

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 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化学療法時の悪心・嘔吐

5HT₃ 阻害剤(ゾフラン[®]、カイトリル[®]等)の予防投与をおこなう。また 5HT₃ 阻害剤の使用にもかかわらず、悪心・嘔吐が出現する場合は、必要に応じて、5HT₃ 阻害剤(ゾフラン[®]、カイトリル[®]等)の追加投与またはそれ以外の制吐剤(ステロイド、メクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等)を投与する。

②化学療法による腎障害防止

輸液に加えて、必要に応じて、CDDP 投与前、投与後の十分な尿量確保のため、マンニトールの投与を行う。マンニトールで尿排泄促進がない場合、必要であれば利尿薬を使用する。

両側水腎症がある場合、増悪しつつある腎機能に CDDP の腎臓への負荷がさらに加わり一気に腎不全が進行することがある。また、CBDCA の投与量は腎機能に依存するため、安定しておらず増悪しつつある腎機能の元で投与する場合には結果的に過量投与となることもあり、そのために想定される以上の有害事象が出現することが考えられる。このため、片側の尿管にステントを留置する、もしくは片側に腎瘻を造設し、腎機能の確保と安定を図ってからの薬剤投与が推奨される。

③発熱性好中球減少(CTCAEver.3 では好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ かつ 38.5°C以上の発熱)

- 1) 好中球減少時(好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$)に 38°C以上の発熱がある場合には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- 2) 比較的高度の好中球減少時(好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ になると予想される場合)に伴う発熱の場合には、緑膿菌スペクトルをもち、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
- 3) 好中球数(特に好中球数 $\leq 100/\text{mm}^3$ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。ただし、本試験では腎毒性が強いCDDPを用いるため、アミノグリコシドを投与する際はアミノグリコシドの血中濃度上昇や腎毒性の発現に注意する。
- 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より 3~5 日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

④化学療法時の血液毒性

1) 白血球・好中球減少

G-CSF の使用は保険適応内で使用する。発熱のみられない好中球減少や合併症のない発熱性好中球減少などの場合の使用は推奨されない(Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2000 Oct 15;18(20):3558-85.)。予防的投与など保険適応外の使用はしない。

2) 貧血

Grade 3 以上の場合(Hb< 8.0 g/dl)、出血部位の有無の検索とともに濃厚赤血球輸血を行う。特に心血管系有害事象および有害反応が認められる場合、積極的にヘモグロビン値の改善を行う。

3) 血小板減少

血小板数が $2.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下または出血傾向がある場合、担当医の判断で血小板輸血を行う。

⑤食欲不振

経口摂取が著しく低下した場合には水分と電解質の補充を行う。化学療法時期とは無関係に発症、もしくは長期間継続する場合には原因検索にも努めること。糖尿病合併例では、血糖値と電解質の変動に十分留意すること。

⑥過敏性反応、アナフィラキシー様反応

両群とも1コース目及び2コース目の投与の際は、注意深く症状を観察し、予想し得なかった症状が発現した時点で速やかに処置が行えるように、特に投与開始後 10～20 分間は医師が待機しておくようにする。過敏性反応が出現した場合は以下のような対処が推奨される。なお、Grade4 はプロトコール治療中止規準となっている。

重症度	症状	処置方法
Grade1	一過性の潮紅あるいは皮疹; <38°Cの薬剤熱	① 症状の回復まで点滴速度を落とし、ベッドサイドで手足、体幹などでの発疹の増強・出現、喘息様の呼吸音、低血圧がないことを確認し観察する ② 必要に応じて、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静注 ③ 問題がなければ点滴をゆっくり再開し、点滴を完了する
Grade2	皮疹; 潮紅; 蕁麻疹; 呼吸困難; ≥38°C(≥100.4° F)の薬剤熱	① 点滴休止 ② 抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静注 ③ 症状回復(最低 30 分)後、点滴をゆっくり再開し、点滴を完了する
Grade3	蕁麻疹の有無によらず症状のある 気管支痙攣; 非経口的治療を要する; アレルギーによる浮腫/血管性浮腫; 血圧低下	④ 再投与の際、再び過敏性反応があった場合は、次コースの前投薬投与法は、フルプレメディケーションにする ⑤ 点滴休止後 1 時間以内に症状が回復しなければプロトコール中止とする
Grade4	アナフィラキシー	① 点滴中止 ② エピネフリン、0.35~0.5 mg静注 (15~20 分毎) * 血圧低下が回復しない場合、補液する * 喘鳴が回復しない場合、硫酸サルブタモール、0.35cc を吸入 ③ ジフェンヒドラミン、50 mgを静注 ④ メチルプレドニゾン、125 mgを静注 ※ 緊急時には、心肺蘇生法に準ずる

抗ヒスタミン剤:

ペナ・錠 10~50 mg (内服)、レスタミンカルシウム[®] 1A (静注)、ジフェンヒドラミン[®] 50 mg(静注) など

ステロイド剤:

