# 関西臨床腫瘍研究会　婦人科分科会研究

婦人科悪性腫瘍に対するパクリタキセルを含む化学療法による

末梢神経障害に対するラフチジンとプレガバリンの有用性に関するランダム化第II相臨床試験

実施計画書

研究代表者：東京女子医科大学東医療センター　長野　浩明

〒116-0011東京都荒川区西尾久2-1-10

TEL：03-3810-1111　 FAX：03-3800-4786

E-mail: naganoog@twmu.ac.jp

特定非営利法人　関西臨床腫瘍研究会 ( KCOG )

婦人科分科会

初版作成： 2013年 8月 22日

KCOG研究提案日：2012年9月7日

1. **概要**
   1. **シェーマ**

パクリタキセルを含む化学療法中に末梢神経障害が発症・増悪した卵巣癌・卵管癌・腹膜癌・子宮体癌・子宮頸癌患者

登録

ランダム割り付け

ラフチジン群

20mg/日

４週投与

プレガバリン群

150mg (75mg)/日

４週投与

一次評価

一次評価にて無効と判断された患者

プレガバリン群

150mg (75mg)/日

４週投与

ラフチジン群

20mg/日

４週投与

二次評価

* 1. 目的

パクリタキセルを含む化学療法中に末梢神経障害が発症・増悪した卵巣癌・卵管癌・腹膜癌・子宮体癌・子宮頸癌患者を対象にラフチジンを経口投与した群（以下ラフチジン群）とプレガバリンを経口投与した群（以下プレガバリン群）において、それぞれの有効性と安全性を評価すること。



### 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

奏効割合：Patient Neurotoxicity Questionnaire(PNQ) にて評価

### 副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

* + - 1. 有害事象の発生割合
      2. 認容性
      3. NCI-CTCを指標とした奏効率
      4. クロスオーバー時のPNQを指標とした奏効率、認容性、有害事象、NCI-CTCを指標とした奏効率

## **対象**

## 手術あるいは生検によって診断が確定した卵巣癌、卵管癌、腹膜癌・子宮体癌・子宮頸癌に対する化学療法中の症例。初回治療か再発治療か、また術前化療か術後化療かは問わない。

### パクリタキセルを含む化学療法施行中の患者。プラチナ製剤の併用の有無は問わない。

### 手または足の持続する末梢神経障害症状を自覚症状として有する。

### 年齢　20歳以上80歳未満

### PS (ECOG) 0-2

### 糖尿病その他の化学療法以外の原因による末梢神経障害を有さない。

### 文書によるインフォームド･コンセントが得られている。

### **治療**

ラフチジン群：プロテカジン®20 mg/日４週投与

プレガバリン群：リリカ®150 mg/日４週投与 （副作用に応じて75 mg/日に減量可）

投与４週後にPNQにて評価。改善がない場合は、休薬2週間後に対照薬を処方し更に４週後に評価。

* 1. **予定症例数と研究期間**

　予定登録症例数 : 各群40例（計80例）

　登録期間：1年、追跡期間：登録終了後4ヶ月

目次

0. 概要 2

　0-1. シェーマ　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　2

　0-2. 目的　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　2

　0-3. 対象　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　3

　0-4. 治療　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　3

　0-5. 予定症例数と研究期間　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　3

1. 研究の背景と目的　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 7

2.対象　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 　9

2-1. 適格症例 　　9

2-2. 除外基準 　9

3. 試験計画　　　　　　　　　　　　　　　 10

3-1. 試験デザイン　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 10

3-2. 評価指標（Endpoint）　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 10

3-3. 評価指標（Endpoint）の設定根拠　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 10

3-4. 予定登録症例数および症例集積期間 　　 10

3-5. 症例集積見込み　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 　10

4. 登録　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 11

4-1. 登録の手順　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 11

4-2. 登録に際しての注意事項 11

4-3. 症例登録結果の連絡　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 11

4-4. 治療開始 11

5. 試験方法 12

5-1. 投与方法　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　12

5-2. 試験手順　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 12

5-3. 個々の被験者の投与中止基準　　　　 13

6. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 14

6-1.評価項目・スケジュール 14

6-2. 臨床検査 14

7. 薬剤情報と予期される有害反応 15

7-1. 薬剤情報 15

7-2. 予期される有害反応 17

7-3. 有害事象／有害反応の評価 17

8. 評価方法およびその基準 19

8-1.有効性 　　　 19

8-2.安全性、認容性　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 　　20

9. データの収集 21

10. 統計的事項 　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 22

10-1. 主たる解析と判断規準 22

10-2. 安全性の解析 　　　 　　　　 22

10-3. 予定登録症例数･登録期間･追跡期間 22

10-4. 副評価指標解析 22

10-5. 最終解析 22

11. 有害事象の報告 23

11-1. 報告義務のある有害事象 23

11-2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順 24

11-3. 研究代表者／研究事務局の責務 24

11-4. 効果･安全性評価委員会での検討 25

11-5. 健康被害への補償について 25

12. 倫理的事項 26

12-1. 患者の保護 26

12-2. インフォームドコンセント 26

12-3. プライバシーの保護と患者の識別 27

12-4. プロトコールの遵守 27

12-5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認 27

12-6. プロトコールの内容変更について 27

13. 試験組織 29

13-1. 研究代表者 29

13-2. 研究事務局 29

13-3. 効果安全委員会 29

13-4. 統計解析者 29

13-5. 参加施設 29

13-6. 特定企業との利益相反関係について 29

14. 研究結果の発表 30

15. 参考文献　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 31

**1. 研究の背景と目的**

パクリタキセルなどのタキサン製剤は、カルボプラチンなどのプラチナ製剤とともに卵巣癌をはじめとする婦人科悪性腫瘍に対する化学療法における中心的抗癌剤として用いられている薬剤であるが、特にその副作用である末梢神経障害（chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN）は患者のQOLを低下させ、治療を中断する主たる要因となっており、さらに患者によっては治療終了後も長期間にわたり症状が持続し日常生活に支障を来すこともある**[1]**。

