

- 3) 過去に放射線療法を受けたことがある患者。ただし、限局性の乳がん、頭頸部がんもしくは皮膚がんに対する放射線療法が患者登録の5年以上前に完了しており、患者に再発もしくは転移が認められない場合、その放射線療法は容認する。
- 4) 抗生物質による治療を必要とする活動性の感染症を有する患者。
- 5) 過去に mTOR 阻害剤(エベロリムス、テムシロリムス、シロリムス)など他の分子標的治療薬による治療を受けたことがある患者。
- 6) 肺臓炎を有する患者。
- 7) 一酸化炭素肺拡散能力(DLCO)が基準値の 50%以下、および/または安静時非投与下酸素飽和度 $\leq 88\%$ と定義される、重度の肺機能障害を有する患者。
- 8) 結核の既往歴を有する患者。
- 9) HBs 抗原陽性の患者(HBs 抗原陰性であっても、HBs 抗体陽性もしくは HBc 抗体陽性であることが判明している患者は、HBV-DNA を測定すること。HBV-DNA 陽性は登録不可である。既感染治癒患者(HBV-DNA 陰性)については、登録可とする。)(Appendix8を参照)
- 10) 中等度以上(Child-Pugh 分類クラス B)または高度(クラス C)の肝機能異常を有する患者。(Appendix9を参照)
- 11) New York Heart Association(NYHA)の分類で ClassIII もしくは IV の症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、症候性うっ血性心不全、心筋梗塞、コントロール不能の重篤な不整脈もしくはその他の臨床的に重大な心疾患を有する患者。(Appendix10を参照)
- 12) 空腹時の血糖値が施設基準値の 1.5 倍を超えるようなコントロール不良の糖尿病患者。インスリンによる治療をうけている患者は除外とする。
- 13) コントロール不良の高脂血症を有する患者。
- 14) 侵襲的な治療を必要とする癌性胸水もしくは腹水を有する患者(例えば、持続的なドレナージを要する場合)
- 15) 水分および栄養分の非経口投与を必要とし、腸閉塞または腸穿孔の所見を有する患者
- 16) 対症療法を必要とする脳転移を有する患者。
- 17) 活動性の出血素因を有する患者。ただし、低用量ワルファリン等による治療は許容する。
- 18) 短期間の使用(5日未満)を除き、コルチコステロイドの維持療法を受けている患者。
- 19) 妊娠中もしくは授乳中もしくは妊娠の可能性のある患者。妊娠の可能性のある患者(例えば1年以内に最終月経がある、あるいは薬剤治療後の一時的な閉経状態の可能性のある女性など)は、十分な問診と妊娠検査(血液もしくは尿)を行い、試験治療中および試験治療終了後最低6ヶ月間、避妊の手段を講じることに同意しなければならない。
- 20) 本試験の完遂やその後のフォローアップが困難であると予測される患者、または治験担当医師が不適当と判断した患者。

5.症例登録

5.1.登録方法

Medidata Rave®(以下、Rave)によるWEB登録

本システムは24時間365日利用可能である。

Medidata Rave®はインターネットを経由して、アクセス可能な臨床試験データ管理システムである。また、SSL 暗号化通信による安全なインターネットアクセスが保たれている他、高度な物理的、論理的セキュリティによりデータの安全性が保たれている。

5.2.事前の手続

本試験の患者登録を開始する前には、EDC System Procedure Manual (Appendix 2-①)に従って、ユーザ登録の手続きを行う。

- 1)「アクセス権限依頼書(FormA /FormC)」(Appendix 2-②)に必要事項を記載し、JGOG データセンターへ送付し、ユーザ登録申請を行なう。ただし、「アクセス権限依頼書 FormC」は、1施設あたり 1 通作成し、すでに他の JGOG 臨床試験にてユーザ登録をしている申請者は、「アクセス権限依頼書 FormC」のみを提出する。

以下、2)～4)は新規ユーザ登録申請者の手順

- 2) ユーザ登録完了後、JGOG データセンター(差出人は『@mdsol』)から申請者にアカウント有効化メールを配信する。
- 3) 申請者は、メール内の URL にてアカウントの有効化(新パスワードの設定)を行う。
- 4) 下記にログインし、e-learning(約 40 分所要)を受講し、Certificate を入手する。

URL: <https://kitasato-ctcc.mdsol.com>

5.3.登録からプロトコル治療開始までの手順

- 1)適格規準を満たし、かつ除外規準に抵触しない患者がいた場合、治験担当医師は患者から文書にて治験参加同意を取得する。(Appendix 1) 被験者および説明者(治験担当医師等)の署名と日付の記入された同意文書の写しおよび説明に使用した文書を患者に渡す。

