

パクリタキセル投与患者における神経障害に対するラフチジンの予防効果に関する研究

(Study of the preventive effect of lafutidine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving paclitaxel : SHIVILE study)

研究実施計画書

研究代表者：長島 広相

所属：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所：028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL：019-613-7111（内線 6251）

FAX：019-626-8040

E-Mail：hironaga@iwate-med.ac.jp

研究事務局：長 克哉

片桐 紘

所属：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所：028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL：019-613-7111（内線 6251）

FAX：019-626-8040

E-Mail：chokatu@iwate-med.ac.jp

E-Mail：h.katagiri@me.com

2020年2月7日 第1.0版

2020年4月22日 第1.1版

2020年6月2日 第1.2版

2020年9月10日 第1.3版

2021年9月26日 第1.4版

2021年11月6日 第1.5版

2022年4月7日 第1.6版

2023年3月5日 第1.7版

目次	2
0. 概要	3
1. 背景	6
2. 試験の目的	8
3. 試験のデザイン	8
4. 試験薬	10
5. 被験者の選択	11
6. 本試験で用いる基準	12
7. 登録	14
8. プロトコル治療	17
9. 併用療法	17
10. 被験者ごとのプロトコル治療中止基準	18
11. 本試験中止後の対応および追跡調査	18
12. 被験者の研究参加期間	18
13. 検査・観察、調査項目および実施期間	18
14. 試験の評価項目	19
15. 報告書の提出	25
16. 有害事象の報告	25
17. データの集積及び統計解析	30
18. 試験全体の中止又は中断	32
19. 試験機関	32
20. 倫理的事項	32
21. 実施計画書の変更及び逸脱	34
22. 品質管理および品質保証	35
23. 資料・記録の保存	36
24. 所属施設の長への報告内容および方法	38
25. 利益相反と試験の費用負担	38
26. 試験成果の帰属	40
27. 試験結果の公表	40
28. 臨床試験実施体制	40
29. 参考文献	41

0 概要

0.1 デザイン

- ・ 同意取得時の年齢が 18 歳以上
- ・ 非小細胞肺癌の病理診断または臨床診断を受けている
- ・ パクリタキセルを含む化学療法を受ける（免疫チェックポイント阻害薬との併用療法を含む）



登録



ランダム割付

(性別、年齢 75 歳未満/75 歳以上、PS 0,1/2)

A 群：ラフチジン 10 mg
1 日 2 回 朝、夕食後で内服
※パクリタキセル投与日より

B 群：投薬しない



パクリタキセル投与終了後の次回外来受診まで継続
または本試験終了まで継続

0.2 研究課題

パクリタキセル投与患者における神経障害に対するラフチジンの予防効果に関する研究

0.3 試験目的

パクリタキセル投与患者における神経障害に対するラフチジンの予防効果および安全性を対照群と比較・検討する。

0.4 試験方法、介入内容

介入群（ラフチジン投与群：A 群）、対照群（ラフチジン非投与群：B 群）の 2 群に分け、非盲検

化ランダム化比較試験（前向き・介入研究）を行う。

0.5 対象症例

パクリタキセルを投与予定の非小細胞肺癌患者

0.6. 選択基準

0.6.1 適格基準

- ①同意取得時年齢が 18 歳以上の症例
- ②非小細胞肺癌の細胞・組織病理診断または臨床診断を受けている症例
- ③外科的治療や根治的放射線治療、化学放射線療法が適応外とされている症例（緩和・姑息的照射は含まない）
- ④パクリタキセルを含む治療が適応と判断され導入予定の患者
- ⑤カルボプラチン+パクリタキセル療法（一括）、カルボプラチン+パクリタキセル（一括）+ペンブロリスマブ療法を導入予定の患者
（またはパクリタキセル分割投与で CTCAE Grade 2 以上の CIPN が出現した患者）
- ⑥抗潰瘍薬を内服していないか、内服しておりラフチジンに変更可能と判断される症例
- ⑦経口摂取、内服療法が可能な症例
- ⑧患者本人から文書による同意が得られている症例

0.6.2 除外基準

- ①化学放射線療法としてパクリタキセルの投与を行う症例
- ②妊娠中又は授乳中である女性
- ③ラフチジンに対して薬剤過敏症やアレルギーの既往歴を有する症例
- ④パクリタキセルに対して薬剤過敏症やアレルギー既往歴を有する症例
- ⑤ポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある場合や重篤な骨髄抑制がある場合など、パクリタキセル投与に関する禁忌事項を有する症例
- ⑥他の薬剤に対して重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例
- ⑦既に抗潰瘍薬を内服しており、ラフチジンへの変更が不可能と考えられる症例
- ⑧脳転移による症状や神経障害等で、患者本人が末梢神経障害に関する自覚症状の判断ができない症例
- ⑨元々 CTCAE ver5.0. で Grade2 以上の末梢神経障害を呈した疾患を有する症例
- ⑩その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例

0.7 投与薬剤、投与量、投与方法

介入群では、ラフチジン錠 10mg またはラフチジン OD 錠 10mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回 朝、夕食後で内服する。またはラフチジン錠 5mg またはラフチジン OD 錠 5mg を用いる場合は 1 回 2 錠、1 日 2 回 朝、夕食後で内服とする。

0.8 評価項目

0.8.1 主要評価項目

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0. : 有害事象共通用語規準 version5.0.日本語訳 JCOG 版における Grade2 以上の末梢神経障害の発現割合

0.8.2 副次的評価項目

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0. : 有害事象共通用語規準 version5.0.日本語訳 JCOG 版における Grade3 以上の末梢神経障害の発現割合

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) 日本語版における末梢神経障害のスコア分布

Functional Assessment of Cancer Therapy-neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) 日本語版における末梢神経障害のスコア分布

パクリタキセル初回投与から末梢神経障害が出現するまでの期間

有害事象によりパクリタキセルの減量・中止を行った割合

無増悪生存期間 (Progression Free Survival : PFS)

奏効率 (Response Rate : RR)

安全性 (有害事象の発生状況)

0.9 目標症例数

40 症例 (介入群 : 20 例、対照群 : 20 例)

(設定の根拠)

未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象としたカルボプラチン+ナブパクリタキセル療法と、カルボプラチン+パクリタキセル療法 (対照群) を比較した国際共同第Ⅲ相試験 : CA031 試験によれば、対照群に割り付けられた日本人における全 Grade の末梢神経障害の頻度は 81.3%とされる¹⁾。また他の癌種ではあるが、卵巣癌に対しパクリタキセルの投与を行った国内第Ⅱ相試験では、全 Grade の末梢神経障害の頻度は 79.4%と報告されている²⁾。これらの報告から、特に予防投与による介入を行わない対照群の末梢神経障害の出現頻度は約 80%程度と想定される。パクリタキセル投与による末梢神経障害に対するラフチジンの予防効果を検討した報告は無いが、末梢神経障害出現後のラフチジンの治療効果に関する前向き試験は存在し、20 人中 9 人 (45%) で中等度以上の症状改善があったとされる³⁾。本試験では末梢神経障害が出現する前に予防的な介入を行うため、45%以上の改善が期待できると考え、介入群では末梢神経障害を生じる患者の 60%以上に効果を認めると仮定し、末梢神経障害の出現頻度を 30%と仮定した。統計ソフト EZR を用いて、対照群の末梢神経障害出現度を 80%、介入群で 30%とし、 α エラー (両側) を 0.05、 $1-\beta$ エラーを 0.80 とし、カイニ乗検定 (連続修正あり) でサンプルサイズを計算したところ、各々の群で 19 例、合計 38 例が必要であると算出された⁴⁾。本試験では試験中止となる症例が出現することを考慮し、合計 40 例 (介入群 : 20 例、対照群 : 20 例) とした。

0.10 試験期間

登録期間 : 臨床試験登録データベース jRCT 公開後~2023 年 10 月 (36 ヶ月)

試験期間 : jRCT 公開後~2024 年 2 月 (40 ヶ月)

観察期間 : パクリタキセルを含む化学療法 4 サイクル終了後の次回外来受診日まで

0.11 試験実施体制

0.11.1 研究代表医師

長島 広相

岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL : 019-613-7111 (内線 6251) E-mail : hironaga@iwate-med.ac.jp

0.11.2 試験参加施設 (予定)

岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 (研究責任医師 : 長島 広相)

八戸赤十字病院 呼吸器内科 (研究責任医師 : 工藤 温子)

0.11.3 研究事務局

①長 克哉

所属 : 岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所 : 028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL : 019-613-7111 (内線 6251) E-Mail : chokatu@iwate-med.ac.jp

②片桐 紘

所属 : 岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所 : 028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL : 019-613-5111 (内線 6251) E-Mail : h.katagiri@me.com

0.11.4 統計解析責任者

高橋 史朗 (岩手医科大学 教育教養センター 情報科学科医用工学分野 教授)

1 背景

1.1 肺癌について

切除不能または術後再発の非小細胞肺癌の治療は近年目覚ましい進歩を遂げており、driver mutation に対応した分子標的治療薬や、免疫チェックポイント阻害薬の適応が拡大している。通常の抗癌剤も肺癌治療の key drug であり、白金製剤と第 3 世代抗癌剤の併用療法も特に二次治療以降で多く用いられ、非小細胞肺癌患者において忍容性があれば、高確率に経験する治療と考えられる⁵⁾。一方でいわゆる化学療法では抗悪性腫瘍薬による有害事象はしばしば問題となり、患者 QOL や治療完遂率に大きく影響を与えているといえる。

