

WJGOG

West Japan Gynecologic Oncology Group

西日本婦人科悪性腫瘍研究グループ

プラチナ耐性卵巣癌に対する個別化投与 イリノテカンと経口エトポシド併用療法 第Ⅱ相臨床試験

WJGOG 132

研究実施計画書

WJGOG 代表者

一般財団法人医療・介護・教育研究財団 柳川病院

嘉村 敏治

WJGOG 研究事務局

久留米大学医学部 産科婦人科学教室

E-mail: kimi@med.kurume-u.ac.jp

牛嶋 公生

久留米大学医学部 産科婦人科学教室

E-mail: shinshin@med.kurume-u.ac.jp

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

西尾 真

WJGOG 登録センター

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学 内

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

2012年 7月24日 ver 0.1

2012年 8月 1日 ver 0.2

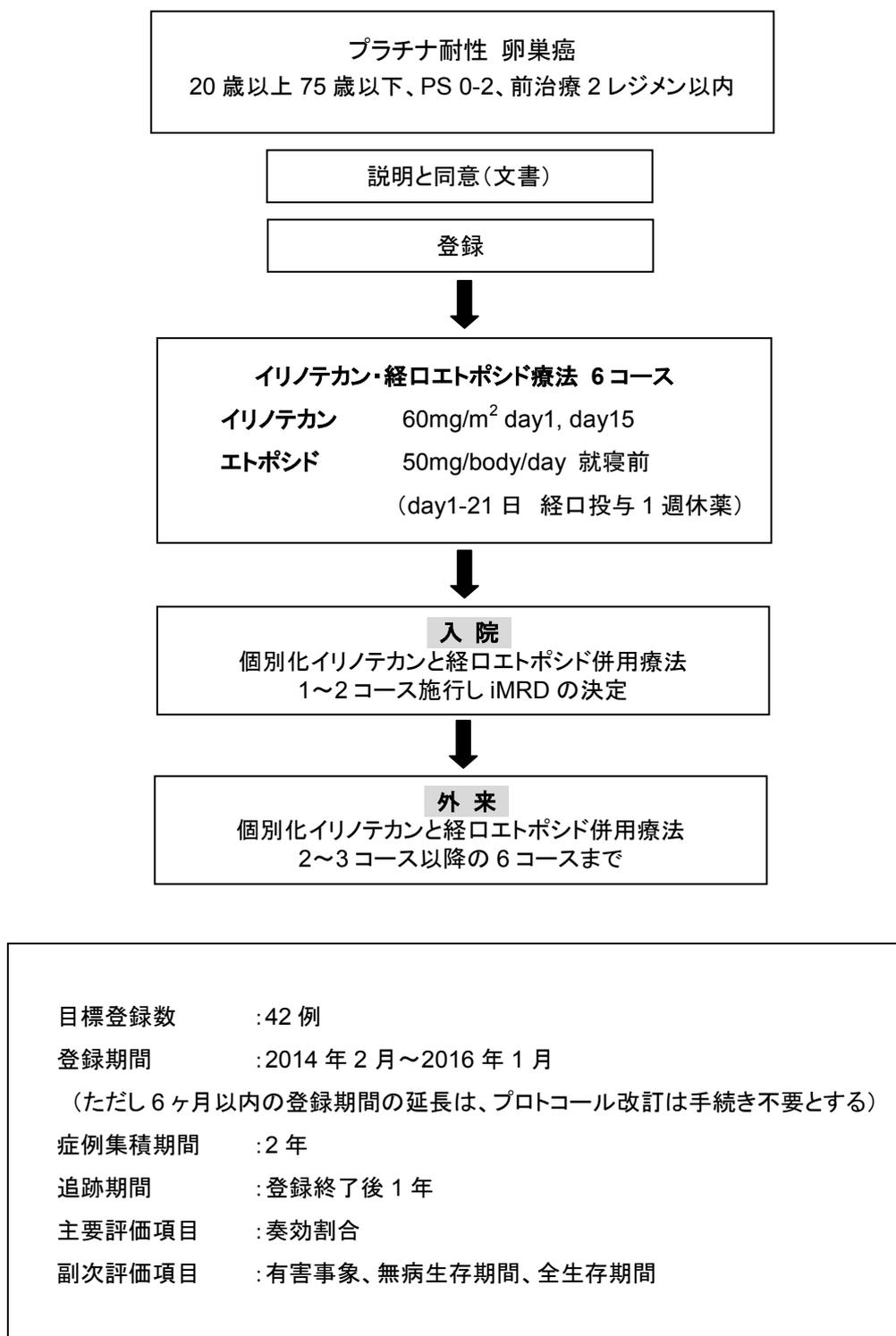
2014年 1月22日 ver 1.0

2014年 1月25日 ver 1.1

2014年 2月28日 ver 2.0

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

進行癌の患者では一般的に癌の消滅を目指し高用量の薬剤投与を行う従来の化学療法は延命につながらないと言われる。そこで本研究ではプラチナ耐性再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌患者に対して、各コースが Biweekly のイリノテカン点滴静注および3週間のエトポシド連日内服により、患者個々および施行コースごとに適正薬剤量を設定した個別化投与イリノテカンと経口エトポシド併用化学療法を各コース4週おきに施行し、その有効性および安全性を検討する。

Primary endpoint : 奏効割合
Secondary endpoints : 有害事象、無増悪生存期間、全生存期間

0.3. 対象

組織学的に診断された卵巣癌・卵管癌・腹膜癌で、治療に抵抗して増悪する症例または前治療後に再発し有効な治療法のない症例。

- 1) 組織診により上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌と確定診断されている。
- 2) プラチナ耐性で、本治療が2ndlineまたは3rdline治療として使用する患者。ただし3rdlineとして用いる場合には前治療(2ndline)終了から6ヶ月未満に再発・増悪した患者。
- 3) 登録時の年齢が20歳以上である。
- 4) Performance Status (ECOG) 0-2である。
- 5) 測定可能病変を有する、又は画像診断にて測定不能な病変を有し、かつCA125が70U/mL以上。
- 6) イリノテカン、トポテカン、エトポシドによる治療歴がない。
- 7) 腹部に対する放射線治療歴を有さない。
- 8) 十分な経口摂取が可能であり、登録時に高カロリー輸液による栄養補給を行っていない。
- 9) 登録日前28日以内に胸水、心嚢水、腹水の排液を行っていない。
- 10) 最終抗がん剤投与日もしくは最終手術日より28日以上経過している。
- 11) ホルモン剤、免疫療法の最終投与日から14日以上経過している。
- 12) 登録前14日以内の最新の検査で、以下の項目全てを満たす。
 - (1) 好中球数(分節核球+桿状核球) $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - (2) 血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - (3) ヘモグロビン 9.0g/dL 以上(測定前2週間以内の輸血を許容しない)
 - (4) 血清総ビリルビン 1.5mg/dL 以下
 - (5) AST(GOT) 100IU/L 以下
 - (6) ALT(GPT) 100IU/L 以下
 - (7) 血清クレアチニン 1.5mg/dL 以下
- 13) 文書による同意が得られている。

0.4. 治療

化学療法 day1、day15 にイリノテカン (40~80mg/m²)を 90 分以上かけて点滴静注する。

Day1 から day21 までの 21 日間 エトポシド 50mg/body を経口投与する。

これを 4 週間隔で(次コース開始は day29)可能な限り繰り返す。

第1コースのイリノテカンは level 0 (60mg/m²)から開始する。薬物有害反応の程度により、次コースの投与量を増減する。

level +2	イリノテカン	80mg/m ²
level +1	イリノテカン	70mg/m ²
level 0	イリノテカン	60mg/m ²
level -1	イリノテカン	50mg/m ²
level -2	イリノテカン	40mg/m ²

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数 : 42名

登録期間 : 2 年、追跡期間: 登録終了後 1 年、総研究期間: 3 年
ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 問合せ先

WJGOG 研究事務局

久留米大学医学部 産科婦人科学教室 牛嶋 公生

E-mail: kimi@med.kurume-u.ac.jp

久留米大学医学部 産科婦人科学教室 西尾 真

E-mail: shinshin@med.kurume-u.ac.jp

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

WJGOG 登録センター

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学 内

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

目次

0. 概要	1
0.1. シェーマ	1
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問合せ先	3
1. 目的	6
2. 背景と試験計画の根拠	6
2.1. 対象	6
2.2. 対象に対する標準治療	9
2.3. 治療計画設定の根拠	10
2.4. 試験デザイン	14
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	15
2.6. 本試験の意義	15
3. 本試験で用いる規準・定義	16
3.1. プラチナ耐性の定義について	16
4. 患者選択規準	16
4.1. 適格規準	16
4.2. 除外規準	17
5. 登録	17
5.1. 登録の手順	17
6. 治療計画と治療変更規準	18
6.1. プロトコール治療	18
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	19
6.3. 治療変更規準	20
6.4. 併用療法・支持療法	23
6.5. 後治療	27
7. 薬剤と予期される有害反応	27
7.1. 薬剤情報	27
7.2. 予期される有害反応	27
7.3. 有害事象/有害反応の評価	28
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	29
8.1. 登録前評価項目	29

8.2. 治療期間中の検査と評価	29
8.3. 治療終了後の検査と評価項目	30
8.4. スタディカレンダー	31
9. データ収集	32
9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)	32
10. 有害事象の報告	33
10.1. 報告義務のある有害事象	33
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	34
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務	34
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	35
11. 効果判定とエンドポイントの定義	35
11.1. 効果判定	35
11.2. 解析対象集団の定義	41
11.3. エンドポイントの定義	41
12. 統計的事項	43
12.1. 主たる解析と判断規準	43
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	44
12.3. 中間解析と試験の早期中止	44
12.4. Secondary endpoints の解析	44
12.5. 最終解析	45
13. 倫理的事項	45
13.1. 患者の保護	45
13.2. インフォームドコンセント	45
13.3. 個人情報の保護と患者識別	47
13.4. プロトコルの遵守	48
13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認	48
13.6. プロトコルの内容変更について	49
13.7. WJGOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	50
13.8. 補償について	50
13.9. 知的財産について	50
14. モニタリングと監査	51
14.1. 定期モニタリング	51
14.2. 施設訪問監査	53
15. 特記事項	54
15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定	54
16. 研究組織	54
17. 研究成果の発表	56

1. 目的

進行癌の患者では一般的に癌の消滅を目指し高用量の薬剤投与を行う従来の化学療法は延命につながらないと言われる。そこで本研究ではプラチナ耐性再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌患者に対して、各コースがBiweeklyのイリノテカン点滴静注および3週間のエトポシド連日内服により、患者個々および施行コースごとに適正薬剤量を設定した個別化投与イリノテカンと経口エトポシド併用化学療法を各コース4週おきに施行し、その有効性および安全性を検討する。

Primary endpoint : 奏効割合

Secondary endpoints : 有害事象、無増悪生存期間、全生存期間

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

1) 卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の疾患概念

卵巣に発生する悪性腫瘍は、①上皮性卵巣癌(卵巣悪性腫瘍の90%を占める)、②胚細胞性卵巣腫瘍(未分化胚細胞腫など、卵子から発生し、20代までの若年者に好発する腫瘍)、③性索間質性腫瘍(顆粒膜細胞腫などのホルモン産生腫瘍が多い)、④その他、の4つに大別される。

本試験で対象とするのは上皮性卵巣癌であり、組織型は、漿液性腺癌(55%)、類内膜腺癌(16%)、明細胞腺癌(12%)、粘液性腺癌(7%)、その他(10%)がある[1]。また、卵巣癌の類縁疾患として卵管癌と腹膜癌がある。卵管癌は、卵巣癌に比してまれであり、International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)の統計では、1993年から1995年に治療された患者は、卵巣癌は3,409人であったのに対して、卵管癌は118人(29対1)であった[1,2]。また、進行卵管癌(III-IV期)の予後は、5年生存割合が約20%で卵巣癌と同様である[1,2]。一方、腹膜癌は、卵巣癌の10%程度とする報告もあるが[3-5]、一般には、卵管癌よりもさらにまれであるとされ、FIGOの統計の対象とはなっていない。

報告によれば、ほとんどの患者がIII/IV期であり[4,5]、進行腹膜癌患者の生存割合は、進行卵巣癌と差がないといわれている[6]。近年、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌は、胎児期のミューラー管を同じく発生母地とする「müllerian carcinoma」として、婦人科領域では1つの疾患概念とされている。実際、FIGO分類においても、卵管癌・腹膜癌が卵巣に進展した場合、摘出標本によって卵巣癌でないことが明らかでない限り、卵巣癌に分類すると定義されており、疫学的な統計においても「卵巣癌」として扱われることが多い。組織型についても、卵管癌・腹膜癌のほとんどが、卵巣癌の半数以上を占める[1]漿液性腺癌であり、化学療法の感受性も卵巣癌と同程度で、同じ進行期であれば予後も同程度であるため、治療開発戦略上も卵巣癌として一括して扱われてきた。

