

2005 0/408A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)
(H17-チーム(がん)-007)

平成17年度 総括・分担研究報告書

分担研究者 八重樫伸生 (東北大学大学院医学系研究科)

平成18年(2006年)3月

目次

I.	研究組織	
II.	総括研究報告	1
III.	分担研究報告	
1	1 卵巢癌及び子宮癌におけるがん化学療法剤の副作用に対する 十全大補湯の有用性に関する研究	5
	(資料) 研究計画書	
2	2 パクリタキセルの体内動態に影響を及ぼす薬剤反応性遺伝子 多型に関する検討	18
3	3 進行・再発卵巢明細胞腺癌に対するパクリタキセル、プラチナ 製剤併用療法の有用性に関する検討	21
4	4 卵巢癌患者に対する CD-DST 法による感受性試験の 妥当性の検討	23
5	5 第12回がん臨床試験のCRCセミナー参加報告書	26
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	29
V.	研究成果の刊行物・別冊	31

1. 研究組織

臨床研究実施チーム (a組)	八重樫伸生	
	徳永英樹	
	庄子美紀子	
臨床研究実施チーム (b組)	石岡千加史	
	高橋雅彦	
	菅井美香	
臨床研究実施チーム (c組)	荒井啓行	
	富田尚希	
	山口紗也佳	
研究協力者	高野忠夫	東北大学病院婦人科
	吉永浩介	東北大学病院婦人科
	伊藤潔	東北大学病院婦人科
	新倉仁	東北大学病院婦人科
	菱沼隆則	東北大学病院薬剤部

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究（臨床研究実施チームの整備）
分担研究者 八重樫伸生（東北大学医学系研究科教授）

研究要旨

卵巣癌で外来化学療法（タキサン+カルボプラチン）を施行する患者をランダムに2群に振り分け、A群には漢方薬、B群は西洋薬を投与する。平成17年度は「骨髄抑制の軽減に関する十全大補湯の有用性に関する研究」の試験計画書を作成し登録を開始した。次年度は上記を継続するとともに「牛車腎気丸、疎経活血湯による末梢神経毒性の軽減および芍薬甘草湯による筋肉痛や関節痛の軽減に関するランダム化比較試験」を開始する。

A. 採択された研究事業での研究概要

がん化学療法を受ける患者のQOLに大きな影響を与えているものとして、タキサン系薬剤による末梢神経障害、筋肉痛、関節痛があり、患者の日常生活に多大な支障をきたしている。また白血球減少に対して連日通院しG-CSF投与を受けざるをえず、社会生活復帰に大きな影響を及ぼしている。このような副作用の軽減対策の一つとして漢方薬が注目される。このような西洋医学に東洋医学を組み込む医療に対するEBMの確立は日本からこそ発信されるべきであるが、国内ではまだ臨床試験実施体制が整っていない。逆に米国では漢方や鍼灸を取り入れた統合的医療がNCI主導の国家的プロジェクトとして動き出している。そこで本研究では、外来化学療法を受けるがん患者のQOL改善のために、西洋医学のみでは対策に難渋する副作用軽減を目指してランダム化比較試験を施行する。すなわち本研究は漢方薬の副作用軽減効

果を科学的に立証する臨床第III相試験を目標としたランダム化第II相試験である。

ランダム化比較試験では、卵巣癌および子宮癌で外来化学療法（主にタキサン系薬剤、カルボプラチンを使用）を施行する患者200名を対象とする。患者をランダムにA群とB群に振り分ける。A群の患者には、抗がん剤投与後に漢方薬を投与し、B群は従来から使用されている西洋薬を投与する。解析は、A群とB群での比較を行う。また副次的研究として、1) 抗がん剤の効果を化学療法施行前に予測するためのCD-DST法による薬剤感受性試験、2) タキサン系の副作用を予測するための薬剤代謝経路に関与する遺伝子の遺伝子多型検索、を施行する。

平成17年度には「骨髄抑制の軽減に関する十全大補湯の有用性に関する研究」の試験計画書を作成し、登録を開始した。十全大補湯 7.5g/日あるいはアデニン（商品名ロイコン）20mg/日を投与する。副次的研究の「

抗がん剤の効果を化学療法施行前に予測するための CD-DST 法による薬剤感受性試験」に関しては、22 例を登録した。また「タキサン系の副作用を予測するための薬剤代謝経路に関する遺伝子多型解析」を 13 例で施行した。