ソル・メドロール[®] 40~50 mg (静注)、ハイドロコルチゾン[®] 100 mg(静注) など

昇圧剤: ポスミン[®] 0.35~0.5 mg (静注)

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

合併基礎疾患および有害事象の治療を目的とした薬剤(降圧剤、血糖降下剤、緩下剤、止痢剤、鎮痛剤、等)の使用は原則として許容される。

また、PTX に伴う末梢神経障害対策を目的とする各種対症療法(ビタミン剤、漢方薬、グルタミン製剤等)は、未だ文献的に一定の評価はないが、使用を禁止しない。

他の合併基礎疾患に対する併用療法は原則として制限しない。ただし、Paclitaxel、Cisplatin および Carboplatin の添付文書に記載された相互作用を起こす薬剤を使用する際には十分に注意すること。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール規定以外の化学療法、ホルモン療法、BRM 療法や免疫療法・分子標的療法、手術療法、局所放射線治療、その他抗腫瘍効果を目的とした治療は、プロトコール治療中およびプロトコール治療完了後の再発まで禁止する。

6.5. 後治療

- ・プロトコール治療完了後は、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・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後の治療は規定しない。割り付けられた群の治療レジメン(再投与)、割り付けられた以外の群の治療レジメン(クロスオーバー)も禁止しない。
- ・また、プロトコール中止規準に該当して「プロトコール治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない。担当医判断や患者の希望により同じ治療レジメンを継続する場合は「プロトコール治療中止→後治療」ではなく、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

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で、本試験で重要と思われるものを記述している。薬剤添付文書も必ず参照のこと。なお、本試験のすべての薬剤に共通の禁忌である以下の項目は割愛している。

- ・本剤（または他の白金製剤）もしくは添加物に対する過敏症を有する患者
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

7.1.1. Paclitaxel (PTX, TXL)

一般名：パクリタキセル、商品名：タキソール® (Taxol:プリストル・マイヤーズ)、剤形・容量：液剤、30mg/5ml、100mg/16.7ml、添加物：ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホール EL)、無水エタノール

特徴・作用機序

Taxus brevifolia(いちい科、米国西部産)の樹皮抽出物。微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こすことで、細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

適応

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌

主な薬物動態

- ・主要代謝部位は肝。胆汁排泄。一部尿中排泄。
- ・代謝には P450-CYP2C8、CYP3A4 等の分子種が関与している。

主な薬物有害反応（国内症例で承認時の 477 例及び使用成績調査時の 3,169 例による頻度を示す）

末梢神経障害 (35.3%)、関節痛 (21.1%)、筋肉痛 (16.4%)、悪心 (19.1%)、嘔吐 (13.9%)、脱毛 (27.8%)、発熱 (10.6%)

白血球数減少 (46.3%)、好中球数減少 (41.4%)、ヘモグロビン減少 (13.6%)、血小板数減少 (8.5%)、AST(GOT)上昇 (6.3%)、ALT(GPT)上昇 (7.4%)、BUN 上昇 (2.5%)

上記以外で 5%以上の頻度が予期される有害反応：発疹、低血圧、下痢、食欲不振、口内炎、便秘、呼吸困難、無力症、腹痛、倦怠感、頭痛、骨痛、背部痛、潮紅

重篤な薬物有害反応（「主な薬物有害反応」を除く重大な副作用）

ショック：ショック (0.2%)、アナフィラキシー様症状 (0.3%)

血液毒性：汎血球減少 (頻度不明)

骨髄抑制持続による感染症：尿路感染 (2.2%)、上気道感染 (4.3%)、敗血症 (0.9%)、带状疱疹 (1.1%)、肺炎 (1.0%)

神経毒性：麻痺 (0.1%)、片麻痺 (0.1%未満)、不全麻痺 (頻度不明)

呼吸器障害：急性呼吸窮迫症候群 (0.1%未満)、間質性肺炎 (0.5%)、肺線維症 (0.1%未満)、肺水腫 (0.1%未満)

心・血管障害：心筋梗塞 (0.1%未満)、うっ血性心不全 (0.1%未満)、肺塞栓 (0.1%)、血栓性静脈炎 (0.4%)、脳卒中 (0.1%未満)

消化器毒性：腸管穿孔 (0.1%未満)、消化管出血 (0.1%未満)、消化管潰瘍 (0.2%)、重篤な腸炎 (頻度不明)

肝胆膵障害：肝機能障害 (4.4%)、黄疸 (頻度不明)、膵炎 (0.1%未満)

腎障害：急性腎不全 (0.2%)

聴覚障害：難聴 (0.2%)、耳鳴 (0.4%)

その他：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.1%)

表 7.1.1. PTX による有害事象

	Grade2	Grade3	Grade4
白血球減少	26.2%	38.1%	16.7%
好中球減少	7.1%	11.9%	61.9%
血小板減少	2.4%	2.4%	0
貧血	23.8%	9.5%	0
嘔気・嘔吐	16.7%	0	0
末梢神経障害	21.4%	2.4%	0
浮腫	0	2.4%	0