以上より、本試験では、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌を対象とし、本プロトコールでは、特に区別して記述する必要がある場所を除いて、卵管癌・腹膜癌を含めて「卵巣癌」と記述する。

2) 卵巣癌の罹患率と死亡数

我が国における上皮性卵巣癌の発症頻度は、欧米に比べて少ないものの、年々増加傾向にあり、年齢調整罹患率は 1975 年 4.5、1999 年 8.9、2001 年 9.1、2002 年 8.7[7]。また、卵巣癌は婦人科性器癌の中で、最も死亡数が多く、2007 年のがんの統計によると、女性死亡数の 3.5%にあたる 4,467 人が卵巣癌のため死亡している[7]。

3) 進行期分類と治療方針、その予後について

卵巣癌の病期分類には、FIGO の「進行期分類」が国際的に広く用いられており、I 期、II 期、III 期、IV 期に分類される。治療方針は、この進行期と病理学的所見(組織型と分化度分類(グレード))によって決定される。

現時点での標準初回治療は、進行期や組織型によらず、手術と化学療法による集学的治療である。ただし、Ia 期(腫瘍が一侧の卵巣に限局、癌性腹水なし、被膜表面への浸潤や被膜破綻なし)または Ib 期(腫瘍が両側の卵巣に限局、以下 Ia と同じ)で、かつ病理学的分化度グレード 1 で、明細胞腺癌以外の組織型の場合は手術のみでも 5 年無再発生存割合が 90%-98%と良好なため、例外的に手術単独が標準治療である[8-12]。

手術療法は、子宮、卵管、卵巣、大網の切除に加えて、転移病巣の局在に応じて直腸低位前方切除、結腸切除、小腸切除、脾摘、腹膜切除、虫垂切除、骨盤及び傍大動脈リンパ節郭清術などを追加して、可及的広範囲に切除を行う初回腫瘍減量手術(Primary debulking surgery:PDS)が標準治療である。PDS 後の最大残存腫瘍径が 1cm 以下の場合を optimal surgery と呼び、それ以外の suboptimal surgery と比べてより良好な生存が期待できるとされる。PDS で optimal surgery が達成できない場合、又は全身状態不良で手術が困難な場合、化学療法を数コース行い、腫瘍縮小や全身状態の改善が得られた後に手術を行い、optimal surgery を目指す場合もある。この際行われる手術を早期腫瘍減量手術(interval debulking surgery:IDS)と呼ぶ。PDS で optimal surgery を達成できた場合はその後 6-8 コース、IDS を行った場合は手術の前後で計 6-8 コースとなるよう、化学療法を行う集学的治療が標準治療である。

化学療法レジメンは、シスプラチンやカルボプラチンなどのプラチナ系薬剤のいずれかと、パクリタキセル又はドセタキセルのタキサン系薬剤のいずれかをを用いる 2 剤併用療法が行われており、現時点での標準化学療法は、二つの大規模第 III 相試験の結果、カルボプラチンとパクリタキセルを併用する TC 療法[13,14]である。TC 療法が神経症状などで投与困難な患者には、ドセタキセルとカルボプラチンとの併用療法である DC 療法が、TC 療法との第 III 相試験の結果[15]からオプションとして行われる。

卵巣癌では診断時点で患者の多くはすでに進行した状態にあり、一般的に進行癌とされる III-IV 期が全体の約 60%を占める[1]。その原因としては、後述するように腹膜播種が主たる進展形式であるため症状があまりなく、かつ適当な検診がないことがあげられる。化学療法に対する感受性は比較的良好であるため、標準初回治療である手術と化学療法で約半数の患者で肉眼的には無病状態が得られるが、III 期、IV 期の患者では、初回治療後半数以上が再発する。再発後の治療は化学療法が中心で、次に述べる「プラチナ感受性」の有無により予後および治療方針が若干異なる。本試験の対象となるプラチナ耐性再発の場合、予後は著しく不良で、生存期間中央値は 9~10 か月である[16,17]。

4) プラチナ感受性の概念とプラチナ・フリー・インターバルについて

再発卵巣癌の治療に特徴的な概念として、「プラチナ感受性」があげられる。初回化学療法でシスプラチンまたはカルボプラチンのプラチナ系薬剤が投与されて奏効した場合、その後再発しても再びプラチナ系薬剤を投与して再び奏効することがある。この際初回治療でのプラチナ系薬剤の最終投与日と再発後のプラチナ系薬剤の投与

日の間隔はプラチナ・フリー・インターバル(PFI)と呼ばれ、再発卵巣癌の治療においてはプラチナ系薬剤再投与の効果予測因子であり、かつ強力な予後因子であることが知られている。

PFIとプラチナ系薬剤再投与時の奏効の関係は、PFIが6～12か月、13～24か月、24か月以上に分けた場合、それぞれ27%、33%、59%となり、PFIが長ければ長いほどプラチナ系薬剤再投与の効果が期待できるとされ[18]、一般にPFIが6か月未満の場合を「プラチナ耐性」、6か月以上の場合を「プラチナ感受性」として区別することが多い。プラチナ耐性再発では、プラチナ系薬剤再投与による奏効が期待できないため、非プラチナ系薬剤で治療することが多い。またプラチナ感受性再発の場合は、プラチナ系薬剤が再投与されることが多い。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

本試験の対象は、プラチナ耐性の再発・再増悪卵巣癌患者である。以下に本試験の対象集団選定の根拠について述べる。

1) プラチナ耐性を選択した理由

再発卵巣癌は、すでに述べたようにプラチナ感受性により治療方針が異なり、プラチナ感受性再発の場合はプラチナ系薬剤の再投与が標準であるため除外した。プラチナ感受性再発に対してプラチナ系薬剤再投与後に、さらにその後の再発または再増悪が、再投与されたプラチナ系薬剤から28週以内であればプラチナ耐性とし、本試験に適格とする。

2) 体腔液(胸水、腹水、心嚢水)貯留患者を除外した理由

国立がん研究センター中央病院で行われた当該レジメンの第I相試験[19]で腹水の大量貯留例が排液後登録されTreatment related death(TRD)が発生したため、効果安全性評価委員会と当該試験の研究事務局の協議の末、プロトコールを改定し「排液の必要な体腔液貯留例」を除外することとした。そのため以後TRDは発生していない。このような経緯から、第II相試験である本試験でも同様の規準を設けることとした。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

腸閉塞、腹水貯留、胸水貯留などがあげられる。腸閉塞に対しては絶食と補液、胃管やイレウス管などによる保存的治療で軽快しない場合に手術が行われることがある。腹水貯留、胸水貯留は水分制限、利尿剤による保存的治療で軽快しない場合、胸水ドレナージやシャント術などが行われることがある。

2.1.4 再発/増悪形式

治療中や治療後の再発/増悪は、初回治療時に腫瘍が存在した部位からの場合がほとんどであり、腹腔内再発が最も多く、IV期では初回治療時に遠隔転移があった部位にも再発/増悪しやすい。代表的な増悪形式としては腹膜播種による腹水貯留や腸閉塞、癌性胸膜炎による胸水貯留などが多い。

また、卵巣癌に特徴的な増悪形式としてマーカー増悪がある。卵巣癌では腫瘍マーカーの一種であるCA125が化学療法の奏効[20]および増悪[21]の判定に非常に有用であるとされよく用いられるが、治療後CA125が倍以上に増加した場合、その後高い確率で実際に再発/増悪が認められる[22]。上述のように卵巣癌の再発/増悪では胸水や腹水の貯留のみで画像診断による評価が難しい患者が多いため、実際の臨床でも腫瘍マーカーで増悪が判断される。

2.1.5. 予後因子/予測因子

再発卵巣癌における最大の予後因子かつ効果の予測因子はPFIである[18]が、PFIの生存に関するハザード比に関しての具体的な報告はない。参考として、プラチナ耐性再発卵巣癌に対する複数の第II相試験の生存期間を後方視的に検討した研究[23]を挙げると、プラチナ投与後3か月以内に増悪が確認された患者111人(本試験の対象より予後が若干悪いと推測される)の生存期間は、1か月から37か月まで分布し、その中央値は6か月であった。ただし、そのうちの27%の患者は1年以上、5%は2年以上生存しており、一部の患者には化学療法が非常に良く奏効すると考えられている。また、プラチナ耐性卵巣癌に限定した予後因子の検討はほとんど行われていない。

2.2. 対象に対する標準治療

本試験の対象となる、プラチナ耐性の再発卵巣癌に対しては、以下のような経緯から現時点ではトポテカンもしくはドキシソルビシンを微小粒子であるリポソームの中に封入し、更にポリエチレングルコール(poly ethylene glucol:PEG)でコーティングした PEG 化リポソーマルドキシソルビシン(以下 PLD と略)が標準治療と考えられている。

従来、パクリタキセルがプラチナ耐性の再発卵巣癌に対し一定の効果を示したため、米国ではFDAにより承認され、標準治療と考えられていたが、その後の複数の第III相試験の結果[13-15]によって、パクリタキセルやドセタキセルなどのタキサン系薬剤はカルボプラチンとの併用にて初回治療で投与されることが一般的となった。そのため、近年ではプラチナ耐性再発卵巣癌の患者はほとんどがタキサン既治療であり、プラチナ系薬剤とタキサンの両者に交叉耐性を示さない薬剤の開発が急務となった。

プラチナ系薬剤治療後の再発卵巣癌(プラチナ感受性再発も含まれる)を対象とする、トポテカンとパクリタキセルとを直接比較する第III相試験の結果[24]、奏効割合は21%と13%と統計学的有意差はなかったもののトポテカンがパクリタキセルを上回り($p=0.138$)、primary endpoint の time to progression (TTP)においても23週対14週と統計学的有意差($p=0.002$)をもって上回り、生存時間中央値(median survival time:MST)も61週対43週と統計学的有意差はない($p=0.515$)が良好な成績を示して、再発卵巣癌に対する治療薬としてFDAに承認された。

その後PLDが開発され、プラチナ耐性例に対して奏効割合18.3%と第II相試験にて有望な結果が得られた[25]ため、プラチナ既治療再発卵巣癌に対して、トポテカンとPLDを直接比較する第III相試験が行われた[16]。primary endpointである全生存期間(OS)ではPLD60週対トポテカン57週、無増悪生存期間(PFS)でもPLD16週対トポテカン17週といずれも差が認められなかったが、その後のフォローアップで全生存期間でも62.7週対59.7週とPLDがトポテカンを上回った[26]ことや、特に血液毒性においてGrade 3/4の好中球減少が、PLD12%に対してトポテカン77%と多く見られたこと、トポテカンでは敗血症4%とそれによる死亡4名が発生したのに対して、PLDではそれらがいずれも発生しなかったことなどを踏まえ、PLDをプラチナ耐性再発卵巣癌の標準治療とする研究者もいる。

ただし、この試験の結果に関しては、事前に設定されたサブグループであるプラチナ耐性群ではPFSは14週対10週、OS41週対36週と有意差はないものの、トポテカン優位であったことや、追跡調査の結果OSに差が生じたのは後治療の影響(当時PLDは承認されておらず、トポテカン群の患者はPLD群の患者に比べ後治療の選択肢が少なかった)だとして、PLDを標準治療とする見解には批判もあり、現時点では完全なコンセンサスは得ら

れていない。

この他に、経口エトポシド[27]やゲムシタビン[28]などもプラチナ耐性の再発卵巣癌に一定の有効性を示すことが知られており頻用される。PLDを標準治療としてゲムシタビンと比較する第III相試験[29]が行われたが、primary endpointである無増悪生存期間(PFS)では3.1ヶ月対3.6ヶ月、奏効率でも8.3%対6.1%、全生存期間でも13.5ヶ月対12.7ヶ月とゲムシタビンの優位性は示せなかった。

現在、我が国でプラチナ耐性の再発卵巣癌に対する適応が承認され、保険適用となっているのは、イリノテカンとPLD、トポテカン、ゲムシタビンである。イリノテカンの承認申請時の第II相試験のデータには、プラチナ耐性の患者がほとんど含まれてないため、国立がん研究センター中央病院から発表されたケースシリーズを参考にすると、奏効割合、PFS、OSはそれぞれ29%、17週、8か月である[30]。以上のエビデンスをまとめると、プラチナ耐性の患者に限定して考えると、化学療法の奏効割合は概ね10-20%程度である。以下表2.2にまとめて記す。