このような副作用への対策としてビタミンB製剤や漢方薬の牛車腎気丸など様々な薬剤が試みられてきているが残念ながら有効といえる治療が見出されていないのが現状である**[2,3]**。

ラフチジン（プロテカジン®）は、日本で抗潰瘍薬として開発され2000年に承認されたH2受容体拮抗薬である。同薬はまた、カプサイシン感受性知覚神経を介した胃粘膜防御作用を有することも知られている**[4]**。このことに着目した臨床応用例として、同神経の存在する舌の疼痛を訴える舌痛症患者に対しての有用性が口腔外科領域から報告されている。立花らの報告では、75例の舌痛症患者に1日20mgのラフチジンの経口を行い、Visual Analogue Scale (VAS)にて評価したところ、著効、有効を合わせて2週後49.8％、6週後78.7％と高い有効率を示したとされている**[5]**。同様に、タキサン製剤によるCIPNに対する有効例の報告も散見する。進行再発胃癌に対するパクリタキセル起因のCIPNにラフチジンが有効であったという症例報告**[6]**から、10例のタキサン製剤使用中の乳癌患者において6例に有効（6例ともパクリタキセル、4例のドセタキセルには無効）であったという報告もある**[7]**。婦人科領域においては、20例の婦人科悪性腫瘍（卵巣癌、子宮体癌、その他）患者のタキサン製剤によるCIPNに対して9例 (45%) に有効であったという報告がある**[8]**。尚、これらの症例においてはラフチジンに関連する有害事象は報告されていない。タキサンによる末梢神経障害の機序は未だ十分には解明されていないが、近年、パクリタキセルが感覚神経末端からのCGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide)放出を減少させることが末梢神経障害を引き起こす原因の一つである可能性が示唆されている**[9]**。その一方で、ラフチジンはvanilloid-1 レセプター経由のCGRP放出により神経を介した血管拡張を促進するとされており**[10,11]**、タキサン製剤の末梢神経障害に対するラフチジンの効果にはCGRPが関与している可能性が推察される。

一方、プレガバリン（リリカⓇ）は当初、帯状疱疹後の神経痛に対する治療薬として発売され、2010年10月からは日本においても末梢神経障害性疼痛に対する適応が追加された薬剤である。糖尿病性末梢神経障害などに対する有効性は数多く報告されている一方、CIPNに対しても、特にオキザリプラチン関連性末梢神経障害に対する有効性が報告されている**[12]**。その主な作用機序としては神経におけるシナプスのカルシウムイオンチャンネルのサブユニットに高い親和性で結合し、カルシウムイオンのシナプス末端への流入を低下させ、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制することにより、鎮痛効果を発揮するとされている**[13]**。タキサン製剤によるCIPNに対する有効性については未だ報告が少ないが、山本らによれば、卵巣癌、子宮体癌などの婦人科悪性腫瘍30例のCIPN（過半数はタキサン製剤による）に対するプレガバリンの有効性は63.3％（19例）であったと報告している。但し、10例は眠気やふらつきなどの副作用のため投与を中止している**[14]**。プレガバリンの適応はあくまで一般的な末梢神経障害性疼痛であり、疼痛を伴うことが少ないパクリタキセルによるCIPNに対する効果については、今後の前向き臨床試験によって検証されなければならない。

この他に、近年、抗うつ薬の一つであるデュロキセチン（サインバルタⓇ）についてもオキザリプラチンを中心としたCIPNに対する有効性が報告されている**[15]**。さらに、Smith らはプラセボを用いた二重盲検ランダム比較第3相試験においてオキザリプラチンやパクリタキセルによるCIPNに対するデュロキセチンの有効性を検討し、この領域では第3相試験において有効性が示された初めての治療薬となった **[16]**。しかしながら、サブセット解析ではオキザリプラチンによるCIPNに対する有効性が観られたものの、パクリタキセルによるCIPNに対する有効性は観られなかった。　加えて、我が国における適応症は、うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に限られており、CIPNに対して実臨床で使われる段階には至っていない。

今回の試験では、将来的にこのデュロキセチンとの第3相比較試験も念頭に、まずラフチジンとプレガバリンそれぞれの有効性および認容性を検討するものである。また、それぞれの無効例にはクロスオーバーを行うランダム化第２相臨床試験として行うものである。

　ラフチジンの適応外使用について

ラフチジンは抗潰瘍薬であり、胃潰瘍、逆流性食道炎や胃炎に対する適応があるものの、末梢神経障害に対しては適応外使用となる。これは、もちろん現時点で有効性のエビデンスがないことによるが、安全性に関しては副作用の頻度は低く（承認時2.5％）、これまでの抗がん剤化学療法時における使用に関しても重篤な副作用の報告はない。むしろ、化学療法中は抗癌剤による消化器系に対する副作用から胃腸障害を少なからず有する患者が多く、そのような場合、病名として「胃潰瘍もしくは逆流性食道炎」を追加し処方することは可能である。仮に保険査定を受けた場合は、先発品であるプロテカジン®(大鵬薬品㈱)では4週間使用により一人当たり約2300円が査定額となる。施設の負担が発生した場合もKCOG研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設の(医療機関)の損失となる。実際に施設の負担が発生した場合には試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設IRBの承認を得ること。