・本試験では、症例登録後～投与開始までに、初回手術での原発巣の病理スライド提出が必須である。施設内での検体保管状況を確認のうえで、症例登録を実施すること

・JGOG3017 試験に参加していた被験者の場合は、CPR での結果を必ず確認したうえで、本治験への登録を行なうこと

- 2)症例登録は、下記、Rave の URL にアクセスして、登録フォームに必要事項を入力の上登録する。(Appendix2-③参照)

URL: <https://kitasato-ctcc.mdsol.com>

- 3)Rave システムにて、自動的に適格性の確認が行われ、適格症例であると判断された場合、症例登録が完了する。(不適格症例は症例登録が完了しない。)その際に発行される本登録番

号を確認する。

4)登録後に CPR および TR 用の病理スライド(初回手術時の摘出標本スライド)を提出する。

(10.3.3.参照)

5)登録後、14日以内にプロトコル治療を開始する。

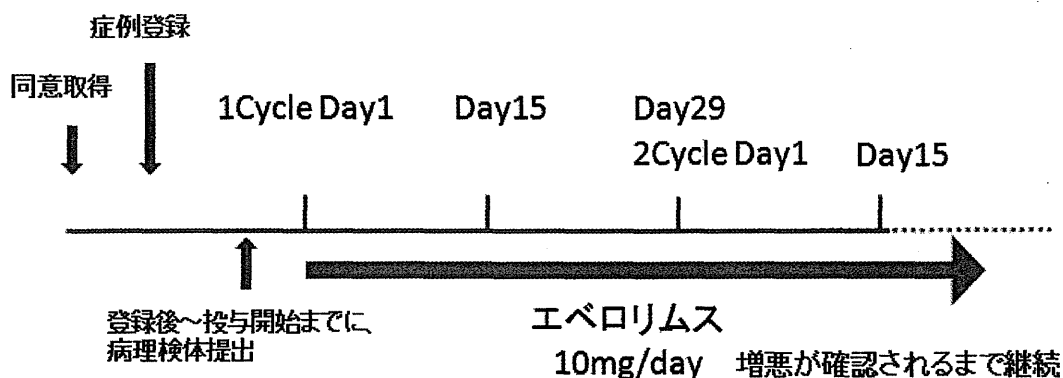
5.4.登録に際しての注意事項

- ・各被験者には識別コードを1つだけ割り当てる。
- ・スクリーニング検査を複数回受ける被験者に対しては、新たな識別コードを割り当てるのではなく、最初に割り当てられたものをそのまま使用する。
- ・個々の被験者が本治験の対象として不適格と判明した場合も、その識別コードを他の被験者に使用しない。
- ・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、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調整事務局に連絡すること。

6 治療計画

6.1.投与スケジュール

本治験で使用される薬剤はエベロリムス(治験薬)である。1 サイクルを 28 日間とする。



6.2.エベロリムス

本治験ではエベロリムス 5mg錠を使用する。

エベロリムスの服用は、第 1 サイクルの第 1 日目に開始し、病状の進行や許容できない有害事象、死亡またはプロトコルに規定する中止規準に該当する場合まで継続する。

1 日 1 回 10mg (5mg 錠×2) を空腹状態で、かつ毎日可能な限り同じ時間に、水又はぬるま湯で服用する。服用前後の食事状況は、治験期間を通して、できる限り一定とする。

なお、治験薬の服用忘れに気がついた場合は、気がついた時間が被験者の服用予定時間より 6 時間以内であればすぐに服用し、翌日からは通常の服用時間へ戻す。6 時間以上経過していた場合は、当該日の服用は行わない。

各サイクル規定来院日は、エベロリムスは服用しないで来院させ、投与開始基準・投与減量基準を確認の上、当日の服用を行う。ただし、来院スケジュールの関係で、投与可否の判断が、通常の服用時間の 6 時間を超える場合は、その日の服用はスキップすること。

嘔吐した場合は、嘔吐した分の再服用を行なってはならない。

6.3.投与開始基準

表 6.3.の基準を満たしていた場合、エベロリムスの投与を開始する。

第1～3 サイクルの Day1 および Day15 においては、かならず以下の基準を満たすことを確認する。第 4 サイクル以降は Day1 のみ必須とする。Day1 または Day15 またはそれ以外でも下記を満たさない場合は、その時点で服用を中断し、開始基準を満たすまで休薬すること。

また、全ての投与量減量や中断の期間、その理由等について、eCRF にて報告すること。

表 6.3.投与開始基準

観察項目	開始の基準
好中球数	1,500mm ³ 以上 (グレード 1 以下)
血小板	75,000/mm ³ 以上 (グレード 1 以下)
血清コレステロール ／トリグリセリド	グレード 1 以下であること ただし、グレード 3 以下であり、かつ治療等によりコントロール可能な場合は除く。
肺臓炎	グレード 1 以下であること
その他の毒性	試験に関連した毒性がグレード 1 以下。ただしグレード 2 で症状が安定しており、かつ治験担当医が許容可能と判断した場合は継続可能とする。