GOGによる非扁平上皮癌に対するPTX単剤(175mg/m² 24時間投与)の第II相試験での有害事象発生割合⁴⁵⁾。

禁忌

- ・感染症を合併している患者
- ・重篤な骨髄抑制のある患者

主な相互作用

併用禁忌:なし

併用注意:

- ・ シスプラチン(プリプラチン[®]、ランダ[®]、プラトシン[®]等):
併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。
- ・ ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール(フロリード[®]等)等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン(エリスロシン[®])等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン(アダラート[®])等)、テルフェナジン、シクロスポリン(サンディミュン[®]等)、ベラパミル(ワソラン[®])、キニジン、ミダゾラム(ドルミカム[®])、フェナセチン(サリドン[®])
併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。

7.1.2. Cisplatin (CDDP)

一般名:シスプラチン

商品名:シスプラチン[®](CISPLATIN:ヤクルト)、シスプラメルク[®](Cisplamerck:メルク・ホエイ)、プリプラチン[®](BRIPLATIN:ブリストル・マイヤーズ)、プラトシン[®](Platosin:協和発酵)、ランダ、アイエーコール(Randa:日本化薬)

剤形・容量(アイエーコールのみ粉末注射剤 100mg):液剤、10mg/20ml、25mg/50ml、50mg/100ml

特徴・作用機序

癌細胞内のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害することで抗腫瘍活性を発揮するといわれている。

適応

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)

主な薬物動態

- ・ 尿中排泄

主な薬物有害反応

悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、全身けん怠感 :発現頻度 10%以上

下痢・口内炎、末梢神経障害(しびれ、麻痺等)、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Alp上昇、LDH上昇、血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、発熱 :発現頻度1~10%

重篤な薬物有害反応

- ショック：ショック/アナフィラキシー様症状（0.1%未満）
- 血液毒性：汎血球減少（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）
- 呼吸器障害：間質性肺炎（0.1%未満）
- 心・血管障害：心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（頻度不明）、うっ血性心不全（0.1%未満）、不整脈（心室細動、心停止、心房細動、徐脈等：頻度不明）
- 中枢神経障害：皮質盲（0.1%未満）、脳梗塞（0.1%未満）
- 聴覚障害：高音域の聴力低下・難聴（1.4%）、耳鳴（1.7%）
- 眼科疾患：うっ血乳頭（0.1%未満）、球後視神経炎（0.1%未満）
- 消化器毒性：消化管出血（頻度不明）、消化性潰瘍（頻度不明）、消化管穿孔（頻度不明）
- 肝胆障害：劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）、急性膵炎（頻度不明）
- 腎毒性：急性腎不全（0.1%未満）、溶血性尿毒症候群（頻度不明）
- 内分泌・代謝障害：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（頻度不明）、高血糖（頻度不明）、糖尿病の悪化（頻度不明）
- その他：横紋筋融解症（頻度不明）

表 7.1.2. CDDP による有害事象

	Grade2	Grade3	Grade4
白血球減少	2.9%	0.7%	0
血小板減少	0	0.7%	0
嘔気・嘔吐	14.6%	6.6%	2.2%
クレアチニン上昇	2.2%	0.7%	0.7%
末梢神経障害	0	0	0
中枢神経障害	0.7%	0.7%	0

GOG の第 III 相試験の標準治療群(CDDP 50 mg/m², d1)の有害事象発生割合。試験での奏効率は17.8%、無増悪生存期間の中央値は3.2ヶ月、全生存期間の中央値は8.0ヶ月³⁰⁾。

禁忌

- ・重篤な腎障害のある患者

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：

- ・ パクリタキセル（タキソール®）：
 - 骨髄抑制：本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。このため、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。
 - 末梢神経障害：併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長すること。末梢神経障害を有することは危険因子とされる。
- ・ アミノグリコシド系抗生物質（アミカシン®、ハベカシン®等）、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシンB（ファンギゾン®等）、フロセミド（ラシックス®等）
 - 併用により腎障害、聴覚障害が悪化するおそれがある。危険因子はそれぞれ腎障害、聴覚障害を有すること。
- ・ フェニトイン（アレビアチン®）：
 - フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告がある。

7.1.3. Carboplatin (CBDCA)

一般名:カルボプラチン

商品名:パラプラチン® (PARAPLATIN:プリストル・マイヤーズ)、カルボメルク® (Carbomerck:日本化薬)

剤形・容量:液剤、50mg/5ml、150mg/15ml、450mg/45ml、50mg/100ml

特徴・作用機序

癌細胞内の DNA と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害することで抗腫瘍活性を発揮するといわれている。

適応

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

主な薬物動態

- ・ 尿中排泄

主な薬物有害反応

悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、全身けん怠感、ALT(GPT)上昇 :発現頻度 10%以上

下痢・口内炎・腹痛・便秘、血尿・蛋白尿、発疹、末梢神経障害(しびれ等)、頭痛、AST(GOT)上昇、Alp 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇、血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、発熱、浮腫 :発現頻度 1~10%