表2.2 プラチナ耐性タキサン既治療卵巣癌に対する単剤化学療法の成績

薬剤	患者数	奏効割合	PFS	OS
ドセタキセル[31]	30	10%	-	-
パクリタキセル毎週[32]	53	25%	5.6ヶ月	13.5ヶ月
トポテカン第III相[24]	60+	13%+	5.4ヶ月	14.2ヶ月
トポテカン第III相[16]‡	124	7%	3.3ヶ月	9.6ヶ月
PLD第II相[25]	89	18%	4ヶ月	-
PLD第III相[16]‡	130	12%	2.1ヶ月	8.4ヶ月
PLD第III相[29]	96	8%	3.1ヶ月	13.5ヶ月
経口エトポシド[27]*	41	27%	5.7ヶ月	10.8ヶ月
イリノテカン[30]	28	29%	4ヶ月	8ヶ月
ゲムシタビン第II相[28]	51	16%	-	7ヶ月
ゲムシタビン第III相[29]	99	6%	3.6ヶ月	12.7ヶ月

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1)エトポシド

エトポシドは、トポイソメラーゼIIを阻害することによりDNA合成を阻害し、殺細胞効果を示す。殺細胞効果はS期からG2期にある細胞に対して発揮され、濃度依存性、時間依存性に効果を示す薬剤である。再発卵巣癌におけるエトポシド単剤での化学療法は、点滴静注5日間投与や経口投与が試みられ、これまでいくつかの報告がある。

点滴静注投与に関しては、シスプラチンが卵巣癌の化学療法に用いられていなかった1981年にEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)のMaskensらによる第II相試験の報告があるが、19名中奏効は認められなかった[33]。また、1990年にSouth-East European Oncology Groupで行われた第II相試験では、奏効割合8.4%(6/82)という結果が報告されている[34]。この2つの第II相試験の結果から、静注エ

トポシド単剤による治療は再発卵巣癌に対して効果がないとされ、以降再発卵巣癌に対して静注エトポシド単剤の試験は行われていない。

再発卵巣癌に対する経口投与の効果は主に 1990 年代に検討されている。Rose ら Gynecologic Oncology Group (GOG) は、1 日量 50 mg/m² を 21 日間、4 週毎の投与スケジュールでシスプラチン感受性とシスプラチン耐性の再発卵巣癌患者それぞれ 41 名に施行して奏効割合が 34.6%、26.8%であったと報告している[27]。また、Seymour らは、1 日量 100 mg (1 日 2 回経口投与) を 4-7 日間、3 週間毎の投与スケジュールで 21% の奏効割合を得たと報告している[35]。第 III 相試験は行われていないため、PLD やトポテカンとどちらが有用であるかは明らかではないが、現時点で欧米では経口エトポシドはプラチナ耐性卵巣癌に対して、PLD やトポテカンに次いで頻用されている。以上から本試験の治療薬剤として経口エトポシドを選択した。

2) イリノテカン

イリノテカン は、抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍薬である。本剤は生体内でエステラーゼにより活性代謝物 SN-38 に加水分解され効果を発揮するプロドラッグである。トポイソメラーゼ I を阻害することにより DNA 合成を阻害し、殺細胞効果を示す。殺細胞効果は S 期特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。トポイソメラーゼ I 阻害剤として働くカンプトテシン誘導体であるトポテカンは 2.2. で述べたように、欧米ではプラチナ耐性卵巣癌に対し、PLD と並んで最も頻用される薬剤の 1 つである。

ただし、トポテカンは 5 日連続の点滴静注が必要で、骨髄抑制も強いために、すでに一定の化学療法が施行されている患者を対象に、症状の緩和や QOL の改善を目的として行われる化学療法としては至適な治療とは言えない。外来で施行可能で頻回の来院が不要であるイリノテカンを加えた治療の開発は有意義であると考え、本試験では治療薬剤の 1 つにイリノテカンを選択することとした。

イリノテカンはトポテカンと同じカンプトテシン誘導体であり、トポイソメラーゼ I 阻害剤として作用するため、トポテカンと同様の効果が期待できる薬剤であると考えられている。しかし、欧米では卵巣癌に対する適応の承認がなくほとんど用いられていないため、イリノテカンの効果に対する報告は少なく、適切な評価がされているとは言い難い状況にある[17]。我が国では、イリノテカンは卵巣癌に対して第 II 相試験で腫瘍縮小効果は 23.6% (13/55) と比較的良好的な成績が得られた[36,37]。さらに、プラチナ系薬剤に感受性が低いと言われている明細胞腺癌や粘液性腺癌などにも奏効が認められたことやプラチナ系薬剤を含む前治療を受けた再発患者においても効果があることが報告されている。我が国での婦人科癌の第 II 相試験における投与法は 1 日 1 回 100 mg/m² を週 1 回、4 回点滴静注にて投与し 2 週間休薬する方法と、1 日 1 回 150 mg/m² を 2 週に 1 回、3 回投与し 3 週間休薬する方法が行われている。前治療としてプラチナ系薬剤を含む化学療法が施行された患者にこの 2 つの投与法を組み合わせた成績では 23.1% に腫瘍縮小効果が報告されている。この報告では投与法についての奏効割合、有害事象発現割合に差は認められていない。

2.3.2. 個別化投与化学療法

癌治療の第一目標は言うまでもなく完全治癒であるが、進行・再発症例に対しては、治癒を得ることは難しく、改善の目標は延命となる。そして従来は延命を得るためには縮小が不可欠であるという思想に基づき、ほとんどの化学療法は少しでも高い縮小率を目標に最大耐用量 (MTD: maximum tolerated dose) で薬剤が投与されてきた。

高橋らは進行・再発胃癌に対する doxifluridine 投与において不変例 (NC) の生存期間と有効例の生存期間とを

比較し、両者に差がないことを明らかにした[38]。この結果は、延命には必ずしも腫瘍の縮小が必須でないことを示しており、高橋らは1)継続が可能、2)毒性を指標、3)個々で薬剤量を調節という3条件を基に個別化最大継続可能量(iMRD: individualized maximum repeatable dose)で薬剤が投与される個別化化学療法を肺癌患者に対しておこなった[38]。ゲムシタビン400mg/m²を初回投与量とし、個々の患者に発現した有害事象に応じて投与量を100mg/m²ずつ増減する方法において、75%の症例に症状緩和効果、QOLの改善を認めた。

患者1人1人で投与量を調節する個別化投与化学療法は、遺伝子多型による各薬剤の代謝、分解酵素の個人差などにより、薬剤動態さらに毒性や抗腫瘍効果の個人差が生じるという考え方に基づいている。何より患者のQOLが高く維持されることが特徴であり、できるだけ長く継続かつ延命できる治療を目指すものである。また米国のFolkman博士及びカナダのKerbel博士の2つのグループは培養細胞と動物実験の結果から、抗がん剤の低用量頻回投与が引き起こす血管内皮細胞障害により血管新生が阻害されるため、薬剤耐性腫瘍であってもその増殖を抑制することを示した[39,40]。高用量の薬剤投与では宿主に与える毒性のため頻回・長期投与が出来なくなり、結果的に薬剤耐性腫瘍の増殖を阻害出来ないことから、両博士はこの低用量持続投与方法をメトロミック化学療法と命名した。これは内服の抗がん剤を殺細胞効果の側面だけでなく、血管新生阻害としての効果を期待するものであり、エトポシドにおいては脳腫瘍ですでに臨床試験が組まれている[41]。また卵巣癌においてもこのメトロミック化学療法は注目されており、欧米を中心に種々の臨床試験が行われている[42,43]。

以上のエビデンスをもとに今回我々は、外来投与も可能と考えられる個別化投与イリノテカン/エトポシド併用化学療法(Biweeklyのイリノテカン点滴静注および3週間のエトポシド連日内服)のスケジュールを基本とすることとした。国立がん研究センター中央病院で行われたイリノテカン/経口エトポシド併用化学療法のphase 1 dose escalation trialで、イリノテカン70mg/m²/Day1, 経口エトポシド50mg/m²/Day1-21が推奨投与量とされた[19]。本試験では前治療を有する症例がほとんどで、臓器予備能・薬剤代謝能の低下が予想されることから実施臨床で汎用される経口エトポシド50mg/body×3週間に併用するイリノテカンとして初回投与量(level 0)は60mg/m²とした。個々の患者ごとに有害事象の発現に応じて用量を増減して80mg/m²を最大用量(level +2)と設定した。1-2コース後に得られた個別化最大継続可能量(iMRD)をもとに、さらに有害事象をモニターしながら投与を繰り返すこととし、長期の継続治療とその結果としての延命効果を期待することとした。

2.3.5. 本試験の治療レジメン

トポシメラーゼII阻害薬とトポシメラーゼII阻害薬との併用は理論的に相乗効果が期待される組み合わせであり、in vitroのデータでもエトポシドとイリノテカン、エトポシドとイリノテカンの活性代謝産物であるSN-38との間、トポテカンとエトポシドの間には相乗効果や相加効果が示されている[44-48]。小細胞肺癌や非小細胞性肺癌に対してこの理論を根拠に、イリノテカンとエトポシドを併用する第II相試験が行われたが、in vitroで期待されたほどの有効性を示せなかった。ただし、これらの試験ではエトポシドは経口ではなく静注で投与されていたが、一般に卵巣癌において有効とされるエトポシドの投与方法は静注ではなく経口であるため、経口エトポシドとイリノテカンを併用することで高い有効性を期待できると考えられた。実際にドイツでは経口エトポシドと、イリノテカンと同じトポシメラーゼ阻害薬のトポテカンを併用した第III相試験が行われた[49]。試験自体は骨髄抑制が強く発現したために中止となったものの、低用量においても高い奏効割合が認められた。この試験で用いられた経口エトポシド、トポテカンは共に用量制限毒性(DLT)が骨髄抑制と重複したためこのような結果に終わったが、トポテカンに比し骨髄毒性が相対的に軽いと考えられるイリノテカンの併用によって問題が解決される可能性がある。2000年2月から2001年10月までに国立がん研究センター中央病院では本試験レジメンの経口エトポシドとイリノテカン

の併用化学療法用量増加試験(第I相試験)を行った。経口エトポシドの用量は50 mg/m²(GOGでのII相試験[18]で使用され標準と考えられている用量・用法)に固定し、イリノテカン40mg/m²から50mg/m²、60mg/m²、70mg/m²と段階的に用量を増加させるというデザインで行われた。有害事象と腫瘍縮小効果の検討から、最大耐用投与量(MTD)および第II相試験における推奨投与量(RD)は経口エトポシド50mg/m²、イリノテカン70mg/m²と決定された[19]。

腫瘍縮小効果については、上記の第I相試験においてRDとなった投与レベルおよび1つ下の投与レベルでは12名中、1名のcomplete response、3名のpartial responseが認められた(奏効割合33%)。有害事象に関しては登録された全24名について検討を行い、好中球減少と消化管毒性がDLTとなった。試験開始直後に1名に治療関連死(TRD)を認めた(腸閉塞、敗血症)が、癌性腹膜炎による腹水貯留が著明で、腹腔ドレナージを登録直前に行っていた患者であった。治療レジメンではなく患者選択規準が不適切であったと判断し、プロトコルを改訂し、同様の患者の登録を禁止したところ以降は同様の毒性は認めなかった。第I相試験では初回コースは入院して、2コース目からは外来で施行されたが、病状の増悪、あるいは経口摂取不能となり2コース目に移行できなかった場合を除いて、すべて外来で治療が継続可能であった。コンプライアンスは、初回コースで検討されたが、1日でも経口エトポシドを内服できなかった場合やday15のイリノテカンの投与が行えなかった場合はDLTと設定しており、毒性を過小評価している可能性は低いと考えられる。久留米大学と岩手医科大学との共同研究として行われたこのレジメンを用いて行ったfeasibility study[50]においては、44%の奏効割合が認められ、PFSは9か月、OSは17か月と良好な成績であった。有害事象はGrade3以上の好中球減少は59.3%、発熱性好中球減少は11.1%であった、すべてG-CSFの予防投与なく外来での治療が可能であり、治療関連死も認めず、毒性は許容範囲と考えられた。ただし、治療コース数に上限を設けていなかったため、経口エトポシドを総計10.5g投与された患者に急性白血病が発症した。この患者に対して化学療法が行われたが寛解導入はできず、最終的に原因不明の急性呼吸不全により治療開始から13か月後に死亡した。一般的には経口エトポシドの総計投与量が6gを超えると白血病の発症リスクが上昇するとされるため、本試験では治療コース数の上限を6コースに設定し、経口エトポシドの総投与量をほぼ6gに抑えた。