6.4.投与減量基準

以下に従って、投与を中断または用量を変更する。

6.4.1.投与中断/減量基準

治験薬との関連が疑われる有害事象が発現した場合は、下記表 6.4.1.1.、6.4.1.2.に従って、エベロリムスの投与中断、減量及び投与再開を行う。

表 6.4.1.1. 非血液毒性

毒性	エベロリムスの投与
非血液毒性 高脂血症、AST/ALT、発熱性好中球減少症、非感染性肺臓炎を除く毒性（高脂血症、AST/ALT、発熱性好中球減少症については下記、非感染性肺臓炎については、6.4.3.項に規定する）	
グレード 2	毒性が許容可能な場合は、同じ用量で投与を継続する。 毒性が許容できない場合は グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断したのち、同じ用量で投与を再開する。 投与再開後に再度同じ事象でグレード 2 となった場合は、グレード 1 に回復するまでエベロリムスの投与を中断したのち、1 レベル減量してエベロリムスの投与を再開する。 （ただし、登録時の状態がグレード 2 以上である事象

	は、投与前と比べて悪化が見られなければ投与可能であり、減量は不要である。)
グレード 3	グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断したのち、1 レベル減量してエベロリムスの投与を再開する。 (ただし、登録時の状態がグレード 2 以上である場合は投与開始前の状態に回復するまでエベロリムスの投与を中断したのち、1 レベル減量して投与を再開する。登録時の状態がグレード 3 以上である事象は、投与前と比べて悪化が見られなければ投与可能であり、減量は不要である。))
グレード4	エベロリムスの投与を中止する。
高脂血症(高コレステロール血症及び/又は高トリグリセリド血症)	
グレード 2 および 3	標準的な薬物療法(専門医の相談のもと、食事療法に加えてスタチン系薬剤又は適切な脂質低下薬の投与を検討・実施する)にて管理可能な場合は投与を継続する。投与量の減量は行わない。 毒性が許容できない場合は グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断したのち、同じ用量で投与を再開する。 投与再開後に再度同じ事象でグレード 2 となった場合は、グレード 1 に回復するまで投与を中断したのち、1 レベル減量して投与を再開する。
グレード4	エベロリムスの投与を中止する。
AST/ALT	
グレード 2	毒性が許容可能な場合は、同じ用量で投与を継続する。 毒性が許容できない場合は グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断したのち、同じ用量で投与を再開する。 投与再開後に再度同じ事象でグレード 2 となった場合は、グレード 1 に回復するまで投与を中断したのち、1 レベル減量して投与を再開する。 (ただし、登録時の状態がグレード 2 以上である事象

	は、投与前と比べて悪化が見られなければ投与可能であり、減量は不要である。)
グレード 3	グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断したのち、1 レベル減量して投与を再開する。 (ただし、登録時の状態がグレード 3 以上である事象は、投与前と比べて悪化が見られなければ投与可能であり、減量は不要である。)
グレード 4	エベロリムスの投与を中止する。
発熱性好中球減少症	
グレード 3 ・好中球 $<1,000/\text{mm}^3$ かつ 1 回でも 38.3℃を越える発熱 ・好中球 $<1,000/\text{mm}^3$ かつ 1 時間を越えて持続するでも 38.0℃以上の発熱	回復するまで、エベロリムスの投与を中断したのち、減量して投与を再開する。減量後、再度発熱性好中球減少症が発現した場合には、投与を中止する。 (発熱性好中球減少での減量は 1 レベルまでとする)
グレード 4 (生命を脅かす)	エベロリムスの投与を中止する。

表 6.4.1.2. 2 血液毒性

毒性	エベロリムスの投与
血液毒性※	
血小板減少症	
グレード 2 ($<75,000-50,000/\text{mm}^3$)	グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断した後、同じ用量で投与を再開する。 投与再開後に再度グレード 2 となった場合は、グレード 1 以下に回復するまで投与を中断したのち、1 レベル減量して投与を再開する。
グレード 3 ($<50,000-25,000/\text{mm}^3$)	グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断した後、1 レベル減量して投与を再開する。
グレード 4 ($<25,000/\text{mm}^3$)	エベロリムスの投与を中止する。
好中球減少症	
グレード 3 ($<1000-500/\text{mm}^3$)	グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断した後、同じ用量で投与を再開する。 投与再開後に再度グレード 3 となった場合には、好中球がグレード 1 以下に回復するまで投与を中断したのち、1 レベル減量して投与を再開する。

	3回目のグレード3の好中球減少症が発現した場合には、投与を中止する。 (好中球減少での減量は1レベルまでとする)
グレード4 ($<500\text{mm}^3$)	グレード1以下に回復するまでエベロリムスの投与を中断した後、1レベル減量して投与を再開する。この減量にもかかわらず、グレード3又はグレード4の好中球減少症が発現した場合には、投与を中止する。 (好中球減少での減量は1レベルまでとする)