末梢神経障害の評価について

CIPNの診断や評価に対しては確立した方法がないのが現状であるが、副作用の評価法として一般的に広く用いられているNCI-CTCを始めとする医療者による評価法は、　末梢神経障害に関しては患者自身の評価に比べ症状の有無やその程度を軽視しやすい傾向にあることが指摘されている**[17]**。Hausheer らにより考案されたPNQ (Patient Neurotoxicity Questionnaire)はチェックシートによる患者自身の評価に基づいており、その簡便性や評価の適切性から臨床試験におけるCIPNの至適な評価法としてFDAやわが国でも用いられてきている **[18-20]**。以上の理由により、今回の試験ではPNQによる評価を用いることとした。

**2.　対象**

**2-1.　適格症例**

1. パクリタキセルを含む抗癌剤レジメンにて治療中の卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮体癌患者のうち、手または足における持続する末梢神経障害、すなわち、痺れ、疼痛などの症状を有する患者
2. 本試験の治療期間中の10週間（クロスオーバー期間を含む）は、同一レジメンでの化学療法を予定している患者
3. 文書にて同意が得られた患者

**2-2.　除外規準**

1. Performance Status 3、4の症例
2. 糖尿病性の末梢神経障害など、他の原因による末梢神経障害を化学療法開始以前から明確に有する患者
3. 現在治療中の化学療法レジメン以前に3レジメン以上の化学療法治療歴を有する患者
4. 20歳未満の若年者、または80歳以上の高齢者
5. 登録前検査時の血清クレアチニン値が施設基準上限値の1.5倍を超える患者
6. 登録前検査時のクレアチニンクリアランス30 ml/min未満の症例
7. 重度のうっ血性心不全の患者
8. 血管浮腫の既往がある患者
9. すでにラフチジン、プレガバリンのいずれかを化学療法による末梢神経障害の治療目的で使用経験のある症例
10. 抗けいれん薬、抗うつ薬などを内服中の患者
11. その他、担当医が本研究を安全に実施するのに不適当と判断した患者
12. **試験計画**

**3-1. 試験デザイン：**

第II相試験(ランダム化クロスオーバー試験)

**3-2. 評価指標（ Endpoint ）**

* 1. 主評価指標： Primary endpoint

PNQを指標とした奏効率

* 1. 副評価指標：Secondary endpoints

認容性　（Feasibility）

有害事象　（adverse effects）

NCI-CTCを指標とした奏効率

クロスオーバー時のPNQを指標とした奏効率、認容性、有害事象、NCI-CTCを指標とした奏効率

**3-3. 評価指標（ Endpoint ）の設定根拠**

　主評価指標Primary endpointは、PNQを指標とした奏効率（一次治療時の各群における有効以上の割合）、副評価指標Secondary endpointsは、一次治療時の各群における認容性、有害事象、NCI-CTCを指標とした奏効率、クロスオーバー時のPNQを指標とした奏効率、認容性、有害事象、NCI-CTCを指標とした奏効率とした。これらの指標をもとに、ラフチジン、プレガバリン、それぞれの有効性と安全性を評価、比較する。尚、本試験は第II相試験であり、ラフチジン、プレガバリンのどちらかの優位性の決定を目的とするものではない。

**3-4. 予定登録症例数および症例集積期間**

　予定登録症例数； 80例（各群40例）

　集積期間；平成25年11月 1 日から平成25年10月31日の1年

なお症例登録状況により期間を短縮または延長することがある。

**3-5. 症例集積見込み**

　KCOG参加施設にて1年間に120例の症例登録が可能であり、患者の拒否などを考え、80例の集積期間を1年とした。

1. **登録**

**4-1. 登録の手順**

患者の登録はインフォームド･コンセントを得て、適格規準を満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項を全て記入の上、研究事務局にFAX送信する。

－患者登録の連絡先と受付時間－

研究事務局

東京女子医科大学東医療センター　産科婦人科　長野　浩明、上野麻理子

〒116-0011　東京都荒川区西尾久2-1-10

東京女子医科大学東医療センター　産科婦人科

TEL：03-3810-1111

FAX：03-3800-4786

E-mail：naganoog@dnh.twmu.ac.jp 、minabeog@dnh.twmu.ac.jp

平日9:30～17:00 (祝祭日、土・日は受け付けない)

※患者選択基準に関する問い合わせも研究事務局にて確認する。

**4-2. 登録に際しての注意事項**

1) 登録は原則としてFAXで行う。治療開始後の登録は例外なく許容されない。

2) 「症例登録票」の記載が不十分な場合、全て満たされるまで登録は受け付けない。

3) 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。

4) 誤登録・重複登録が判明した場合には速やかに研究事務局に連絡する。

**4-3. 症例登録結果の連絡**

　研究事務局では適格性を確認し、適格症例については症例登録番号を連絡する。研究事務局から「症例登録票」に記載された担当医師、FAX番号宛てに「登録確認書および割り付け薬剤の通知」をFAX送信する。関係書類は厳重に保管すること。