重篤な薬物有害反応

ショック:ショック/アナフィラキシー様症状 (0.1%未満)

血液毒性:汎血球減少 (0.1%未満)

呼吸器障害:間質性肺炎 (0.1%未満)

心・血管障害:心筋梗塞(頻度不明)、うっ血性心不全(頻度不明)

中枢神経障害:脳梗塞 (0.1%未満)

消化器毒性:麻痺性イレウス (0.1%未満)

腎毒性:急性腎不全 (0.1%未満)、溶血性尿毒症症候群(頻度不明)

禁忌

- ・重篤な骨髄抑制のある患者

主な相互作用

併用禁忌:なし

併用注意:

- ・ アミノグリコシド系抗生物質(アミカシン®、ハベカシン®等)

併用により腎障害、聴覚障害が悪化するおそれがある。危険因子はそれぞれ腎障害、聴覚障害を有すること。

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。薬剤別の予期される薬物有害反応については「7.1. 薬剤情報」参照。「重篤な有害反応」は表の Grade4 の欄を参照。

7.2.1. 標準治療群 (A 群 : TP 療法) において予期される有害反応

本試験と PTX・CDDP の投与量と投与スケジュールが同じである GOG 169 における有害事象を下表 7.2.1. に示す。GOG 169 での放射線照射の既往は 130 例中 118 例(90.8%)であった。

表 7.2.1. TP 療法における有害事象発現頻度³⁹⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少	12.4%	22.5%	35.7%	17.0%
好中球減少	7.8%	7.8%	20.9%	45.7%
血小板減少	30.2%	3.1%	1.6%	2.3%
貧血	10.9%	31.0%	22.5%	5.4%
(好中球減少性)発熱	1.6%	13.2%	0%	0.8%
心血管系	1.6%	1.6%	1.6%	0%
皮膚 (脱毛以外)	2.3%	1.6%	1.6%	0.8%
全身倦怠感	報告なし			
脱毛	11.6%	52.7%	—	—
嘔気・嘔吐	29.5%	20.9%	9.3%	0.8%
筋肉痛・関節痛	報告なし			
神経毒性	19.4%	13.2%	3.1%	0%
腎毒性	4.7%	7.0%	2.3%	0%
下痢	報告なし			

7.2.2. 試験治療群 (B 群 : TC 療法) において予期される有害反応

本試験に先立って行われた JCOG 婦人科腫瘍研究グループ 5 施設における第 II 相試験における有害事象を下表 7.2.2. に示す。PTX と CBDCA の投与量と投与スケジュールは本試験と同じである。放射線照射の既往は 41 例中 33 例(80%)であった。

表 7.2.2. TC 療法における有害事象発現頻度⁵⁶⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少	22.5%	15.0%	22.5%	2.5%
好中球減少	7.5%	15.0%	15.0%	5.0%
血小板減少	17.5%	7.5%	15.0%	0%
貧血	20.0%	22.5%	37.5%	10.0%
(好中球減少性)発熱	0%	2.5%	17.5%	0%
心血管系	0%	0%	2.5%	0%
皮膚 (脱毛以外)	10.0%	7.5%	0%	0%
全身倦怠感	35.0%	10.0%	7.5%	0%
脱毛	7.5%	67.5%	—	—
嘔気・嘔吐	32.5%	17.5%	2.5%	0%
筋肉痛・関節痛	20.0%	20.0%	2.5%	0%
神経毒性	65.0%	5.0%	5.0%	0%
腎毒性	0%	0%	0%	0%
下痢	10.0%	5.0%	5.0%	0%

7.2.3. 骨盤内病変の増悪および他臓器転移によって予期される有害事象

原病の増悪形式毎に予期される有害事象について CTCAE ver3.0 の Short Name にて記載している。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合のみ「予期される」ことに注意する。

骨盤内病変の増悪によって予期される有害事象

出血：泌尿生殖器出血（膀胱、後腹膜腔、ストーマ、尿管、尿道、子宮、膣）、消化管出血（空腸、回腸、結腸、腹腔、人工肛門、直腸）

疼痛：疼痛（直腸、骨盤、尿道、子宮、膣、リンパ節、四肢）

泌尿生殖器：泌尿生殖器狭窄・閉塞（尿管）

腹腔内病変の増悪によって予期される有害事象

リンパ管：皮膚の変化、浮腫（四肢、浮腫：体幹/生殖器、浮腫：内臓、リンパ管-その他（リンパ管炎））

疼痛：疼痛（背部、腹部-細分類不能、リンパ節、四肢）

骨転移の増悪によって予期される有害事象

疼痛：疼痛（骨）、骨折

肺転移の増悪によって予期される有害事象

肺/上気道：呼吸困難、低酸素血症、咳

その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象

疼痛：疼痛（転移部位）

全身状態の悪化に伴って予期される有害事象

全身状態：疲労、体重減少

代謝/臨床検査値：低アルブミン血症、高カルシウム血症

7.2.4. 併用薬によって予期される有害反応

ここではプロトコール治療で規定した前投薬に用いられることが想定されるもしくは頻繁に用いられる併用薬について、おもな有害反応を抜粋して記載している。詳細については、各併用薬剤の薬剤添付文書を参照すること。これらの有害反応は、該当する併用薬を併用している場合のみ「予期される」ことに注意する。