平成18年度には上記研究を継続する。さらに「牛車腎気丸、疎経活血湯による末梢神経毒性の軽減および芍薬甘草湯による筋肉痛や関節痛の軽減に関する研究」を開始する。具体的には牛車腎気丸（または疎経活血湯）あるいは芍薬甘草湯を投与するランダム化比較試験を行う。

B. 採択された研究事業での研究実績

平成 17 年度は「骨髄抑制の軽減に関する十全大補湯の有用性に関する研究」の試験計画書を作成し、登録を開始した。十全大補湯 7.5g/日あるいはアデニン（商品名ロイコン）20mg/日を投与する。(2)副次的研究 A として、「抗がん剤の効果を化学療法施行前に予測するための CD-DST 法による薬剤感受性試験」に 59 例を登録し試験を施行した。(3)副次的研究 B として「タキサン系の副作用を予測するための薬剤代謝経路に関する遺伝子多型解析」を 13 例で施行した。

平成 18 年度は前年度の研究を継続する。さらに「牛車腎気丸、疎経活血湯による末梢神経毒性軽減の研究」を開始する。患者 50 名に対して牛車腎気丸 7.5g/日（または疎経活血湯）を投与する群とカルバマゼピン（商品名テグレトール）を投与する群でランダム化比較試験を行う。神経毒性の評価には VAS(visual analyzing score)を使用し、A 群と B 群で神経毒性の程度を比較する。また

末梢神経障害を客観的に評価するために振動感覚計 AU-02B（リオン社製）を用いて振動感覚閾値を測定する。また研究 2 として「芍薬甘草湯による筋肉痛や関節痛の軽減の検討」を行う。患者 50 名に対して芍薬甘草湯 7.5g/日を投与する群とカルバマゼピン（商品名テグレトール）を投与する群でランダム化比較試験を行う。筋肉痛や関節痛の評価には VAS を使用し、A 群と B 群で比較、投与の有無で神経毒性の程度を比較する。また筋肉障害を客観的に評価するために血中の CPK、LDH、ミオグロビンなどを毎週測定する。

（倫理面への配慮）

本研究を開始するに当たり、本学の倫理委員会の承認を得ることとする。本研究に関係するすべての研究者は研究対象者に対する人権擁護の配慮としてヘルシンキ宣言に従うほか、臨床試験に関する倫理指針（厚生労働省、平成 16 年 12 月 28 日改正）に準拠する。本研究で使用される薬剤はすべて保険適応があり、投与量や投与方法についても本邦の薬事法による承認条件の範囲内で施行される。すなわち「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を尊重する。患者割付がランダム化されるとはいえ、副作用に対して効果のある薬剤を対照群にも投与することから、本研究対象者に不利益は生じないと考えられる。登録に先立ち、研究実施者は患者本人に説明文書を渡し本研究の内容を十分に説明した後、文書により同意を得る。同意文書は CRC が保管する。

C. 考察

平成 17 年度は研究計画書を作成（資料）し東北大学病院の倫理委員会

の承認を得た。平成18年3月1日より症例登録を開始した。解析その他は平成18年度以降に行う予定である。本研究のように婦人科がんの副作用軽減を目指した漢方薬のランダム化比較試験は国内でまだ施行されていない。本研究は化学療法のfeasibilityを上げるのみならず、G-CSFの使用を押さえて医療費削減にもつながる可能性を持つ。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

1) 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構、再発卵巣癌、JNS002 (商品名Doxil: ヤンセンファーマ)、当施設での予定数2例の登録スミ (参加30施設で合計66例予定)、臨床第II相試験

2) 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構、子宮頸癌、Z-100 (丸山ワクチン、ゼリア新薬)、当施設での予定症例数7例中4例登録スミ (参加54施設で合計240例予定)、第III相ランダム化比較試験

3) 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構、卵巣癌、パクリタキセル+カルボプラチン、当施設から10例登録スミ (参加12施設で合計600例予定)、臨床第III相ランダム比較試験 (通称Novel trial)

4) 厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究: 子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究班 (班長、青木大輔)、子宮体癌、タキサン系薬剤+プラチナ製剤の組み合わせ、当施設で3例登録スミ (全国から90例登録スミ)、第II相ランダム化非劣性比較試験 (3群間の比較)

5) JCOG: 子宮頸癌、シスプラチン+他3剤、術前化学療法の効果に関するランダム化比較試験、当施設から7例を登録スミ (参加15施設で200例を予定)