1.2 パクリタキセル (paclitaxel : PTX) について

第 3 世代抗癌剤の代表ともいえる薬剤がパクリタキセル (paclitaxel : PTX) である。PTX はタキサン化合物であり、微小管を形成するチューブリンの重合を促進して微小管を過剰形成・安定化させ、脱重合を抑制することによって細胞分裂を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。PTX で頻度の高い有害事象として

末梢神経障害があり、化学療法誘発性末梢神経障害（Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : CIPN）を生じる薬剤として代表格といえる。未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象としたカルボプラチン+ナブパクリタキセル療法と、カルボプラチン+パクリタキセル療法（対照群）を比較した国際共同第Ⅲ相試験：CA031 試験によれば、対照群に割り付けられた日本人における全 Grade の末梢神経障害の頻度は 81.3%とされる¹⁾。PTX は主にカルボプラチン（carboplatin : CBDCA）との併用療法で用いられ、さらに免疫チェックポイント阻害薬であるペンブロリズマブ（pembrolizumab : PEMB）との 3 剤併用療法も施行されている。肺癌領域において PTX 単剤で用いることはガイドライン上で推奨はなく、臨床試験等も実施されていない⁵⁾。CBDCA+PTX 療法は、PTX を一括投与するか分割投与するかに大別されるが、一括投与でより CIPN が生じやすいとされる⁶⁾。一方、分割投与で CIPN を軽減できる可能性があるが完全に予防することは不可能で、骨髄抑制の有害事象は一括投与より分割投与で多くみられることから、臨床上の判断は難しく、CIPN の治療や予防策は極めて重要と考えられる。

1.3 化学療法誘発性末梢神経障害（Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : CIPN）について

化学療法誘発性末梢神経障害（Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : CIPN）は化学療法を施行する上で重要な有害事象であり、がん治療の成績向上において対処すべき課題といえる。CIPN の発生頻度は文献により様々な報告があり、使用する抗悪性腫瘍薬の種類により異なると考えられるが、4179 例のメタ解析をした報告では、化学療法終了後 1 ヶ月以内までの CIPN の頻度は 68.1%と高頻度である⁷⁾。CIPN は症候学的に感覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害に分類されるが、感覚神経障害の頻度が高く、患者は「しびれ」「痛み」という訴えをすることが多い。米国臨床腫瘍学会（ASCO）が 2014 年に CIPN マネジメントのガイドラインを公表した⁸⁾。しかし CIPN についてはエビデンスが少ない分野であることや、本国と海外とで汎用する薬剤の違いから、当ガイドラインが日常のがん診療に全て合致するとは言い難い。本国では日本がんサポーターケア学会から CIPN のガイドラインが公表され、より本国のがん診療に則した内容が明記されている⁹⁾。このガイドラインでは CIPN 出現後の治療として抗うつ薬であるデュロキセチンを投与することの弱い提案をする等、CIPN への緩和治療については一定のエビデンスがあるが、予防に関する高いエビデンスは記載がない。CIPN が出現すれば患者は症状に苦しむことが考えられ、がん治療の完遂を目指すという観点からも望ましくないため、CIPN の予防策に関するエビデンスの構築が急務と考えられる。

1.4 ラフチジン（lafutidine）について

ラフチジン（lafutidine）は H2 受容体拮抗剤の 1 つである。H2 受容体は胃酸分泌に関わる受容体であり、H2 受容体拮抗剤はこれを遮断することによって強力な胃酸分泌抑制作用を示す。ラフチジンはカプサイシン知覚神経を刺激して CGRP（Carcitonin gene-related peptide）の放出を促進し、NO を産生して胃粘膜の血流増加および保護、修復をもたらす作用がある。また、ラフチジンは他の H2 受容体拮抗剤と異なり、間接的に TRPV 1（Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 受容体）を活性化することで知られる。TRPV1 受容体はカプサイシン、プロトン、熱により活性化されて温度閾値が低下し、体温でも痛覚過敏が惹起される¹⁰⁾。しかし引き続き起こる脱感作で感覚神経興奮応答が遮断され、症状が改善することが示唆されている¹¹⁾。実際に PTX 投与後に CIPN を発症した

SHIVILE study

際に、ラフチジンを投与すると症状が改善したという症例報告は複数存在する^{11) 12)}。また、前向き試験も存在し、婦人科領域の悪性腫瘍に対してタキサン系抗悪性腫瘍薬を投与し CIPN を発症した 20 人の患者に対しラフチジンを投与するというもので、20 人中 9 人で中等度以上の症状改善があり、5 人で軽度の症状改善を認めたとされる³⁾。一定の効果が期待されるにも関わらず、予防効果に対する症例報告や前向き試験は存在せず、本研究はラフチジンの CIPN 予防効果について検証することを目的とした。

1.5 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0. : 有害事象共通用語規準 version5.0.日本語訳 JCOG 版について

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) は National Cancer Institute (NCI) の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) が公表している有害事象共通用語基準であり、現在第 5 版 (version 5.0.) まで発刊されている。本国に限らず世界中で汎用されている基準であり、がん薬物療法にかんする治験・臨床試験の有害事象評価で主に用いられ、日常臨床でも最も用いられているといえる。実際に CIPN に関する先行研究を見ると、39 件の研究のうち 24 件で CTCAE が用いられている⁹⁾。Grade 別に簡易に評価できる一方で、医療者側からの評価となってしまう側面があるが、上記のように世界中で汎用されていることを考慮し、本研究の主要評価項目に据えた。

1.6 Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) 日本語版について

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) は CIPN に関する患者の主観的評価を行う質問表として開発され広く用いられ、本国でも有効性の検証が行われ、日本語訳版も存在する¹³⁾。PNQ 日本語版は 1 (軽症) から 5 (重症) の 5 段階評価の質問表になっており、日常活動に影響のある 4 および 5 については、具体的に日常生活で困っている作業のアンケート形式となっている。本試験では CTCAE のみならず患者の主観的評価の検証も重要視し、PNQ を副次的評価項目の 1 つとした。

1.7 Functional Assessment of Cancer Therapy-neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) 日本語版について

Functional Assessment of Cancer Therapy-neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) は CIPN における患者の主観的評価を行う質問表として開発され、患者の QOL 評価に有用である¹⁴⁾。日本語版が存在する。FACT/GOG-Ntx は 5 段階評価のアンケート形式であり、CIPN が出現した部位別の評価や強度の評価など、詳細に行うことができる。本質問表を CTCAE と PNQ と併用することで、より正確な CIPN の評価を行うことを目的とした。

2 試験の目的

パクリタキセル投与患者における神経障害に対するラフチジンの予防効果および安全性を対照群と比較・検討する。

3 試験のデザイン

3.1 対象症例

パクリタキセル投与予定の非小細胞肺癌患者

3.2 試験の種類

非盲検化ランダム化比較試験（多施設）

3.3 試験の評価項目（エンドポイント）

3.3.1 主要評価項目

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0. : 有害事象共通用語規準 version5.0.日本語訳 JCOG 版における Grade2 以上の末梢神経障害の発現割合

3.3.2 副次的評価項目

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0. : 有害事象共通用語規準 version5.0.日本語訳 JCOG 版における Grade3 以上の末梢神経障害の発現割合

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) 日本語版における末梢神経障害のスコア分布

Functional Assessment of Cancer Therapy-neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) 日本語版における末梢神経障害のスコア分布

パクリタキセル初回投与から末梢神経障害が出現するまでの期間

有害事象によりパクリタキセルの減量・中止を行った割合

無増悪生存期間（Progression Free Survival : PFS）

奏効率（Response Rate : RR）

安全性（有害事象の発生状況）

3.4 プロトコール治療

介入群では、ラフチジン錠 10mg またはラフチジン OD 錠 10mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回 朝、夕食後で内服する。またはラフチジン錠 5mg またはラフチジン OD 錠 5mg を用いる場合は 1 回 2 錠、1 日 2 回 朝、夕食後で内服とする。

3.5 目標症例数

40 例（介入群：20 例、対照群：20 例）

3.6 目標症例数の設定根拠

未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象としたカルボプラチン＋ナブパクリタキセル療法と、カルボプラチン＋パクリタキセル療法（対照群）を比較した国際共同第Ⅲ相試験：CA031 試験によれば、対照群に割り付けられた日本人における全 Grade の末梢神経障害の頻度は 81.3%とされる¹⁾。また他の癌種ではあるが、卵巣癌に対しパクリタキセルの投与を行った国内第Ⅱ相試験では、全 Grade の末梢神経障害の頻度は 79.4%と報告されている²⁾。これらの報告から、特に予防投与による介入を行わない対照群の末梢神経障害の出現頻度は約 80%程度と想定される。パクリタキセル投与による末梢神経障害に対するラフチジンの予防効果を検討した報告は無いが、末梢神経障害出現後のラフチジンの治療効果に関する前向き試験は存在し、20 人中 9 人（45%）で中等度以上の症状改善があったとき

れる³⁾。本試験では末梢神経障害が出現する前に予防的な介入を行うため、45%以上の改善が期待できると考え、介入群では末梢神経障害を生じる患者の60%以上に効果を認めると仮定し、末梢神経障害の出現頻度を30%と仮定した。統計ソフトEZRを用いて、対照群の末梢神経障害出現度を80%、介入群で30%とし、 α エラー（両側）を0.05、 $1-\beta$ エラーを0.80とし、カイニ乗検定（連続修正あり）でサンプルサイズを計算したところ、各々の群で19例、合計38例が必要であると算出された⁴⁾。本試験では試験中止となる症例が出現することを考慮し、合計40例（介入群：20例、対照群：20例）とした。