標準治療である経口エトポシドに対する、試験治療である個別化投与イリノテカン/経口エトポシド併用療法のリスクとベネフィットは以下ようになる。

1) ベネフィット

試験治療である個別化投与イリノテカン/経口エトポシド併用療法は、これまでのfeasibility study[50]の結果からは高い奏効割合が期待されている。

2) リスク

試験治療群では、経口エトポシドの投与量と投与スケジュールは再発卵巣癌の患者の治療として実績もあるものの、それにイリノテカンを上乗せする形となるため、骨髄毒性を含めた有害事象の発現頻度と程度が高くなる可能性がある。また経口剤との併用により、消化器毒性が増強する可能性もある。

2.3.6. 後治療

プロトコール治療後の治療は規定しない。PLDの投与やトポテカン、ゲムシタビンの投与、PSが良好で適格規準を満たせば第Ⅰ相試験への参加や、緩和治療などがありうるが、いずれもprimary endpointである奏効割合への影響は無い。

2.4. 試験デザイン

多施設共同第Ⅱ相試験によって本レジメンの有効性と安全性を評価し、第Ⅲ相試験へ進むかどうかを評価する。

2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

本試験で有望な結果が得られた場合、PLD とトポテカンのいずれかを標準治療として第Ⅲ相試験を行う。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

Primary endpoint:

奏効割合: 卵巣癌では、腹水や胸水、のう胞性病変が主体で測定可能病変を有さない患者が多く、すべての患者で画像診断による効果判定を行うことは難しい。そのため、以下の理由によって測定可能病変を有する患者は画像によるRECISTに基づいた効果判定を、測定可能病変を有さない患者はGynecologic Cancer Intergroup (GCIIG)のCA125規準[44]を用いて効果判定をそれぞれ行うこととする。

1. CA125を用いた効果判定は、画像診断に基づく効果判定と高い相関を示す

Rustinらは、19試験25種類の治療が行われた1,092名の患者のデータを用いてCA125による奏効割合と画像診断による奏効割合では、回帰直線の傾き1.11(95%信頼区間0.98-1.24)と高い相関を示す[20]ことを報告した。

2. CA125を併用する効果判定規準は世界標準として用いられており、他試験との比較可能性が高い

婦人科悪性腫瘍の研究グループの国際的な連合体であるThe Gynecology Cancer Intergroup (GCIIG)により、卵巣癌に対する薬物療法のCA125による効果判定に関する取り決め[51]がなされており、すでに多くの臨床試験で実際に用いられている。プラチナ耐性タキサン既治療卵巣癌に対しての最新の第Ⅲ相試験であるPLD対ゲムシタビンの試験[29]でも、測定可能病変を有する場合はRECISTに基づいた効果判定を行い、測定可能病変を有さない患者はCA125に基づいた効果判定を行っている。本試験の結果を解釈する上でも、これらの試験で得られた奏効割合との比較が必要であるため同様の規準を用いることとした。

また、CA125はRECIST以上に予後の推定に関しては有用であるとする研究[52]なども存在するが、これはあくまで測定可能病変を有さない患者に対する画像による効果判定の代替法として用いることを目的としており、測定可能病変を有する患者を含めてCA125による効果判定だけで奏効割合とするまでのコンセンサスは得ていない。そのため、測定可能病変を持つ患者は画像による効果判定を用い、持たない患者ではCA125によって効果判定を行う。本試験でも上記のGCIIG効果判定規準を採用する。

Secondary endpoint:

有害事象: 試験レジメンの安全性を評価するために採用した。

無増悪生存期間および全生存期間: 試験レジメンの有効性を判定するために採用した。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

プラチナ耐性再発卵巣癌に対する、本試験で使用する薬剤も含めた単剤での奏効割合は10~20%程度と報告されている[21-29]。本試験レジメンは2剤併用のレジメンであり、経口エトポシドの投与量と投与スケジュールが単剤で使用する場合と同じであることから、単剤より毒性が強いことが予想されるため、奏効割合は単剤を上回る必要がある。そこで本試験レジメンの期待奏効割合を35%、閾値奏効割合を20%と設定し、有意水準片側5%、検出力80%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38例となる。若干の不適合例や脱落による中途打ち切り例を見込んで、目標症例数を42例とした。

2.4.4. 患者登録見込み

西日本婦人科腫瘍グループ(WJGOG)において、本試験の対象となる年間患者数は不明であるが、国立がん研究センター中央病院で行われた本試験レジメンの第I相試験では1年7か月間で20名が登録された(1か月あたり約1人)。当該グループでは治験も含めて他の試験は行っていない。また、久留米大学と岩手医科大学の2施設で行われた同一レジメンを用いた試験でも2年間で30名を登録しており、41施設で行う本試験では、2年間で40名の患者を登録することは充分可能であると考えられる。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険より支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験参加患者の予想される危険と不利益は1)ベネフィット、2)リスクに示したとおりである。

本試験の治療レジメンの決定に際しては、まず国立がん研究センター中央病院での第I相試験でRDを設定した後に、2施設でのfeasibility studyを行って安全性と実施可能性を確認した。また、治療に伴うリスクを最小化するために、「患者選択規準」、「治療変更規準」、「併用療法・支持療法」などをグループ内で慎重に検討した。

2.6. 本試験の意義

本試験の結果、個別化投与イリノテカン/経口エトポシド併用療法の安全性と有効性が確認された場合には、その後の第III相試験でPLDもしくはトポテカンと本レジメンを比較することで新しい標準治療が生まれる可能性がある。第III相試験に進むに足ると判断されない場合でも、「本試験の治療レジメン」で述べたように、プラチナ耐性の再発卵巣癌に対して、トポイソメラーゼI阻害薬とトポイソメラーゼII阻害薬を併用するというコンセプトは注目されており、この用量用法での個別化投与イリノテカン/経口エトポシド併用が有望でないことを示せることになる。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. プラチナ耐性の定義について

3.1.1. プラチナ耐性:

シスプラチンまたはカルボプラチン^{*1}の最終投与日から28週以内の再発・増悪^{*2}が確認されている。

*1 シスプラチン、カルボプラチン以外のプラチナ系薬剤での再発・増悪はプラチナ耐性とはみなさない

*2画像上で再発・増悪が確認された場合のみ。CA125の上昇のみで画像上の再発・増悪が確認されていない場合は再発・増悪とみなさない。

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準

- 1) 組織診により上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌と確定診断されている。
- 2) プラチナ耐性で、本治療が2ndlineまたは3rdline治療として使用する患者。ただし3rdlineとして用いる場合には前治療(2ndline)終了から6ヶ月未満に再発・増悪した患者。
- 3) 登録時の年齢が20歳以上である。
- 4) Performance Status (ECOG) 0-2である。
- 5) 測定可能病変を有する、又は画像診断にて測定不能な病変を有し、かつCA125が70U/mL以上。
- 6) イリノテカン、トポテカン、エトポシドによる治療歴がない。
- 7) 腹部に対する放射線治療歴を有さない。
- 8) 十分な経口摂取が可能であり、登録時に高カロリー輸液による栄養補給を行っていない。
- 9) 登録日前28日以内に胸水、心嚢水、腹水の排泄を行っていない。
- 10) 最終抗がん剤投与日もしくは最終手術日より28日以上経過している。
- 11) ホルモン剤、免疫療法の最終投与日から14日以上経過している。
- 12) 登録前14日以内の最新の検査で、以下の項目全てを満たす。
 - (1) 好中球数(分節核球+桿状核球)1,500/mm³以上
 - (2) 血小板数100,000/mm³以上
 - (3) ヘモグロビン9.0g/dL以上(測定前2週間以内の輸血を許容しない)
 - (4) 血清総ビリルビン 1.5 mg/dL以下
 - (5) AST(GOT) 100 IU/L以下
 - (6) ALT(GPT) 100 IU/L以下
 - (7) 血清クレアチニン 1.5mg/dL以下
- 13) 文書による同意が得られている。

4.2. 除外規準

- 1) HBs抗原もしくはHCV抗体が陽性の症例(登録前検査必須)
- 2) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が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Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)を有する。
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性である。
- 5) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 6) 38.5℃以上の発熱があり、活動性の細菌性もしくは、真菌性の感染を合併している。
- 7) コントロール不良な高血圧症を合併している。
- 8) インスリンを継続的に使用している、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 9) 過去6か月以内に、心不全、不安定狭心症、心筋梗塞、いずれかの既往がある。
- 10) 腸閉塞がある。
- 11) 肺梗塞がある。または肺梗塞の既往があり、治療が必要な深部静脈血栓症がある(ただし、下大静脈フィルター挿入例は不適格とはしない)。

5. 登録

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに登録適格性確認票をFAX送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

【WJGOG登録センター】

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学 内
TEL:092-801-2845 FAX:092-801-2801
平日 9～17時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

【研究事務局】

久留米大学医学部産科婦人科学教室
〒830-0011福岡県久留米市旭町67番地
TEL:0942-31-7573 FAX:0942-35-0238

牛嶋 公生 E-mail: kimi@med.kurume-u.ac.jp
西尾 真 E-mail: shinshin@med.kurume-u.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

1) FAX登録

- (1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- (2) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- (3) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- (4) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- (5) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- (6) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。FAX登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- (7) 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターからFAXにて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療を変更する。「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコール治療

登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。

治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して開始規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

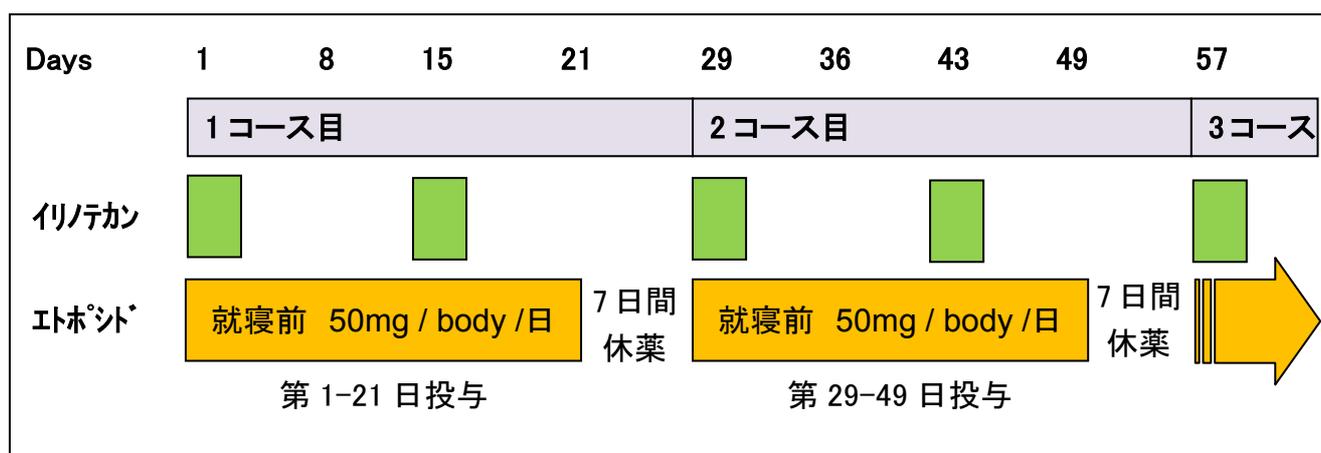
「6.3.治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

6.1.1. 化学療法

- 1) Day1、15 に塩酸イリノテカン (40~80mg/m²)を生理食塩水または 5%ブドウ糖液 250ml に溶解し、90 分以上かけて点滴静注する。
- 2) 塩酸イリノテカンの第1コースは level 0(60mg/m²)から開始する。
- 3) Day1 から day21 までエトポシド 50mg/body を就寝前に経口投与する。
- 4) これを 4 週間隔で可能な限り 6 コース行う。(次コース開始は day29)
- 5) 同一コース内の投与量変更は行わない。計算投与量は 5mg/body 単位で算出する(端数は切り捨て)。

- 6) Day15において投与中止規準(後述)に該当する場合、同一コース内でそれ以上のエトポシド及び塩酸イリノテカンの投与は行わない。

level +2	イリノテカン	80mg/m ²
level +1	イリノテカン	70mg/m ²
level 0	イリノテカン	60mg/m ²
level -1	イリノテカン	50mg/m ²
level -2	イリノテカン	40mg/m ²



