎予防に有効である²⁰⁾。う蝕や歯周病は二次感染により口内炎の増悪あるいは回復遅延因子となる。したがって、治療前に、う蝕や歯周病の治療を行い、口腔内を清潔に保つことは口内炎予防に有効である²¹⁾。

口腔ケアは口腔内のあらゆる働き（摂食、咀嚼、嚥下、構音、唾液分泌機能など）を健全に維持し、口腔衛生管理を目的とする口腔清掃であり、ブラッシング等の物理的清掃と含嗽剤などを用いた化学的清掃に大別される。口腔内細菌叢はバイオフィルムを形成するため、化学的清掃のみでは除去することは困難であり、物理的清掃が必須となる。ブラッシングは毎食後と就寝前に行い、歯ブラシ（軟毛、超軟毛）、舌ブラシおよび歯間ブラシなどの口腔清掃器具を用いて保清に努める。歯磨剤は発泡剤（ラウリル硫酸ナトリウム）やアルコールを含まない低刺激性のものを用いる²⁰⁾。口腔内の乾燥は口内炎の発生や増悪因子と関連があり、市販の保湿洗口液や口腔粘膜保湿剤を併用した口腔粘膜保湿対策は口内炎予防に有効である²²⁾。

がん化学療法や放射線療法における活性酸素による口腔粘膜障害は口内炎発症の原因となるため、活性酸素産生抑制作用を有するレバミピドも口内炎予防に有効とされている^{23, 24)}。また、口内炎治療促進の観点から、ビタミン B 群製剤内服も推奨されている²⁵⁾。

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ソルビシン単剤療法において、本試験で規定したサポーティブケアが口内炎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、口内炎の予防、悪化防止のために日常生活において留意すべき事項や口腔セルフケア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. 本試験における有害事象の評価

有害事象の評価には NCI-CTCAE v 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 日本語訳 JCOG / JSCO 版 (Appendix.1) *を用いる。なお、NCI-CTCAE v 4.0 「手掌・足底発赤知覚不全症候群」を、本プロトコルでは「手足症候群」と表記する。

NCI-CTCAE v 4.0 「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「口内炎」評価を行う (ただし、WHO基準とNCI-CTCAE v 4.0との口内炎に関する評価を比較検討するため、NCI-CTCAE v 4.0 「粘膜炎/口内炎 (診察所見)」による評価も併せて行い、症例報告書へ記載すること)

*本試験では、ドキシル治療において発現頻度の高い有害事象をCTCAE version4-日本語訳から抜粋した簡易版を作成した。(Appendix 1-2 : CTCAE version4-日本語訳 ; ドキシル口内炎試験用抜粋版)

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	—

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。なお、ドキシル投与量は50mg/m²あるいは40mg/m²のいずれでも構わない。
- 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 (表1.) 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

表1. 主要臓器機能（治療開始基準）

	項目	満たすべき基準
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	血清 AST(GOT)、ALT(GPT)	100IU/L 以下（明らかな原疾患（肝転移）による場合は 150IU/L 以下とする）
	血清 AI-P	750IU/L 以下
	総ビリルビン値	1.2mg/dL 以下
腎機能	血清クレアチニン	1.5mg/dL 以下
心機能	LVEF 値（LVEF 値=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

- 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、高血圧症および高カルシウム血症を有する患者
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 従来のドキ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

- 8) 妊婦、授乳婦、妊娠の意思のある患者
- 9) 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
- 10) 本試験登録前に既に口内炎を発症している患者

5. 薬剤情報

薬剤の詳細情報については添付文書（Appendix.2）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

ヤンセンファーマ株式会社ホームページ

<http://www.janssen.co.jp/inforest/public/home/>

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2.に示した。

表 2. 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℃（凍結を避けること）で保存し、20ヵ月（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

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（Appendix.3）。
- 2) 症例登録用紙（Appendix.4）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.4）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]

鳥取大学医学部生殖機能医学 担当者：佐藤 慎也

FAX：0859-38-6649 TEL：0859-38-6647

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 受領は行わぬが登録は翌業務日となる場合がある）

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付けられない。
- ・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 day1 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ので留意すること。

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）。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ケア

1) 口内炎に対するサポーターケア

- a. ドキシル治療 2 週間前までに、口腔外科あるいは歯科を受診し、歯牙および義歯鋭縁の研磨、う蝕や歯周病の精査・加療を行うこと（やむを得ず治療が出来なかった場合には、その理由を症例報告書に記載すること）。なお、歯科治療を要する場合、ドキシル治療開始前までに歯科治療を完了する必要はなく、ドキシル治療と並行して歯科治療を行ってもよい。