4 本試験で用いる試験薬

一般名：ラフチジン

商品名：プロテカジン 5mg・10mg・5mg OD錠・10mg OD錠

薬剤情報：薬剤の詳細および取り扱いに関しては、最新の添付文書も別途参照すること。

【用法及び用量】

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎〉

通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを1日2回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期〉

通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを1日1回（夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈麻酔前投薬〉

通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【効能又は効果】

- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎
- ・下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
- ・麻酔前投薬

【重要な基本的注意】

血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

1. 合併症・既往歴等のある患者

2.薬物過敏症の既往歴のある患者

3.透析患者

低用量から慎重に投与すること。透析患者では非透析時の最高血中濃度が健康人の約 2 倍に上昇することが報告されている。

4.腎機能障害患者

症状が悪化するおそれがある。

5.肝機能障害患者

症状が悪化するおそれがある。

6.妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

7.授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

8.小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.高齢者

用量あるいは投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下しているため。

【重大な副作用】

1.ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

顔面蒼白、血圧低下、全身発赤、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2.再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）

3.皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（いずれも頻度不明）

4.肝機能障害（0.06%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

5.房室ブロック等の心ブロック（頻度不明）

6.横紋筋融解症（頻度不明）

7.間質性腎炎（頻度不明）

5.被験者の選択

5.1 適格基準

①同意取得時年齢が 18 歳以上の症例

②非小細胞肺癌の細胞・組織病理診断または臨床診断を受けている症例

③外科的治療や根治的放射線治療、化学放射線療法が適応外とされている症例（緩和・姑息的照射は含まない）

- ④パクリタキセルを含む治療が適応と判断され導入予定の患者
- ⑤カルボプラチン+パクリタキセル療法（一括）、カルボプラチン+パクリタキセル（一括）+ペンブロリズマブ療法を導入予定の患者
（またはパクリタキセル分割投与で CTCAE Grade 2 以上の CIPN が出現した患者）
- ⑥抗潰瘍薬を内服していないか、内服しておりラフチジンに変更可能と判断される症例
- ⑦経口摂取、内服療法が可能な症例
- ⑧患者本人から文書による同意が得られている症例

5.2 除外基準

- ①化学放射線療法としてパクリタキセルの投与を行う症例
- ②妊娠中又は授乳中である女性
- ③ラフチジンに対して薬剤過敏症やアレルギーの既往歴を有する症例
- ④パクリタキセルに対して薬剤過敏症やアレルギー既往歴を有する症例
- ⑤ポリオキシエチレンヒマン油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある場合や重篤な骨髄抑制がある場合など、パクリタキセル投与に関する禁忌事項を有する症例
- ⑥他の薬剤に対して重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例
- ⑦既に抗潰瘍薬を内服しており、ラフチジンへの変更が不可能と考えられる症例
- ⑧脳転移による症状や神経障害等で、患者本人が末梢神経障害に関する自覚症状の判断ができない症例
- ⑨元々CTCAE ver5.0.で Grade2 以上の末梢神経障害を呈した疾患を有する症例
- ⑩その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例

6 本試験で用いる基準

6.1 肺癌の診断とステージに関する記載

肺癌取扱い規約（2017年1月【第8版】）日本肺癌学会/編を用いる。

表 1 TNM 分類（肺癌取扱い規約 第 8 版）

潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
IA1 期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2 期	T1b	N0	M0
IA3 期	T1c	N0	M0
IB 期	T2a	N0	M0
IIA 期	T2b	N0	M0
IIB 期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0

	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB 期	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC 期	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA 期	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
IVB 期	Any T	Any N	M1c

6.2 腫瘍縮小効果判定基準

Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) ver.1.1 を用いる。なお、RECIST による効果判定において、PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大が 8 週以上認められなかった症例を SD とする。

6.3 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0. : 有害事象判定基準 (CIPN の評価)

CTCAE ver.5.0.日本語訳 JCOG 版を用いる。

6.4 Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) 日本語版

PNQ 日本語版を用いる。

6.5 Functional Assessment of Cancer Therapy-neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)

日本語版

FACT/GOG-Ntx 日本語版を用いる。

6.6 パクリタキセルの減量・中止基準**6.6.1 パクリタキセルの減量を考慮する場合)**

- ①パクリタキセル投与後に白血球数が 1,000/mm³ 未満となった場合
- ②上記①以外の骨髄抑制がみられた場合
- ③Grade3 以上の末梢神経障害がみられた場合
- ④その他主治医によって減量が必要と判断された場合

いずれの場合でも主治医の判断により減量を考慮する。

6.6.2 パクリタキセルの中止を考慮する場合

- ①重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）やショック・アナフィラキシー症状がみられた場合
- ②間質性肺炎、肺線維症、急性呼吸促進症候群などの呼吸器合併症がみられた場合
- ③心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫など循環および血管に関わる症状が出現した場合
- ④難聴、耳鳴がみられた場合
- ⑤消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、重篤な腸炎、腸管閉塞、腸管麻痺などの消化管合併症がみられた場合
- ⑥重篤な肝機能障害や黄疸が出現した場合
- ⑦膵炎が生じた場合
- ⑧重篤な急性腎障害が出現した場合
- ⑨中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）を発症した場合
- ⑩播種性血管内凝固、腫瘍崩壊症候群、白質脳症などがみられた場合

いずれの場合でも主治医の判断により中止を考慮する。

7 登録**7.1 研究責任（代表）医師**

長島 広相（岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 特任准教授）

【役割および責任】

所属する研究実施医療機関における本臨床研究に係る業務を統括する。

7.2 代表機関における研究分担医師

内海 裕（岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 助教）
秋山 真親（岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 特任講師）
千葉 真土（岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 助教）
長 克哉（岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 医師）：研究事務局
片桐 紘（岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 医師）：研究事務局

7.3 試験参加施設（予定）

工藤 温子（八戸赤十字病院 呼吸器内科）：研究責任医師（八戸赤十字病院）

7.4 研究事務局

①長 克哉

所属：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所：028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL：019-613-7111（内線 6251） E-Mail：chokatu@iwate-med.ac.jp

②片桐 紘

所属：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所：028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL：019-613-7111（内線 6251） E-Mail：h.katagiri@me.com

【役割および責任】

研究責任医師の指示のもと、本研究におけるすべての業務を管理・運営する。

7.5 データマネジメント責任者

高橋 史朗（岩手医科大学 教育教養センター 情報科学科医用工学分野 教授）

【役割および責任】

別途定める「データマネジメント計画書」に従い、データマネジメント業務を実施する。

7.6 モニタリング責任者

西塚 哲（岩手医科大学医学部 医歯薬総合研究所医療開発研究部門 特任教授）

【役割および責任】

別途定める「モニタリング計画書」に従い、モニタリング業務を実施する。

7.7 統計解析責任者

高橋 史朗（岩手医科大学 教育教養センター 情報科学科医用工学分野 教授）

【役割および責任】

別途定める「解析計画書」に従い、解析業務を実施する。

7.8 症例登録・割り付けの方法

①主治医が「エントリーシート」に必要な情報を記入し、研究事務局に送付することで症例登録となる。

②登録不可能と判断した場合は、研究事務局から主治医に連絡をする。

③登録可能と判断した場合、研究事務局は症例をランダムに治療群へ 1:1 に割り付け、割付結果を主治医に連絡する。ランダム割付に際しては、(Ⅰ) 性別、(Ⅱ) 年齢 (75 歳未満 vs. 75 歳以上)、(Ⅲ) PS (0, 1 vs. 2) で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。

1) 研究対象者候補の選出

研究責任 (分担) 医師は、日常診療の情報に基づき研究対象者を選出する。

2) インフォームド・コンセント

研究責任 (分担) 医師は、「説明文書」を用いて本臨床研究の候補者となった患者に対して十分に本臨床研究を説明し、「同意文書」を用いて本臨床研究への参加に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。

3) 適格性の確認

研究責任 (分担) 医師は、本臨床研究の参加に同意を得られた患者に対して適格性を確認する。研究責任 (分担) 医師は適格と判断した症例についてエントリーシートに必定事項を記入して、研究事務局へ提出する。

【登録先】

①長 克哉

所属：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所：028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL：019-613-7111 (内線 6251) E-Mail：chokatu@iwate-med.ac.jp

②片桐 紘

所属：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所：028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL：019-613-5111 (内線 6251) E-Mail：h.katagiri@me.com

4) 研究事務局の確認

研究事務局はエントリーシートの内容から、本試験の選択基準及び除外基準と照合して適格性を再度確認する。研究事務局は不備のないことを確認した後に研究対象者識別コードを付し登録する。なお、疑問がある場合、直ちに試験担当医師に連絡し、内容を確認し、適格性が確認できた場合のみ登録する。

5) 割付・非盲検化の方法

介入群 (ラフチジン投与群：A 群)、対照群 (ラフチジン非投与群：B 群) の 2 群に分け、ランダム

割付を行う。本研究は非盲検化で行う。同意取得時点でランダム割付を行い、化学療法開始前までにどちらの群に割付されたか研究対象者へ口頭で伝える。

6) 登録期間及び 研究参加期間の終了 後の対応

登録期間：臨床試験登録データベース jRCT 公開後～2023 年 6 月（36 ヶ月）

研究参加期間が終了した後の追跡調査は予定しないが、研究対象者の病状を観察しながら最も適切と考える医療を提供する。

8 プロトコール治療

8.1 プロトコール治療内容・スケジュール

①介入群では、パクリタキセル初回投与日の朝より、ラフチジン錠 10mg またはラフチジン OD 錠 10mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回 朝、夕食後で内服する。10mg の錠剤であれば 1 日 2 錠だが、5mg の錠剤であれば 1 日 4 錠とする。