**4-4. 治療開始**

　担当医師は研究事務局からの受け付け（FAXによる返信）を確認後、速やかに治療を開始する。

1. **試験方法**

**5-1. 投与方法**

1. 抗癌剤治療サイクルの何日目から投与開始するという規定は置かない。
2. ラフチジン

1回10mgを１日2回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与する。

1. プレガバリン

1回75mgを1日2回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与する。

但し、服用期間中にめまい、眠気などの副作用により朝食後の服用が危惧される場合は、被験者の判断により夜間1回（75mg）のみの服用に減ずることを可とする（その際は服用開始から減量日までの日数を必ず記録する）。

薬剤添付文書によると、末梢性神経障害性疼痛に対する用法として1回75mgから開始し150mgまで漸増して維持するとあるが、1回75mg投与でも副作用がやや多かったという報告があること[12]、および試験の簡略化の為に本試験では増量はせずに上記投与方法にて施行する。

1. クロスオーバーのためのウオッシュアウト期間は2週間とする。
2. 併用禁止薬

以下の種類の薬剤の使用は治療前から最終評価終了まで禁止とする

* 1. 牛車腎気丸
  2. メチコバールなどのビタミンB製剤
  3. その他末梢神経障害に影響する可能性のある薬剤

**5-2.試験手順**

1. 担当医は登録完了後、登録患者にPNQ質問票を渡し、記載終了後治療前報告書と共に速やかに事務局宛に郵送またはメール添付にて送る（PNQは患者自身が記入し、極力、担当医やスタッフが答えを誘導しないように心がける）。
2. 登録完了後、無作為割り付けにより選択された薬剤の投与を開始する。（登録より2週以内）
3. 投与開始4週目に治療効果判定のため、2回目のPNQ質問票を患者に渡し、記載終了後、治療経過報告書①と共に速やかに（１週以内）事務局宛てに郵送またはメール添付にて送る（PNQは患者自身が記入し、極力、担当医やスタッフが答えを誘導しないように心がける）。
4. 試験事務局はPNQの結果評価から、クロスオーバーの要否を判定し、FAXにて担当医師に連絡する。
5. 1回目判定より、クロスオーバー群（無効例）のみ2週間（休日などの場合は、出来るだけ近い期日）をおいて、再度の治療効果判定のため、3回目のPNQ質問票を患者に渡し、記載終了後、速やかに事務局宛に郵送またはメール添付にて送るとともに、再投与を開始。
6. 再投与後4週目に、4回目のPNQ質問票を患者に渡し、記載終了後、治療経過報告書②と共に事務局宛てに郵送またはメール添付にて送る（PNQは患者自身が記入し、極力、担当医やスタッフが答えを誘導しないように心がける）。
7. 試験期間終了後の薬剤継続に関しては、特に規定せず患者と担当医の判断に委ねる。

**5-3.個々の患者の投与中止基準**

被験者はいかなる理由においてもラフチジン、プレガバリン投与（以下、投与）の中止を申し出ることができ､中止により不当な扱いや不利益を受けることはない。試験責任医師および試験分担医師も被験者の臨床状態から必要と判断されれば、いつでも投与を中止することができる。試験期間中に下記に該当する理由により投与の継続が困難となった場合、試験責任医師または試験分担医師は投与を中止する。中止が有害事象による場合は必要に応じて適切な処置を行う.投与を中止とした症例は中止症例として扱い､試験責任医師または試験分担医師は､中止症例について投与の中止日と中止理由を明確にするとともに、中止症例のすべての試験データを保存し､症例報告書または追跡調査報告書などとして試験責任医師に届けなければならない（投薬中止の有無は本試験の副次評価項目である認容性の評価に含まれる）。また、評価期間中に中止した症例は､可能な限り後観察を行う。

個々の被験者の投与中止基準

1. 投与継続が困難と考えられる有害事象が発生した場合
2. 併用禁止薬の投与が必要となった場合
3. 同意が撤回された場合
4. 被験者の観察継続が困難となった場合
5. 症例登録時に選択基準を満たしていなかったことが､登録後に判明した場合
6. 試験実施計画書からの重大な逸脱が判明した場合
7. その他試験責任医師または試験分担医師が試験の中止が必要と判断した場合

**6．**評価項目・臨床検査・評価スケジュール

**6-1.** **評価項目・スケジュール**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 開始前 | 開始日 | 2週目 | 4週目 | 6週目  再投薬 | 8週目 | 10週目 |
| 同意文書取得 | ◎ |  |  |  |  |  |  |
| 臨床検査 | ○ | ◎ | ○ | ◎ | ○ | ○ | ◎ |
| 有害事象の確認 | ◎ |  | ○ | ◎ | ○ | ○ | ◎ |
| PNQ調査票 | ◎ |  |  | ◎ | ◎ |  | ◎ |
| NCI-CTC評価 | ◎ |  |  | ◎ | ◎ |  | ◎ |
| 体重 | ◎ |  |  | ◎ |  |  | ◎ |

◎　　必須

○　　可能なら行う

**6-2.** **臨床検査**

1. 血液学的検査

白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

1. 血液生化学検査

Alb、ALT(GPT）、AST(GOT)、LDH、ALP、γGTP、T.Bil、Cr、CRP

**7. 薬剤情報と予期される有害反応**

**7-1. 薬剤情報**

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。巻末の薬剤添付文書も必ず参照のこと。なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は割愛してある。

**7-1-1.**ラフチジン

商品名：プロテカジン錠

製造販売元：大鵬薬品工業株式会社

5mg錠

10mg錠

効能効果、用法・用量

1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎

通常、成人にはラフチジンとして10mgを1日2回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

1. 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期における胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

