

れた。

③代謝

ヒトの肝および各組織において、本剤はカルボキシエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される。その他本剤は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される。

SN-38は、肝のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される。ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される。

④排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m²または250mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3~21.1%、SN-38が0.11~0.15%であった。

4.1.8 主な有害反応

消化器 悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、(5%未満:食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎/頻度不明:胃潰瘍、胃・腹部不快感)

肝臓 (5%未満:AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇)

腎臓 (5%未満:腎機能障害(BUN 上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常/頻度不明:乏尿)

呼吸器 (5%未満:呼吸困難、PaO₂ 低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎鼻炎/頻度不明:咽頭痛)

過敏症 (5%未満:発疹、そう痒感/頻度不明:蕁麻疹)

皮膚 脱毛、(5%未満:色素沈着、浮腫、発赤/頻度不明:帯状疱疹、粘膜炎)

神経 (5%未満:しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮、不安感、不穏/頻度不明:痙攣、耳鳴、味覚異常、抑うつ状態、目のかすみ)

循環器(5%未満:頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸/頻度不明:徐脈、心房細動、高血圧)

その他 (5%未満:倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿/頻度不明:脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸痛、関節痛、鼻出血、脱力感、無力感、疲労、体重減少、LDH 低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP 上昇)

4.1.9 重篤な有害反応(重大な副作用)

①骨髄機能抑制

白血球減少(73.4%)、好中球減少(60.2%)、血小板減少(27.2%)、貧血(57.1%)等

②高度な下痢、腸炎

下痢(44.3%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明:0.1%)

③腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む:0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(0.4%)

④間質性肺炎(0.9%)

⑤ショック、アナフィラキシー様症状ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)

⑥肝機能障害(1.1%)、黄疸(0.06%)

⑦急性腎不全(0.05%)

⑧肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)

⑨心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)

⑩心室性期外収縮(0.05%)

4.1.10 禁忌

- | | |
|---------------------|-----------------------|
| (1) 骨髄機能抑制のある患者 | (2) 感染症を合併している患者 |
| (3) 下痢(水様便)のある患者 | (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者 |
| (5) 間質性肺炎または肺線維症の患者 | (6) 多量の腹水、胸水のある患者 |
| (7) 黄疸のある患者 | (8) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 |

4.1.11 主な相互作用

併用注意

①他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射:骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。

②末梢性筋弛緩剤:末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。

③CYP3A4阻害剤

アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等)
マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等)、リトナビル、塩酸ジルチアゼム、ニフェジピン等、グレープフルーツジュース:骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。

④フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール等、セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort:セント・ジョーンズ・ワート)含有食品:本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。

5 登録・割付

5.1 登録の手順

5.1.1 登録の手順

対象患者が適格規準を満たし、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」(Appendix⑩)に必要な事項を全て記入の上、登録割付センターに FAX 送信する。

- 患者登録の連絡先と受け付け時間 -

■登録割付センター

〒 住所

株式会社サイエンススタッフ

■代表者 清塚 紀子

■登録先 FAX 番号

FAX: 0742-43-8212

E-mail: scistuff@yk9.so-net.ne.jp

平日午前 9 時～午後 6 時(但し祝祭日、土曜、日曜は受け付けない)

- 患者選択規準に関する問い合わせ先 -

■研究事務局

国立神戸病院 産婦人科 竹内 聡

住所 〒654-0155 神戸市須磨区西落合 3-1-1

TEL: 078-791-0111(代表)、078-791-5213(ダイヤルイン)

FAX:078-791-0280

E-mail:

5.1.2 登録に際しての注意事項

- ・ 登録は原則として FAX または郵送で行う。治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 「症例登録票」の記載が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・ 一度登録された患者は登録取り消し(データベースからの末梢)はなされない。重複登録の場合も初回登録情報(登録番号・割付群)を採用する。
- ・ 誤登録・重複登録が判明した場合には速やかに登録センターに連絡すること。