歯科あるいは口腔外科が院内にない施設、あるいは患者さんが「かかりつけの開業歯科医」での治療前の口腔ケアを希望された場合には、本試験における「ドキシル治療前に行う口腔ケアに関する参考資料」を用いて口腔ケアの依頼を行うこと（Appendix.5）。

- b. 口腔セルフケアとして、ブラッシング（毎食後）および口腔粘膜保湿剤を用いた口腔粘膜保湿対策（毎食後および就寝前）を行う。ブラッシングの方法は別紙に記載

する方法を基本として、各施設あるいはかかりつけの歯科衛生士などの指導を受けてドキシル治療中は毎食後にきちんと行うこと（Appendix.6）。

なお、本試験では原則としてブラッシングに用いる歯磨剤としてバイオティーントゥースペースト®を、口腔粘膜保湿剤としてオーラルバランス®を用いること。*（本試験に参加するすべての患者さんは、ティーアンドケー株式会社よりバイオティーントゥースペースト®およびオーラルバランス®の資材提供を受ける）（Appendix.7）。

研究事務局は本試験に関する施設 IRB 承認書を受信した後、ティーアンドケー株式会社に IRB 承認に関する通知を行う。ティーアンドケー株式会社は IRB 承認施設に 2 症例分の「歯磨剤と口腔粘膜保湿剤」の郵送にて提供する。症例登録に合わせて随時「歯磨剤と口腔粘膜保湿剤」の補充を郵送にて行う。

* 本試験で口腔内セルフケアに用いる歯磨剤、口腔粘膜保湿剤に対して不具合を生じた場合、下記に示す資材などを代用としてもよい。

歯磨剤：バトラーマイルドペースト®（サンスター株式会社）など

口腔粘膜保湿剤：バイオティーンオーラルバランスリキッド®（ティーアンドケー株式会社）、バトラージェルスプレー®（サンスター株式会社）、ビバ・ジェルエット®（株式会社東京技研）、マウスピュア®（川本産業）など

c. リポソーム化ドキシ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（WHO 基準）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。

Grade 2 以上の場合には、専門医による診療を受けることが望ましい。

d. リポソーム化ドキシソルビシン治療開始後は、レバミピド（ムコスタ® 300mg/日 毎食後）およびビタミン B 群製剤（ビタミン B6 および B12 を含む製剤：例 ノイロビタン® 3 錠/日 毎食後）の内服を行うこと。

2) 手足症候群予防のために推奨されるサポータティブケア

a. リポソーム化ドキシソルビシン治療中は、皮膚への摩擦や圧力を回避する生活指導を遵守する。また、保湿剤（例：ニュートロジーナ®、セキューラ ML（ローション）®）を用いた皮膚の保湿対策や治療前の角質処理を行う。

- b. リポソーム化ドキソルビシン点滴投与中は、手足の局所冷却を必ず行うこと。
- c. 本試験では、口内炎予防のため、ビタミン B 製剤内服を義務付けており、手足症候群の予防および回復促進に有効とされるビタミン B6 製剤も含有されている。
- d. Grade2 以上の場合、次コース治療より、デキサメタゾン 16mg/分 2（朝昼食後）を治療第 1-4 日、8mg/分 2（朝昼食後）を治療第 5 日、4mg/朝食後を治療第 6 日に投与する。

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.8）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」を遵守すること。

7.3. 投与量および投与方法

7.3.1. リポソーム化ドキソルビシンの投与量

50mg/m² あるいは 40mg/m²(投与量の判断は施設治療責任医師あるいは担当医師の判断に委ねる)。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で算出して、小数点以下は切り捨てとする。

7.3.2. 体表面積

体表面積の算出には、DuBois 式を用いる（Appendix. 9 参照）

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 71.84 \div 10,000$$

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。

7.3.3. 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。

7.3.4. 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℃（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。

7.3.5. 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を表3.に規定された投与速度で輸液ポンプを用いて静脈内点滴投与する。

7.3.6. 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.9 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シ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シソルビシンを投与する場合の流速は、リポソーム化ドキシ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。

7.4. プロトコル治療の変更規準

7.4.1. 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シ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、リポソーム化ドキシ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	満たすべき基準
骨髄機能	好中球数	1,500/mm ³ 以上
	血小板数	75,000/mm ³ 以上
肝機能	総ビリルビン	1.2mg/dL 以上
非血液毒性	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*		Grade 1 以下

*疲労、悪心、嘔吐、食欲不振は除く

7.4.2. 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、50mg/m²投与群は40mg/m²、30mg/m²の2回、40mg/m²投与群は30mg/m²の1回の減量とする