通常、成人にはラフチジンとして10mgを1日1回（夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

1. 麻酔前投薬

通常、成人にはラフチジンとして10mgを手術前日就寝前および手術当日麻酔導入当日2時間前の2回経口投与する。

　使用上の注意

1. 慎重投与
   1. 薬物過敏症の既往歴のある患者
   2. 肝障害のある患者［症状が悪化する恐れがある］
   3. 腎障害のある患者［症状が悪化する恐れがある］
   4. 透析患者［血中濃度の上昇が報告されている］
   5. 高齢者
2. 重要な基本的注意

治療にあたっては経過を十分に観察し、症状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切り替えること。なお、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

主な薬物有害反応

* 1. 便秘、下痢（0.1‐5％未満）
  2. ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γGTP上昇（0.1‐5％未満）
  3. 尿タンパク異常（0.1‐5％未満）
  4. 血清尿酸値上昇（0.1‐5％未満）
  5. 白血球数増加、赤血球数減少（0.1‐5％未満）
  6. ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）
  7. 黄疸（頻度不明）
  8. 無顆粒球症、血小板減少（頻度不明）

**7-1-2.** プレガバリン

商品名：リリカ

製造販売元：ファイザー株式会社

販売提携：エーザイ株式会社

カプセル　150mg

カプセル　75mg

カプセル　25mg

効能・効果

　末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症の伴う疼痛

用法・用量

1. 末梢性神経障害性疼痛

通常、成人には初期用量としてプレガバリン１日150mgを1日2回に分けて経口投与し、その後1週間以上かけて1日用量として300mgまで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は600mgを超えないこととし、いずれも1日2回に分けて経口投与する。

1. 繊維筋痛症に伴う疼痛

通常、成人には初期用量としてプレガバリン１日150mgを1日2回に分けて経口投与し、その後1週間以上かけて1日用量として300mgまで漸増した後、300〜450mgで維持する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は450mgを超えないこととし、いずれも1日2回に分けて経口投与する。

用法用量に関連する使用上の注意

1. 本剤の投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。
2. 本剤は主として未変化体が尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。

使用上の注意

1. 慎重投与
   1. 腎機能障害のある患者
   2. 重度のうっ血性心不全の患者［心血管障害を有する患者において、うっ血性心不全が現れることがある］
   3. 高齢者
   4. 血管浮腫の既往がある患者
2. 重要な基本的注意
   1. 本剤の投与によりめまい、傾眠、意識消失等があらわれ、自動車事故に至った例もあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折等を起こした例があるため、十分に注意すること。
   2. 本剤の急激な投与中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、不安および多汗症等の症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。
   3. 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
   4. 本剤の投与により、弱視、視覚異常､霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に､眼障害について問診を行う等注意視、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
   5. 本剤による末梢性神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから､疼痛の原因となる疾患の診断および治療を併せて行うこと。
3. 相互作用

併用注意 中枢神経抑制剤（オピオイド系鎮痛剤）、

オキシコドン、ロラゼパム、アルコール（飲酒）、

血管浮腫を引き起こす薬剤（アンギオテンシン変換酵素阻害薬等）、

末梢浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）

以上、薬剤添付文書参照

主な薬物有害反応

1. めまい（20％以上）、傾眠（20％以上）、意識消失（0.3％未満）
2. 心不全（0.3％未満）、肺水種（頻度不明）
3. 腎不全（0.1％未満）
4. 低血糖（0.3％未満）
5. 横紋筋融解症（頻度不明）
6. 血管浮腫（頻度不明）
7. 間質性肺炎（頻度不明）
8. ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）
9. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（頻度不明）

**7-2. 予期される有害反応**

治療薬により予期される薬物有害反応

　予期される有害反応については「7-1. 薬剤情報」参照

**7-3. 有害事象／有害反応の評価**

末梢神経障害以外の有害事象の評価にはNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4.0を用いる。

ラフチジン、プレガバリンそれぞれの投与前後の有害事象を検証する。

当臨床試験に参加する患者は、化学療法施行中であることから、抗癌剤による有害事象と当該臨床試験薬による有害事象を区別する必要がある。従って、当該臨床試験薬投与開始前の有害事象についても評価しておく。

**8. 評価方法およびその基準**

**8-1有効性**

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)\*を基に評価する。

副次評価として担当医によるNCI-CTCを用いた評価も加える。

著効：Item 1、2の両方、またはいずれかにおける2段階以上のレベルの改善

有効：Item 1、2の両方、またはいずれかにおける1段階のレベルの改善

無効：Item 1、2の両方においてレベル変わらず、あるいはいずれかにおける悪化

コメント

パクリタキセルによるCIPNは、多くの場合においてItem 1.に関連した感覚性障害が主であるが、運動性障害の指標であるItem 2.も評価材料として同等に扱うこととする。活動項目別のチェック表は、評価者である患者自身の判定の一助とするもので、チェックの数を有効性の指標に用いることはしない。

**Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)\*For Taxanes, Cisplatin and Carboplatin**

Item 1.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | □ | □ | □ | □ | □ |
|  | A | B | C | D | E |
|  | 手や足にしびれや痛み、知覚鈍麻を感じない | 手や足に軽いしびれや痛み、知覚鈍麻を感じるが、日常生活に支障なし | 手や足に中等度のしびれや痛み、知覚鈍麻を感じるが、日常生活に支障なし | 手や足にやや強めのしびれや痛み、知覚鈍麻を感じ、日常生活に支障あり | 手や足に強いしびれや痛み、知覚鈍麻を感じ、ほとんどの日常生活の妨げになる |