②原則としてパクリタキセル投与中止または本試験終了まで継続する。その後のラフチジン継続については主治医の判断とし、本試験と関係ないものとする。

8.2 プロトコール治療開始基準

①ラフチジンの添付文書によれば、禁忌は「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」とされているため、本試験も準拠する。

②肝障害、腎障害、血球異常があり、主治医および事務局が不適当と判断した症例は本試験から除外する。

8.3 ラフチジン休薬・減量・中止・投与再開基準

ラフチジンの添付文書によれば、明確な休薬基準は設けられていない。本試験では患者の安全性を考え、ラフチジン投与によって発生したと主治医が判断する CTCAE v5.0. grade 2 以上の有害事象が出現した際は原則として投与中止とする。休薬、減量および再開は原則として行わない。

9 併用療法

9.1 併用禁止薬

ラフチジン以外の H2 ブロッカー、プロトンポンプインヒビターの併用を禁止する。

9.2 併用可能薬

有効性の評価に影響を及ぼさない薬剤または治療法の併用は可能とする。

9.3 併用禁忌薬

特になし

9.4 併用注意薬

特になし

10 被験者ごとのプロトコル治療中止基準

以下のいずれかに該当する場合は、プロトコル治療を中止する。

なお、プロトコル治療が中止された場合の中止日は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、主治医が中止を判断した日とする。

- ①ラフチジン投与によって発生したと主治医が判断する CTCAE v5.0. grade 2 以上の有害事象が出現した場合
- ②主治医がプロトコル治療を継続できないと判断した場合
- ③患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
- ④患者が本試験への同意を撤回した場合
- ⑤登録後に不適格が判明しプロトコル治療続行が患者の不利益になると判断された場合
- ⑥本試験継続中に、本試験の研究施設以外で肺癌治療を受ける場合、または転院となった場合。

11 本試験中止後の対応および追跡調査

11.1 ラフチジンの有害事象で中止となった場合

追跡調査は行わない。有害事象に対しては通常診療において主治医が対応する。

11.2 患者の希望で本試験が中止となった場合

追跡調査は行わず、保険診療内において原疾患の診療を継続する。

11.3 その他の理由で中止となった場合

追跡調査は行わず、保険診療内において原疾患の診療を継続する。

12 被験者の研究参加期間

同意取得日からパクリタキセルを含む化学療法 4 サイクル終了後の次回外来受診日までとする。

13 検査・観察、調査項目および実施時期

13.1 患者背景調査項目

以下の項目について登録時までには検査・評価する。

- (1) 性別
- (2) 同意取得時年齢
- (3) 同意取得日
- (4) 臨床診断名 / 病理組織学的分類
- (5) TNM 分類及び臨床病期
- (6) 初発 / 再発診断日
- (7) 原疾患に対する前治療の内容
- (8) 導入予定のパクリタキセルを含む治療内容
- (9) 画像診断（登録前 90 日以内）：CT/MRI 等により標的病変の測定・評価、非標的病

変の評価を行う。

13.2 プロトコル治療中の検査・観察・調査項目

- (1) CTCAE ver.5.0.
- (2) PNQ
- (3) FACT/GOG-Ntx
- (4) 画像診断：CT/MRI 等により標的病変の測定・評価、非標的病変の評価を行う。

13.3 プロトコル治療中止時の検査・観察・調査項目

- (1) CTCAE ver.5.0.
- (2) PNQ
- (3) FACT/GOG-Ntx
- (4) 画像診断：CT/MRI 等により標的病変の測定・評価、非標的病変の評価を行う。

13.4 観察・検査項目及びスケジュール

CTCAE ver.5.0.、PNQ、FACT/GOG-Ntx の評価を以下のスケジュールで行う。その他の副次的評価項目については本試験終了後に評価を行う。ラフチジンによる有害事象が疑われた場合は適切な診察、検査、治療を行う。肺癌診療については通常診療内とする。

- (1) パクリタキセル初回投与前（投与前 3 ヶ月以内とする）
- (2) パクリタキセル 2 サイクル目投与前（投与前 1 週間以内とする）
- (3) パクリタキセル 3 サイクル目投与前（投与前 1 週間以内とする）
- (4) パクリタキセル 4 サイクル目投与前（投与前 1 週間以内とする）
- (5) パクリタキセル 4 サイクル目投与後の次回外来（初回の外来診察日とし、時期は定めない）

13.5 追跡調査

パクリタキセル 4 サイクル目投与後の次回外来診察日、または本試験終了日からの追跡調査は予定しない。

14 試験の評価項目の定義・基準

14.1 CTCAE ver5.0.日本語訳 JCOG 版

全て CTCAE ver.5.0.日本語訳 JCOG 版の評価基準に従い本試験で評価する項目は神経系障害のうち、「神経痛（Neuralgia）」、「末梢性感覚ニューロパチー（Peripheral sensory neuropathy）」とする。神経痛については、「Grade 1：軽度の疼痛」「Grade2：中等度の症状、身の回り以外の日常生活動作の制限」「Grade3：高度の症状、身の回りの日常生活動作の制限」となっており、Grade4 および Grade5 は存在しない。末梢性感覚ニューロパチーについては、「Grade 1：症状がない」「Grade2：中等度の症状、身の回り以外の日常生活動作の制限」「Grade3：高度の症状、身の回りの日常生活動作の制限」「Grade4：生命を脅かす；緊急処置を要する」となっており、Grade5 は存在しない。Grade2 以上を主要評価項目とするが、Grade3 以上で特に患者 QOL や化学療法の継続が困難となる背景を考慮し、Grade3 以上を副次的評価項目に設定した。

14.2 PNQ 日本語版

表 2 の PNQ 日本語版を用いる。「感覚」「運動」それぞれ A,B,C,D,E と 5 段階の質問表となっており、被験者には両者について回答してもらい、どのような活動に支障があるかのアンケートにも回答してもらう。

表 2 PNQ 日本語版

感覚 該当する□に✓を記入してください。

	□	□	□	□	□
	A	B	C	D	E
	手や足にしびれや痛み、知覚鈍麻を感じない	手や足に軽いしびれや痛み、知覚鈍麻を感じるが、日常生活に支障なし	手や足に中等度のしびれや痛み、知覚鈍麻を感じるが、日常生活に支障なし	手や足にやや強めのしびれや痛み、知覚鈍麻を感じ、日常生活に支障あり	手や足に強いしびれや痛み、知覚鈍麻を感じ、ほとんどの日常生活の妨げになる

運動 該当する□に✓を記入してください。

	□	□	□	□	□
	A	B	C	D	E
	手足に筋力低下(脱力感)を感じない	手足に軽い筋力低下(脱力感)を感じるが、日常生活に支障なし	手足に中等度の筋力低下(脱力感)を感じるが、日常生活に支障なし	手足にやや強めの筋力低下(脱力感)を感じ、日常生活に支障あり	手足に強い筋力低下(脱力感)を感じ、ほとんどの日常生活の妨げになる

□に✓を記入してどのような活動に支障があるか示してください。

□洋服のボタンかけ	□ドアを開く	□ベルトのバックルを締める	□字を書く	□裁縫
□ナイフを使う	□コンタクトレンズの着脱	□眠る	□歩く	□仕事
□フォークを使う	□(携帯)電話を使う	□階段を上る	□アクセサリーを着ける	□靴紐を結ぶ

<input type="checkbox"/> スプーンを使う	<input type="checkbox"/> リモコン操作	<input type="checkbox"/> キーボードを打つ	<input type="checkbox"/> 編み物	<input type="checkbox"/> 自動車運転
	<input type="checkbox"/> 箸を使う	<input type="checkbox"/> その他（ご記入ください） _____		

14.3 FACT/GOG-Ntx 日本語版

表 3 の FACT/GOG-Ntx 日本語版を用いる。神経症状に関する 11 個の質問項目があり、各々 0,1,2,3,4 と 5 段階の質問表となっている。被験者には全ての項目に回答してもらう。

表 3 FACT/GOG-Ntx 日本語版

		全くなし	少しあり	あり	かなりあり	非常にあり
NTX1	手にしびれやうづきがある	0	1	2	3	4
NTX2	足にしびれやうづきがある	0	1	2	3	4
NTX3	手に不快感がある	0	1	2	3	4
NTX4	足に不快感がある	0	1	2	3	4
NTX5	関節痛や筋痙攣がある	0	1	2	3	4
HI12	全身に脱力感がある	0	1	2	3	4
NTX6	耳の聞こえが悪い	0	1	2	3	4
NTX7	耳鳴りがする	0	1	2	3	4
NTX8	ボタンの開け閉じがうまくできない	0	1	2	3	4
NTX9	手に握った小さなものの形がよくわからない	0	1	2	3	4
An6	歩行が簡単でない	0	1	2	3	4

14.4 パクリタキセル初回投与から末梢神経障害が出現するまでの期間

パクリタキセル初回投与日から CTCAE ver.5.0 で Grade2 以上の末梢神経障害が生じるまでの期間を調査する。

14.5 有害事象によりパクリタキセルの減量・中止を行った割合

化学療法に伴う有害事象によりパクリタキセルの減量や中止を要した割合を調査する。

14.6 無増悪生存期間（Progression Free Survival : PFS）

登録日を起算日として、増悪（PD）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とする。なお、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）も PD として取り扱う。