セロトニン(5-HT₃)拮抗剤

薬剤：塩酸アザセトロン（セロトーン[®]）、塩酸グラニセトロン（カイトリル[®]）、塩酸トロピセトロン（ナボバン[®]）、塩酸ラモセロン（ナゼア[®]）、オンダンセトロン（ゾフラン[®]、ザイデイス[®]）

有害反応：頭痛、頭痛感、発熱、悪寒、肝機能異常（AST、ALT、LDH、総ビリルビン上昇）、動悸、発疹、下痢、便秘

副腎皮質ホルモン

薬剤：デキサメサゾン（デカドロン[®]）

有害反応：（重篤な有害反応）：感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸先行、膵炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死（大腿骨・上腕骨など）、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後嚢白内障、血栓、うつ血性心不全、喘息発作増悪

（その他）：満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na⁺-水分貯留（浮腫）、体重増加、低 K 性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、痤瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状（発疹）、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、AST・ALT・ALP 上昇、高脂血症、高コレステロール血症、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

抗ドパミン薬

薬剤：塩酸メクロプラミド（プリンペラン[®]）、ドンペリドン（ナウゼリン[®]）など

有害反応：（重篤な有害反応）：悪性症候群、意識障害、痙攣、遅発性ジスキネジア

（その他の有害反応）：錐体外路症状（手指振戦、筋硬直、頸・顔部の痙攣、眼球回転発作、焦燥感）、内分泌（無月経、乳汁分泌、女性型乳房）、消化器（胃の緊張増加、腹痛、下痢、便秘）、循環器（血圧降下、頻脈、不整脈）、精神神経系（眠気、頭痛、頭重、興奮、不安）、過敏症（発疹、浮腫）、その他（めまい、倦怠感）

抗ヒスタミン薬

薬剤: 塩酸ジフェンヒドラミン(レスミン[®]、トラベルミン[®]など)、マレイン酸クロルフェニラミン(クロール・トリメトン[®]、ホララミン[®]など)など

有害反応: (重篤な有害反応)ショック、痙攣・錯乱、再生不良性貧血、無顆粒球症

(その他)発疹、光線過敏症、鎮静、神経過敏、頭痛、焦燥感、複視、眠気、不眠、めまい、耳鳴、前庭障害、多幸症、情緒不安、ヒステリー、振戦、神経炎、協調異常、感覚異常、霧視、口渇、胸やけ、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、便秘、下痢、頻尿、排尿困難、尿閉、低血圧、心悸亢進、頻脈、期外収縮、微弱脈、鼻及び気道の乾燥、気管分泌液の粘性化、喘鳴、鼻閉、溶血性貧血、血小板減少、AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P の上昇、悪寒、発汗異常、疲労感、胸痛、月経異常、顔面蒼白

H2 受容体拮抗剤

薬剤: 塩酸ラニチジン(ザンタック[®]など)、ファモチジン(ガスター[®]など)など

有害反応: (重篤な有害反応)ショック、アナフィラキシー様症状、汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、皮膚粘膜症候群、中毒性表皮壊死症、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、心室細動、意識障害、痙攣、間質性腎炎、急性腎不全、間質性肺炎、不全収縮

(その他)発疹・皮疹、蕁麻疹(紅斑)、顔面浮腫、白血球減少、血小板減少、好酸球増多、便秘、下痢・軟便、口渇、悪心・嘔吐、腹部膨満感、食欲不振、口内炎、血圧上昇、顔面潮紅、耳鳴、徐脈、頻脈、房室ブロック、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、LDH 上昇、全身倦怠感、無気力感、頭痛、眠気、不眠、可逆性の錯乱状態、うつ状態、痙攣、意識障害、月経不順、女性化乳房

疼痛緩和剤

薬剤: モルヒネ(MS コンチン[®]、カディアン[®]、アンペック[®]、プレペノン[®])

有害反応: 嘔吐、便秘、眠気、不安、うつ状態、錯乱・幻覚、排尿障害、呼吸抑制

薬剤: クエン酸フェンタニール(デュロテップ[®])

有害反応: (重篤な有害反応): 依存性、呼吸抑制

(その他の有害反応)血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧低下、眠気、不穏、不眠、傾眠、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、貼付部位のそう痒感、発疹、そう痒、貼付部位の紅斑、紅斑、便秘、嘔気、嘔吐、下痢、口渇、肝機能異常、尿閉、発熱、倦怠感、発汗

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 NCI-CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

体温の評価には腋窩温を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「grade5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「grade5」とせず、「grade4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡と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 grade5 とするかどうかは決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の初発現日を記載する。それ以外の毒性については grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と grade およびその grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