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	
手足症候群	Grade 3
口内炎	Grade 3
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	
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	
血小板減少	Grade 3 以上
総ビリルビン値*	1.2mg/dL 以上 3mg/dL 未満*
その他の Grade 3 の薬物有害反応(疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、低 K、Na 血症は除く)	Grade 3 以上
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)**	

*: リポソーム化ドキシソルピ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

7.5. 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 (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
 - ①2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本試験で規定された減量行った後、表 5. の投与量減量規準に該当する場合
 - ③Grade 4 の非血液毒性が発現した場合
 - ④総ビリルビン値が 3.0mg/dL 以上となった場合

- 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

7.6. 併用療法と支持療法

7.6.1. 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

7.6.2. 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）、選択的NK₁受容体拮抗薬（アプレピタント）、それ以外の制吐剤（ステロイド、メトクロプラミド、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を参考に投与する（保険適応範囲はAppendix.11 参照。ただし、Appendix.11の通り行わなくとも、試験実施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、鉄剤投与や輸血を適宜行う。

7.7. 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 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 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

8.1.2. 自覚症状（登録前14日以内）

試験開始前の状況を NCI-CTCAEv4.0 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）

左心室駆出率（LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction）、安静時 12 誘導心電図
胸部単純 X 線

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. 自他覚症状

自他覚症状は NCI-CTCAEv4.0 を用いて評価する。なお、NCI-CTCAE v 4.0「手掌・足底発赤知覚不全症候群」を、本プロトコルでは「手足症候群」と表記する。また、NCI-CTCAE v 4.0「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、WHO 基準による「口内炎」評価を行う（ただし、WHO 基準と NCI-CTCAE v 4.0 との口内炎に関する評価を比較検討するため、NCI-CTCAE v 4.0「粘膜炎/口内炎（診察所見）」による評価も併せて行い、症例報告書へ記載すること）。

本試験期間中に新たに発現または増悪した自他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。

口内炎・手足症候群は化学療法後 14 日頃に発現することが多く、初期症状の早期発見を考慮すると、治療開始後 2 週間は少なくとも 1 週間に 1 回は自覚症状を確認することが望ましい。しかしながら、患者の事情などにより 1 週間に 1 回の確認が出来ない場合には、初期症状を含めた口内炎や手足症候群に対する説明を十分に行い、治療後第 14 日の自覚症状確認のみとしても良い。

本試験で用いる患者治療日誌は日常生活指導の遵守程度を確認するために、治療終了後に必ず症例報告書とともに試験事務局に送付すること。なお、治療日誌は治療後に回収することを予め患者に説明して了承を得ておくこと。

8.2.3. 臨床検査

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

化学療法後の検査施行日に関しては、患者の全身状態により上記事項を含めた検査を適宜行う。原則として、週 1 回以上行うことが望ましいが、検査施行間隔に関しては患者の事情、全身状態および各施設の事情などにより施設責任医師（あるいは担当医）の総合的判断に委ねる。ただし、化学療法後第 14 日には必ず上記検査を行い、症例報告書に記載すること。2 コース目以後の治療開始前検査に関しては、治療当日を含めた治療前 3 日以内に上記検査を行い、治療開始基準を満たすことを必ず確認すること。

8.2.4. 各コース投与時

リポソーム化ドキ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を確認する。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。

口内炎に対するサポーティブケア（7.2.1）参照）の実施状況を確認する。

手足症候群に対するサポータティブケア（7.2.2）参照）の実施状況を確認する。
日常生活の留意点（7.2.3）参照）の実施状況を確認する。

8.2.5. その他の検査

左心室駆出率（LVEF：Left Ventricular Ejection Fraction）、安静時12誘導心電図

心機能検査に関する実施時期に関して、「ドキシル適正使用ガイド」では「LVEF値は初回投与前に実施した後は、累積投与量が300mg/m²を超えた時点で実施し、400mg/m²を超えた場合には毎コース実施すること」と記載してある。したがって、本試験ではより安全性を重視する立場から、治療開始前にLVEF値を含めた心機能検査を行い、治療開始後は4コース開始前までに1回はLVEF値検査を施行することと規定する。

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.8）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.12）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 4.0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Grade 4の非血液毒性（NCI-CTCAE v 4.0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Grade 2、Grade 3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Grade 2、Grade 3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.13）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.13）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臨床試験審査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. 統計学的事項

12.1. 臨床的仮説と登録数設定の根拠

本試験の主たる目的は、サポーティブケアがリポソーム化ドキシソルビシン単剤療法の有害事象である口内炎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シソルビシンの国内第Ⅱ相開発臨床試験で示されたGrade2以上の口内炎発現率である38%とした。期待発現率を20%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38例となり、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42例と設定した。

