

厚生労働科学研究費補助金  
(臨床研究基盤整備推進研究事業)

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究  
(若手医師・協力者活用に要する研究)  
(H17-チーム(がん)-007)

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 八重樫伸生 (東北大学大学院医学系研究科)

平成19年(2007年)3月

# 目次

I.	研究組織 .....	1
II.	総括研究報告 .....	3
III.	分担研究報告	
1	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 .....	7
	（資料）試験計画書	
2	平成18年度がん関連の臨床試験実施状況およびCRCセミナー開催状況 .....	22
3	第14回がん臨床試験のCRCセミナー受講報告 .....	29
4	塩酸イリノテカン・シスプラチン併用化学療法 of 卵巣明細胞腺癌に対する有用性の検討 .....	37
5	境界悪性卵巣上皮性腫瘍の再発危険因子の解析 .....	43
6	卵巣癌における ABCF2 蛋白の発現と薬剤感受性に関する研究 .....	49
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表 .....	53
V.	研究成果の刊行物・別冊 .....	55

# 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	
	坂本康寛	
	嶺岸明美	(~平成18年12月31日)
	大宮恵美	(平成19年1月1日~)
臨床研究実施チーム (c組)	荒井啓行	
	豊島将文	
	阿部真一郎	(~平成18年9月30日)
	岸川友紀	(平成18年11月1日~)
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
	南川祐一郎	東北大学病院婦人科
	鴨川由起子	東北大学病院婦人科
	後藤順一	東北大学病院薬剤部長
	佐藤真由美	東北大学病院薬剤部

## II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）  
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  
（若手医師・協力者活用に要する研究）

主任研究者 八重樫伸生（東北大学大学院医学系研究科教授）

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年度に作成した「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」の試験計画書に従い登録を開始した。研究遂行によりCRCや若手医師が臨床研究に携わり、臨床研究を理解し患者側に臨床研究参加を促すようになってきた。また本研究で行ったCRCの養成・登用により、婦人科がん領域の治験を含む臨床試験の実績状況は増加した。

A. 採択された研究事業での研究概要

1) 「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」の試験計画書を自ら作成し登録を開始した。本試験はランダム化比較試験であり、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100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（十全大補湯 7.5g/日）を投与し、B群は従来から使用されている西洋薬アデニン（商品名ロイコン）20mg/日を投与する。解析はA群とB群での比較を行う。現在症例登録が進んでいるが、研究遂行によりCRCや若手医師が臨床研究に携わり、臨床研究を理解し患者側に臨床研究参加を促すようになってきた。また本研究で行ったCRCの養成・登用により、がん領域の治験を含む臨床試験の実績状況は増加し、平成18年度には合計2

6プロトコールにもなった。予定の登録症例数の82%が研究終了している。

2) 本研究で採用している若手医師（豊島）と看護師（庄子）を第13回および第14回がん臨床研究のCRCセミナー（国立がんセンターで開催）に参加させることにより、臨床研究に必要な若手医師・協力者の育成を行った。3) 東北大学病院内でも、東北大学病院治験センターと協力しCRC育成セミナーを年2回行い、臨床研究に従事する若手医師・協力者の育成を行った。またがん専門薬剤師研修の講義コース、実地コースを治験センターと協力して企画運営し、がん専門薬剤師の育成を行った。

4) 卵巣がんの中でも薬剤感受性が低いとして臨床的に問題となる明細胞腺癌について、172例という多数例の臨床病理学的要因を解析し、感受性薬剤の選定や手術療法の完遂度など、集学的治療による予後改善の可能性

を探索した。また、ABCF2遺伝子発現と卵巣明細胞腺癌の予後との関連性を明らかにした。

5) 卵巣の境界悪性腫瘍の臨床病理学的検討は十分に行われておらず、その臨床研究を行う上での基礎的データが不十分であった。そのために本研究の副次的研究として境界悪性腫瘍を121例を集めて解析し、再発率と再発の危険因子を明らかにした。

#### B. 採択された研究事業での研究実績

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。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。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100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、十全大補湯 7.5g/日を投与し、B群は従来から使用されている西洋薬アデニン（商品名ロイコン）20mg/日を投与する。解析は、A群とB群での比較を行う。現在まで35例が登録され研究が進んでいる。