- 体表面積及び薬剤投与量の算出は施設の責任であり、登録時に登録割付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。必ず施設においても計算し確認すること。

5.1.3 症例登録結果の連絡

登録センター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。登録センターから「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」(Appendix)を FAX 送信する。関係書類は厳重に保管すること。

5.1.4 治療開始

担当医師は登録センターからの症例登録結果(治療群)、薬剤投与量を確認し、症例登録結果の連絡を受けた日から 2 週間以内に治療を開始する。

6 治療計画

6.1 登録確認書にて割付けられた治療群を確認し、以下の治療を登録後2週間以内に開始する。

6.1 投与スケジュール

CPT-11 を day1, 8, 15 に投薬し、4週目は休薬する。1コースを4週間とし、3コース以上投与を繰り返す。

図1 投与スケジュール

Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78
コース	1コース				2コース				3コース			
CPT-11	↑	↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑	↑	

6.2 投与方法・投与量

CPT-11：各レベルの投与量を500mL以上の生理食塩液、5%ブドウ糖液または電解質維持液に混和し90分以上かけて点滴静注する。

	投与量
CPT-11	100mg/m ²

6.4 投与サイクル数

- 1) 4週間(28日間)を1サイクルとし、これを繰り返し実施する。
- 2) 少なくとも2サイクル毎に画像診断にて効果判定と方法に従い効果を判定する。
- 2) 治療期間中規定した治療中止に該当しない場合は少なくとも3サイクル以上施行。

6.3 投与期間

CR、PR、SDの症例は安全性を確認しながら可能な限り3コース以上投与を継続する。2コース目以降の投与を開始する場合は、本試験の投与実施基準に該当する状態まで回復していることを確認した後、投与を繰り返す

6.4 プロトコール治療中止・完了規準

6.4.1 プロトコール治療中止の規準

7.1 に規定した治療が完遂できない場合をプロトコール中止とし、プロトコール中止日は、死亡による中止の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール中止と判断した日とする。また、いずれの理由であっても、同意撤回のない限り、再発、転帰(生存・死亡)の調査は継続することとする。

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 治療開始後に原病の増悪が認められ、プロトコール治療無効と判断した場合
- 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
- 2) Grade 4 の非血液毒性が認められた場合(非血液毒性: NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象
 - ① 有害事象により次サイクルの開始が 2 週間の延期後も開始規準に満たない場合
 - ② 治療変更規準(Chap8)のプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ③ 治療開変更規準(Chap8)以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合。
- 4) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
- 5) プロトコール治療中の死亡
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
- 6) その他、治療後あるいは治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

6.4.2 後治療

本試験薬以外の抗悪性腫瘍剤、放射線療法、手術療法、免疫療法などによる原疾患に対する後治療は、試験期間終了まで開始しない。腫瘍の増悪などによりやむを得ず試験期間内に後治療を施行した場合は、その内容、開始日および理由を症例報告書に記載する。なお、後治療の内容は制限しない。

6.5 併用療法・支持療法

6.6.1 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。実施されない場合でもプロトコール逸脱としない。

1) G-CSF

G-CSF は、下記に示す保険適応に従って投与可能である。初回投与時からの予防的投与はできるだけ行わない。できるだけ ASCO ガイドライン (APPENDIX ⑥) に沿った使用が望ましい。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球 1,000/mm³ 未満で発熱 (原則として 38°C 以上) が見られた時点 ・好中球 500/mm³ 未満が観察された時点 ・前サイクルで好中球 1,000/mm³ 未満で発熱 (原則として 38°C 以上) が見られた場合や、好中球 500/mm³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1,000/mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用方法	<ul style="list-style-type: none"> ・50 μg/m² 1日1回皮下注 ・または 100 μg/m² 1日1回静脈内投与
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) 制吐剤

悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5HT₃ antagonist などの予防的投与は可能とする。

6.6.2 許容される併用療法・支持療法

合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤 (抗菌剤、鎮痛剤、輸血等) の治療上、併用がやむを得ないと判断された場合には適宜使用することができる。但し、併用にあたっては、その使用理由、治療法、薬剤名、投与量、投与方法、投与期間等について記載する。