※本治験では、「血液毒性」を下記の事象と定義する。それ以外の事象は「非血液毒性」とする。
「貧血」、「骨髓細胞減少」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「血小板数減少」、「骨髓機能不全」、「CD4リンパ球減少」

6.4.2 エベロリムスの投与量レベル

エベロリムスの用量レベルを、以下の表 6.4.2. に示す。

表 6.4.2. エベロリムスの用量レベル

用量レベル	用量及びスケジュール
レベル0(開始用量)	10mg/日の連日投与(1日に1回)
レベル-1	5mg/日の連日投与(1日に1回)
レベル-2	5mg/日の隔日投与(2日に1回)

- ・既に2段階(レベル-2まで)減量している場合は、さらなる減量を行わず、治験を中止する。
- ・減量後の再増量は行わない。
- ・例えば、高脂血症にリピトールTMなどのスタチンを投与する、高血糖に対して経口糖尿病薬投与などを行うことで管理可能な場合など、毒性が認められても、対症療法で許容可能な場合は、減量を必要としない場合がある。(表 6.4.1.1. 参照)

6.4.3. 非感染性肺臓炎の管理

エベロリムスを投与した患者に、無症候性または画像所見のみ(グレード1)、及び症候性(グレード2: 内科的治療を要する/身の回り以外の生活動作の制限あり、又はグレード3: 身の回り生活動作の制限あり/酸素療法を要する)の非感染性肺臓炎が認められている。非感染性肺臓炎は、エベロリムス及びその他のmTOR阻害剤で認められている。無症候性(グレード1)の非感染性肺臓炎をモニタリングするため、胸部CTを実施する必要がある。非感染性肺臓炎が発現した場合は、肺専門医への相談を検討すること。グレード3の肺臓炎が発現した場合には、エベロリムスの投与を中断して、医学的に必要な治療を行うこと(短期間のコルチコステロイド、酸素療法など)。エベロリムスとの関連が疑われる非感染性肺臓炎の管理及び用量調節に関する指針を表 6.4.3. に示す。

表 6.4.3. 非感染性肺臓炎の管理

グレード	必要な検査	肺臓炎管理	エベロリムスの用量調整
グレード 1	投与開始時のレベルに回復するまで、少なくとも 2 サイクル毎に胸部 CT を実施し、厳重な観察を行う。	特別な治療は必要なし	同一用量にて投与を継続する。
グレード 2	胸部CT及び以下を含む肺機能検査 全肺気量、努力肺活量、1 秒量、機能的残気量、残気量、DLCO 及び室内空気による安静時の酸素飽和度。 正常値に回復するまで、	対症療法のみ。 厄介な咳嗽がある場合はコルチコステロイドを処方する。	グレード 1 以下に回復するまでエベロリムスを中断する。グレード 1 以下に回復した時点で、1 レベル減量の上で投与を継続する。 3 週間以内にグレード 1 以下に回復しない場合は治験を中止する。
グレード 3	サイクル毎に実施する。気管支鏡検査の実施を検討する。	感染性の原因が除外された場合には、コルチコステロイドを処方。医学的な必要性に応じて漸減中止する。	グレード 1 以下に回復するまで投与を中断する。 3 週間以内に回復した場合には、臨床上のベネフィットがある場合のみ、1 レベル減量の上投与を再開してもよい。
グレード 4		感染性の原因が除外された場合にはコルチコステロイドを処方。医学的な必要性に応じて漸減中止する。	投与中止

6.4.4. B 型肝炎の管理

B 型肝炎ウィルスキャリアの被験者に関しては Appendix8 のフローチャートに従い、治験薬投与中のモニタリングを実施する。

6.5.中止基準

被験者はその後の治療に不利益を被ることなく自由意思で治験参加をいつでも中止できる。

6.5.1.中止基準

以下の事態が発生した場合は当該症例に対する投与を中止し、適切な処置を講ずる。

- 1) 原病の明らかな増悪が認められた場合
- 2) 有害事象の理由により治験が継続できない場合
 - ① グレード 4 の非血液毒性が認められた場合
 - ② 有害事象によりエベロリムスを休薬後、3 週間以上たっても、表 6.3.に規定する投与開始基準を満たさず、服用を再開することが困難と判断した場合
 - ③ 表 6.4.2.および 6.4.3 の投与減量基準に該当し、エベロリムスを 1 および 2 レベル減量した後、再度表 6.4.2.および 6.4.3 に該当した場合
 - ④ その他の有害事象により治験担当医師が中止と判断した場合
- 3) 治験薬との因果関係が否定できないグレード4以上の肺臓炎の確定診断がなされた場合。
- 4) 有害事象との関連が否定できない理由により、被験者が治験の中止を申し出た場合
- 5) 有害事象との関連が否定できる理由により、被験者が治験の中止を申し出た場合
(本人や家族の転居等、有害事象との関連が否定できる場合のみ、この分類を用いる)
- 6) 治験中の死亡
- 7) その他
治験担当医師が治験実施計画書の著しい不遵守と判断した場合
登録後14日経過後も何らかの理由で投与が開始できなかった場合
治験開始後に重大な不適格症例であることが判明した場合 など
被験者の追跡が不可能になった場合