14.7 奏効率 (Response Rate : RR)

解析集団を分母として、総合効果が CR、PR のいずれかである被験者の割合を奏効率とする。

14.8 安全性

プロトコル治療が 1 回以上行われたすべての被験者（安全性データの解析対象集団）を対象とし、有害事象について調査する。有害事象は CTCAE ver.5.0. で評価を行う。

14.9 RECIST ver.1.1 日本語訳 JCOG 版 (抜粋)

1) 測定可能病変

腫瘍病変：

少なくとも一方向で正確な測定が可能であり（測定断面における最大径（長径）を記録する）、かつ以下のいずれかのサイズ以上のもの。

- ・CT で 10mm（CT のスライス厚は 5mm 以下）
- ・臨床的評価としての測径器（caliper）による測定で 10mm（測径器により正確に測定できない病変は測定不能として記録する）
- ・胸部 X 線写真で 20mm

リンパ節病変：

病的な腫大と判断され、かつ CT で評価した短軸の径（短径）が 15mm 以上（CT のスライス厚は 5mm 以下を推奨）。

小病変（長径が 10mm 未満の腫瘍病変または短径が 10mm 以上 15mm 未満であるリンパ節病変）、および真の測定不能病変を含む測定可能病変以外のすべての病変は、測定不能病変とする。

2) 標的・非標的病変のベースライン

標的病変：

ベースライン評価において、2 個以上の測定可能病変を認める場合、すべての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個（各臓器につき最大 2 病変）までの病変を標的病変として選択し、これらについてベースライン評価での測定値を記録する。すなわち、浸潤臓器が 1 臓器の場合は最大で 2 病変、2 臓器の場合は最大で 4 病変を記録する。

ベースライン評価時の全標的病変の径の和（径和：非リンパ節病変では長径、リンパ節病変では短径）をベースライン径和として算出し記録する。

非標的病変：

標的病変以外の、リンパ節病変を含む他のすべての病変（または病変部位）は非標的病変とし、ベースライン評価時に記録する。

3) 標的病変の評価

完全奏効 (Complete Response CR) :

すべての標的病変の消失。標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10 mm未満に縮小しなければならない。

部分奏効 (Partial Response PR) :

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少。

進行 (Progressive Disease PD) :

経過中の最小の径和 (ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5mm 以上増加。

安定 (Stable Disease SD) :

経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。

評価不能 (Not Evaluable NE) :

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。

4) 非標的病変の評価

完全奏効 (Complete Response CR) :

すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ (短径が 10mm 未満) とならなければならない。

非 CR/非 PD (Non-CR/Non-PD) :

1 つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。

進行 (Progressive Disease PD) :

既存の非標的病変の明らかな増悪。

5) 各時点での効果

(1) 標的病変 (非標的病変の有無にかかわらず) を有する場合

表 4 各時点での効果：標的病変 (非標的病変の有無にかかわらず) を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE

PD	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

(2) 非標的病変のみを有する場合

表 5 各時点での効果：非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価なしがある	なし	NE
明らかな増悪	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

6) 最良総合効果 (Best overall response) の評価

最良総合効果とは、試験治療開始から治療終了までの間に記録された最良の客観的腫瘍縮小効果を指す。CR や PR は、プロトコルで定められた、次の評価時点（通常は 4 週間後）においても、それぞれの規準が満たされた場合にのみ判定することができる。確定をする場合、「表 17.2.1.3. CR と PR の確定が必要とされる場合の最良奏効効果」により決定する。

表 6 CR と PR の確定が必要とされる場合の最良総合効果

最初の総合効果	次の総合効果	最良総合効果
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD or PR
CR	SD	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は PD
CR	PD	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は PD
CR	NE	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は PD
PR	NE	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は NE
NE	NE	NE

15 報告書の提出

研究責任医師または研究分担医師は、CRF に必要事項を入力する。

- (1) 登録連絡：症例登録時、必要事項をエントリーシートに記載する。
- (2) 治療前記録：プロトコル治療開始前に、「被験者基本情報」、「対象疾患情報」等の内容をCRFに記載する。
- (3) プロトコル治療終了・中止報告：プロトコル治療終了または中止時にCRFに記載する。
- (5) 重篤な有害事象報告、詳細報告：重篤な有害事象が発現した場合に、CRFの重篤な有害事象に必要事項を記載する。有害事象報告書に記載し、事務局に報告する。

16 有害事象・疾病等

16.1 用語の定義

(1) 有害事象

有害事象とは、試験実施中に起こる、治療や処置に際して観察されたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。すなわち「因果関係ありと判断される」と、「因果関係ありと判断されない」ものの両者を含む。

(2) 【疾病等】

疾病等とは有害事象のうち、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

(3) 重篤な有害事象・重篤な疾病等

【重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。】

- 1) 死に至るもの（死亡）
- 2) 生命を脅かすもの*1（死亡のおそれ）
- 3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの*2
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 子孫に先天異常を来すもの
- 6) その他医学的に重要な状態と判断される事象または対応

註 *1：その有害事象が起きた際に、被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

*2：入院の中でも、再発確認目的の検査入院等のように「有害事象の治療目的以外」の入院は重篤な有害事象と定義しない。

【重篤な疾病等とは、疾病等のうち以下のものをいう。】

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等

- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 2) から5) に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

(3) 因果関係

発生した有害事象が緊急報告の対象となるか否かを判断する場合、当該有害事象とプロトコル治療との間に合理的な因果関係の可能性があるか否かを判定することが必要となる。本試験においては、米国 National Cancer Institute (NCI) のガイドライン (NCI GUIDELINES FOR INVESTIGATORS : ADVERSE EVENT REPORTING REQUIREMENTS FOR DCTD (CTEP AND CIP) AND DCP INDs AND IDEs) に準じて、因果関係の程度を次のように分類する。

1) definite : 明確に

有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断される

2) probable : おそらく

有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコル治療によると考える方が合理的 (plausible) と判断される

3) possible : ありうる

有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化したのか、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によるのかいずれとも決めがたい

4) unlikely : ありそうにない

有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化した可能性はありそうになく、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方が合理的 (plausible) と判断される

5) not related : 関係ない

有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコル治療による可能性がほとんどないと判断される

本試験においては、上記分類のうち、definite、probable、possible のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、unlikely、not related のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」とする。

(4) 予測性（予期される／予期しない）

予期される有害事象とは、当該試験において起こり得ることが文書で予め示されている有害事象を指し、文書としては添付文書及びプロトコル等をいう。ただし、当該文書に記載されていても、その性質、重症度、特異性又は転帰が一致しないものは予期しない有害事象と判断される。

16.2 疾病等報告

16.2.1 実施医療機関の管理者への疾病等の報告に関する手順

研究責任医師は、疾病等（不具合も含む）の発生を知った場合、下表「認定臨床研究審査委員会への疾病等報告対象と報告期限」ならびに「認定臨床研究審査委員会への不具合報告対象と報告期限」に記載された期限内に、その旨を当該医療機関の既定に従い当該医療機関の管理者に報告す

る。

16.2.2 認定臨床研究審査委員会への疾病等報告

研究責任医師は、疾病等が発生した場合、以下の期限内に認定臨床研究審査委員会に報告する。疾病等の発生の要因等が明らかでない場合でも、期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行う。この場合、その後速やかに詳細な要因等について続報として報告を行い、続報は必ずしも定める期間内でなくともよい。

報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究責任医師に対して意見を述べた場合、研究責任医師は、意見を尊重して必要な措置をとる。

認定臨床研究審査委員会への疾病等の報告対象と報告期限

ア 以下の疾病等の発生のうち、本臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予期できないもの ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等	7日
イ 以下の疾病等の発生のうち、本臨床研究の実施によるものと疑われるもの（アを除く） ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等	15日
ウ 以下の疾病等の発生のうち、本臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの（アを除く） ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ② 障害 ③ 障害につながる恐れのある疾病等 ④ ①から③ならびに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常	15日
上記以外の本臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生	定期報告*1

*1 定期報告：認定臨床研究審査委員会への定期報告時に報告する。

16.2.3 厚生労働大臣への疾病等報告

研究責任医師は、疾病等の発生を知った場合、厚生労働大臣に報告する。

厚生労働省のホームページ掲載の入力フォームをダウンロードして報告書を作成する。入力フォームを使用することにより PDF ファイルと XML ファイルが作成されるので、両ファイルをメールにより医薬品医療機器総合機構安全第一部情報管理課宛（E-mail アドレス：trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp）に送信する。

厚生労働大臣への疾病等の報告対象と報告期限

ア 以下の疾病等の発生のうち、本臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予期できないもの ③ 死亡 ④ 死亡につながるおそれのある疾病等	7日
イ 以下の疾病等の発生のうち、本臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ② 障害 ③ 障害につながる恐れのある疾病等 ④ ①から③ならびに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常	15日

16.3 定期報告**16.3.1 実施医療機関の管理者への定期報告**

研究責任医師は、定期的に臨床研究の実施状況について、下表「認定臨床研究審査委員会への定期報告事項と報告期限」並びに「認定臨床研究審査委員会への定期疾病等報告事項と報告期限」に記載された期限内に、その旨を当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

16.3.2 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究責任医師は、定期的に臨床研究の実施状況について、以下の期限内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。

報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究責任医師に対し意見を述べた場合、研究責任医師は、意見を尊重して必要な措置をとる。