また、CPT-11 に伴う下痢対策を目的とする各種対象療法 (漢方薬、ロペラマイド等) は、使用する場合にはその使用理由、治療法、薬剤名、投与量、投与方法、投与期間等について記載する。ただし、腸管のアルカリ化はしない事とする。また、下痢 (水様便) が進展した場合は、水分・電解質バランスに十分注意しながら必要に応じて適切な補液を行い、引き続き起こる脱水、電解質異常に対処する。さらに、下痢と骨髄抑制がみられる場合は、感染症対策を含めた処置を行う。

6.6.3 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は、本試験に用いる薬剤以外の癌に対する一切の治療を禁止する。すなわち、CPT-11 以外の化学療法、免疫療法、放射線治療およびその他本試験の評価に影響をおよぼすと考えられる治療は行わない。また、治験

薬(抗癌剤でないものも含む)の併用も行わない。

7 治療変更規準

以下、開始・変更規準については下記の用語を用いる。

- ・ 中止:治療の一部または全部の、再開しない途中終了。
- ・ 休止:条件を満たせば再開する可能性のある一時的中止や休薬。

以下の規準に従って、投与量変更を行う。一度投与量を減量した場合、増量はそれ以後行わない。

7.1 毒性による投与変更規準

次コースの投与量減量基準

7.1.1 2コース以降開始時に、次の減量基準に該当する場合には減量して投与を開始するものとする。

減量は前コースにおいて表2の毒性が発現した場合に、それぞれ減量するものとする。

同じコースで2回 skipしたら減量する。

同一症例においては2度の減量を許容する。

3度目の減量を必要とする場合には、減量を行わず、本治療を中止とする。

同一コース内に2項目以上表2に該当しても減量幅は20mg/m²を越えないこととする。

表2 投与量減量基準

前コース内に発現した有害事象	程度	減量 (mg/m ²) CPT-11
好中球数	500/mm ³ 未満	20
血小板数	50,000/mm ³ 未満	20
下痢	NCI-CTC Grade3以上	20
その他の有害事象 (血液一般検査値異常、電解質異常、悪心、食欲不振、疲労、脱毛、下痢は除く)	Grade3以上	20

7.1.2 同一コース内での投与量減量基準

同一コース内であっても、安全性を確保するために投与量の減量が必要と主

治医が判断した場合、上記の次コースの投与量減量基準に従って投与量を減量してもよい。

7.2 第2サイクル以降の開始規準

- ① 投与開始日の前日または当日（投薬前）に表1の基準を満足しない場合には回復を認めるまで、CPT-11の投与を1週間まで延期する。
- ② 投与を延期する場合は、以降の全ての投与・休薬・検査等を順次繰り下げる。
- ③ 1週間延期しても表1の基準を満足しない場合には本治療を中止する。
- ④ 以上の規定にかかわらず、担当医師の判断で投与を中止することができる。

表1 投与実施基準（2目コース以降）

項目	基準
好中球数	1,000/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上
下痢	NCI-CTC Grade0
非血液学的毒性	Grade2以下 (悪心・嘔吐、脱毛、食欲不振、疲労感を除く)

7.3 治療変更に関する問い合わせ・相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、下記に問い合わせる。

国立神戸病院 産婦人科 竹内 聡

住所 〒654-0155 神戸市須磨区西落合 3-1-1

TEL: 078-791-0111(代表)、078-791-0280(522)(ダイヤルイン)

FAX:078-791-5213

E-mail:

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

次の項目について、調査する。

(1) 登録前7日以内（登録日含めず）

血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、体腔液の有無、PS、体重

(2) 登録前30日以内（登録日含めず）

病期分類、TNM分類、CTあるいはMRI（標的病変の部位の場所、非標的病変の部位の有無と場所）、心電図

(3) 規定なし

性別、生年月日、身長、確定診断名、組織学的分類、重複癌の有無、主な既往歴（過去1年間に罹患し、登録前に治癒した通院または入院を要した主な疾患^{*}。手術歴も含める）、主な合併症（登録時点で罹患しており、通院または入院を要する主な疾患^{*}）の有無と疾患名・重篤度・治療法（使用薬名など）、放射線治療の有無（有の場合、最終治療日）、薬物アレルギーの有無および内容