人材育成の一環として、第13回がん臨床試験のCRCセミナー（財団法人パブリックヘルスリサーチセンター主催、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構共催）に看護師の庄子が参加し研修した。また本セミナーの講師の一人

として共同研究者の高野が担当した。さらに平成14回がん臨床試験のCRCセミナーにも看護師CRCの庄子とともに、若手医師の豊島が参加した。

副次的研究A「卵巣明細胞腺癌に対する、塩酸イリノテカン・シスプラチン併用アジュバント化学療法の効果の検討」では、イリノテカンとシスプラチンの併用療法により、残存腫瘍が少ない明細胞腺癌では十分に治療効果ある可能性が示された。

副次的研究B「卵巣がんの各組織型でのABCF2蛋白の発現解析」では、薬剤感受性に関係する遺伝子ABCF2の発現が、漿液性腺癌や明細胞腺癌で高くなること、組織型での発現の程度が予後のマーカーとしても有用であることなどが示された。

副次的研究C「境界悪性卵巣がん再発の臨床病理学的因子の解析」では、境界悪性卵巣上皮性腫瘍を121例を解析することで、腫瘍摘出の術式と組織型が予後因子として重要であることが示された。

#### （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

本研究ではまずランダム化比較試験のプロトコール作りから始めた。プロトコール作成には卵巣がん患者の主治医となる婦人科（臨床研究チームa組）のみならず、外来化学療法を担当する腫瘍内科（臨床研究チームb組）、漢方治療を専門とする漢方内科（臨床研究チームc組）が参画し、十分に練られたプロトコールができあがった。それらの過程で各チーム間の目的意識が均一化してきた。また専門のCRCを育成するために、毎年国立がんセンターで行われる臨床試験セミナーに若手医師、看護師を派遣し研鑽を積ませた。本研究で雇用した若手医師や看護師を交えて東北大学病院内でもCRCセミナーが開催され、多くの若手医師・看護師・薬剤師が参加した。従来は入院で行われていた卵巣がん患者の化学療法の多くが、本研究が遂行された2年の間に外来化学療法センターを使って外来で施行されるようになったことも成果の一つと考えている。このように東北大学病院では研究実施体制は十分に整ってきたと言える。

東北大学病院では来年度中に質の高い臨床研究・橋渡し研究・治験などを実施する「臨床研究支援センター」を設置し稼働させることになっている。本研究で育成した人材は同センターに優先的に登用することで、臨床研究を推進する際にチームの中心的な役割を担うとともに、Mentorとして若手レジデントや研修医、CRC コメディ

カルの育成に当たる予定である。

### 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) JCOG0505：IVb期および再発子宮頸がんに対するパクリタキセル/シスプラ併用療法VSパクリタキセル/カルボプラチンのランダム化比較試験 2例登録
- 2) 子宮体癌に対する術後化学療法としてのドセタキセル、カルボプラチン併用療法の検討 Feasibility Study、7施設による共同研究 20症例中8例を当病院が登録
- 3) JGOG2042：子宮平滑筋肉腫に対するイリノテカン単剤療法第II相試験 35症例中、当施設で2例登録
- 4) JGOG2043：子宮体がん再発高危険群に対する術後化療としての、AP、DP、TC療法のランダム化第III相試験 全国で600症例予定 開始されたばかり、当施設では2例登録
- 5) 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6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
- 6) 東北大学病院の自主研究：子宮頸癌、ネダプラチン（商品名アクプラ：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：子宮肉腫に対するDJ療法の効果を検討する臨床第II相試験、当施設の単独研究、登録予定数15例中すでに6例を登録

### III. 分担研究報告



厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）

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、豊島将文、阿部真一郎、岸川友紀

研究協力者 高野忠夫、吉永浩介

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（TC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ン投与、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18年度は研究計画書を基に症例登録し、研究遂行した。

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的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告がなされて

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。

特記すべきことなし。

#### 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(TC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、TC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、TC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18年3月1日より症例登録を開始し、現在35例まで登録が進んでいる。バイアスを極力防ぐために、解析その他はすべての登録が終了し化学療法が終了した後に行う予定である。