認定臨床研究審査委員会への定期報告事項と報告期限

報告事項	報告期限
① 参加した対象者数*1 ② 疾病等の発生状況、その後の経過*2 ③ 規則、研究計画書に対する不適合の発生状況、その後の対応 ④ 安全性・科学的妥当性についての評価*3 ⑤ 医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項*4	実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、期間満了後2月以内（原則として）

*1 参加した対象者数

予定症例数、同意取得症例数、実施症例数、完了症例数、中止症例数、補償を行った件数

*2 疾病等の発生状況、その後の経過

既に報告・審査されているものも含め、研究全体の疾病等の発生状況の要約（簡潔に記載）

*³ 安全性・科学的妥当性についての評価

疾病等の発生状況・その後の経過、不適合事案の発生状況・その後の対応等を含む臨床研究の実施状況、当該期間中に発表された研究報告等における臨床研究に用いる医薬品等に関連する有効／無効の情報を踏まえ、臨床研究の安全性・科学的妥当性の評価を記載する。

*⁴ 医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

当該研究責任医師が実施する臨床研究に従事する者（研究責任医師・研究分担医師、統計的解析責任者）、研究計画書に記載されている者で当該研究を実施することによって利益を得ることが明白な者は、報告を行う時点における関与に関する事項を再度確認し、利益相反管理基準・利益相反管理計画を提出する。

確認の結果、利益相反管理基準・利益相反管理計画に変更がない場合、その旨を認定臨床研究審査委員会に報告する。

経過措置が適用された臨床研究について初めて報告する場合、関与に関する事項についての利益相反管理基準及び関与に関する事項についての利益相反管理計画を含む。

なお、実施状況に係る②～⑤の事項については、別紙（形式は問わない）の添付も差し支えない。

認定臨床研究審査委員会への定期疾病等報告事項と報告期限

報告事項	報告期限
① 参加した対象者数* ¹ ② 疾病等* ²	実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、期間満了後2月以内（原則として）

*¹ 参加した対象者数

予定症例数、同意取得症例数、実施症例数、完了症例数、中止症例数、補償を行った件数

*² 疾病等

報告している疾病等以外の疾病等（すなわち、単位期間内に発生した疾病等のうち認定臨床研究審査委員会に報告していない重篤並びに非重篤な疾病等）を記載する。

高頻度に発生している疾病等や通常診療に比べて特筆すべき事項を簡潔に記載することで差し支えない。

16.3.3 厚生労働大臣への定期報告

- ① 研究責任医師は、定期的に臨床研究の実施状況について、以下の期限内に、厚生労働大臣に報告する。
- ② jRCTへの記録により報告したものとみなす。
- ③ 厚生労働大臣への報告概要は公表される。

厚生労働大臣への定期報告事項と報告期限

報告事項	報告期限* ¹

① 認定臨床研究審査委員会の名称	認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して、 1月以内
② 認定臨床研究審査委員会による臨床研究の継続の適否	
③ 参加した対象者数	

*1 報告期限

国際共同研究の場合、他国と定期報告の時期を合わせるため、認定臨床研究審査委員会が認めた場合に限り、実施計画を厚生労働大臣に提出した1年以内の他国の起算日を起算日とすることを可とする。その際、初回報告は、実施計画提出日から当該起算日までの内容を取りまとめて報告する。

17 データの集積及び統計解析**17.1 データの集積及び取扱い**

- (1) 登録症例のデータは、CRFにより研究事務局に集積する。
- (2) 登録された症例およびデータの取扱いは、「17.3 解析対象集団」に従い、試験研究代表者が決定する。

17.2 データの統計解析

データ解析は、統計解析責任者が行うものとする。

統計解析とその手法の詳細は、別紙の統計解析計画書に示す。統計解析計画はデータ集積が始まってからもこの計画を修正することができるが、すべてのデータの集積および確認が終了し、データの固定の前には計画を確定する。

17.3 解析対象集団

本試験では、解析対象集団として、「最大の解析対象集団」、「試験実施計画書に適合した対象集団」、「安全性データの解析対象集団」の3種類の解析対象集団を設ける。

表6 解析対象集団

解析項目	解析対象集団名	解析対象集団の定義
	最大の解析対象集団 (FAS: Full Analysis Set)	主要な登録規準を満たし試験に登録された被験者。
	研究開始時に割り付けされた解析集団 (ITT: Intention-to-treat)	実際に治療が行われたか否かに関係なく、研究開始時の割り付け通りの被験者。
安全性	安全性データの解析対象集団 (SP: Safety Population)	ラフチジンが1回以上行われたすべての被験者。

17.4 主要評価項目の解析

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0. : 有害事象共

通用語規準 version5.0.日本語訳 JCOG 版における Grade2 以上の末梢神経障害の発現割合
 研究開始時に割り付けられた解析集団を対象に、CTCAE ver.5.0.を評価し、発現割合の差およびそ
 の両側 95%信頼区間を算出するとともに、発現割合の違いを両側有意水準 5%でカイ二乗検定（連
 続修正あり）を用いて検定する。

17.5 副次的評価項目とその解析

- (1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0. : 有
 害事象共通用語規準 version5.0.日本語訳 JCOG 版における Grade3 以上の末梢神
 経障害

研究開始時に割り付けられた解析集団を対象に、CTCAE ver.5.0.を評価し、発現割合の差およびそ
 の両側 95%信頼区間を算出するとともに、発現割合の違いを両側有意水準 5%でカイ二乗検定（連
 続修正あり）を用いて検定する。

- (2) Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) 日本語版

PNQ 日本語版を評価し点数の総和をとり、t 検定を用いて点推定値を算出するとともに両側 95%信
 頼区間を算出する。なお、検定の有意水準は片側 5%とする。

- (3) Functional Assessment of Cancer Therapy-neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)
 日本語版

FACT/GOG-Ntx 日本語版を評価し点数の総和をとり、t 検定を用いて点推定値を算出するとともに両
 側 95%信頼区間を算出する。なお、検定の有意水準は片側 5%とする。

- (4) パクリタキセル初回投与から末梢神経障害が出現するまでの期間

パクリタキセル初回投与から末梢神経障害が出現するまでの期間について Greenwood の公式を用い
 両側 95%信頼区間を求め、パクリタキセル初回投与から末梢神経障害が出現するまでの期間の中央
 値については Brookmeyer-Crowley の方法を用いて両側 95%信頼区間を求める。

- (5) 有害事象によりパクリタキセルの減量・中止を行った割合

有害事象によりパクリタキセルの減量・中止を行った割合を評価し、点推定値を算出するとともに両側
 95%信頼区間を算出する。なお、検定の有意水準は片側 5%とする。

- (6) 無増悪生存期間 (PFS : Progression-Free Survival)

最大の解析集団を対象に、無増悪生存期間に対する生存時間解析を行う。Kaplan-Meier 法により
 生存関数を推定するとともに、無増悪生存期間中央値を求める。また各時点の無増悪生存割合につ
 いては Greenwood の公式を用い両側 95%信頼区間を求め、無増悪生存時間の中央値については
 Brookmeyer-Crowley の方法を用いて両側 95%信頼区間を求める。

- (7) 奏効率 (RR : Response Rate)

RECIST 第 1.1 版に基づいた客観的奏効率の差およびその両側 95%信頼区間を算出するとともに、
 発現割合の違いを両側有意水準 5%でカイ二乗検定（連続修正あり）を用いて検定する。

- (8) 安全性

安全性データの解析対象集団を対象に、報告された有害事象について、Grade 別の頻度集計を行い、
 発現割合を算出する。また、安全性解析対象症例を分母とし、毒性中止割合を算出する。

17.6 有意水準、信頼係数

信頼係数：95%（両側）、有意水準：5%（両側）

17.7 最終解析

統計解析責任者は、統計解析計画書に従って、すべての評価項目に対する解析を行い、統計解析報告書を作成する。

18 試験全体の中止又は中断

18.1 試験全体の中止

下記の場合には本試験を中止する。試験中止が決定した場合、研究代表医師は、各施設の研究責任医師または分担医師に連絡する。なお、研究責任医師または分担医師は、必要に応じて試験中止の報告を行う。

- (1) 研究代表医師が本試験の継続を不可能と判断した場合
- (2) 認定臨床研究審査委員会より試験中止の勧告があり、研究代表医師が本試験の継続を不可能と判断した場合
- (3) その他、試験の途中で試験全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合

18.2 試験全体の中断

被験者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に関連する実施計画書の改正の際に、症例登録を中断する必要がある場合には、試験研究代表者は試験責任医師または分担医師、統計解析責任者、研究事務局、モニタリング責任者、データマネジメント責任者にその旨を連絡する。

19 試験期間

登録期間：臨床試験登録データベース jRCT 公開後～2023 年 10 月（36 ヶ月）

試験期間：jRCT 公開後～2024 年 2 月（40 ヶ月）

観察期間：パクリタキセルを含む化学療法 4 サイクル終了後の次回外来受診日まで

20 倫理的事項

20.1 遵守すべき諸規則

本試験は、ヘルシンキ宣言、試験実施計画書、「個人情報保護に関する法律」（平成 15 年法律第 57 号、最終改正：平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号）、「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）及び関連通知（以下、「適用法令等」という。）に則って実施する。

20.2 被験者および代諾者への説明と同意

研究責任医師または分担医師は、患者に対し、十分な理解が得られるよう、必要な事項を記載した説明文書を提供し、「20.3 説明事項」の内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。

患者が質問する機会と、研究に参加するか否かを判断するのに必要な時間を与えた上で、参加について同意を得る。患者本人が自由意志で試験参加に同意した場合、規定の同意文書もしくは研究施設