Item 2.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | □ | □ | □ | □ | □ |
|  | A | B | C | D | E |
|  | 手足に筋力低下（脱力感）を感じない | 手足に軽い筋力低下（脱力感）を感じるが、日常生活に支障なし | 手足に中等度の筋力低下（脱力感）を感じるが、日常生活に支障なし | 手足にやや強めの筋力低下（脱力感）を感じ、日常生活に支障あり | 手足に強い筋力低下（脱力感）を感じ、ほとんどの日常生活の妨げになる |

□に✓を記入してどのような活動に支障があるか示してください。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| □洋服のボタンかけ | □ドアを開く | □ベルトのバックルを締める | □字を書く | □裁縫 |
| □ナイフを使う | □コンタクトレンズの着脱 | □眠る | □歩く | □仕事 |
| □フォークを使う | □（携帯）電話を使う | □階段を上る | □アクセサリーを着ける | □靴紐を結ぶ |
| □スプーンを使う | □リモコン操作 | □キーボードを打つ | □編み物 | □自動車運転 |
|  | □箸を使う | □その他（ご記入ください） | | |
|  |  |  | | |

\*Translated and modified by Hiroaki Nagano

**8-2　安全性・認容性**

1. 有害事象　（NCI-CTC version 4.0による評価）

抗癌剤による有害事象と当該臨床試験薬による有害事象を区別する必要がある。従って、当該臨床試験薬投与開始前の有害事象についても評価しておく。

1. 臨床検査
2. 服用完遂状況（中止例についてはその理由を記録）

**9.データ収集**

**9-1　記録用紙　( CASE REPORT FORM : CRF )**

**9-1-1.** データの提出

　本試験では、症例登録票を除き、データの提出は規定のCRFを登録事務局まで郵送にて行う。担当医師は、本試験に登録された全ての症例を対象として試験完了まで、試験の進捗にあわせて登録事務局までデータの提出を行う。提出するデータの内容、提出の手段および提出時期を以下に示す。

**9-1-2**. 記録用紙の種類と提出期限

　本試験で用いるCRFと提出期限は以下のとおり。

1. 症例登録票 －　治療開始予定日以前に
2. 治療前報告書、治療前PNQ票 －　症例登録後速やかに
3. 治療経過報告書①、一次評価PNQ票① －　治療開始4週間後速やかに
4. 治療経過報告書②、二次評価PNQ票② －　評価後速やかに（クロスオーバー症例）
5. PNQ票③ －　クロスオーバ薬開始直前
6. 追跡調査票 －　登録後4か月

**9-1-3**.　記録用紙の提出方法

・試験事務局より各施設へ本試験の実施計画書、説明・同意書およびCRFをIRB審査委員会前にあらかじめ郵送する。

・各施設におけるIRB審査にて承認され、適格症例に対し文書による同意書を受け取った後に登録事務局へ症例登録票をFAXする。

・登録時の「症例登録票」および「登録確認書」は、迅速性が要求されるためFAX送信とする。

・症例登録票を除き、担当医師はCRFに必要データを記し速やかに登録センターへ郵送またはメール添付にて送る。

**10. 統計的事項**

**10-1. 主たる解析と判断規準**

本試験の主たる目的はラフチジンとプレガバリンの有効性と安全性、実用性を評価、比較することである。主たる解析では、PNQによる評価をもとに著効、有効を含めた奏効率を主要評価項目（一次評価）とする。また、クロスオーバー時のPNQを指標とした奏効率（二次評価）や担当医師によるNCI-CTCを指標とした奏効率も副次評価項目とする。

本試験はラフチジンとプレガバリンのCIPNに対する有効性の優劣を決定するようには計画、デザインされていない。従って、奏効率に顕著な差があれば別として、統計的な有意差がない場合には同等と結論することはできない。

**10-2. 安全性の解析**

有害事象の発生頻度ならびに中止の有無を集積し、両者の安全性、認容性を検討する。有害事象についてはNCI-CTC version 4.0に基づき、χ二乗検定にて比較する。

**10-3. 予定登録症例数・登録期間・追跡期間について**

**10-3-1.** 予定登録症例数とその設定根拠

症例数が少なく、また評価方法も異なるが、過去のパイロットスタディによればパクリタキセルによるCIPNに対する牛車腎気丸の奏効率は18％（95％信頼区間；8 - 36％）であった**[2]**。一方、CIPNに対するプレガバリンの奏効率は64％（95％信頼区間；45 - 78％）**[14]**、ラフチジンの奏効率は45％（95％信頼区間；26 - 66％）であった**[8]**。以上から閾値奏効率を25％、期待奏効率を45％としてA’Hernの表**[21]**を用いた場合、有意水準（αエラー）を0.05、パワー（1-β）を0.8の片側検定にて各群36例ずつ計72例が必要となる。解析除外例を見込んで症例予定数を80例とした。

**10-3-2.** 登録期間・観察期間

登録期間：1年、

観察期間：各症例で、一次評価が著効、有効例（無効例以外）は、その時点で一旦終了。クロスオーバー群は、二次評価終了時点で終了

**10-5. 最終解析**

　最終解析結果は研究代表者が「最終解析レポート」としてまとめる。

研究代表者は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し「試験終了」とする。

**11. 有害事象の報告**

本章の規定に従い、“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 http://www.pharmasys.gr.jp/info/houkoku,html）、

臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.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。

**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を問わない。また、プロトコール治療中止例の

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なる。

（「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）

**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。

　プロトコール治療開始日から4週以内 (クロスオーバ群は10週以内) のものは、因果関係の有無を問わず通常報告の対象とし、プロトコール治療開始日から4週以降 (クロスオーバ群は10週以降)のものは、プロトコール治療との因果関係あり（あり、もしくは多分あり）と判断されるものを通常報告の対象とする。

①最終治療日から31日以降でプロトコール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永続的または顕著な障害

③その他重大な医学的現象

　11-1-1.の①、11-1-2. の①-②のいずれにも該当しないが、参加施設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. 施設研究責任者の報告義務と報告手順**

**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、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「有害事象急送一次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へFAX送付と電話連絡を行う。

2次報告：

　さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告（A4自由書式）を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから7日以内に研究事務局へ郵送またはFAX送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3次報告：

　施設研究責任者は「有害事象報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ郵送またはFAX送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

**11-2-2.** 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、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局／研究代表者へ郵送またはFAX送付する。

**11-3. 研究代表者／研究事務局の責務**

**11-3-1.** 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代表者は、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。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）による連絡も行う。

**11-3-2.** 効果・安全性評価委員会への報告

　研究代表者は、施設からの急送報告または通常報告された有害事象が、「11-1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから15日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告し、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理を依頼する。

　その際、施設から送付された「有害事象急送一次報告書」および「有害事象報告書」に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）などを含めること。また、11-1-1. ①の30日以内の死亡、11-1-2. 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、11-1-2. ②予期される重篤な有害事象については、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こと。

**11-3-3.** 施設の研究者への通知

　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、研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究代表者の判断を文書にて通知する。

**11-3-4.** 定期モニタリングにおける有害事象の検討

　定期モニタリングに際し研究代表者は、研究事務局に送付されたデータでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。

**11-4. 効果・安全性評価委員会での検討**

　効果・安全性評価委員会は、報告内容を審査･検討し、登録の継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者およびKCOG代表者に文書で勧告する。

**11-5.** **健康被害への補償について**

　本臨床試験への参加により発生する医療費は保険制度の範囲でまかなわれる。また、本臨床試験への参加により生じた重篤な健康被害は、加入済み臨床研究保険により補償される。

**12.倫理的事項**

**12-1. 患者の保護**

　本試験に関する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会：

<http://www.med.or.jp/wma/>）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本試験を実施する。

**12-2. インフォームドコンセント**

**12-2-1.** 登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設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。

1）本試験が臨床試験であること

　臨床試験と一般臨床との違い。

2）本試験のデザインおよび根拠

3）プロトコール治療の内容

　薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など。

4）プロトコール治療により期待される効果

　末梢神経障害に対する症状緩和効果など。

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、及びそれらが生じた際の対処法について。

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臨床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）試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

　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。

9）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同意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。

10）人権保護

　氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。

11）質問の自由

　担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または試験事務局）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を説明する。

**12-2-2**.　同意

　試験についての説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認の上で、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施設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、同意を受けた日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

**12-3. プライバシーの保護と患者識別**

　登録患者の氏名、生年月日は参加施設から研究事務局へ知らされることはない。

　登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。よって、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介せずに直接患者を識別できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。

　研究代表者はネットワーク接続されていないコンピューターにデータを保存し解析する。全ての研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

**12-4. プロトコールの遵守**

　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において本研究実施計画書を遵守する。

**12-5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認**

**12-5-1.** 試験参加開始時の承認

　本試験への参加に際しては、本研究実施計画書よび患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。

　IRB承認が得られた場合、各施設の施設責任医師はIRB承認文書を研究事務局へFAXする。IRB承認文書原本は施設責任医師が保管し、FAXは研究事務局がそれぞれ保管する。

　なお、患者への説明文書は、施設毎に改変を加えたものを当該施設IRBの承認を得て用いることができるが、研究実施計画書（プロトコール）については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行う。

**12-5-2.** IRB承認の年次更新

　本研究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またはIRBの審査承認は年次更新の有無は各施設の規定に従う。研究事務局としてIRBの年次更新承認書の提出は求めない。

**12-6. プロトコールの内容変更について**

**12-6-1.** プロトコール内容変更の区分

　プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先立って「プロコール改訂申請」を効果･安全性委員会に提出し承認を得なければならない。また、プロトコー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（risk）を増大させる可能性のある、または試験の主評価指標Primary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。効果･安全性評価委員会および各施設IRBの審査承認を要する。効果･安全性評価委員会への申請前に研究代表者の承認が必要である。

　カバーページに効果･安全性評価委員会の承認日を記載する。

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、かつ試験の主評価指標Primary endpointにも関連しないプロトコールの変更。研究代表者の承認が必要である。

　施設IRBの審査承認についえは各施設の取り決めに従う。

　カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

3) メモランダム／覚え書き(Memorandom)

　プロトコールの内容変更ではなく、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ールの補足説明。書式は問わない。

　配布前に研究代表者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。

カバーページへの記載は不要である。

**12-6-2.** プロトコール改正／改訂時の施設IRB承認

試験中に効果･安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正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（またはIRB）で承認されなければならない。

　内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会(またはIRB)の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