6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

プロトコールに規定した6コース目のday21のエトポシドの内服をもって、プロトコール治療完了と規定する。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかに該当する場合、プロトコール治療中止とする。

- 1) 原病の悪化が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - (1) CTCAEv4.0によるGrade4の非血液毒性が認められた場合。(ただし、悪心、嘔吐、食思不振は除く)
 - (2) 有害事象により次コースの開始が予定日より15日以上遅延した場合
 - (3) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
 - (4) イリノテカンがレベル-2への減量後に再び減量規準に該当した場合はプロトコール治療中止とする。
 - (5) エトポシドがレベル-1への減量後に再び減量規準に該当した場合はプロトコール治療中止とする。
 - (6) イリノテカンがレベル-2、かつ経口エトポシドがレベル-1になった場合はプロトコール治療中止とする。
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由で、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

※予定日に来院せず、以後患者と連絡が取れないような場合も、有害事象との関連が否定できなければ この分類を用いる

4) 有害事象との関連が否定できる理由で、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

※本人や家人の転居など、有害事象との関連をまず否定できる場合のみ、この分類を用いる

5) 死亡

(1) プロトコール治療期間中の患者の死亡。

(2) 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡

※プロトコール治療との関連を問わず、すべての死亡が含まれる。

6) その他

(1) 化学療法が所定の期間内に行われなかった場合

※治療終了報告用紙のコメント欄に状況を記載すること

プロトコール治療中止日は、5)の場合は死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

用語の一貫性について以下のように設定する。

・ 延期 delay

投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。本試験では投与開始予定日より15日を越えても次コース開始規準を満たさない場合、プロトコール治療中止とする。

・ 中止 terminate

治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。

・ 休業 hold/suspend/halt

治療薬の1剤以上をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。

・ 休止 hold/suspend

治療全体または特定のモダリティをいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。条件が満たされれば再開する。

・ スキップ skip

治療の一部以上を実施せず次の投与スケジュールに進むこと。

6.3.1. 化学療法 治療中のスキップ・休止・再開の規準

1) イリノテカン投与のスキップ

コース中day1-15の間に、以下のいずれかに該当した場合はday15のイリノテカンの投与をスキップする。

発現時期	内容	Grade
day15の投与日 もしくは 投与予定日前2日以内	好中球数(分節核球+桿状核球)	<1,000/mm ³
	血小板数	<75,000/mm ³
	血清総ビリルビン	≥3.0mg/mL
	クレアチニン	≥2.0 mg/dL
day15の投与予定日	食欲不振、下痢、悪心、嘔吐	Grade2 以上
	発熱(G3以上の好中球減少なし)	—
	G3-4の好中球減少を伴う感染	—
	疼痛	Grade2 以上
コース中に以下を除く非血液毒性が出現 ① 脱毛 ② 食欲不振、悪心、嘔吐 ③ ビリルビン、クレアチニン ④ 発熱(G3以上の好中球減少なし) ⑤ G3-4の好中球減少を伴う感染 ⑥ 疼痛	非血液毒性	Grade3 以上

2) 経口エトポシド休止・再開規準

経口エトポシド内服中に以下のいずれかに該当した場合、以下の規準に従って日単位で服用を休止する。

- (1) 再開規準を満たした日、又は翌日に投与を再開する。
- (2) 休止後にコースの途中で再開した場合、day21まで内服して当該コースの投与を終了する。

休止期間中の内服をday22以降に行わない。

毒性	休止規準	再開規準
発熱	38℃以上	37℃以下
G-CSF	投与中および翌日	翌々日以降
クレアチニン	2.0 mg/dL 以上	1.5 mg/dL 以下
AST / ALT	200IU/L 以上	200IU/L 未満
血清総ビリルビン	3.0mg/dL 以上	3.0 mg/dL 未満
食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐	Grade3 以上	Grade2 以下
疲労	Grade3 以上	Grade2 以下
疼痛	Grade3 以上	Grade2 以下

6.3.2. 次コースにおけるイリノテカン・経口エトポシドの減量規準

- 1) コース中、以下のいずれかの有害事象が確認された場合、下記規準に従って次コースより減量する（コース内減量を行わない）。
- 2) 2つ以上の項目に該当した場合も、それぞれの薬剤は1段階のみの減量とする。
- 3) イリノテカンがレベル-2への減量後に再び減量規準に該当した場合はプロトコール治療中止とする。
- 4) エトポシドがレベル-1への減量後に再び減量規準に該当した場合はプロトコール治療中止とする。
- 5) イリノテカンがレベル-2、かつ経口エトポシドがレベル-1になった場合はプロトコール治療中止とする。

表6.3.2.減量規準

項目	イリノテカン	経口エトポシド
血小板数 50,000/mm ³ 以下	1レベル下げる	変更なし
Grade3の発熱性好中球減少 または Grade3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)	1レベル下げる	変更なし
Grade3以上の悪心、嘔吐、食欲不振	変更なし	25mg/bodyに減量
AST / ALT 200IU以上 血清総ビリルビン 3.0以上 クレアチニン 2.0 mg/dL以上	1レベル下げる	変更なし

6.3.3. 次コースにおけるイリノテカン増量規準

前コース投与時に発現した血液毒性がすべて Grade1 以下、かつ非血液毒性がすべて Grade1 以下であった場合、次コースのイリノテカンの投与量の level を 1 つ増量する。

level +2	イリノテカン	80mg/m ²
level +1	イリノテカン	70mg/m ²
level 0	イリノテカン	60mg/m ²
level -1	イリノテカン	50mg/m ²
level -2	イリノテカン	40mg/m ²

6.3.4. 次コースにおける開始規準

第2コース以降 下記項目すべてを満たすことを確認の上、コースを開始する。コース開始規準を満たさない場合は1日単位で延期する。15日を超えてコース開始できなかった場合はプロトコール治療を中止する。

1) 投与予定日もしくは投与予定日前2日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす。

項目		Grade
血液毒性	好中球数(分節核球+桿状核球)	1,000/mm ³ 以上
	血小板数	75,000/mm ³ 以上
	AST(GOT)	100 IU/L 以下
	T-bil	1.5 mg/dL 以下
	Cre \leq	1.5 mg/dL 以下
非血液毒性	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、疲労、発熱(Grade 3以上の好中球減少なし)	Grade1 以下
	Grade 3-4の好中球減少を伴う感染	Grade1 以下
	投与予定日の便秘	Grade2 以下
	G-CSFの投与	投与予定日が、G-CSF の最終投与日から2日以降

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

1) HBs抗原陰性でHBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性例に対する検査と支持療法

(1) 化学療法開始前のHBV-DNAが2.1 log copies/mL以上の場合

HBs抗原陰性であっても、HBc抗体またはHBs抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながらHBV-DNAの複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用によりHBVの再活性化がおり、重症肝炎が発症することが報告されている。HBV-DNAが2.1 log copies/mL以上の場合、HBs抗原陽性例と同様にHBV再活性化リスクが高いと判断し、エンテカビルの予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B型肝炎治療ガイドライン 第1.2版(日本肝臓学会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

ただし、HBs抗体単独陽性の場合で、HBVワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

① 検査: HBV-DNA定量

化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA定量」を行う。

HBV-DNA定量は、PCR法またはリアルタイムPCR法により実施する。

なお、HBe抗原およびHBe抗体も、「B型肝炎治療ガイドライン 第1.2版(日本肝臓学会)」に従い、必ず測定する。

② 支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

・ 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (プリストル・マイヤーズ: パラクルード錠0.5 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始1週間以上前(できるだけ早い時点)からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後も12か月間以上継続する。化学療法終了12か月後以降、エンテカビル投与中止の条件※1、2を満たす場合は、エンテカビルの投与を中止してもよい。ただし、エンテカビル投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。なお、エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「③モニタリング」に定めた間隔でHBV-DNA定量を継続する。また、エンテカビル投与中止後にHBV-DNA定量で2.1 log copies/mL以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

※1エンテカビル中止の必要条件: 以下をすべて満たす

1. エンテカビル投与開始後2年以上経過している
2. HBV-DNA定量で2.1 log copies/mL未満
3. HBe抗原が陰性

※2患者背景の必要条件: 以下のすべてを満たす

1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度に見られ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

(B型肝炎治療ガイドライン 第1.2版(日本肝臓学会)より改変して転載)

・ 用法: 空腹時(食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前)に服用する。

・ 用量:

クレアチンクリアランス(mL/min)	用量
50以上	0.5 mgを1日に1回
30 以上50 未満	0.5 mgを2日に1回
10 以上30 未満	0.5 mgを3日に1回
10 未満	0.5 mgを7日に1回

・ 副作用(全グレードの発現割合):ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査: AST(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アマラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【重大な副作用(頻度は不明)】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

③ モニタリング:HBV-DNA定量 (核酸アナログ投与中および投与終了後)

エンテカビル投与中:

4週毎にHBV-DNA定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつHBV-DNA定量で2.1 log copies/mL未満の場合は、4-12週毎の検査とすることを許容する。

エンテカビル投与中止後:

エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、エンテカビル投与中止後1年間は4週毎にHBV-DNA定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。エンテカビル投与中止後にHBV-DNA定量で2.1 log copies/mL以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

(2) 化学療法開始前のHBV-DNAが2.1 log copies/mL未満の場合

HBV-DNA定量かつ肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行い、2.1log copies/mL以上になった時点で核酸アナログの投与を開始する。

日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン 第1.2版」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後のHBV-DNA定量によるモニタリングを推奨している。

① モニタリング:HBV-DNA定量 (リスクに応じてモニタリング間隔を検討する)

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも12か月後までは、4-12週毎にHBV-DNA定量を行う。

HBV-DNA定量で2.1 log copies/mL以上となった場合には、「B型肝炎治療ガイドライン 第1.2版」に従い、直ちにエンテカビルの投与を開始する。核酸アナログ(エンテカビル)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

② 再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2)のi)化学療法開始前のHBV-DNAが2.1 log copies/mL以上の場合」の支持療法に準じてエンテカビルの投与を行う。いったんエンテカビルの投与を開始した後に、エンテカビルの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

6.4.2. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

1) G-CSF 製剤

以下の表に示す承認されている適応に従い、投与する事を許容する。ただし、経口エトポシド内服期間に該当する場合には経口エトポシドの投与をG-CSF製剤使用中はスキップする。

表6.4.2. G-CSFの使用法

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数1,000 /mm³未満で発熱(原則として38℃以上)が見られた時点 ・好中球数500 /mm³未満が観察された時点 ・前コースで好中球数1,000 /mm³未満で発熱(原則として38℃以上)が見られた場合や、好中球数500 /mm³未満が観察された場合、減量の有無にかかわらず、同一の化学療法施行後に好中球数1,000/mm³未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・ナルトグラステム: 1 μg/kgを1日1回皮下注、または2 μg/kgを1日1回静脈投与 ・フィルグラステム: 50 μg/m²を1日1回皮下注、または100 μg/m²を1日1回静脈投与 ・レノグラステム: 2 μg/kgを1日1回皮下注、または5 μg/kgを1日1回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000 /mm³以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球数が2,000 /mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

2) 抗生物質

好中球減少を伴う発熱が観察された場合には血液培養、尿培養、喀痰培養、胸部写真撮影などの感染巣検索を速やかに行い、直ちに広域抗生物質の投与を開始することを推奨する。

3) 制吐剤について

本試験レジメンは経口剤を含んでおり、内服が必須である。イリノテカン、経口エトポシド共に中程度の催吐作用を有するため、予防的に制吐剤を投与することを推奨する。制吐剤の種類は特に規定しないが、American Society of Clinical Oncology (ASCO)の制吐剤に関するガイドライン[53]を参考にすること。イリノテカン投与前に嘔気予防としてステロイド(デキサメサゾンとして8 mg以上)と5-HT₃受容体拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロンなど)を併用し、これらの使用によっても急性嘔吐が出現する場合や経口エトポシド内服時の嘔気にはロラゼパム、アルプラゼパム、ドンペリドン、メクロプラミドなどの投与を推奨する。

4) 合併基礎疾患に対する併用療法

原則として制限しない。ただし、薬剤添付文書に記載された相互作用を起こす薬剤を併用する際には十分に注意する。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコル治療中は、いかなる化学療法、免疫療法であっても併用しない。
- 2) 化学療法投与前24時間以内～化学療法当日のG-CSF製剤の併用は、化学療法による有害事象発生頻度を高くする恐れがあるため行わない。