で承認を得た書式の本試験の同意文書に、説明を行った医師の氏名、説明を受け同意した患者本人の氏名を、同意した日付とともに各々が記入する。研究責任医師または分担医師は、署名済み同意文書の写しを患者に手渡す。署名済み同意文書の原本は当該研究機関が保管する。

20.3 説明事項

本試験の説明文書には以下の内容が含まれていること。

1. はじめに
2. あなたの病気と標準的な治療法について
3. 臨床研究について
4. この臨床研究の目的について
5. この臨床研究で使用のお薬について
6. この臨床研究に参加される患者さんの人数・試験期間について
7. この臨床研究の方法・適格基準・除外基準について
8. 期待される効果について
9. 予測される副作用について
10. 副作用に対する標準的な治療について
11. この臨床研究の参加により予想される利益と不利益について
12. 費用の負担について
13. 健康被害に対する治療と補償の有無について
14. この臨床研究参加への同意拒否ならびに同意撤回に関する自由について
15. この臨床研究に参加されない場合の治療法について
16. この臨床研究の治療を中止する場合について
17. 新しい重要な情報が得られた場合について
18. この臨床研究の倫理審査について
19. 個人情報の保護、取り扱いについて
20. この臨床研究の閲覧について
21. この臨床研究の情報開示について
22. 資料・情報の保管および廃棄の方法について
23. 臨床研究参加終了後の対応について
24. 研究成果の公表について
25. データの二次利用について
26. 利益相反について
27. 質問の自由および相談窓口について
28. この臨床試験の実施体制について
29. 認定臨床研究審査委員会

20.4 試験開始時の認定臨床研究審査委員会への申請と承認

実施計画書および説明・同意文書については、倫理的、科学的および医学的妥当性の観点から、認定臨床研究審査委員会に申請し、承認の後に試験を開始する。

なお、研究計画書および説明・同意文書については医療機関毎の内容変更は許容されない。認定臨床研究審査委員会の承認を得た後、研究代表医師は実施計画（様式第一）を厚生労働大臣に提出し、また共同研究施設の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた共同研究参加の研究責任医師は速やかに実施医療機関の管理者に報告し、許可を得る。研究代表医師は、実施医療機関の管理者の許可を得た後、研究代表機関（研究事務局）に通知し、試験を開始する。なお、研究計画書および説明・同意文書の変更に関する審査等については、「21 実施計画書の変更及び逸脱」に従う。

20.5 個人情報の保護

試験責任医師または分担医師が、症例報告書および有害事象やその他の関連データを当該医療機関外に提供する場合、被験者データのやりとりは匿名化された症例番号を用いるなどの方法によって行われる。被験者の氏名が、医療機関から試験事務局および効果判定委員会に知られることはなく、登録被験者の同定や照会は、登録時に付与される登録番号を用いてすべて行う。本試験ではインターネットを介して登録・報告を行う方式を採用しており、通信プロトコルは SSL によって暗号化され、データの取り扱いなど、プライバシーの保護は、十分配慮されている。また、医療機関外に提出される症例報告書等では、個人情報保護のために最大限の努力をする。

本試験結果が公表される場合にも、症例を特定できる情報を含まないこととし、被験者の身元の秘密を保全する。また、本試験の目的以外に、本試験で得られた症例のデータを使用しない。

20.6 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本プロトコルを遵守し試験を実施する。

20.7 健康被害に対する補償

本試験への参加により、有害事象が発生する可能性がある。有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合には、試験責任医師または分担医師および実施医療機関は、適切な治療その他必要な措置を含めた最善の処置を行うが、その治療は保険診療により行われ、被験者には健康保険で定められた自己負担が伴う。

20.8 被験者およびその関係者からの相談等への対応

被験者及びその関係者からの相談があった場合には、試験責任医師または分担医師が相談の内容に応じて対応する。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、試験研究代表者等と協議の上で対応する。

21 実施計画書の変更及び逸脱

21.1 研究計画書の内容変更

試験開始後に研究計画書の内容変更が必要となった場合、研究代表医師は研究計画書の変更案を作成する。変更内容によって以下のうちのいずれかの手続きを行う。

内容変更の取扱いは、下記の 2 区分とする。

(1) 変更

下記「(2) 軽微な変更」を除くすべての変更。研究代表医師は、実施計画（様式第一）とともに認定臨床研究審査委員会に提出し意見を聴く。認定臨床研究審査委員会の承認を得た後、研究代表医師は実施計画（様式第一）及び研究計画書を厚生労働大臣に提出し、また共同研究施設の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた共同研究参加の研究責任医師は速やかに実施医療機関の管理者に報告し、許可を得る。

(2) 軽微な変更

軽微な変更とは以下を指す。研究代表医師は、変更を行った日から 10 日以内に、その内容を認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。また研究代表医師は、共同研究施設の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた共同研究参加の研究責任医師は速やかに実施医療機関の管理者に報告する。

- ・本試験に従事する者の氏名の変更（従事する者の変更を伴わないもの）
- ・所在地の地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

研究代表医師は、変更した研究計画書を共同研究施設へ情報提供するほか、統計解析責任者、データマネジメント責任者、モニタリング責任者、研究事務局に通知する。

研究計画書の内容変更中に症例登録を中断する必要がある場合には、研究代表医師は研究責任医師または研究分担医師、統計解析責任者、データマネジメント責任者、研究事務局にその旨を連絡する。

21.2 説明文書の内容変更

研究計画書の変更に伴って患者への説明文書の変更が必要な場合は、研究代表医師は実施計画（様式第一）とともに認定臨床研究審査委員会に提出し意見を聴く。認定臨床研究審査委員会の承認を得た後、研究代表医師は実施計画（様式第一）及び研究計画書を厚生労働大臣に提出し、また共同研究施設の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた共同研究参加の研究責任医師は速やかに実施医療機関の管理者に報告し、許可を得る。

21.3 不適合の管理

- (1) 研究分担医師は、本試験が不適合であると知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。
- (2) 研究責任医師は、本試験が不適合であると知ったときは、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。
- (3) 研究代表医師は、本試験が不適合であると知ったときは、共同研究施設の研究責任医師に情報提供を行う。また、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。なお、重大な不適合とは、被験者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により本研究計画書に従わなかったものについては含まない。

22 品質管理および品質保証

22.1 中央モニタリング

試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、別途定める手順書に従い、事務局に集積される症例報告書のデータに基づき、中央モニタリングを実施する。中央モニタリングにおいて問題となる症例があった時は、該当施設へ問い合わせを行う。

モニタリング項目

- (1) 症例選択規準の遵守状況（適格性など）
- (2) 実施計画書の遵守状況（実施計画書の逸脱など）
- (3) 重篤な有害事象発現時の対応
- (4) 有害事象の発現状況
- (5) その他、安全性に関する問題点
- (6) 記載漏れ及び記載内容の矛盾の有無など

具体的なモニタリングの手順については、モニタリング計画書に従う。

22.2 監査

監査は行わない。

23 記録（データを含む）、資料の取り扱い、および保存に関する事項

研究の試料及び情報の保管は以下のとおり行う。

保管対象物	<ul style="list-style-type: none"> ・取得した情報（症例報告書写し、署名済の同意書、検査結果、CT/MRI 画像、リンパ流測定画像、等） ・研究に用いられる情報に係る資料
保管の責任者	研究責任医師、研究代表医師
保管の方法	<p>署名済の同意書、症例登録票、症例報告書写し、問い合わせ票等は、各施設の保全ルールに基づいて保管を行い、研究責任医師がそれらを担保する。</p> <p>研究事務局で集められた試料および情報等は研究責任医師が頭頸部外科学科の鍵のかかるロッカーにて保管する。</p> <p>被験者データを保管する PC については、研究責任医師とその研究責任医師の許可を受けた者のみがアクセスできるように、パスワードを設定する。</p>
保管期間	<p>研究終了日から 10 年</p> <p>結果公表日から 10 年</p> <p>この期間が過ぎた以降でも可能な限り保存する。</p>

23.1 廃棄

研究責任医師は、情報等を廃棄する場合、以下の方法で行う。

- ・印刷資料は、裁断サイズの小さいクロスカット等のシュレッダー、溶解処理等により、再現不可能な状態

にして廃棄する。

- ・電子媒体のデータは、読取不可能な状態にまで物理的に破壊した上で、適切に廃棄する。
- ・その他の資料も、内容を読み取れない状態にして、適切に廃棄する。

23.2 他機関との資料・情報の授受

共同研究機関等と試料・情報の授受を行うため、研究計画書への記載をもって、当該記録に代える。
なお、所定の期間(他施設に提供する場合は提供日から3年間、提供を受ける場合は当該研究の終了が報告された日から5年間)の保管を厳守する。

(1) 提供先の機関

機関名：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

責任者職名・氏名：特任准教授・長島 広相

(2) 提供元の機関

28.2 試参加施設（予定）の共同研究施設を参照のこと

(3) 提供する試料・情報の項目

情報：カルテ番号（院内ID）、年齢・性別、病歴、治療歴、副作用等発生状況、検査結果データ等

試料：なし

(4) 提供する試料・情報の取得の経緯

通常診療の過程で取得されるものであって、本人（または代諾者）からインフォームド・コンセントを得る（またはオプトアウト手続きを行う）。

本研究で利用することについて本人（または代諾者）からインフォームド・コンセントを得たうえで取得される。

(5) 提供する試料・情報の提供方法

直接手渡し 郵送・宅配 FAX 電子的配信（e-mail,web等）

その他（ ）

23.3 原資料の閲覧に関する事項

23.3.1 原資料の特定

記録用紙に記載された症例データが正確かつ不足なく原資料と一致していることを担当モニターは確認する。

原資料とは、元となる文書、データおよび記録（例：入院記録、診療録、検査ノート、メモ、患者日誌および評価用チェックリスト、投与記録、心電図の記録データ、心エコーおよび X 線等の画像データ、および薬剤部、検査部等の本研究に関与している医療技術部門で保管される記録等）をいう。