なお、選択基準、除外基準の確認を実施するために、適宜検査を実施する。

^{*}主な疾患とは本試験の評価に影響を与える可能性があるとして試験担当医師が判断した疾患とする。

8.2 各サイクル毎に評価する評価項目

1) 全身状態:体重、PS(ECOG)

2) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC)、ヘモグロビン、血小板数

3) 血液生化学:総ビリルビン、GOT、クレアチニン、カルシウム、尿酸

4) 自覚症状(NCI-CTCの有害事象項目)

① アレルギー免疫:アレルギー反応/過敏症、血管炎

② 胃腸:食欲不振、便秘、下痢、粘膜炎、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔

③ 神経学:神経障害-感覚性

④ 疼痛:筋肉痛

⑤ 感染/発熱性好中球減少:カテーテル感染、発熱性好中球減少、Grade 3/4の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染

⑥ 皮膚:脱毛、発疹

⑦ 全身症状:疲労

⑧ その他

5) CTまたはMRI(少なくとも2サイクルごと)

8.3 必要に応じて実施する評価項目

- 1) 呼吸困難が見られた場合
動脈血液ガス:PaO₂
胸部 X-P
- 2) 不整脈が見られた場合
安静時 12 誘導心電図
- 3) スタディーカレンダー

コース	治療前	1 コース				2 コース				3 コース				継続中 ・・・	最終投与後から		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		2 週	4 週	
CPT-11		▼	▼	▼		▼	▼	▼		▼	▼	▼					
血液一般検査	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	○			◎	
血液生化学検査	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	○			◎	
尿検査	◎	必要に応じて随時観察															
PS・体重	◎	◎				◎				◎						◎	
体温	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	○			◎	
心電図検査	◎	動悸、不整脈などの出現時随時観察															
自覚症状	◎	随時観察													◎	未回復項目のみ	
		次コース投与当日に前サイクルで起こった有害事象の総合評価を実施															
腫瘍所見	CT 検査、X 線検査、内視鏡、腫瘍マーカー	◎	投与開始日より少なくとも 6 週ごとに PD となるまで実施する。PR 入りした場合には、その 4 週後に実施する。PR 確定後または投与終了時に効果が確定していた場合、その後は少なくとも 2 ヶ月に 1 回の割合で実施する。														

◎ 必須検査・評価

○ 必要時検査・評価

8.4 データ収集

8.4.1 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と提出期限は以下の通りとする。

- | | |
|-------------|----------------------|
| 1) 症例登録票 | 治療開始予定日 1 週間前まで |
| 2) 治療前記録用紙 | 登録後 2 週間以内 |
| 3) 試験開始報告書 | 治療開始 2 週間以内 |
| 4) 手術・病理報告書 | 治療開始 2 週間以内 |
| 5) 治療経過記録表 | プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内 |
| 6) 治療終了報告書 | プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内 |

症例登録票は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配

布される。治療前記録用紙-治療終了報告書は登録後、登録センターより患者基本情報(登録番号、施設名、患者イニシャルなど)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。

8.5 記録用紙の送付方法

症例登録表を除き、すべての CRF は郵送にて登録センターに送付する。登録時の登録適格性確認及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 送信とする。

9. 有害事象

9.1 有害事象・有害反応の評価

有害事象・有害反応の評価には NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版を用いる (APPENDIX⑥)。

有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容に最も近いものに Grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「Grade 5」としているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とはせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡の因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうか決定される)。

9.2 予期される薬物有害反応

本試験で使用される抗悪性腫瘍薬における詳細な有害反応については「3.薬剤情報」を参照の事。以下には本試験において予期される有害反応と、その大よその頻度を以下に記載する。