6) 東北大学病院の自主研究: 子宮頸癌、ネダプラチン (商品名アクブラ: シオノギ製薬)、当施設の単独研究であり15例の登録スミ、放射線化学療法でのネダプラチンの至適投与量決定のために臨床第I相試験

7) 東北大学病院の自主研究: 子宮肉腫、ドセタキセル+ジェムシタビン(DJ)、当施設の単独研究、登録予定数15例中すでに4例を登録スミ、子宮肉腫に対するDJ療法の効果を検討する臨床第II相試験

8) 日本化薬、再発卵巣癌、NK211 (一般名ノギテカン: 日本化薬)、当施設での予定症例数3症中2症例登録スミ (参加37施設で合計71例予定)、臨床第II相試験

III. 分担研究報告書

卵巣癌及び子宮癌におけるがん化学療法剤の副作用に対する

十全大補湯の有用性に関する研究

実施チーム（a組） 八重樫伸生、徳永英樹、庄子美紀子
実施チーム（c組） 荒井啓行、富田尚希、山口紗也佳
研究協力者 高野忠夫、吉永浩介（東北大学病院）

研究要旨

本研究では外来化学療法を受けるがん患者のQOL改善のために、西洋医学のみでは対策に難渋する副作用（骨髄抑制）軽減を目指してランダム化比較試験を施行する。本研究は十全大補湯エキスTJ-48の骨髄抑制軽減効果を科学的に立証する臨床第Ⅲ相試験を目標としたランダム化第Ⅱ相試験である。

卵巣がん、卵管癌、腹膜癌、子宮体癌の手術後にパクリタキセルとカルボプラチンの併用化学療法(TJ療法)を施行する患者を対象とし、2群にランダム化割付する。対照薬投与群にはアデニ投与、試験薬投与群には十全大補湯エキス顆粒を投与する。目標症例は両群50例で合計100例。平成17年度は研究計画書を作成し症例登録を開始した。

A. 研究目的

がん化学療法を受ける患者のQOLに大きな影響を与えるものとして骨髄抑制があり、この副作用により患者はG-CSFの投与を受けざるをえず、社会生活復帰に大きな影響を及ぼしている。近年、このような副作用の軽減対策の一つとして漢方薬が注目されている。また漢方薬に関する基礎研究や臨床研究が進展し、各種悪性腫瘍の治療においても有益な情報が報告されるようになった。特に十全大補湯(TJ-48)に関しては、基礎研究における癌増殖・転移の抑制、ならびに臨床研究における婦人科癌再発抑制の可能性を示唆する研究

報がなされている。特に化学療法による骨髄抑制を軽減する研究については基礎および臨床研究が散見されるがEBMとして確立された報告ではない。

このような西洋医学に東洋医学を組み込む医療に対するEBMの確立は日本からこそ発信されるべきであるが、国内ではまだ臨床試験実施体制が整っていない。そこで本研究では、外来化学療法を受けるがん患者のQOL改善のために、西洋医学のみでは対策に難渋する副作用（骨髄抑制）軽減を目指してランダム化比較試験を施行する。すなわち本研究は十全大補湯エキスTJ-48の骨髄抑制軽減

効果を科学的に立証する臨床第Ⅲ相試験を目標としたランダム化第Ⅱ相試験である。

B. 研究方法

卵巣がん、卵管癌、腹膜癌、子宮体癌の手術後にパクリタキセルとカルボプラチンの併用化学療法(TJ療法)を施行する患者を対象とする。

症例登録後、2群にランダム化割付を行い、TJ療法の開始と同時に割付けに応じた薬剤の投与を開始し、TJ療法施行期間中投与を継続する。対照薬投与群にはアデニン（商品名ロイコン）20 mg/日を投与する。試験薬投与群には十全大補湯エキス顆粒を用い、試験薬を1日3回、1回2.5gを原則として食前または食間に服用することを原則とするが、年齢や体重、症状などにより適宜増減する。目標症例は両群50例で合計100例とする。

定期的に血液検査、QOL調査、副作用の発現状況調査等を行う。

primary endpointは副作用の発現頻度、グレード、生存率。

secondary endpointはG-CSFの使用本数、サイトカインの変化、QOL等。

C. 研究結果および考察

平成17年度は研究計画書を作成（資料）し東北大学病院の倫理委員会の承認を得た。平成18年3月1日より症例登録を開始した。解析その他は平成18年度以降に行う予定である。