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の使用を抑制し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

#### 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

【051228 Ver.1】

【060315 Ver.2】

【060529 Ver.3】

卵巣癌及び子宮体癌におけるがん化学療法剤の  
有害事象に対する十全大補湯の有用性に関する研究  
ランダム化第Ⅱ相試験  
試験計画書

東北大学婦人科

## 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、この有害事象により患者は 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、このような有害事象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<sup>1), 2)</sup>。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<sup>3), 4), 5)</sup>、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<sup>6)</sup>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<sup>7), 8)</sup>、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。

卵巣癌の標準的化学療法はタキソール・パラプラチン療法 (TC 療法) であり、最近では子宮体癌の治療にも使用されてきている。TC 療法の最大の有害事象は、好中球減少などの骨髄抑制であり、TC 療法における骨髄抑制を如何に軽減させるかが治療継続のキーポイントである。

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骨髄抑制軽減を目指してランダム化比較試験を計画した。すなわち本研究は 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。

## 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ツムラ十全大補湯エキス顆粒 (医療用) (TJ-48) の効果について prospective 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
- 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)  
治療完遂率

### 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 TC 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

各医療機関の倫理委員会または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、倫理委員会また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。
- 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。

- ・ 卵巣癌，子宮体癌
- ・ 施設

### 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 : TJ-48 投与 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

#### 5. 5. 1 試験薬（TJ-48）

試験薬はツムラ十全大補湯エキス顆粒（医療用）（TJ-48）とし、本試験では市販薬を用いる。

**【効能又は効果】**

病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血

**【用法及び用量】**

通常、成人1日7.5Nを2～3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

**【薬効薬理】**

1. 病後の体力低下に対する作用
  - (1) 免疫抑制状態の改善作用
  - (2) 感染時の体力低下に対する作用
  - (3) 担癌状態時の体力低下に対する作用
  - (4) 抗癌剤・放射線の有害事象の軽減
2. 手足の冷えに対する作用
3. 貧血に対する作用
4. 作用機序（免疫調整作用）
  - (1) 液性免疫に対する作用
  - (2) 細胞性免疫に対する作用
  - (3) natural killer (NK) 活性に対する作用
  - (4) マクロファージ活性に対する作用
  - (5) サイトカイン産生に対する作用

5. 5. 2 対照薬（ロイコン錠）

**【組成・性状】**

1. 組成：ロイコン錠：1錠中アデニン10mgを含有
2. 製剤の性状：白色の錠剤

**【効能又は効果】**

放射線曝射ないし薬物による白血球減少症

**【用法及び用量】**

アデニンとして、通常成人1日20～60mg（2～6錠）を経口投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。

**【臨床成績】**

本剤の臨床試験は、悪性腫瘍の放射線療法及び化学療法時に起こる白血球減少症を対象に実施され、本剤投与前後の白血球数の変動について検討された結果、おおむね1週～1ヵ月の投与で白血球数の増加による治療効果が認められた。

**【薬効薬理】**

1. 実験的白血球減少症に対する作用

2. 実験的放射線障害防禦作用

3. 作用機序

アデニンは骨髄細胞のRNA、DNAによくとりこまれ、核酸合成に利用される。

#### 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、TC 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 (TJ-48) 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TC療法施行期間とする。

#### 5. 7. 1 試験薬 (TJ-48) の生じうる有害事象とその対策

##### ① 重大な有害事象

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 その他の有害事象

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. 7. 2 対照薬 (ロイコン錠) の生じうる有害事象とその対策

##### ① 重大な有害事象

高尿酸血症、痛風、尿路結石、急性腎不全

##### ② その他の有害事象

過敏症 (発疹、そう痒感)、便秘

##### ③ 併用禁忌

痛風、尿路結石のある患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

##### ④ 対策



定期的に血清尿酸値、腎機能検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下しているので、少量から投与を開始するなど慎重に投与する。

## 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有害事象が遷延し、4週間以上 TJ-48 投与不能な状態が継続した場合
- ③有害事象、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 TC 療法終了日までとする。