なお、以下の項目は症例報告書に直接記録され、かつ原資料と解すべき資料とする。

- 1) 前治療および併用治療（薬剤および薬物療法以外の療法）の治療理由
- 2) 有害事象の有無、有害事象名、重篤／非重篤、処置、研究薬との因果関係およびそれに係るコメント、経過観察終了理由
- 3) 研究中止／終了、観察終了理由

23.3.2 原資料の直接閲覧

研究責任医師及び研究実施医療機関の管理者は、本臨床研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会、および規制当局による調査を受け入れ、その際には本臨床研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

24 定期報告

本試験の実施状況等に関する、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣への定期報告を以下の手順に従って行う。

- (1) 研究代表医師は以下に掲げる事項について、実施計画（様式第一）を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、当該期間満了後2か月以内に認定臨床研究審査委員会へ報告する。

- 1) 当該試験に参加した試験の対象者の数
- 2) 当該試験に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- 3) 当該試験に係る省令*又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応
* 臨床研究法施行規則の施行等について（平成30年2月28日医政経発0228第1号
厚生労働省医政局経済課長・医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知）
- 4) 当該試験の安全性及び科学的妥当性についての評価
- 5) 当該試験に対する医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項
- 6) その他認定臨床研究審査委員会が要求する資料

- (2) 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告を行ったときは、その旨を速やかに共同研究施設の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する施設の管理者に報告する。

- (3) 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が定期報告について意見を述べた日から起算して1か月以内に厚生労働大臣に報告する。

25 利益相反と試験の費用負担

25.1 資金源及び財政上の関係

本試験の計画、実施、発表に関する意思決定は、本試験の研究組織が行う。ラフチジンを製造する企業の意見によって研究結果に影響を及ぼすことがないように、研究の透明性、信頼性の確保を図りながら研究を実施する。なお、いずれの企業からの資金提供は受けない。

25.2 利益相反

本試験に関わる研究者や臨床試験を支援する者の利益相反を以下のように管理する。

本試験に関わる研究者の利益相反を以下のように管理する。

(1) 研究代表医師、統計解析責任者の利益相反

研究代表医師及び統計解析責任者の利益相反については、「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」（平成 30 年 3 月 2 日医政発 0302 第 1 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）（以下、「ガイドンス」という。）に従い管理する。

(2) 実施医療機関の研究責任医師、研究分担医師の利益相反

実施医療機関の研究責任医師、研究分担医師の利益相反については、ガイドンスに従い管理する。研究代表医師は、本研究を実施するに先立ち、臨床研究法施行規則に定める利益相反管理基準を定め、実施医療機関の管理者による事実確認を行い、利益相反管理計画を作成する。

研究代表医師は、利益相反管理基準及び利益相反管理計画について、認定臨床研究審査委員会に意見を聴き、適切な管理を行う。

本研究を実施するにあたり、研究責任医師は適切に利益相反管理を行う。

実施医療機関の研究責任医師、研究分担医師において、ラフチジンを製造・販売する大鵬、東和、ファイザー、沢井、あすか製薬、日医工、武田、辰巳化学、日本ジェネリック、陽進堂に対する利益相反はない。

本研究開始後に、利益相反に関して変更が生じる場合等においては、利益相反管理計画を変更し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。

25.3 試験治療に関する費用

本試験で用いるラフチジンの費用に関しては、岩手医科大学 内科学講座呼吸器内科分野の講座研究費で支払うものとする。その他の基本診療費、薬剤費、その他の処置に係る費用等は、通常の保険診療に従い、被験者が一部負担するものとする。

25.4 主要評価項目報告書及び総括報告書作成

(1) 研究代表医師は、次の期間内に、主要評価項目報告書（研究計画書につき当該収集の結果等を取りまとめた一の概要をいう。以下同じ。）並びに総括報告書（臨床研究の結果等を取りまとめた文書をいう。以下同じ。）及びその概要を作成する。

1) 主要評価項目報告書：主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則 1 年以内

2) 総括報告書及びその概要：全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則 1 年以内

(2) 主要評価項目報告書の作成を行う場合は、実施計画（様式第一）を変更することにより行うことになり、必要な手続き等を行う。

(3) 各文書を作成したときはあらかじめ実施について承認された認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、遅滞なく、施設の管理者に提出するとともに、当該認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して 1 月以内にデータベース（jRCT に登録することにより、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。また共同研究施設の研究責任医師に情報提供する。

(4) 総括報告書の概要を提出したときは、速やかに、当該総括報告書の概要に次に掲げる書類を添えて厚生労働大臣に提出する。

1) 研究計画書

2) 統計解析計画書

26 試験成果の帰属

26.1 試験成果の帰属について

本試験の成果は、本学に帰属するものとする。本試験によって得られた成果は結果の如何を問わず公表される。

26.2 試験データの二次利用について

本試験で得られたデータを二次利用することが有用であると試験研究代表者が判断した場合は、試験事務局の了解のもと、個人情報の保護に細心の注意を払い、データの二次利用を行うことができる。その際の手続きは、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従うものとする。

27 試験成果の公表

結果の公表にあたっては、試験参加施設の共同発表として報告する。

27.1 論文発表について

研究代表医師が本研究への貢献度を考慮して論文著者を選出する。すべての共著者は投稿前に論文原稿作成に関与し、内容に合意したものとする。内容について議論した結果、合意が得られない場合は、研究代表医師はその研究者を共著者に含めないことができる。

27.2 学会発表について

本研究の学会発表者は、本研究への貢献度に応じて、研究代表医師の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては発表準備および内容については研究代表医師・研究事務局が責任を持つ。研究代表医師・研究事務局以外の発表者が、研究代表医師・研究事務局の了承なく、集計・解析結果を受け取ることはできない。すべての共著者は投稿前に発表原稿作成に関与し、内容に合意したものとする。内容について議論した結果、合意が得られない場合は、研究代表医師はその研究者を共著者に含めないことができる。

28 臨床試験実施体制

28.1 研究代表医師

長島 広相

岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL : 019-613-7111 (内線 6251) E-mail : hironaga@iwate-med.ac.jp

28.1.1 研究研究代表者の役割と責務

試験研究代表者は、実施計画書の作成、当該試験概要等の登録、研究成果の公表、当該試験の実施に携わるものの指導・管理、試験の進捗状況の管理・監督を行う。

28.2 試験参加施設 (予定)

岩手医科大学附属病院 呼吸器内科：代表研究施設（研究責任医師：長島 広相）

八戸赤十字病院 呼吸器内科：共同研究施設（研究責任医師：工藤 温子）

28.3 研究事務局と問い合わせ先

長 克哉

片桐 紘

所属：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科

住所：028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

TEL：019-613-7111（内線 6251）

FAX：019-626-8040

E-Mail：chokatu@iwate-med.ac.jp

E-Mail：h.katagiri@me.com

28.3.1 研究事務局の役割と責務

- (1) 症例登録業務
- (2) 重篤有害事象対応
- (3) 訪問モニタリング・監査業務の実施または対応
- (4) 記録の保存
- (5) 試験全体に関する問い合わせ窓口
- (6) 医学的事項に関する問い合わせ窓口

29 参考文献

- 1) Socinski, M.A. et al.: J. Clin. Oncol., 2012, 30 (17) , 2055-2062
- 2) 野田起一郎 他. Paclitaxel (BMS-181339) の卵巣癌患者に対する臨床第 II 相試験 (3 時間点滴静注) .癌と化学療法, 1996, 23, 317-325.
- 3) Nagano H, et al. Efficacy of lafutidine, a histamine H2-receptor antagonist, for taxane-induced peripheral neuropathy in patients with gynecological malignancies. Gynecol Oncol. 2012 Oct;127(1):172-4.
- 4) Bone Marrow Transplantation 2013: 48, 452-458
- 5) 肺癌診療ガイドライン 2019 年版：日本肺癌学会編
- 6) Ramalingam S, et al. Paclitaxel for non-small cell lung cancer. Expert Opin Pharmacother. 2004 Aug;5(8):1771-80.
- 7) Seretny M, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy : A systematic review and meta-analysis. Pain. 2014 155 : 2461-70.
- 8) Hershman DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014 32 : 1941-67.
- 9) がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017 年版：日本がんサポーターズケア

学会編

- 10) Tominaga M. TRPV1 in gastrointestinal organs. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2006 Aug;128(2):78-81.
- 11) 三田 礼子 他. パクリタキセルによる末梢神経障害に対しラフチジンとトコフェロールニコチン酸エステルの併用が著効した1例. *Palliative Care Research*. 2015 10(3) 548-551.
- 12) Matsumura T, et al. A case of paclitaxel-induced peripheral neuropathy successfully treated by H2-blocker, lafutidine. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009 Sep;36(9):1565-8.
- 13) Shimozuma K, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer*. 2009 Dec;17(12):1483-91.
- 14) Calhoun EA et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Nov-Dec;13(6):741-8.

Article Information: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-23-90>