6.5.2.中止の手順

・各被験者が治験中止となった場合には、治験担当医師は残った試験薬(エベロリムス)を回収し、速やかに治験調整事務局に治験中止の連絡を行う。また、被験者から治験の中止を希望した場合には、可能な範囲でその理由を確認する。

・全ての被験者に対して治験中止となった場合には、速やかに治験調整事務局から、各治験責任医師へ治験中止の連絡を行う。治験担当医師は残った試験薬(エベロリムス)を回収する。

なお上記いずれの場合においても、少なくとも試験薬最終投与から 30 日までの有害事象の発現・持続状態を観察し、持続する有害事象については、回復・軽快するまで可能な範囲で追跡する。

7. 併用療法・支持療法

使用した薬剤については eCRF にて報告すること。

7.1. 許容されない併用療法

7.1.1. 原疾患に対する治療

悪性腫瘍の治療を目的とした薬剤の投与を含む一切の治療はプロトコル治療の終了・中止まで許容されない。これらにはエベロリムス以外のすべての抗がん剤、免疫療法、放射線治療などが含まれる。

7.1.2. 原疾患以外の疾患の治療

症例登録以降、プロトコル治療の終了・中止まで使用を禁止する。

- ・他の治験薬の使用
- ・生ワクチン(乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)

7.1.3. CYP3A4 誘導剤

症例登録以降、プロトコル治療の終了・中止まで使用を禁止する。

- リファンピシン、リファブチン、
- 抗てんかん剤(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン等)
- 抗 HIV 剤(エファビレンツ、ネビラピン等)
- 副腎皮質ホルモン剤(デキサメタゾン、プレドニゾロン等)
- 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

7.2. 注意が必要な併用療法

CYP3A4 誘導剤は禁止とし、CYP3A4 阻害物質は、エベロリムスの代謝に影響を及ぼす可能性があるため、可能な限り併用を避ける必要がある。なお強力な CYP3A4 阻害物質は、禁止とする。

—CYP3A4 阻害作用を有する薬剤等—

- アズール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール)
- マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)
- カルシウム拮抗剤(ベラパミル、ニカルジピン、ジルチアゼム等)
- HIV プロテアーゼ阻害剤(ネルフィナビル、インジナビル、ホスアンプレナビル、リトナビル等)
- シクロスポリン
- グレープフルーツジュース
- ・不活化ワクチン(不活化インフルエンザワクチン等)

Appendix11 を参照の上、薬剤名の詳細は、各治験担当医師が確認すること。

7.3. 許容される併用療法

7.3.1. 口内炎・口腔粘膜炎症・口腔内潰瘍の管理

局所支持療法による治療を行う。以下の原則に従うこと：

- 1) 軽度の毒性 (グレード 1) の場合には、軽快するまで非アルコール性含嗽剤または食塩水 (0.9%) 含嗽剤を 1 日数回使用するなどの保存的処置を行う。
- 2) グレード 2 または 3 の場合は、局所鎮痛剤の口腔内投与 (ベンゾカイン、アミノ安息香酸ブチル、塩酸テトラカイン、メントールまたはフェノールなどの局所麻酔薬)、またはこれとトリアムシノロン 0.1% 口内パスタ剤 (ケナログを含有するオラベース) などの局所コルチコステロイドの使用が推奨される。
- 3) アルコール、過酸化水素、ヨードおよびタイム誘導体を含む薬剤は口腔内潰瘍を悪化させる傾向があるため、これらの薬剤の使用は避ける。
- 4) 真菌症が確認されない限り、抗真菌剤の使用は避ける。特にアゾール系抗真菌剤 (フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾールなど) の全身投与はエベロリムスの代謝を強力に阻害するため、これを避け、局所投与を検討する。同様に、ウイルス感染の診断が下されない限り、アシクロビルなどの抗ウイルス薬の使用は避けること。

7.3.2. 高血糖の管理

これまでの臨床試験等においてベースラインの空腹時血糖値が異常な患者では、グレード 3 (250-500mg/dl) の高血糖が観察されている。そのため、あらかじめ適切な血糖コントロールを行ってから、エベロリムスの投与を開始する必要がある。血糖値のモニタリングを行い、基準に従って減量や休薬をおこなう。症状に応じ、高血糖症に対する経口剤治療やインスリン治療の開始や増量を行う。ただレインスリンについては、mTOR 阻害剤が細胞のグルコース取り込みを阻害するため、一定の効果が得られないことに留意する。