本研究のように婦人科がんの副作用軽減を目指した漢方薬のランダム化比較試験は国内でまだ施行されていない。本研究は化学療法のfeasibilityを上げるのみならず、G-CSFの使用を押さえて医療費削減にもつながる可能性を持つ。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

卵巣癌及び子宮癌におけるがん化学療法剤の
副作用に対する十全大補湯の有用性に関する研究

試験計画書

1. 研究の背景

がん化学療法を受ける患者の QOL に大きな影響を与えるものとして骨髄抑制があり、この副作用により患者は G-CSF の投与を受けざるをえず、社会生活復帰に大きな影響を及ぼしている。

近年、このような副作用の軽減対策の一つとして漢方薬が注目されている。また、漢方薬に関する基礎、臨床研究が進展し、各種悪性腫瘍の治療においても有益な情報が報告されるようになった^{1), 2)}。特に十全大補湯 (TJ-48) に関しては、基礎研究における癌増殖・転移の抑制^{3), 4), 5)}、ならびに臨床研究における婦人科癌再発抑制の可能性を示唆する研究報告⁶⁾がなされている。また、化学療法による骨髄抑制を軽減する基礎および臨床研究の報告が散見されるが^{7), 8)}、EBM として確立された報告ではない。

このような西洋医学に東洋医学を組み込む医療に対する EBM の確立は日本からこそ発信されるべきであるが、国内ではまだ臨床試験実施体制が整っていない。そこで本研究では、外来化学療法を受けるがん患者の QOL 改善のために、西洋医学のみでは対策に難渋する副作用 (骨髄抑制) 軽減を目指してランダム化比較試験を施行する。すなわち本研究はツムラ十全大補湯の骨髄抑制軽減効果を科学的に立証する臨床第Ⅲ相試験を目標としたランダム化第Ⅱ相試験である。

2. 研究の目的

卵巣癌及び子宮癌症例を対象としてがん化学療法による骨髄抑制に対する十全大補湯エキス顆粒 (医療用) の効果について前方視的にアデニン投与群と比較検討する。

①Primary endpoint : 有害事象の Grade 別発現率、生存率

②Secondary endpoint : 血液検査での投与開始前値から最低値の差
G-CSF 使用本数
血中サイトカイン
QOL (QOL-ACD)

3. 対象症例

3.1 適格条件

A. 対象症例

卵巣癌または子宮体癌で TJ 療法（3 週毎投与法 6 クール）を施行する症例

B. 患者背景

- ①骨髄機能、肝機能、腎機能がたもたれている症例
 - ・白血球数 施設基準値下限以上あるいは $4000/\text{mm}^3$ 以上
(施設基準値下限が $4000/\text{mm}^3$ を超える場合)
 - ・血小板数 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上
 - ・総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下
 - ・AST, ALT 施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - ・血清クレアチニン 施設基準値上限以下
- ②年齢が 20 以上の症例
- ③PS が 0-2 の症例
- ④文書による本人の Informed Consent が得られている症例

3.2 不適格条件

- ①放射線治療施行予定症例
- ②精神神経機能障害がある症例
- ③重篤な合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロール困難な糖尿病、心不全、腎不全、肝不全等）がある症例
- ④薬剤アレルギーのため服用が困難と思われる症例
- ⑤その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と認めた症例

4. 説明と同意

東北大学病院の試験審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、本臨床試験の目的・主旨について十分理解してもらった上で、本試験への参加が可能かどうかについて、文書により被験者の自由意志による同意を得る。

なお、同意取得後に被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる本剤に関する有効性や安全性の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画書の変更が行われたときは、試験審査委員会の承認を得て同意説明文書の改定を行うと共に、速やかに被験者に情報提供を行い、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を再確認し再同意を得る。