6.5. 後治療

プロトコール治療完了後、増悪や再発が認められるまで無治療で経過観察する。プロトコール治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発が認められた後の治療は規定しない。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。

7. 薬剤と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.1.1. 経口エトポシド

商品名 : ペプシドS50(50mg)、S25(25mg)(プリストル・マイヤーズ株式会社)
: ラステットSカプセル(25mg、50mg)(日本化薬株式会社)

7.1.2. イリノテカン

商品名 : カンプト注(40mg・100mg)(株式会社ヤクルト本社)
: トポテシン注(40 mg 100 mg)(第一三共株式会社)

7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

7.2.1. 本試験の治療レジメンにより予期される薬物有害反応

国立がん研究センター中央病院で行われた再発卵巣癌に対する本試験レジメンの第I相試験[19]および久留米大学及び岩手医科大学でのfeasibility study[50]で観察された薬物有害反応を表7.2.1.a、表7.2.1.bに示す。

第I相試験[19]では、投与レベル1(経口エトポシド50 mg/m²/day、イリノテカン40 mg/m²)から投与レベル4(経口エトポシド50 mg/m²/day、イリノテカン70 mg/m²)まで24名の患者が試験に登録されている。

Grade 3以上の血液毒性としては、白血球減少(5/24、20.8%)、好中球減少(7/24、29.1%)が認められた。

Grade 3の貧血が1名(1/24、4.1%)に認められたが、Grade3以上の血小板減少は認められなかった。Grade 3以上の非血液毒性としては、発熱性好中球減少(3/24、12.5%)、嘔気(2/24、8.3%)、便秘(4/24、16.7%)、下痢(1/24、4.1%)が認められた。また前述の如く、治療関連死が1名発生している。

久留米大学及び岩手医科大学で施行されたfeasibility study[50]では、経口エトポシド50 mg/m²/day、イリノテカン70 mg/m²(前治療歴の濃厚な患者では60mg/m²に減量)を27名の患者に投与した。Grade3以上の血液毒性としては、白血球減少(14/27、51.9%)、好中球減少(16/27、59.3%)、血小板減少(2/27、7.4%)、貧血(10/27、37.1%)が認められた。国立がん研究センター中央病院で行われた第I相試験よりも強い血液毒性が観察されて

いるが、これはこの研究では投与コース数の制限がなかったためと考えられる。また、治療関連死は生じていない。Grade3以上の非血液毒性としては、発熱性好中球減少(3/27、11.1%)、感染(3/27、11.1%)、嘔気、嘔吐(共に4/27、14.8%)、下痢(2/27、7.4%)がみられた。又、2.3.2で述べた如く、二次がんが1名で発症している。これらのデータから、重篤な有害反応として予期できるものは白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少、嘔気、嘔吐、下痢、便秘である。

表7.2.1.a 経口エトポシド+イリノテカン第I相試験での有害事象(国立がん研究センター中央)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	%G3-4
白血球減少	1	4	4	1	20.8%
好中球減少	6	3	3	4	29.1%
血小板減少	0	0	0	0	0%
貧血	0	4	1	0	4.1%
発熱性好中球減少	—	—	1	2	12.5%
嘔気	12	5	2	0	8.3%
嘔吐	2	2	0	0	0%
下痢	6	1	1	0	4.1%
便秘	2	3	4	1	20.8%
倦怠感	0	2	0	0	0%

表7.2.1.b 経口エトポシド+イリノテカンfeasibility studyでの有害事象(多施設)(n=27)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	%G3-4
白血球減少	2	10	10	4	51.9%
好中球減少	4	7	6	10	59.3%
血小板減少	0	1	2	0	7.4%
貧血	1	3	10	0	37.1%
発熱性好中球減少	0	0	2	1	11.1%
感染	1	0	2	1	11.1%
嘔気	13	7	3	1	14.8%
嘔吐	13	2	3	1	14.8%
下痢	6	1	2	0	7.4%

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版(Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」を用いる。

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. 登録までに行う検査(登録前であれば時期を問わない)

HBs 抗原、HBs 抗体※、HBc 抗体※、HCV 抗体

※HBs 抗原陽性の場合、HBs 抗体、HBc 抗体の測定は不要で、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体を測定する。

8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 全身造影 CT(いずれも他院で行った検査は不可。(造影剤アレルギーを有する場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する)
- 2) 安静時 12 誘導心電図

8.1.3. 登録前 14 日以内に行う検査

- 1) 全身状態 : PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算 : 好中球数(ANC: 桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学 : 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、LDH、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 腫瘍マーカー : CA125

8.2. 治療期間中の検査と評価

- ・ 治療中の毒性評価、有効性評価に必要な臨床評価項目、臨床検査、画像検査を検査間隔毎に記載する。
- ・ 検査項目別にまとめるよりも頻度や検査時期毎にまとめることを推奨する。

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

8.2.1. **2週間に1回** 評価する安全性評価項目(CTCAE v4.0-JCOG で記載)

1) PS

2) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG で記載)

- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態 : 発熱、倦怠感
- ・ 皮膚および皮下組織障害 : 手足症候群
- ・ 胃腸障害 : 便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・ 代謝および栄養障害 : 食欲不振
- ・ 神経系障害 : 感覚性神経障害、運動性神経障害、味覚異常
- ・ 感染症および寄生虫症 : 肺感染、上気道感染、尿路感染、感染性小腸結腸炎
発熱性好中球減少

-
- | | |
|----------|--|
| 3) 末梢血算 | :ヘモグロビン、血小板、好中球数 |
| 4) 生化学検査 | :総ビリルビン、ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)、
クレアチニン、CRP |

8.2.2. コース毎に評価する安全性評価項目

- 1) 全身状態 :体重、PS(ECOG)

8.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難が見られた場合

- ・ 動脈血液ガス:PaO₂
- ・ 胸部 X-P(正面)

- 2) 不整脈が見られた場合

- ・ 安静時 12 誘導心電図

8.2.4. 1コース(4週)毎に評価する有効性評価項目

プロトコル治療中は1コース(4週)毎に以下の検査を行い、「11.1.8. CA125を用いた効果判定規準」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。

- 1) 腫瘍マーカー:CA125

8.2.5. 2コース(8週)毎に評価する有効性評価項目

プロトコル治療中は2コース(8週)毎に以下の検査を行い、「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。

- 1) 全身造影 CT

8.3. 治療終了後の検査と評価項目

8.3.1. 治療終了後の安全性評価

- 1) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG)

- (1) 一般・全身障害および投与部位の状態

- 2) 必要に応じて実施する安全性評価項目

- (1) 呼吸困難がみられた場合

- ・ 動脈血液ガス:PaO₂、PaCO₂
- ・ 胸部 X-P(正面)

- 3) 不整脈がみられた場合

- (1) 安静時 12 誘導心電図

8.3.2. 治療終了後の有効性評価

- 1) 全身造影 CT
- 2) 腫瘍マーカー(CA125)

8.4. スタディカレンダー

コース 日	登録前	1コース		2コース		3コース		4コース		5コース		6コース		治療 終了後
		1	15	1	15	1	15	1	15	1	15	1	15	
全身状態														
理学所見	◎ ²⁾	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
体重・PS	◎ ²⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査														
血算	◎ ²⁾	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
生化学	◎ ²⁾	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
CA125	◎ ²⁾			◎		◎		◎		◎		◎		◎ ⁴⁾
CCr	◎ ²⁾	○		○		○		○		○		○		○
HBs 抗原, HBs 抗体 HBc 抗体, HCV 抗体	◎ ¹⁾													
放射線検査(効果判定)														
全身造影 CT/MRI	◎ ²⁾					◎				◎				◎ ⁴⁾
毒性評価														
自覚症状チェック	◎ ²⁾	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
他覚症状チェック	◎ ²⁾	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

- 1) : 登録前までに実施する(時期不問)。
- 2) : 登録前 28 日以内に検査する。
- 3) : 登録前 14 日以内に検査する。
- 4) : 化学療法終了後は 3 か月ごとに 1 年間

◎: 必須 ○: 推奨される検査

9. データ収集

9.1. 記録用紙 (Case Report Form : CRF)

9.1.1 CRF の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と提出期限は以下のとおり。

- 1) 登録適格性確認票 (FAX)。
- 2) 治療前報告 — 登録後 14 日以内
 - (1) 背景因子
 - (2) 腫瘍評価
- 3) 経過記録 — プロトコール治療中止/終了後 14 日以内
 - (1) 治療
 - (2) 検査
 - (3) 有害事象
- 4) 治療終了報告 — プロトコール治療中止/終了後 14 日以内
- 5) 腫瘍縮小効果報告 — 効果判定後 2 週間以内
- 6) 追跡調査 — 追跡調査用紙に記載された期限内

9.1.2. CRF の送付方法

- ・ 旧来の試験では CRF の FAX 送信を許容していたが、送信時のミスによる白紙、判読困難などの事例が多く、また誤送信による患者情報漏洩の危険もあるため FAX 送信は許容されない。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信を許容する。
- ・ 登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。また、FAX 登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX 送信とする。
- ・ 患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用いる。

9.1.3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコール改訂としない。

CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 有害事象の報告

“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課FAX:03-3508-4364。書式は<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(平成16年厚生労働省告示第459号<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

MDS、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

10.1.1. 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する。

1) プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象とする。(「30日」とは、最終プロトコール治療日をday0とし、その翌日から数えて30日を指す)

※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

2) 予期されないGrade4の有害事象

「薬剤と予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていないGrade4の有害事象。

プロトコール治療との因果関係あり(definite、probable、possibleのいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

1)~4)のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite、probable、possibleのいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

1) 最終プロトコール治療日から31日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。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※

「薬剤と予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されているGrade4の非血液毒性。

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。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0における血液/骨髄区分以外の有害事象を指す。

3) 予期されないGrade3の有害事象

「薬剤と予期される有害反応」に記載されていないGrade3相当の有害事象。

4) その他重大な医学的事象

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 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、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告: 施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内に「有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へFAX 送付および電話連絡を行う。

2次報告: さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから15日以内に両者を研究事務局へ郵送またはFAX 送付する。剖検がなされた場合は原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ郵送またはFAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.3. 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されないGrade 3の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

10.2.4. その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告:

薬事法第77条の4の2第2項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール・手渡しのいずれか)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「9.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから15日以内に効果・安全性評価委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「有害事象報告書」および「有害事象詳細報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを記載した意見書を添える。また、10.1.1. 1)の30日以内の死亡、10.1.2. 1)の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、9.1.2. 2)予期されるGrade4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書(電子メール可)にて通知する。効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書(電子メール可)にて通知する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されないGrade3の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は原則としてNew response evaluation criteria in solid tumours[Revised RECIST guideline (version 1.1)]に従って行う。

11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影CT(スライス厚5 mm以下)、上腹部造影CT(スライス厚5 mm以下)、上部消化管内視鏡(以上が必須項目)、および病変の存在が疑われた場合の骨盤CT(スライス厚5 mm以下)に

より、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。腫瘍径の計測はCTの横断面像にて行い、3次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ペー
スライン評価は登録前28日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場
合は再検した最新の画像検査を用いること。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変 (measurable lesion) とする。

- 1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変 (非リンパ節病変)
 - (1) スライス厚5 mm以下のCTまたはMRI (→MRIを許容する場合) にて最大径10 mm以上
 - (2) スライス厚5 mmを超えるCTやMRI (→MRIを許容する場合) にて最大径がスライス厚の2倍以上
- 2) スライス厚5 mm以下のCTにて短径15 mm以上のリンパ節病変
(短径が10 mm以上15 mm未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が10 mm未満のリンパ節は病変としない)
- 3) 胸部単純X線写真にて最大径20 mm以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている
(縦隔や胸壁に接していない)
- 4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径10 mm以上の臨床的病変 (表在性の皮膚病変など)

上記以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion) とする。

以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・ 骨病変 (測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- ・ 嚢胞性病変 (上記1)-(4)を除く)
- ・ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
- ・ 軟膜髄膜病変
- ・ 腹水、胸水、心嚢水
- ・ 炎症性乳がん
- ・ 皮膚や肺のリンパ管症
- ・ 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大
- ・ 表在性の皮膚病変

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に5つまで、1臓器あたり最大2個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

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)として病変の部位(コード)、検査方法、検査日を「治療前報告-腫瘍評価」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1病変として記録してよい(例:複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

治療開始から8週毎に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.6. 標的病変の効果判定規準

・CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が10 mm未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が0 mmにならない場合でも標的病変の効果はCRとなることもある。