7.3.3. 高脂血症の管理

これまでの臨床試験等において 10% 以上の血中コレステロール及びトリグリセリドの増加が報告されているが、そのほとんどはグレード 1 または 2 であった。グレード 2 以上の血中コレステロール増加 (>300-400mg/dl) またはグレード 2 以上の血中トリグリセリド増加 (>300-500mg/dl) が発現した場合には、食事療法に加えてスタチン系薬剤等の脂質低下剤の投与開始あるいは増量を行う。高脂血症の治療を行う場合には、投与前の状態および食習慣を考慮に入れる必要がある。高脂血症をモニタリングするための血液検査は、空腹状態で実施する。HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用に当たっては、横紋筋融解などの有害事象が発現していないか、臨床観察および CPK を含む血清生化学的検査によりモニタリングを行うこと。

7.3.4.非感染性肺臓炎の管理

非感染性肺臓炎はエベロリムスおよびその他の mTOR 阻害薬で注意すべき有害事象である。無症候性(グレード 1)の非感染性肺臓炎をモニタリングするため、検査スケジュールに従い、胸部 CT を実施する必要がある。临床上の必要性に応じて、追加の胸部 CT を実施する。

非感染性肺臓炎を疑う症状(咳嗽、呼吸困難、発熱等)が発現した場合には、胸部 CT のほか、肺機能検査(全肺気量、努力肺活量、1 秒量、機能的残気量、残気量、DLCO 及び室内空気による安静時の酸素飽和度)を実施し、肺専門医への相談を検討する。必要に応じて、血中酸素量(SpO_2 、 SaO_2)、HRCT による画像評価、血液検査(血算、KL-6、SP-D 等)、呼吸器感染の検索(β -D グルカン、サイトメガロウイルス抗原、細菌塗抹・培養・DNA 検査)、肺機能検査(肺活量、肺拡散能力)や気管支鏡を含む検査を検討する。

グレード 1 では特別な治療は要さないが、投与開始時のレベルに回復するまで、少なくとも 2 サイクル毎に胸部 CT を実施し、厳重な観察を行う。

グレード 2 以上の非感染性肺臓炎が発現した場合には、エベロリムスの投与を中断し、肺専門医と協力して副腎皮質ホルモン剤の投与(例:プレドニゾロンとして 0.5~1.0 mg/kg/日、重症例ではパルス療法)など医学的に必要な治療を行う。また投与開始時のレベルに回復するまで、少なくとも 1 サイクル(4 週間)毎に胸部 CT、肺機能検査(全肺気量、努力肺活量、1 秒量、機能的残気量、残気量、DLCO 及び室内空気による安静時の酸素飽和度)を実施する。投与再開に際しては、表 6.4.3.の再開基準に従う。

いずれの場合にも、患者の経過を厳重観察するため、通常より頻回な受診を推奨する。グレード 1 であっても、少なくとも 1 ヶ月間は週 1 回以上の受診を推奨する。

7.3.5.血小板、リンパ球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少

減量・休薬基準に従い、規定通りのエベロリムスの減量もしくは休薬を行う。

必要に応じ、血小板輸血、赤血球輸血、感染症の管理等を行う。G-CSF の予防投与は行わないが、好中球減少に伴う合併症(例:発熱性好中球減少症)を管理するために、ガイドライン等に従って G-CSF を投与してもよい。

7.3.6.制吐剤

予防的な制吐薬の使用は推奨しない。悪心・嘔吐の程度によっては、症状軽減を目的とした 5-HT₃ antagonist および他の制吐剤の併用は認められる。ガイドラインまたは医療機関の支持療法に基づいた制吐療法の実施を推奨する。ステロイドの使用は禁忌ではないが、血糖値の管理に十分注意する必要がある。

7.3.7.許容されるその他の併用・支持療法、手術

合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤(抗菌剤、鎮痛剤など)の併用が必要と判断

された場合は適宜用いることができる。

7.4. プロトコル治療終了・中止後の後治療

治験終了後の後治療は特に規定しない。ただし、後治療について投与レジメン、投与期間は追跡調査の eCRF で報告する。

8. 観察・検査項目とスケジュール

8.1.登録前の検査・評価

患者から同意を取得した後、治験担当医師は以下の治験実施計画書に規定する全ての基準を患者が満たすことを確認する。

8.1.1.被験者背景

被験者識別番号、被験者イニシャル、生年月日、同意取得年月日、治療開始予定年月日、原病歴(原発部位、診断日、組織型、FIGO 進行期、再発・再燃確認日)、前治療歴(手術:手術年月日、術式、薬物治療歴:治療薬剤、治療期間、最終化学療法終了日等)、既往歴(本治験の評価に影響を与えると治験担当医師が判断したもののみ報告)、合併症、アレルギー素因または薬剤過敏症既往