同意は文書にて行い、3 枚連複写式の同意書を記入の上、正本をカルテに添

付して保存し、一部を被験者へ交付、一部を医療機関の定める担当者に提出する。

5. 試験方法

5.1 試験デザイン

中央登録方式を用いた無作為化群間比較対照試験とする。

5.2 登録・割付

- ① 選択基準に合致しうる被験者が受診した場合、同意書により同意を取得した後、手術を行う前に QOL を始めとした本試験で定める検査を行う。
- ② 手術後に癌の進行度等が確定した後、選択基準に合致した場合は登録票を FAX にて TJ-48 研究登録センター（コントローラーの施設内 FAX にてコントローラーが登録受付、割付けを行う）に送付する。
なお症例登録時には個人を特定するためのカルテ ID 番号や被験者略名（イニシャル）の記入は行わず、「性別、生年月日」の最小限の被験者情報で登録を行い、登録センターが発行する登録番号で以後の情報のやりとりを実施し、被験者の個人情報第 3 者に漏れることのないようプライバシーの保護に努める。
- ③ 登録センターは、症例の適格性を確認した後、予め作成した割付表に従い登録順に TJ-48 投与群と非投与群に割付けをする。
登録票に不備があった場合は、登録票を送付した医師に内容を確認し、全ての基準が満たされた後に登録を受付ける。
- ④ 登録センターは、割付けられた治療法、登録番号を FAX にて登録票を送付した医師に連絡する。
- ⑤ 登録票を送付した医師はこれらの内容を確認後、割付けられた治療を開始する。

5.3 ランダム割付と割付層別（動的割付）因子

Randomization は下記層別（動的割付）因子による中央割付けとする。

- ・ 卵巣がん、腹膜癌、卵管癌、子宮体癌

5.4 治療法

治療法は以下の 2 群とする。

- 対照薬投与群 : アデニン（商品名ロイコン）投与 20 mg/日
- 試験薬投与群 : 十全大補湯エキス(TJ-48、ツムラ)投与

5.5 試験薬 (TJ-48)

試験薬は十全大補湯エキス顆粒 (医療用、ツムラ) とする。

5.6 試験薬及び対照薬の投与開始時期および投与方法・期間

症例登録後、TJ 療法の開始と同時に割付けに応じた薬剤の投与を開始する。試験薬は1日3回、1回2.5gを原則として食前または食間に経口にて服用する。なお年齢、体重、症状により適宜増減する。

投与期間はTJ療法施行期間とする。

5.7 試験薬の生じうる副作用とその対策

①重大な副作用

- A. 偽アルドステロン症 (低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加)
- B. ミオパチー (脱力感、四肢痙攣、麻痺等)

②その他の副作用

- A. 過敏症 (発疹、発赤、掻痒、蕁麻疹等)
- B. 消化器症状 (食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢等)

③併用禁忌

カンゾウ含有製剤、グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤

④対策

担当医師は血清電解質、血圧の測定等、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止しカリウム剤の投与等適切な処置を行う。また、研究継続が困難と判定した場合は試験薬剤の投与を中止する。

5.8 治療中止

中止については、その時期、理由を調査票に記入する。

【中止基準】

- ①被験者が同意を撤回した場合
- ②副作用が遷延し、4週間以上TJ-48投与不能な状態が継続した場合
- ③副作用、全身状態悪化により継続困難と判断された場合
- ④被験者が転院した場合
- ⑤登録後、不適格症例であることが判明した場合
- ⑥その他の理由で、医師が試験の継続ができないと判断した場合

5. 9 G-CSFの使用

G-CSFの使用に当たっては日本癌治療学会発行の「G-CSF 適正使用ガイドライン」に従う。

5. 10 観察期間

投与開始日からTJ療法終了日までとする。

5. 11 試験期間

登録期間：平成18年3月1日～平成19年3月31日

試験期間：平成18年3月1日～平成24年3月31日

6. 観察時期ならびに観察項目

6.1 観察時期

原則として症例背景は登録時、治療内容、その他の併用薬剤・併用療法は適時、服薬状況・有害事象・血液検査はTJ療法開始前ならびに開始後1週毎に試験終了まで、QOLはTJ療法開始前ならびに開始後2, 5週後に、血中サイトカイン・全身状態はTJ療法開始前ならびに開始後3週毎に試験終了まで、副作用の有無は随時調査する。

また、観察日の範囲は±1日とする。

6.2 調査項目

①症例背景

カルテ番号、性別、生年月日、身長・体重、同意取得日、登録日、TJ-48投与開始日、退院日、既往歴、試験開始時の合併症、アレルギー歴、癌種、病期分類

②治療内容

TJ療法（使用薬剤名、投与量、投与間隔、クール数）

③その他の併用薬剤，併用療法

④服薬状況

観察時期ごとに服薬状況を調査し、下記の3段階で判断する。

【服薬状況】

A：2/3以上服用	（殆ど飲んでいる）
B：2/3未満，1/3以上服用	（半分飲んでいる）
C：1/3未満	（あまり飲んでいない）

⑤有害事象

観察時期ごとに以下の TJ 療法有害事象を NCI-CTC Version 3.0 (日本語訳 JOCG 版・第 3 版) により下記症状を Grading する。