・PR(Partial Response):部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が30%以上減少

・PD(Progressive Disease):進行

経過中の最小の径和(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも5 mm以上増加

・SD(Stable Disease):安定

PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない

・NE(Not all Evaluated):評価の欠損あり

なんらかの理由で検査が行えない場合、またはCR、PR、PD、SDいずれとも判定できない場合

11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

・CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が10 mm未満となり、腫瘍マーカー(CA125)がすべて施設基準値上限以下となった場合。

・Non-CR/non-PD:非CR/非PD

1つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径10 mm以上の残存も含む)、かつ/または腫瘍マーカー(CA125)のいずれかが施設基準値上限を越える場合

・PD(Progressive Disease):進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

・NE(Not all Evaluated):評価の欠損あり

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、またはCR、Non-CR/non-PD、PDいずれとも判定できない場合。

1) **測定可能病変を有する場合:**

標的病変の効果がSDやPRであっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果がSDやPRの場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合にはNon-CR/non-PDとする。

測定不能病変のみを有する場合:目安として、径の20%の増大、腫瘍体積の73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

2) **測定不能病変のみを有する場合:**

測定可能病変を有さない患者を対象に、CA125を用いた効果判定を行う。

(1) CA125の基準値

- ① 登録時のCA125の値を基準値とし、その後の効果判定に用いる。

(2) 腫瘍縮小効果の判定

- ① 「有効性評価」に従って、コース毎にCA125を測定し、「効果判定規準」に従って効果判定を行う。

11.1.8. CA125を用いた効果判定規準

・PR:Partial Response:部分奏効

以下の全てを満たす。

- 1) 基準値(登録時のCA125)より50%以上の減少が2回以上連続で観察される
- 2) 「CA125 \geq 35かつ、前回の効果判定時のCA125よりも10%以上増加」が2回以上連続で観察されていない

・SD: Stable Disease: 安定

PR とも PD にも該当しない場合

・PD: Progression: 進行

以下のいずれかが2回以上連続で観察された、もしくは新病変が出現した場合

1) CA125の最低値が35未満の場合:

CA125が70を超え、かつ前回の効果判定のCA125の値よりも増加している

2) CA125の最低値が35以上の場合:

CA125が最低値の2倍を超え、かつ前回の効果判定のCA125の値よりも増加している

・NE: Not Evaluable: 評価不能

何らかの理由によりプロトコール治療中に1回もCA125が測定できなかった場合。

11.1.9. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。

11.1.10 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表11.1.9.aに従って8週毎※に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表11.1.9.bに従って判定する。

表11.1.9.a 各時点での総合効果:標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD(明らかな増悪)	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.1.9.b 各時点での総合効果:非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価の欠損あり	なし	NE
PD(明らかな増悪)	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

11.1.11. 最良総合効果 (Best Overall Response)

総合効果 (overall response) はCR>PR>SD>PD>NEの順に「良好」とあり、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 (Best Overall Response) を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PD>NEの順に、より良好なものに区分する。

- CR (Complete Response) : 完全奏効

4週(28日)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。

2回目の総合効果CRが確認され最良総合効果CRが確定した日を「CR確定日」とする。

- PR (Partial Response) : 部分奏効

4週(28日)以上の間隔で連続2回以上のPR以上の総合効果(CRまたはPR)が得られた場合。2回目のPR以上の総合効果が確認され最良総合効果がPR以上であることが確定した日を「PR確定日」とする。

- SD (Stable Disease) : 安定

最良総合効果のCRもPRも得られなかったが、治療開始8週後の判定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) : 進行

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

- NE (Not Evaluable) : 評価不能

総合効果がすべてNEであった場合

表 11.1.11. 最良総合効果

最初の総合効果	次の総合効果	その次の総合効果	最良総合効果
PR、CR のいずれか	SD	PD	SD
PR、CR のいずれか	SD	NE	SD
PR、CR のいずれか	PD	-	PD
PR、CR のいずれか	NE	NE	NE
PR、CR のいずれか	NE	SD	SD
SD	PD	-	PD
SD	SD	PD	SD
SD	NE	PD	PD
NE	NE	PD	PD
NE	NE	NE	NE
NE	NE	PD	PD

11.2. 解析対象集団の定義

11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」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。

11.2.2. 全適格例

全登録例からグループでの検討により決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「全適格例」とする。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。中央病理診断により適格ではないと判断されたのみでは不適格例とせず全適格例に含める。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が行われた全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定する。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が協議の上決定する。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.2. 無増悪生存期間(PFS: Progression-free survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- 「増悪(progression)」は、「11.1.10.総合効果」における画像診断に基づくPD(進行)と画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えばPDとなるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従ったPDを優先して増悪とする(この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する)。また、効果判定規準に従えばPDではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。
- 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

11.3.3. 奏効割合(奏効率)Response proportion(Response rate)

全登録例のうち、「11.1.9.最良総合効果」がCR、PRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

11.3.4. 完全奏効割合(完全奏効率)Complete response proportion(Complete response rate)

全登録例のうち、「11.1.11.最良総合効果」がCRである患者の割合を完全奏効割合(CR割合)とする。

11.3.5. 有害事象(有害反応)発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれCTCAE v4.0日本語訳JCOG版による全コース中の最悪のGradeの頻度を(群別に)求める。

臨床検査	: 好中球数減少、血小板数減少、血中ビリルビン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、クレアチニン増加、ヘモグロビン減少、CRP増加
全身障害および投与局所様態	: 発熱
皮膚および皮下組織障害	: 手足症候群

胃腸障害	:便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
代謝および栄養障害	:食欲不振
感染症および寄生虫症	:肺感染、上気道感染、尿路感染、感染性小腸結腸炎
血液およびリンパ系障害	:貧血、発熱性好中球減少症
神経系障害	:感覚性神経障害、運動性神経障害、味覚異常

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性以外のGrade 3以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

11.3.6. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合

1) Grade 4の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.6.の定型項目に加えてCRFの自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possibleのいずれか)と判断されるGrade 4の非血液毒性が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」
「CD4リンパ球減少」

2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコル治療との因果関係を問わない。

3) 治療関連死亡発生割合(TRD発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possibleのいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

1) 本試験の主たる目的は、個別化イリノテカン＋経口エトポシド併用療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第III相試験の試験治療として適切であるかどうかを判断することである。

2) 主たる解析では、primary endpointである奏効割合として観察された値を用い、全適格患者を対象として帰無仮説(H0)を「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合(P0)以下である」とする検定を行う。検定は二項分布に基づく正確な方法により行う。帰無仮説が棄却されれば本治療法は有効であると判断し、棄却されなければ本療法は無効であると判断する。(奏効割合の区間推定には二項分布に基づく正確な方法を用いる)

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

1) 本試験レジメンの期待奏効割合を35%、閾値奏効割合を20%と設定し、有意水準片側5%、検出力80%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38例となる。若干の不適合例や脱落による中途打ち切り例を見込んで、目標症例数を42例とした。

全適合患者数が40名であった場合の判断規準を示す。

期待奏効割合	閾値奏効割合	主たる解析(全適合患者数40名)で有効と判断する奏効例数
35%	20%	≥13

「患者登録見込み」より年間登録数は約20名と見込まれことから登録期間は2年とする。

予定登録数 : 42例

登録期間 : 2年

追跡期間 : 登録終了後1年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

主たる解析は、登録終了1年後を目途に事務局が行い、primary endpointの奏効割合および secondary endpointsである無増悪生存期間、全生存期間、有害事象の全てのエンドポイントに関する解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

中間解析は実施しない。

半数にあたる20症例が登録され6コース完遂時点で中間解析を実施した場合、中間解析時には予定症例の大半が登録終了している可能性がある。この場合、中間解析の目的が意味をなさないと考えられるためである。ただし、登録期間中に継続の倫理性を脅かす事象が生じた場合には、研究事務局・プロトコル委員の報告に基づき効果・安全性委員会の勧告に従って、研究代表者は中間解析を行なう。

この際登録の一時中止の実施、中間解析の具体的内容も同時に検討される。

12.4. Secondary endpointsの解析

12.4.1. 安全性の secondary endpointsの解析

有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を集計すると共に、Grade3以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象についてはGrade2以上の発生割合も算出する。重篤な有害事象である、Grade4の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade4の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、中間解析、主たる解析、最終解析時に割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

無増悪生存期間(PFS)は、全生存期間の surrogate endpoint と位置づけられるので、本治療群が既報の標準治療を上回ることを期待する。グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とする。

12.5. 最終解析

すべてのエンドポイントに対する解析は、追跡期間終了後(登録終了後1年が経過した後)、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。

最終解析結果は研究事務局がまとめ、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出する。効果・安全性評価委員会の承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 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(付表)および「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年厚生労働省告示第459号<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)に従って本試験を実施する。本プロトコルでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

- 1) 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
- 2) 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
 - (1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
 - (2) 本研究が臨床試験であり、WJGOGが実施する研究であること
 - (3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
 - (4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
 - (5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
 - (6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明

(7) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明

(8) 代替治療法

試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明

(9) 予想される利益と可能性のある不利益について

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明

(10) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明

(11) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンターに連絡すること。③の場合は当該患者のデータをデータベースから削除する必要がある。

① 患者拒否:以降のプロトコル治療継続の拒否(フォローアップは続ける)。

② 同意撤回:研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。

③ 全同意撤回:研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

(12) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。

(13) データの二次利用

WJGOGの委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。

(14) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明。

13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

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認識し、「WJGOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

13.3.1. WJGOG が従うポリシー、法令、規範

WJGOG は研究を行うにあたり、原則として「WJGOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・ 臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 号)

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

1) 利用目的

WJGOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけでなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。

2) 利用する項目

WJGOG が患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル、病理検体番号(必要時)

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しの際のいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定し、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

13.3.3. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、WJGOG の該当する委員会(プロトコル審査委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。

13.3.4. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用にあたっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より WJGOG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医）とする。

13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

13.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することが、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書をデータセンターに送付する。データセンター/運営事務局は、施設での改変（削除や内容変更）が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

各医療機関における、本プロトコルおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、WJGOG としては各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコルの内容変更について

13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

WJGOG では、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時停止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。

効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認を必須とする。

プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコル改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコルおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時停止し、承認が得られた施設から順次登録を再開する。改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、説明文書には、試験の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。

13.6.3. CRF の修正(9.1.3.を再掲)

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつCRFの修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上でCRFの修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さないCRFの修正はWJGOGとしてはプロトコル改訂としない。CRFの修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は医療機関の規定に従う。

13.7. WJGOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

WJGOGの研究に関わる研究者やWJGOG研究を支援する者のCOIは以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療においてWJGOG研究に関わる者のCOIについては、参加施設の医療機関の規定に従う。

13.8. 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

13.9. 知的財産について

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究事務局、グループ代表者、WJGOGの4者に帰属する。具体的な取扱いや配分については4者で協議して決定するものとする。研究代表者、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、

所属医療機関の取り決めに従う。

14. モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的でモニタリングを行う。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

14.1.1. モニタリングの項目

- | | |
|------------------------------|---------------------------|
| ① 登録状況 | : 登録数－累積/期間別、群/施設別 |
| ② 適格性 | : 不適格例/不適格の可能性のある患者: 群/施設 |
| ③ 治療前背景因子 | : 群 |
| ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由 | : 群/施設 |
| ⑤ プロトコル逸脱 | : 群/施設 |
| ⑥ 重篤な有害事象 | : 群/施設 |
| ⑦ 有害反応/有害事象 | : 群 |
| ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間(または無再発生存期間等) | : 全登録例 |
| ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点 | |

14.1.2. 有害事象の許容範囲

本試験において許容範囲の設定が必要と考えられる重篤な有害事象は治療関連死と急性白血病である。治療関連死に関しては、本試験の対象となるプラチナ耐性卵巣癌に対する化学療法では、原疾患の予後が悪いこともあり、一定の頻度で治療関連死が報告されている。国立がん研究センターの第I相試験でも治療関連死が24名中1名(4%)報告されており、経口エトポシド単独の第II相試験でも97名中3名(3%)に生じたと報告されている(JCO1998 405)。これらの情報を元に、本試験では治療関連死は5%以下であることを期待する。治療関連死が発生する毎に効果・安全性評価委員会に報告し、試験継続の可否について判断を仰ぐ(審査中登録は継続する)。しかし、治療関連死が5%を超える場合は即刻登録を一時中止し、効果・安全性評価委員会に試験継続の可否について判断を仰ぐ(審査結果が得られるまで登録は再開しない)。すなわち、治療関連死が3名となった時点で治療関連死割合が5%を超えることは明らかであるため、登録を即刻中止する。この時点で、治療中の患者のその後の治療についてはその時点で検討する。