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. 登録前背景因子

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重、身長
- 2) 初診時病期 (FIGO 分類)
- 3) 病理診断：組織型
- 4) 治療歴の内容 (手術、放射線治療、放射線化学療法 (使用薬剤)、化学療法 (使用薬剤)) と時期
- 5) 合併症：排尿障害、・・・

8.1.2. 登録前 2 週間(14 日)以内に施行する検査

- 1) 末梢血算：WBC、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、Hb、Plt
- 2) 血液生化学：TP、Alb、T-Bil、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ GTP、BUN、sCre、LDH、Ca、Na、K、CRP
- 3) 腫瘍マーカー：SCC、CEA
- 4) 尿検査 (随時尿)：尿糖定性、尿蛋白定性、尿潜血
- 5) Cockcroft-Gault の式を用いたクレアチニンクリアランス
- 6) 胸部 X-P (2 方向) または胸部 CT

8.1.3. 登録前 4 週間(28 日)以内に施行する検査

- 1) 腹部造影 CT (造影剤の使用が不適な場合は、単純 CT) または MRI (撮影条件は問わない)
- 2) 骨盤造影 CT (造影剤の使用が不適な場合は、単純 CT) または MRI (撮影条件は問わない)
- 3) 骨転移のみの症例に限り、転移部位の単純 X-P または MRI
- 4) 安静時 12 誘導心電図

8.2. 治療期間中の検査と評価

プロトコール治療中止、完了によらず、登録後最初のコース開始日 (Paclitaxel 前投薬投与開始日) に始まり、最後に施行したコース開始日を day1 とした場合の day21 に終わる期間は、以下の評価を行う。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の過大評価の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。

下線は CRF で定型的に収集するデータ項目である。

8.2.1. 安全性評価項目

各コース中必ず 1 回以上、下記のすべての項目を評価する。評価時期は規定しないが、治療開始基準の評価を行う場合は、次コース開始日 3 日以内となる期間に必ず 1 回以上の評価を施行する(6.3.)。

- 1) 全身状態：体重、PS (ECOG)
- 2) 末梢血算：WBC、好中球数 (ANC)、Hb、Plt
- 3) 血液生化学：T-Bil、ALT (sGPT)、AST (sGOT)、sCre、LDH、Ca、Na、K、CRP
- 4) 自覚症状 (CTCAEver3.の有害事象項目 (short name))
 - アレルギー/免疫：アレルギー反応
 - 聴覚器/耳：聴力(聴力評価プログラムなし)
 - 不整脈：伝導異常、上室性不整脈、心室性不整脈
 - 全身症状：疲労、発熱、皮膚科/皮膚：脱毛
 - 消化管：下痢、粘膜炎/口内炎 (機能/症状)、悪心、嚥下障害
 - 感染/発熱性好中球減少：G3-4 の好中球減少を伴う感染 (感染巣不明)、G3-4 の好中球減少を伴う感染 (臨床的に確認)、G0-2 の好中球減少を伴う感染
 - 神経：神経障害：運動性、神経障害：感覚性
 - 疼痛：疼痛一関節、疼痛一筋肉

8.2.2. 有効性評価項目

3コース終了後から4コース開始前日まで、6コース投与開始日から22日(4週)以降56日(8週)以内の2回、以下の検査およびベースライン評価(8.1.の7)~11)で登録前に施行した検査)と同じ検査を行う。測定可能病変を有する症例に関しては検査方法もベースライン評価と同じとし(MRIの場合、矢状断・冠状断等の撮像方向も同じとする)、「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。

- 1) 胸部単純X-P(2方向)、腹部造影CT(治療前評価が単純CTの場合は単純CT)
- 2) 腫瘍マーカー: SCC、CEA

・規定の評価時期(3コース後、6コース後)以前にプロトコル治療が中止となった場合、有効性評価の方法と施行時期は規定しない。

8.3. 治療終了後の検査と評価

8.3.1. 治療終了後の安全性評価

研究期間中、以下の項目を4週に1回以上評価する。

- 1) 自覚症状(CTCAE ver.3の有害事象項目(short name)):
神経: 神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性