8.1.2.身体所見

バイタルサイン(酸素飽和度、血圧)身長、体重、脈拍、体温、PS (EOCG)

血圧の測定は、自動血圧測定器の使用は可能。酸素飽和度はパルスオキシメーターの使用は可能。

8.1.3.自他各症状

治験薬投与前の自他覚症状を NCI-CTCAE v 4.0(日本語訳 JCOG/JSCO 版) (Appendix6)を用いて評価する。

8.1.4.臨床検査

以下の検査は登録前7日以内に実施する。

- 1) 血液一般: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 生化学的検査: AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、BUN、血清クレアチニン、電解質 (Ca (アルブミン補正值)、Na、K、Cl)
- 3) 脂質/代謝検査: 空腹時血糖、空腹時コレステロール、空腹時トリグリセリド
- 4) 血液凝固検査: PT/ INR
- 5) 尿検査: 定性検査 (尿蛋白、糖、血尿)

以下の検査は登録前 28 日以内に実施する。

- 6) 胸部レントゲン(2方向)ただし、胸部 CT を実施した場合は代用可
- 7) 安静時 12 誘導心電図
- 8) 腫瘍評価のための画像診断
- 9) CA-125
- 10) PET もしくは PET-CT
- 11) DLCO 肺機能検査
- 12) 妊娠検査(必要な患者【除外基準 9】参照)のみ HCG 検査(血清および尿)を実施。)

以下の検査は登録前 6 ヶ月を許容する。

13) 感染症検査: HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体

血清アルブミン値が 4.0(g/dL)未満の場合の Ca 補正值

血清 Ca 補正值(mg/dL)=血清 Ca 値(mg/dL) + { 4 - 血清アルブミン値(g/dL) }

8.2. 治験期間中の検査・評価

8.2.1. 安全性評価

1) 各サイクルの Day1

治験終了時

ただし、1 サイクル投与前においては、登録時の検査が 1 サイクル投与開始日 - 7 日以内の結果であれば、登録時の値を用いることができる。また、試験期間中の検査は、規定日 - 4 日以内の実施を許容する。

- a) 身体所見: バイタルサイン(酸素飽和度、血圧)、体重、脈拍、体温、PS (EOCG)
- b) 血液一般: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- c) 生化学的検査: AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、BUN、血清クレアチニン、電解質 (Ca (アルブミン補正值)、Na、K、Cl)
- d) 自他覚症状 (特に以下の有害事象については注意する)
 - 全身症状: 疲労
 - 神経障害: 味覚異常
 - 皮膚障害: 斑状丘疹状皮疹、そう痒症
 - 消化管系: 食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内粘膜炎
 - 肺臓炎、発熱
- e) 血液凝固検査: PT/ INR (ただし、予防または治療のために抗凝固薬を服用中の患者に限る)

2) 1~3 サイクルの Day15 (4 サイクル以降の Day15 の実施は任意とする)

検査は規定日 - 4 日以内の実施を許容する。

- a) 血液一般: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- b) 生化学的検査: AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、BUN、血清クレアチニン、電解質 (Ca (アルブミン補正值)、Na、K、Cl)
- c) 自他覚症状 (Day1 d)と同様の項目)
- d) TR 採血

3) そのほかの間隔で実施する評価

a) 2 サイクル毎の Day1 に実施

尿検査: 定性検査 ((尿蛋白、糖、血尿))

空腹時血糖、空腹時コレステロール、空腹時トリグリセリド

b) 肺臓炎の疑いのある場合に実施

肺臓炎の診断が適切に行えるよう、担当医師の判断で下記の検査を必要に応じて適切に実施すること(7.3.4.参照)

胸部 CT

肺機能検査(全肺気量、努力肺活量、1 秒量、機能的残気量、残気量、DLCO 及び室内空気による安静時の酸素飽和度)

c) 1 サイクル投与開始後 14～28 日に実施

PET もしくは PET-CT

8.2.2. 有効性評価

a) 腫瘍マーカー: 血清 CA-125

b) 画像評価

登録前と同じ検査方法にて評価をする。治療開始から 2 サイクル毎(8 週間おき±7 日以内を許容)で評価するが、測定可能病変を有する被験者において奏効(PR または CR)を認めた場合には、確定のために 4 週間後に再度、検査を行う。

8.3. 治験終了・中止後の検査・評価

有害事象は、少なくとも試験薬最終投与から 30 日までの有害事象の発現・持続状態を観察し、持続する因果関係の否定できない有害事象については、回復・軽快するまで可能な範囲で追跡する。ただし、以下に該当する場合など、治験担医師が追跡調査不要と判断した場合はこの限りではない。