また、急性白血病に関しては、ドイツの経口エトポシドとトポテカンの併用試験でも28名中1名(4%)に発症しており、前述の経口エトポシド単独の第II相試験でも1名(1%)発症している。国内の久留米大学・岩手医科大学の本試験で用いるレジメンの feasibility study でも1名(4%)発症が報告されている。その対策として総投与コース数を6コースに設定しており、急性白血病の発症頻度の上限を5%に設定する。急性白血病が発生す

る毎に効果・安全性評価委員会に報告を行い、試験継続の可否について判断を仰ぐ(審査中登録は継続する)。しかし、急性白血病が5%を超える場合は即刻登録を一時中止し、効果・安全性評価委員会に試験継続の可否について判断を仰ぐ(審査結果が得られるまで登録は再開しない)。すなわち、急性白血病が3名となった時点で急性白血病発症割合が5%を超えることが明らかとなるため、即刻登録を中止する。この時点で、治療中の患者のその後の治療について検討する。

14.1.3. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局によるCRF reviewでの検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2)事後不適格、9)登録時不適格と99)違反登録を「不適格例」とする。

1) 適格

プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

2) 事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

9) 登録時不適格

プロトコルで規定された方法(全例で実施)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

規定どおり登録前に行っていたCT画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

99) 違反登録

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

14.1.4. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価など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、あらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に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」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。

1)違反 violation

担当医/施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコー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実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2)逸脱 deviation

1)の違反にも、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ことが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの

(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

3)許容範囲(の逸脱) acceptable deviation

WJGOG全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

事前に設定され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。

14.2. 施設訪問監査

WJGOGでは施設訪問監査は行わない。

15. 特記事項

- ・ 腫瘍縮小効果の中央判定・施設外判定

15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。

時期：原則として最終症例の登録から6ヶ月後に行う。

対象：プロトコール治療が終了して効果判定に関するCRFが回収され、かつ担当医判定による最良総合効果がPRまたはCRの患者。

方法：効果判定に用いたすべての画像診断フィルム(またはそのレプリカ、コピー)もしくは画像デジタルデータと、治療経過のCRFの情報を用い、グループ代表者が指名する2名以上の効果判定委員により腫瘍縮小効果の再判定を行う。

効果判定委員は自身が所属する施設からの登録患者の中央判定は行わない。

なお、中央判定の結果をもって施設側でCRF記入データの変更を行わないこと。

16. 研究組織

研究代表者

West Japan Gynecologic Oncology Group(WJGOG)

一般財団法人医療・介護・教育研究財団 柳川病院 嘉村 敏治

〒832-0077福岡県柳川市筑紫町29番地

TEL:0944-72-6171

FAX:0944-72-2092

E-mail: _____

研究事務局

久留米大学医学部産科婦人科学教室

牛嶋 公生

E-mail: kimi@med.kurume-u.ac.jp

久留米大学医学部産科婦人科学教室

西尾 真

E-mail: shinshin@med.kurume-u.ac.jp

〒830-0011福岡県久留米市旭町67番地

TEL:0942-31-7573

FAX:0942-35-0238

世話人

島根大学	産科婦人科	京 哲
徳山中央病院	産婦人科	沼 文隆
山口大学	産婦人科	杉野 法広
九州厚生年金病院	産婦人科	小川 伸二
産業医科大学	産婦人科	蜂須賀 徹
九州がんセンター	婦人科	齋藤 俊章
九州大学	産科婦人科	加藤 聖子
福岡大学	産婦人科	宮本 新吾
福岡大学	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫
久留米大学	産婦人科	牛嶋 公生
佐賀大学	産婦人科	横山 正俊
長崎大学	産婦人科	増崎 英明
熊本大学	産婦人科	片渕 秀隆
大分県立病院	産婦人科	井上 貴史
大分大学	産婦人科	樽原 久司
県立宮崎病院	産婦人科	嶋本 富博
宮崎大学	産婦人科	鮫島 浩
鹿児島大学	産婦人科	堂地 勉
琉球大学	産科婦人科	青木 陽一

プロトコール委員

久留米大学	産婦人科	牛嶋 公生
九州がんセンター	婦人科	齋藤 俊章
福岡大学	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫
鹿児島大学	産科婦人科	小林 裕明

判定委員

久留米大学	産婦人科	牛嶋 公生
九州がんセンター	婦人科	齋藤 俊章
福岡大学	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫

効果・安全性評価委員

中村学園大学大学院	栄養科学研究科	中野 修治
関西労災病院	放射線科	松井 正典

統計解析

九州がんセンター	臨床研究センター	下川 元継
----------	----------	-------

監事

ウィメンズ KM クリニック

産婦人科

柏村 正道

WJGOG 登録センター

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学 内

TEL:092-801-2845

FAX:092-801-2801

参加施設

※別紙参照

17. 研究成果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された主たる解析と最終解析以外の発表に際しては、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得ることが必要である。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

参考文献

- [1]FIGO. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer: Statements of results obtained in patients treated in 1993-5, inclusive overall survival up to 2000. 2000.
- [2]Rosen A, Klein M, Lahousen M, Graf AH, Rainer A, Vavra N. Primary carcinoma of the fallopian tube--a retrospective analysis of 115 patients. Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma. *Br J Cancer*. 1993;68:605-9.
- [3]Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, Solomon HJ, Tattersall MH, Atkinson K, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer*. 1989;64:110-5.
- [4]Lele SB, Piver MS, Matharu J, Tsukada Y. Peritoneal papillary carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1988;31:315-20.
- [5]Fromm GL, Gershenson DM, Silva EG. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol*. 1990;75:89-95.
- [6]Barda G, Menczer J, Chetrit A, Lubin F, Beck D, Piura B, et al. Comparison between primary peritoneal and epithelial ovarian carcinoma: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1039-45.
- [7]がんの統計編集委員会. がんの統計'07. 2007.
- [8]NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA*. 1995;273:491-7.
- [9]Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*. 1990;322:1021-7.
- [10]Monga M, Carmichael JA, Shelley WE, Kirk ME, Krepart GV, Jeffrey JF, et al. Surgery without adjuvant chemotherapy for early epithelial ovarian carcinoma after comprehensive surgical staging. *Gynecol Oncol*. 1991;43:195-7.
- [11]Trimbos JB, Schueler JA, van der Burg M, Hermans J, van Lent M, Heintz AP, et al. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian cancer. *Cancer*. 1991;67:597-602.
- [12]Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:113-25.
- [13]Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a GynecologicOncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21:3194-200.
- [14]du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1320-9.
-

-
- [15]Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1682-91.
- [16]Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19:3312-22.
- [17]Bodurka DC, Levenback C, Wolf JK, Gano J, Wharton JT, Kavanagh JJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:291-7.
- [18]Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol.* 1991;9:389-93.
- [19]Yamanaka N, Watanabe T., Andoh M., Mukai H., Kitagawa R., Kasamatsu T., Tsunematsu R., Yamada T., Onda T. . A dose finding study of irinotecan in combination with oral etoposide in patients with platinum treated advanced epithelial ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002 (abstr 2521).
- [20]Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Bond SJ, McClean P. Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials. *J Clin Oncol.* 2000;18:1733-9.
- [21]Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol.* 2001;19:4054-7.
- [22]Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, Kristensen GB, Pujade-Lauraine E, Parmar MK, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. *Gynecologic Cancer Intergroup. J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1534-5.
- [23]Markman M, Webster K, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Survival following the documentation of platinum and taxane resistance in ovarian cancer: a single institution experience involving multiple phase 2 clinical trials. *Gynecol Oncol.* 2004;93:699-701
- [24]ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:2183-93.
- [25]Gordon AN, Granai CO, Rose PG, Hainsworth J, Lopez A, Weissman C, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum-and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:3093-100.
- [26]Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. 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.
- [27]Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:405-410
- [28]Markman M, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90:593-6.
-

-
- [29]Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:2811-8.
- [30]Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, Yonemori K, Kohno T, Shimizu C, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum-and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 ;100:412-6.
- [31]Markman M, Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Phase 2 trial of single agent docetaxel in platinum and paclitaxel-refractory ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2003;91:573-6.
- [32]Markman M, Hall J, Spitz D, Weiner S, Carson L, Van Le L, et al. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:2365-9.
- [33]Maskens AP, Armand JP, Lacave AJ, De Jager RL, Hansen HH, Wolff JP. Phase II clinical trial of VP-16-213 in ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*. 1981;65:329-30.
- [34]Eckhardt S, Hernadi Z, Thurzo L, Telekes A, Sopkova B, Mechl Z, et al. Phase II clinical evaluation of etoposide (VP-16-213, Vepesid) as a second-line treatment in ovarian cancer. Results of the South-East European Oncology Group (SEEOG) Study. *Oncology*. 1990;47:289-95.
- [35]Seymour MT, Mansi JL, Gallagher CJ, Gore ME, Harper PG, Evans TR, et al. Protracted oral etoposide in epithelial ovarian cancer: a phase II study in patients with relapsed or platinum-resistant disease. *Br J Cancer*. 1994 ;69:191-5.
- [36]Takeuchi S, Takamizawa H, Takeda Y, Ohkawa T, Tamaya T, Noda K, et al. [An early phase II study of CPT-11 in gynecologic cancers. Research Group of CPT-11 in Gynecologic Cancers]. *Gan to kagaku ryoho*. 1991;18:579-84
- [37]Takeuchi S, Dobashi K, Fujimoto S, Tanaka K, Suzuki M, Terashima Y, et al. [A late phase II study of CPT-11 on uterine cervical cancer and ovarian cancer. Research Groups of CPT-11 in Gynecologic Cancers]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1991;18:1681-9.
- [38]Takahashi Y, Mai M, Taguchi T, Urushizaki I, Nishioka K. Prolonged stable disease effects survival in patients with solid gastric tumor; Analysis of phase II studies of doxifluridine. *Int J Oncol*. 2000;17:285-9.
- [39]Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, Marshall B, O'Reilly MS, Folkman J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res*. 2000;60:1878-86.
- [40]Klement G, Baruchel S, Rak J. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest*. 2000;105:15-24.
- [41]Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Gururangan S, Sampson JH, Sathornsumetee S, et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Br J Cancer*. 2009;101:1986-94.
- [42]Garcia AA, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei DD, Roman L, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial the
-

California, Chicago and Princess Margaret hospital phase II consortia. *J Clin Oncol*. 2008;26:76-82.

[43]Pasquier E, Kavallaris M, Andre N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:455-65.

[44]Kano Y, Suzuki K, Akutsu M, Suda K, Inoue Y, Yoshida M, et al. Effects of CPT-11 in combination with other anti-cancer agents in culture. *Int J Cancer*. 1992;50:604-10

[45]Pei XH, Nakanishi Y, Takayama K, Bai F, Kawasaki M, Tsuruta N, et al. Effect of CPT-11 in combination with other anticancer agents in lung cancer cells. *Anti-cancer drugs*. 1997;8:231-7.

[46]Taron M, Plasencia C, Abad A, Martin C, Guillot M. Cytotoxic effects of topotecan combined with various active G2/M-phase anticancer drugs in human tumor-derived cell lines. *Invest New drugs*. 2000;18:139-47.

[47]Jonsson E, Fridborg H, Nygren P, Larsson R. Synergistic interactions of combinations of topotecan with standard drugs in primary cultures of human tumor cells from patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:509-14.

[48]Bonner JA, Kozelsky TF. The significance of the sequence of administration of topotecan and etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1996;39:109-12.

[49]Gronlund B, Engelholm SA, Horvath G, Maenpaa J, Ridderheim M. Sequential topotecan and oral etoposide in recurrent ovarian carcinoma pretreated with platinum-taxane. Results from a multicenter phase I/II study. *Cancer*. 2005;103:1388-96.

[50]Nishio S, Sugiyama T, Shouji T, Yoshizaki A, Kitagawa R, Ushijima K, et al. Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum-and taxane-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;106:34:342-7.

[51]Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:487-8.

[52]Gronlund B, Hogdall C, Hilden J, Engelholm SA, Hogdall EV, Hansen HH. Should CA-125 response criteria be preferred to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) for prognostication during second-line chemotherapy of ovarian carcinoma? *J Clin Oncol*. 2004;22:4051-8.

[53]Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1999;17:2971-94.

[54]Green SJ, Dahlberg S. Planned versus attained design in phase II clinical trials. *Statist Med*. 1992;11:853-57.