試験治療において予期される有害反応

予期される有害反応	Grade 3 以上の頻度
好中球減少	約 %
好中球減少を伴う発熱	約 %
貧血	約 %
血小板減少	約 %
悪心・嘔吐	約 %
倦怠感	約 %
筋肉痛・関節痛	約 %
末梢神経障害	約 %

9.3 報告義務のある有害事象

9.3.1 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もしく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例の場合、後治療が既に開催されていても、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 day 0 として、その翌日から数えて 30 日を指す)。
- ② 予期されない Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液・骨髄区分以外の有害事象)
「10.2.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ものが該当する。

9.3.2 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- ① 最終プロトコール治療日から 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 予期される Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液・骨髄区分以外の有害事象)
「10.2.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こと。
- ③ 予期されない Grade2、Grade3 の有害事象
「10.2.予期される有害反応」に記載されていない Grade2～3 相当の有害事象
- ④ 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等
- ⑤ その他重大な医学的事象
10.3.1②、10.3.2①～④のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ

内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

9.4 施設研究責任者の報告義務と報告手順

9.4.1 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とれない場合は、施設コーディネーターまたは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

一次報告:

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「AE/AR/ADR 急送一次報告書」(APPENDIX③)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。

二次報告:

さらに施設研究者は「AE/AR/ADR 報告書」(APPENDIX③)に所定事項を記入し、より詳しい情報を既出した症例報告(A4:自由形式)を別紙作成し、両者を有害事象を知ってから、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、報告書には見確定で記入できない箇所があっても差し支えない。

三次報告:

研究責任者は「AE/AR/ADR 報告書」(APPENDIX③)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。

9.4.2 通常報告

研究責任者は「AE/AR/ADR 報告書」(APPENDIX③)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 する。

9.5 研究代表者/研究事務局の責務

9.5.1 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、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一次停止(登録割付センター・データセンターと全参加施設への連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。登録割付センター・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であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

9.5.2 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、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果・安全性表か委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害使用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。

9.5.3 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ては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポート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。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートで全てリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

9.6 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、登録継続の可否やプロトコール改定の要否を含む今後の対応にうちて研究代表者及び施設代表者に文書で勧告する。

10 効果判定とエンドポイントの定義

10.1 効果判定と方法

判定方法は新 WHO 効果判定規準 (RECIST) を使う。

10.1.1 RECIST の説明

10.1.2 効果判定の時期

- 1) 治療 (化学療法) 前
- 2) 治療 (化学療法) 中は少なくとも 2 サイクル終了毎
- 3) 治療 (化学療法) 終了時

* 各サイクルにて明らかに PD と判断されるまでは規定の治療を行う。

10.1.3 対象病変 (評価可能病変) の分類

測定可能病変 (CT または MRI による画像診断による)
一方向測定可能病変のみを評価する

10.1.4 効果判定方法

効果判定には他覚的改善の程度をもってし、次の方法で縮小率を計算する。

10.1.5 奏効度の表現

- 1) 著効: Complete Response (CR)

測定可能病変、評価可能病変がすべて消失し、新病変の出現が無い状態が 4 週間以上持続したもの。

(

- 2) 有効: Partial Response (PR)

二方向測定可能病変の縮小率が 50% 以上であるとともに、評価可能病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した場合。

(

- 3) 不変: No Change (NC)

二方向測定可能病変の縮小率が 50% 未満、それぞれの 25% 以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した場合。

4) (進行:Progressive Disease (PD))

測定可能病変の積または径の和が 25%以上の増大、または他病変の増悪、新病変の出現がある場合。

(付記)

癌性体腔液の新たな出現、または著明な増加があった場合は進行とする。

5) 評価不能:Not Evaluable (NE)

上記の CR、PR、NC、PD の評価の判定を行うことができない場合。

(付記)