## 5. 11 試験期間および実施場所

試験期間：平成 17 年 10 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日（18 ヶ月間）

実施場所：東北大学婦人科外来、病棟および外来化学療法センター

## 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 TC 療法開始前ならびに開始後 1 週毎に試験終了まで、QOL は TC 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 TC 療法開始前ならびに開始後 3 週毎に試験終了まで、有害事象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

TC 療法（使用薬剤名、投与量、投与間隔、クール数、完遂率）

### 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 TC 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。

白血球  
顆粒球  
血小板

### 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- $\alpha$ 、GM-CSF、IFN、IL-1 $\beta$ 、IL-5

IL-7、IL-12、IL-13、IL-17、MCP-1  
MIP-1β、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。

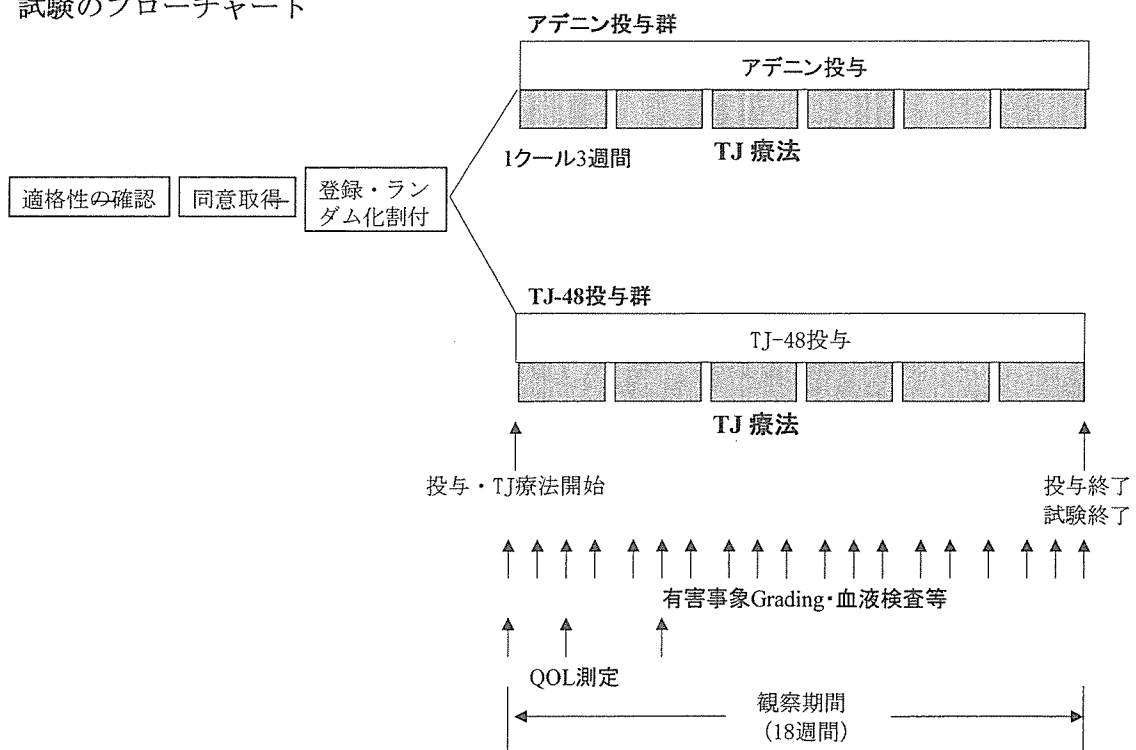
- ・体重
- ・血清アルブミン値
- ・PNI（予後栄養判定指数）

小野寺の方式：血清アルブミン値×10+リンパ球数×0.005

⑪有害事象の有無

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。

試験のフローチャート



時期	投与開始前	(投与開始から:週後)																		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
同意取得	○																			
患者背景	○																			
TJ療法		←																		→
試験薬・対照薬投与		←																		→
併用療法・併用薬剤		←																		→
試験薬の服薬状況			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
TJ療法有害事象Grading		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液検査		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
G-CSF使用本数		←																		→
自覚症状(QOL)		●		●			●													
全身状態・サイトカイン		●			●			●			●			●			●			●
TJ-48副作用			←																	→

## 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Grading、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治療完遂率