- ・対象となる症状が、原疾患の悪化に伴うものと判断された場合
- ・後治療の開始などにより、症状の回復の確認が困難と判断された場合

またプロトコル治療を受けた被験者全例を対象に、下記項目につき治験終了・中止から、約 3 ヶ月に 1 回、追跡調査を実施する。

増悪の有無(増悪以外の理由でプロトコル治療を終了した患者に対しては、CA125 値、画像所見(CT または MRI)を実施する。増悪が一度確認された後は報告不要)

- ・生存の有無
- ・後治療

臨床症状等で悪化を示す兆候があった際には、速やかに CA125 値あるいは画像所見にて

確認を行う。なお、追跡調査の協力を拒否された場合はその限りではない。

8.4.スタディーカレンダー

項目	登録前	プロトコル治療中			終了・中止時	追跡期間中
		各サイクル		2サイクル 毎開始前		
		Day1	Day15			
被験者背景	● ¹⁾					
身長、酸素飽和度	● ¹⁾					
身体所見(バイタルサイン、血圧)、 体重、脈拍、体温、PS(EOCG))	● ¹⁾	● ⁴⁾⁵⁾			●	
有害事象評価	● ¹⁾	● ⁴⁾⁵⁾	→		●	● ¹⁰⁾
腫瘍マーカー(血清CA-125値)	● ²⁾			● ⁵⁾	●	● ¹¹⁾
血液一般:WBC,ANC,Hb,Plt	● ¹⁾	● ⁴⁾⁵⁾	◎ ⁵⁾		●	
生化学的検査: AST,ALT,ALP,LDH,T-Bil, TP,Alb,BUN,Cr,Ca,Na,K,Cl,	● ¹⁾	● ⁴⁾⁵⁾	◎ ⁵⁾		●	
脂質検査: 空腹時,コレステロール/トリグリセリド	● ¹⁾			● ⁵⁾	●	
糖質検査:空腹時血糖	● ¹⁾			● ⁵⁾	●	
血液凝固検査:PT,INR	● ¹⁾	● ⁴⁾⁵⁾⁶⁾			● ⁶⁾	
尿検査	● ¹⁾			● ⁵⁾	●	
DLCO 肺機能検査	● ²⁾¹³⁾	● ⁷⁾	→			
胸部画像評価(Xp/CT)	● ²⁾	● ⁷⁾	→		●	
心電図(ECG)	● ²⁾					
感染症検査 HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、 HCV抗体、	● ³⁾					
妊娠検査	● ²⁾¹²⁾					
画像診断(CTまたはMRI)と腫瘍測定	● ²⁾			● ⁸⁾	● ⁹⁾	● ¹¹⁾
PET または PET-CT	● ²⁾	●第1サイクルDay1 投与開始後 14～28日の間に1回実施				
TR用採血:7ml	● ¹⁾		○ ⁵⁾ 1サイクルのみ			

●:必須、◎:第3サイクルまで必須とし、以降のサイクルは任意とする。○第1サイクルのみ必須

- 1) 登録前 7 日前以内
- 2) 登録前 28 日以内
- 3) 登録前 6 カ月以内
- 4) 1 サイクル開始前においては、登録時の検査が 1 サイクル投与開始日 - 7 日以内の結果であれば、登録時の値を用いることができる。
- 5) 規定日 - 4 日の実施までを許容する。
- 6) 予防または治療のために抗凝固薬を服用中の患者に限り必須とする。通常の測定に加え、第 1 サイクル期間中は週 1 回、エベロリムス投与中止後は週 1 回を最低 2 週間測定する。また投与量を減量した直後の 1 サイクル期間中は週 1 回、PT/INR 値を測定して監視すること。
- 7) 肺臓炎の疑いのある場合は速やかに実施する。
- 8) 増悪 (PD) を示唆する症状または身体的徴候、もしくは血清腫瘍マーカー値上昇などによって臨床上必要であると判断される場合、上記以外でも CT スキャンまたは MRI を実施する。完全奏効 (CR) および部分奏効 (PR) の症例には、最良総合効果の決定のため、4 週間以上の間隔をおいた時点で再度画像検査を実施しなければならないことに留意すること。
- 9) 投与終了から 2 週間以内に実施する。
- 10) 中止/終了持続する因果関係の否定できない有害事象については、回復・軽快するまで可能な範囲で追跡する。
- 11) 増悪以外の理由でプロトコル治療を終了した場合は、終了日から 3 ヶ月ごとに実施する。
- 12) 必要な患者のみ HCG 検査 (血清および尿) を実施。
- 13) ヘビースモーカー、肺浸潤または肺疾患の既往歴がある患者のみ必須する。

9. 後治療

プロトコル治療終了以降の後治療は特に規定しない。ただし、後治療の内容は eCRF にて報告する。