12.2. 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 3 例と予想される。参加施設数は 15 施設を予定する。従って予定症例数である 42 例は 1 年間で集積可能である。

なお、目標症例数に達した時点で登録を打ち切る。

12.3. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「13.1. 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 42 例とした。

「13.2. 患者集積見込み」より年間登録数は 45 例と見込まれるため、登録期間は 1 年間とした。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. 倫理的事項

13.1. 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。

13.2. 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.4）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

13.3. 施設倫理審査委員会する手順（IRB：Insitutional 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

鳥取大学医学部生殖機能医学 担当者：佐藤慎也

住所：〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

TEL：0859-38-6647 FAX：0859-38-6649

本試験の実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委ねる場合もある。

13.4. 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。

14. プロトコル逸脱・違反・許容範囲

14.1. 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。研究事務局、臨床試験審査委員会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。

14.1.1. 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

14.1.2. 逸脱 (deviation)

14.1.1. の違反にも、14.1.3. 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。

14.1.3. 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。

15. 研究結果の発表

15.1. 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。学会発表および 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ものの、出来るだけ本試験の実務担当を行ったものを選出する。

15.2. 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。

15.3. 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で厳重に保存する。

16. 研究組織

本臨床試験は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) および北関東婦人科臨床試験支援機構 (GOTIC) を中心とした多施設共同研究として行わ

れる。なお、本試験で用いる歯磨剤（バイオティーントゥースペースト®）と口腔粘膜保湿剤（オーラルバランス®）に関しては、ティーアンドケー株式会社から資材提供を受ける。

16.1. 研究代表者

紀川純三（鳥取大学医学部附属病院 がんセンター）

〒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

16.2. 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）

16.3. 研究実務担当者

高野忠夫（八戸市民病院）、熊谷晴介（岩手医科大学）、
長尾昌二（埼玉医科大学国際医療センター）、島田宗昭（鳥取大学）

16.4. 口腔ケアアドバイザー

田窪千子（鳥取大学医学部口腔顎顔面病態外科学）

領家 和男（鳥取大学医学部口腔顎顔面病態外科学）

杉浦裕子（岡山大学病院 医療技術部歯科衛生士室 腫瘍センター 歯科衛生士）

高柴正悟（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態機能学講座 歯周病態学分野）

曾我賢彦（岡山大学病院 歯周科 周術期管理センター 歯科部門）

16.5. 臨床試験審査委員会

委員長：庄子忠宏（岩手医科大学）

委員：大槻健郎（東北大学）、藤原寛行（自治医科大学）

竹原和宏（呉医療センター）、板持広明（鳥取大学）

16.6. 効果安全性評価委員会

委員長：坂田 優（三沢市立病院）

委員：菊池義公（菊池がんクリニック）、安田 允（東京慈恵会医科大学）

16.7. 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（GOTIC）および本試験参加に賛同した施設

16.8. 症例登録センター

〒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 担当：佐藤慎也

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

16.9. 研究事務局

〒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 島田宗昭

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

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

17. 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) 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.
- (3) 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.
- (4) 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).
- (5) 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.
- (6) Ferrandina G, 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.
- (7) Mutch DG, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25; 2811- 2818.
- (8) National Comprehensive Cancer Network®: <http://www.nccn.org/>
- (9) Katsumata N, et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 777- 785.
- (10) von Moos R, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand foot syndrome: Recommendations of an international panel of experts. *Eur J Cancer* 44: 781-790; 2008.
- (11) Mangili G, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: The role of regional cooling. *Gynecol Oncol* 2008; 108; 332-335.
- (12) Hau P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin- efficacy in patients with recurrent high-grade glioma. *Cancer* 2004; 100; 1199-1207.
- (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) 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.
- (15) Naidu MU, et al. Chemotherapy- induced and/ or radiation therapy- induced oral mucositis. Complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004; 6; 423-431.
- (16) Gordon AN, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19; 3312-3322.
- (17) O'Brien ME, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15; 440-449.
- (18) Ferrero JM, et al. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO phase II trial. *Ann Oncol* 2007; 18; 263-268.
- (19) du Bois A, et al. Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: a prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut). *Gynecol Oncol* 2007; 107; 518-525.
- (20) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 抗がん剤による口内炎
- (21) Dorothy M, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109; 820-831.
- (22) Genot MT, et al. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005; 17; 236- 240.
- (23) Arakawa T, et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1998; 43; 5S- 13S.
- (24) 阿南節子 他 CHOPおよびR-CHOP化学療法に伴う口腔粘膜炎発症予防におけるレバミピド内服の有用性- Retrospective study- 市立堺病院医学雑誌 2008; 8-11.
- (25) Volkov I, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009; 22; 9-16.