8.3.2. 治療終了後の有効性評価

2~3カ月に1度程度の頻度で有効性評価を行うことが推奨されるが、評価法、評価時期は規定しない。

8.4. スタディカレンダー

コース	治療前	1コース 中	2コース 中	3コース 中	4コース 中	5コース 中	6コース 中	6コース 終了後	治療中止/完了後
予定週(延期のない場合)		1~3	4~6	7~9	10~12	13~15	16~18	19~23	
全身状態									
理学所見	○	○	○	○	○	○	○		
体重、PS	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
臨床検査									
白血球、Hb	○	○	○	○	○	○	○		
血小板、分画(好中球)	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
GOT, GPT, TBil, sCre	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
Na, K, Ca	○	○	○	○	○	○	○		
TP, Alb	○								
γGTP, BUN, Cl,	○								
LDH, CRP	○	○	○	○	○	○	○		
SCC, CEA	○			○				○	
CCr(Cockcroft-Gault)	○	◎	◎	◎	◎	◎			
尿検査(尿糖、尿蛋白)	○								
毒性評価									
自覚症状チェック	○	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	「神経障害」のみ
放射線検査(効果判定)									
胸部 X-P(2方向)/胸部CT	○			○				○	評価方法・評価時期は規定なし
腹部造影 CT/MRI	○			○				○	
骨盤造影 CT/MRI	○			○				○	
病変部位 X-P/CT/MRI	○			○				○	
治療		○	○	○	○	○	○		
記録用紙提出									
登録適格性確認票	登録翌日まで								
治療前報告	登録後2週間以内								
治療経過記録				3コース終了後		6コース終了後			
治療終了報告	プロトコル治療中止/完了後2週間以内								
腫瘍縮小効果報告				判定後2週間以内				判定後2週間以内	
追跡調査用紙	登録後、追跡終了まで年2回定期的にデータセンターから郵送								

表示の期間中1回以上評価を行うものは○、次コース開始前3日以内に1回以上評価が必要な項目は◎

9. データ収集

9.1. 記録用紙 (Case Report Form:CRF)

9.1.1. 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とおり。

- 1) 登録適格性確認票(白) — 電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターに FAX
- 2) 治療前報告(青) — 登録後 2 週間以内
 - 2)-1 背景因子
 - 2)-2 腫瘍評価
- 3) 治療経過記録 — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内
 - 3)-1 治療(黄)
 - 3)-2 検査(黄)
 - 3)-3 毒性(黄)
- 4) 治療終了報告(赤) — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内
- 5) 腫瘍縮小効果報告(緑) — 効果判定後 2 週間以内
- 6) 追跡調査(白) — 追跡調査依頼書に記載された期限内に

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコルとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして用いることができる。
- ・「2)治療前記録～5) 腫瘍縮小効果報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話などで連絡すること。
- ・「6)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.1.2. 記録用紙の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。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、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB 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

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“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。

報告書式は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

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(厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもと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

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)

② 予期されない Grade4 の非血液毒性(CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.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 の非血液毒性。

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

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。

①～④のすべて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(CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.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。

※ 有害反応ではなく疾患の合併症として grade4 相当の有害事象が予期されており、治療により管理可能で「生命を脅かさない」と判断できる場合(例:小細胞肺癌での他に合併症のない grade4 低ナトリウム血症など)は、その有害事象が通常報告の対象とならないことをここに明記する。

③ 予期されない Grade3 の有害事象

「7.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

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの 永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※ MDS、二次がん等は通常報告から除外し、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。

10.2. 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

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「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」に所定事項を記入し、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「JCOG AE/AR/ADR 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 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、剖検報告書も速やかに送付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 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へ郵送または FAX 送付する。

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(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)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)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

研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1. 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ってから 15 日以内に効果・安全性評価委員会(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「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 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)などを含めること。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、10.1.2.②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こと。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

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にて通知する。

10.3.4. 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/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すべ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。

10.4. 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、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の可否を含む今後の対応について研究代表者および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

登録時に測定可能病変を有する場合にのみ、腫瘍縮小効果判定を Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria⁶⁴)に従った以下の手順により行う。

11.1.1. 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) 10 mm 以下のスライスの CT または MRI にて最大径 20 mm 以上
ただし、5 mm 以下のスライスの CT (spiral CT) や MRI の場合は最大径 10 mm 以上
- 2) 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)
- 3) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 20 mm 以上の表在性病変(皮膚転移など)

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。ただし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
- ・髄膜病変
- ・腹水
- ・胸水・心膜液
- ・皮膚/肺リンパ管症
- ・画像診断により確認できない腹部腫瘤
- ・嚢胞性病変

11.1.2. 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、最大径(以下、長径)の大きい順に 5 つまでを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和(以下、長径和)を「治療前記録・腫瘍評価」に記録する。

11.1.3. 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)として部位(コード)、検査方法、検査日のみを「治療前記録・腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

「8.2.2.有効性評価項目」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、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「腫瘍縮小効果報告」に記録する。

11.1.5. 標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

すべての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。

・PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し 30%以上小さくなった場合。

・PD: Progression: 進行

標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して 20%以上大きくなった場合(再発を含む)。ただし、長径和の絶対値が 10mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD としない。

・SD: Stable Disease: 安定

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

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
治療前の長径和 - 評価時の長径和

長径和の縮小割合 = $\frac{\text{治療前の長径和} - \text{評価時の長径和}}{\text{治療前の長径和}} \times 100\%$

評価時の長径和 - 最小の長径和

$$\text{長径和の増大割合} = \frac{\text{長径和} - \text{最小の長径和}}{\text{最小の長径和}} \times 100\%$$

※ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。

11.1.6. 非標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非標的病変が消失し、腫瘍マーカー(SCC、CEA)がすべて施設基準値上限以下となった場合。

・IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease: 不完全奏効/安定

1つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合

・PD: Progression: 進行

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

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

11.1.7. 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」のいずれにおいても「PD」となるとされているが、次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。例えば、標的病変の長径和の増大割合<20%、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変効果=SD、非標的病変効果=IR/SD、新病変出現あり」として、次項の表に従い「総合効果=PD」とする。

11.1.8. 総合効果 (Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って 8.2.2.で規定する時期に合計 2 回の判定を行う。

1 回目総合効果判定は、治療計画に従って 3 コース目の治療が終了した場合、2 回目は治療計画に従って 6 コース目の治療が終了した場合のみに対して行い、それ以外の場合 NE とする。

標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合効果は NE とする。

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する。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果の CR、PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間(duration)」は不要であり、総合効果 CR、PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

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

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、2 回の有効性評価のうち良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

ただし、最良総合効果の SD の判定には、1 回目の有効性評価での総合効果が SD であることを必要とする(1 回目 SD、2 回目 PD は最良総合効果 PD)。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

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って決定された「不適格例」を除く集団を「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。
グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.2.3. 測定可能病変を有する全適格例

全適格例のうち、登録時に測定可能病変を有する症例を「測定可能病変を有する全適格例」とする。

11.2.4. 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施行された全患者を「全治療例」とする。
プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計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してよい。

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。
- ・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 Progression-free survival (PFS)

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、「11.1.8.総合効果」における画像上の PD(進行)、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。
- ・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(画像検査による無増悪の確認は必須としない)。
- ・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施行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。
- ・上記のいずれのイベントも観察されていない場合、最終診療日(入院中では調査票記入日、通院治療中は最新の外来受診日)または最新の検査受診日のうちもっとも新しい日をもって打ち切りとする。

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

測定可能病変を有する全適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR または 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. 有害事象(有害反応)発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(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 ver.3 による全コース中の最悪の grade の頻度を(群別に)求める。

アレルギー/免疫: アレルギー反応

聴覚器/耳：聴力(聴力評価プログラムなし)

血液/骨髄：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板

不整脈：伝導異常、上室性不整脈、心室性不整脈

全身症状：疲労、発熱 皮膚科/皮膚：脱毛

消化管：下痢、粘膜炎/口内炎(機能/症状)、悪心、嚥下障害

代謝/臨床検査値：ALT、AST、ビリルビン、高/低カルシウム血症、クレアチニン、

高/低カリウム血症、高/低ナトリウム血症

感染/発熱性好中球減少：G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)、G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)、G0-2 の好中球減少を伴う感染

神経：神経障害：運動性、神経障害：感覚性

疼痛：疼痛－関節、疼痛－筋肉

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外の Grade3 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。

11.3.5. 重篤な有害事象発生割合

プロトコール治療の一部以上が開始された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

1)プロトコール治療期間中、あるいは最終化学療法日から 30 日以内の全ての死亡。

(死因は治療との因果関係を問わない)

2)最終化学療法日から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。

3)Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髄区分の有害事象を除く)。

11.3.6. 予定治療期間中の非入院治療日数の割合

すべての登録症例について、コースの予定治療日数(21 日)と実入院日数との差を、各コース毎に算出し、群毎に総和をとったものをその群における非入院治療日数とする。なお、各コースの治療開始が遅れた場合、非入院日数の起算日は「延期する前の予定開始日」ではなく、「そのコースの実際の治療開始日」とする。この非入院治療日数を分子、6コースの予定治療日数 126日にその群の登録例数をかけたものを分母とした割合を「予定治療期間中の非入院治療割合」とする。

ただし、エンドポイントを定義する上で以下の 2 点の制約を与えた。

1. プロトコール治療中止により治療を行えなかったコースは、当該コースの 21 日間は入院治療し続けたこととする(最悪値として扱う)
 2. 予定治療日数である 21 日を越えて入院治療がなされたコースも、すべて 21 日間の入院として扱う
- これらの制約の下で「予定治療期間中の非入院治療割合」は次式のように定義される。

$$\frac{\sum_{j=1}^{n_i} \sum_{k=1}^6 \max(21 - D_{ijk}, 0) \times I_{ijk}}{126 \times n_i}$$

n_i : i 群の全登録例数

D_{ijk} : i 群の患者 j の第 k コース中の入院日数

I_{ijk} : i 群の患者 j の第 k コースにおける治療の指示変数(治療あり : 1, 治療なし : 0)

非入院治療日数については、群間比較の妥当性を担保するために上述の定義に基づき解析を行うが、結果の解釈を行うための探索的な検討として、算出が適当であると判断される場合には以下の検討を行う。すなわち、群間で治療中止の状況に大きな違いがないこと等、比較可能性に大きな問題がない状況であり、かつ、結果を提示する際に解釈に注意を要するものであることを明らかにできる場合には、患者毎の実治療コース数で分母を定義し、実際に行われたコース数にわたって分子の和をとった場合の非入院日数割合を算出することとする。