有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 0-4 の定義内容に近いものに Grading すること。

⑥血液検査

観察時期ごとに以下の血液検査を行う。

白血球数、顆粒球数、リンパ球数、血小板数、赤血球数

⑦G-CSF 使用本数

観察期間における G-CSF 使用本数を計測する。

⑧血中サイトカイン

観察時期ごとに以下の血中サイトカイン測定 (18 種) を行う。

IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10

TNF- α 、GM-CSF、IFN、IL-1 β 、IL-5

IL-7、IL-12、IL-13、IL-17、MCP-1

MIP-1 β 、G-CSF、TGF- β

⑨QOL

観察時期ごとに QOL-ACD (栗原班調査票) により QOL を調査する。

なお、QOL 調査の実施において担当医師は患者さんに QOL 調査票を渡すだけで調査には直接関与せず、記載された QOL 調査票は看護師等、担当医師以外の者が調査票にスコアを転記するものとする。

⑩全身状態 (栄養状態)

観察時期ごとに以下の項目を検査する。

- ・体重
- ・血清アルブミン値
- ・PNI (予後栄養判定指数)

小野寺の方式: 血清アルブミン値 $\times 10$ + リンパ球数 $\times 0.005$

⑪副作用の有無

試験期間中に新たに出現した症状ならびに合併症の増悪がみられた場合は、その内容、発現日、程度、経過、試験薬との関連性、他に疑われる併用療法を調査票に記入する。

7. 統計解析

7.1 解析対象集団

本試験では Primary endpoint である有害事象の Grading、生存率、Secondary endpoint である血液検査での投与開始前値から最低値の差、G-CSF 使用本数、QOL (QOL-ACD) に関する解析は、ITT (Intent To Treat) の原則に基づき、以下の完全除外症例を除く最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set) について行う。

- ①対象外疾患
- ②同意取得違反など重大なインフォームドコンセント違反症例
- ③未投与症例
- ④主要評価項目についての情報が欠如している症例

また、安全性に関する解析は上記①～③を除く解析対象集団について行う。

7.2 集計・解析項目

- ①有害事象 Grade
- ②血液検査
- ③G-CSF 使用本数
- ④血中サイトカイン
- ⑤QOL
- ⑥全身状態 (栄養状態)

7.3 集計・解析手法

集計に関し、度数・クロス表・平均・標準偏差・標準誤差・中央値・四分位点等の基本統計量を表示する。

①検定を行う場合、有意水準を原則 5% とする。

②推定を行う場合、信頼係数を原則 95% とする。

尚、分類データについては主に Fisher の直接確率法を用い、順序データについては、主に 2 群の場合は Wilcoxon の順位和検定を用いる。連続データについては、paired-t 検定その他、分散分析、回帰分析等の手法を適宜使用する。

8. 目標症例数

十全大補湯非投与群	50 例
十全大補湯投与群	50 例
合計	100 例

9. 有害事象発生時の連絡

重篤な有害事象が発生した場合は、直ちに適切な処置を行うとともに、すみやかに東北大学病院長および臨床試験治験委員会に連絡する。

10. 研究組織

研究代表者：八重樫 伸生

研究参加者：石岡千加史、荒井啓行、高橋雅信、富田尚希、
徳永英樹

コントローラー・統計アドバイザー：

坂巻弘之（財団法人 医療経済研究機構 研究部長・主席研究員）
効果安全性委員会・Steering committee：東北大学病院治験センター
事務局：東北大学病院 産婦人科（専任スタッフ；庄子 美紀子）
登録：財団法人 医療経済研究機構内 TJ-48 研究登録センター
〒100-0014 東京都千代田区永田町 1-5-7 永田町荒木ビル
TEL：03-3506-8529 FAX：03-3506-8528

11. 研究成果の公表

本臨床研究の成果は、国際誌へ論文発表する。

12. 倫理面への配慮

本研究を開始するにあたり東北大学病院の臨床試験審査委員会の承認を得ることとする。

本研究に関係するすべての研究者は研究対象者に対する人権擁護の配慮としてヘルシンキ宣言に従うほか、臨床試験に関する倫理指針（厚生労働省、平成16年12月28日改定）に準拠する。

本試験で使用される薬剤は保険適応があり、投与量や投与方法についても本邦の薬事法による承認条件の範囲内で施行される。すなわち、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を尊重する。