　改正に対するIRB承認が得られた場合、各施設の施設責任医師は原本は施設責任医師が保管し、コピーは研究事務局がそれぞれ保管する。

**13. 試験組織**

**13-1. 研究代表者**

長野　浩明

〒116-0011　東京都荒川区西尾久2-1-10

東京女子医科大学東医療センター　産婦人科

TEL：03-3810-1111（内線7745）

FAX：03-3800-4786

E-mail: naganoog@dnh.twmu.ac.jp

**13-2. 研究事務局**

長野　浩明、上野麻理子

〒116-0011 東京都荒川区西尾久2-1-10

東京女子医科大学東医療センター　産婦人科

TEL：03-3810-1111（内線7745）

FAX：03-3800-4786

E-mail：[naganoog@dnh.twmu.ac.jp](mailto:naganoog@dnh.twmu.ac.jp)、minabeog@dnh.twmu.ac.jp

**13-3. KCOG効果・安全性評価委員会**

滋賀県立成人病センター　呼吸器内科　中谷光一

きよ女性クリニック　清塚康彦

**13-4. 研究施設**

KCOG参加施設ならびに協力施設

東京女子医科大学東医療センター、大阪医科大学、関西労災病院、京都府立医科大学、静岡県立静岡がんセンター、聖隷浜松病院、名古屋市立大学、奈良県立医科大学、奈良県立奈良病院、兵庫医科大学、三重大学、大分大学、岐阜大学、富山大学、滋賀県立医科大学　他

**13-5. 特定企業との利益相反関係について**

本研究は関西臨床腫瘍研究会のみにより草案・実行されるものであり特定企業との利益相反は存在しない。

**14. 研究結果の発表**

主たる論文は最終解析終了後、英文誌に投稿する。

ただし、研究代表者もしくは研究事務局は、試験の主評価指標である奏効率の解析結果に関する学会・論文（総説）発表を研究グループの代表者の了承を経て行うことができる。その際、効果安全性委員会に発表の要旨を報告する。

　原則として、試験の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者とし、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を施設毎に選び共著者とする。

　全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。内容に関して議論しても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

**15. 参考文献**

1. Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR. Taxcol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fibver function in cancer patients. Pain 2004;109:132-142.
2. 山本智也、村井扶、上田幹子、勝浦正人、大石雅子、他．Paclitaxelによる末梢神経障害の臨床的特徴と牛車腎気丸の役割．癌と化学療法 2009;36:89-92.
3. Kaku H, Kumagai S, Onoue H, Takada A, Shoji T, Miura F, et al. Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/ carboplatin therapy: A multicenter collaborative study. Experimental and Therapeutic Medicine 2012;3:60-65.
4. Nishihara K, Nozawa Y, Nakano M, Ajioka H, Matsuura N. Sensitizing effects of lafutidine on CGRP-containing afferent nerves in the rat stomach. Br J Pharmacol 2002;135:1487-1494.
5. 立花哲也．舌の痛みとカプサイシン感受性知覚神経との関係．日歯心身 2004;19:86-91.
6. 松村多恵、今村博司、岸本朋乃、宮崎安弘、藤井千賀、他．パクリタキセル起因の末梢神経障害にラフチジンが有効であった胃癌の１例．癌と化学療法 2009;36:1565-1568.
7. 横山正、笹島耕二、川本聖郎、新井洋紀、内田英二. 乳癌化学療法に伴う末梢神経障害に対するラフチジン有効性の検討. 第６回日本乳癌学会関東地方会80．2009; 埼玉.
8. Nagano H, Sanai H, Muraoka M, Takagi K. Efficacy of laftidine, a histamine H2-receptor antagonist, for taxane-induced peripheral neuropathy in patients with gynecological malignancies. Gynecol Oncol 2012;127:172-174.
9. Gracias NG, Cummins TR, Kelly MR, Basile DP, Iqbal T, Vasko MR. Vasodilatation in the rat dorsal hindpaw induced by activation of sensory neurons is reduced by paclitaxel. NeuroToxicology 2011;32:140-149.
10. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Xu J, Nakamura M, Tazuma S, et al. Lafutidine, a newly developed antiulcer drug, elevates postprandial intragastric pH and increases plasma calcitonin gene-related peptide and somatostatin concentrations in humans: comparisons with famotidine. Digestive Diseases and Sciences 2006;51:114-120.
11. Sugiyama T, Hatanaka Y, Iwatani Y, Jin X, Kawasaki H. Lafutidine facilitates calcitonin gene-related peptide (CGRP) nerve-mediated vasodilation via vanilloid-1 receptors in rat mesenteric resistance arteries. J Pharmacol Sci 2008;106:505-511.
12. Saif MW, Syrigos K, Kaley K, Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. Anticancer Res 2010;30:2927-2934.
13. Taylor C, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel alpha2-delta subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Research 2007;73:137-150.
14. 山本志津香、浦上希吏、安藤恭介、繁田直哉、大西圭子、他．癌化学療法に伴う末梢神経障害にプレガバリンは有用である．　第64回日本産婦人科学会学術集会P1-12-6. 2012; 横浜．
15. Yang YH, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. Support Care Cancer. 2012;20:1491-1497.
16. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;309:1359-67.
17. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ, Machin D. Randomized trials with quality of life endpoints: are doctors' ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings? Qual Life Res 1997;6:225-236.
18. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Semin Oncol 2006;33:15-49.
19. Cleeland CS, Farrar JT, Hausheer FH. Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. The Oncologist 2010;15:13-18.
20. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. Support Care Cancer 2009;17:1483-1491.
21. A’Hern. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. Statist Med 2001;20:859-866.