評価可能病変を有さない場合、または評価可能病変を有するが、本プロトコール治療が何らかの理由で 2 サイクル以上行われなかった場合、または、プロトコール治療が 2 サイクル以上行われたが、何らかの理由で画像診断が適切に行われなかった場合など。

10.1.5.1 CR および PR の条件に満たない症例の取り扱いについて

minor response (MR)として別途に記録する。ただし MR は奏効率の算出に加えてはならない。

10.1.6 病変が複数臓器にわたる場合の奏効度の表現

病変が複数の臓器にわたるときには下記の如く総合して奏効度を表現する。

各臓器ごとの効果を 4 つの奏効度の規定に従い、別々に判定し記載する

1) 著効 (CR)

各臓器の病変がすべて CR に該当する効果を示した場合。

2) 有効 (PR)

各臓器ごとに判定された効果がすべて PR か、または CR、PR、NC が混在するときは、CR+PR の数が NC の数と同じか、または多い場合は PR とする。

3) 不変 (NC)

各臓器ごとに判定された効果がすべて NC か、または CR、PR、NC が混在するときは、NC の数が CR+PR の数より多い場合 NC とする。

4) 進行 (PD)

各臓器ごとに判定された臓器病変の効果のいずれかに PD がある場合は PD とする。

10.1.7 奏効率

著効 (CR)、有効 (PR) のみを奏効として奏効率を算出する。

10.1.8 最良総合効果

総合効果 (overall response) は CR>PR>NC>PD>NE の順に「良好」であると
し、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>NC>
PD>NE の順により良好なものに区分する。

- 1) CR
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) PR (Partial Response) : 部分効果
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 もしくは PR)
が得られた場合。
- 3) NC (No Change) : NC
以下のいずれかの場合。
①総合効果 PR もしくは CR が得られたが上記の最良総合効果 CR、PR いずれに
も該当しない場合、②全コースを通じてもっとも良好な総合効果が SD の症例に
おいて、治療開始時から 2 コース終了時の判定まで総合効果が SD である場合
(1 コース SD、2 コース PD は最良総合効果 PD とする)
- 4) PD (Progressive Disease) : 進行
CR、PR、SD、NE のいずれにも該当しない場合
- 5) NE (Not Evaluable) : 評価不能
総合効果がすべて NE であった場合

11 統計的事項

11.1 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、 ことである。本試験は、 試験デザインとする。

11.2 予定登録数・登録機関・追跡期間

過去の調査でグループ参加施設 施設での症例数は年間で 例の集積があった。今後参加施設を拡大し試験を実施することをふまえ、集積の実現性を考慮し、登録期間3年間、追跡期間3年間、 α エラー0.05、統計学的検出力を0.25とすると 例必要となる。

11.3 中間解析と試験の早期中止

本試験においては中間解析は行わないこととする。安全性に関しては 14.1 に記載されているように定期的なモニタリングを行うことによって試験の安全性を確保していく。

12.2 最終解析

最終解析終了後、データセンターは解析結果をまとめて「最終解析レポート」を作成し、研究代表者/研究事務局に提出する。最終解析レポートに基づいて研究代表者/研究事務局は「総括報告書」を作成し、効果・安全性評価委員会に提出する。

12 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)に従って本試験を実施する。

13.2 インフォームド・コンセント

13.2.2 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に付表の説明文書もしくは施設の IRB 承認が得られ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。

病名と病状

- 1) 本試験が臨床試験であること。
臨床試験(Clinical trial)と一般診療(Clinical practice)との違い
- 2) 本試験の根拠(rationale)、意義、必要性、目的
- 3) プロトコール治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
- 4) 試験のデザイン 第2相試験であること
- 5) プロトコール治療により期待できる効果
- 6) 予期される毒性(有害事象)
治療関連死、後遺症の可能性も含む
- 7) 代替治療法
現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性等
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 8) 利益と不利益
試験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 9) 同意拒否と同意撤回
試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと。参加後の同意撤回は自由であること
- 10) 人権保護
氏名や個人情報を守秘されること
- 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、研究代表者(もしくは研究事務局)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を説明する。