

研究実施計画書

卵巣癌に対するオラパリブ使用時に発現する疲労・倦怠感・貧血における

人参養栄湯の効果についての観察研究

A prospective study of ninjin'yoeito for fatigue, malaise, anemia in olaparib treatment for the patients with ovarian cancer.

KCOG-G1904 study

研究代表者： 大阪医科大学 産婦人科学教室 藤原 聡枝

研究事務局： 大阪医科大学 産婦人科学教室 藤原 聡枝

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

電話：072-683-1221

FAX：072-684-1422

E-mail：gyn092@osaka-med.ac.jp

2019 年 12 月 7 日 研究計画書 Ver. 1.0

2020 年 3 月 25 日 研究計画書 Ver. 1.1

1. 研究デザイン

☐ 介入 ☒ 観察 ☐ 侵襲 ☐ 軽微な侵襲 ☒ 侵襲を伴わない ☐ 本学単独 ☒ 本学主管多施設共同研究 ☒ 対象者または、代諾者に同意を取る ☐ 情報公開（HP 掲載または、院内掲示）を行う

2. 研究の概要

卵巣癌・卵管癌・腹膜癌患者でオラパリブ（リムパーザ®）内服時の人參養栄湯の有効性を評価する。

3. 研究の目的

卵巣癌・卵管癌・腹膜癌患者（初発・再発を含む）でオラパリブ（リムパーザ®）内服時の貧血、倦怠感、食欲不振などの症状を有する際、人參養栄湯による症状の変化を客観的に評価する。

4. 研究の背景・意義および科学的合理性の根拠

2018 年よりプラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法¹⁾として、また 2019 年より生殖細胞系列 BRCA 変異を有する卵巣癌初回治療後の維持療法²⁾として、オラパリブ (olaparib, リムパーザ®) が保険適応となり、我々は卵巣癌治療の新しい治療選択肢を手に入れた。オラパリブが無増悪生存期間を延長する有益性は明らかであるが、嘔気や倦怠感といった有害事象も同時にみられる。その有害事象のために維持療法を継続できない症例も 11-12% (11.5%; SOLO-1²⁾, 11.2%; SOLO-2¹⁾) 存在する。

人參養栄湯は血虚に有効な補剤で、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血の保険適用を有している。がん患者への人參養栄湯の有効性についての報告として、Oda らは、化学療法投与中の婦人科がん患者における Grade3 以上の好中球減少の回復にいたる期間について人參養栄湯内服群と非内服群で比較検討している。回復に要する期間の平均値は内服群で 5.2 日、非内服群で 10.5 日と人參養栄湯内服群で有意に短かったと報告している ($P < 0.05$)³⁾。また Ohara らは、化学療法中の悪性腫瘍患者において嘔気や倦怠感といった有害事象は生じた症例に対し人參養栄湯の内服群と非内服群を比較検討したところ、症状改善率は人參養栄湯内服群で 33.9%、非内服群で 14.3%と内服群で改善率が有意に高かったことを示した ($P < 0.05$)⁴⁾。これらの報告から、人參養栄湯の内服により化学療法による骨髄抑制の軽減や嘔気や倦怠感といった有害事象の改善が期待でき、現在も日常診療として保険適用内で内服を行っている。しかし、一方でオラパリブ（リムパーザ®）内服中の人參養栄湯の疲労・倦怠感・貧血に対する効果について客観的に評価を行った報告は今までない。

5. 研究対象者の選定方法

- 1) 対象者：卵巣癌・卵管癌・腹膜癌（初発・再発を含む）と診断されオラパリブ（リムパーザ®）の内服を行い、貧血、倦怠感、食欲不振を有するため日常診療として、人參養栄湯を新たに開始した患者

- 2) 対象者数：関西臨床腫瘍研究会（KCOG）関連施設にて 40 人
- 3) 選定基準（以下の全てを満たす症例）：
 - ・20 歳以上の症例。
 - ・生殖細胞系列 BRCA 変異を有する卵巣癌初回治療後の維持療法として、あるいはプラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法として、オラパリブ（リムパーザ®）を新たに処方開始する、または処方開始 3 か月以内の症例。
 - ・疲労・倦怠感・貧血（CTCAE v5.0 で grade1 以上）を認め、人參養栄湯の内服を新たに開始した症例。
 - ・本研究への参加にあたり十分なインフォームド・コンセントの後に、患者本人の自由意思による文書同意が得られている。
- 4) 除外基準（以下のいずれかに該当する症例）：
 - ・人參養栄湯に対するアレルギーを有する。
 - ・現在または直近（本プロトコル治療開始前 30 日以内）に、その他の治験に参加し保険適応外の薬剤の内服がある。
 - ・人參養栄湯内服を本研究開始前の半年以内に行われているもの。
 - ・研究責任医師または研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した症例。

6. 研究の方法

- 1) 研究内容（治療方法（投薬量、回数、手技法等）、観察の方法、取得する情報等）：

臨床的または病理組織学的に卵巣癌、卵管癌、腹膜癌（初発・再発を含む）と診断され、オラパリブ（リムパーザ®）を開始するあるいは開始後 3 ヶ月以内の症例で、CTCAE v. 5.0 で定めるところの Grade1 以上の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血に対する治療のために、通常診療として人參養栄湯の処方を開始した患者を対象とする。オラパリブ（リムパーザ®）内服開始前あるいは開始後 3 ヶ月以内とした根拠は、SOLO-1²⁾および SOLO-2¹⁾の結果から、オラパリブ（リムパーザ®）の貧血や倦怠感などの有害事象は投与開始後 3 か月以内に多く発生し、6 か月以上での新たな発生頻度が低い。このため有害事象のためにオラパリブ（リムパーザ®）の内服中断に至る症例は、3 ヶ月以内に頻度が多いためである。

取得する情報は、日常診療で観察する骨髓機能（ヘモグロビン値、好中球数、血小板数）、倦怠感、感覚性ニューロパチーなどの有害事象に加え、QOL 調査を行う。
- 2) 治療期間、観察期間、対象となる期間等：

人參養栄湯開始後よりオラパリブ（リムパーザ®）内服中の間、最大 6 ヶ月まで
- 3) 検査内容、被験者に協力してもらう内容、その実施時期等：

日常診療で得られる診療情報に加え、人參養栄湯開始時からオラパリブ（リムパーザ®）内服中（最大 6 ヶ月間）に FACT-0 を用いたアンケート調査に協力いただく。
- 4) 分析・評価方法：

オラパリブ（リムパーザ®）に伴う有害事象に対する人參養栄湯の有効性を客観的に評価するため、ベースラインから治療開始 6 か月後までの血液毒性（貧血、好中球減少、血小板減少）、

非血液毒性（悪心・疲労・倦怠感）の評価を CTCAE version5 に基づいて行う。また、オラパリブ(リムパーザ®)の休薬、減量、中止の頻度、内容、有害事象などの一般臨床データを、度数集計などを行い解析する。

患者の主観的な QOL 評価は、Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian cancer (FACT-O)を用いて調査を行なう。FACT-O は卵巣がん臨床試験で一般的に用いられる QOL 尺度であり、身体症状（7 項目）・社会的・家族との関係について（7 項目）・精神的状態（6 項目）・活動状況（7 項目）・その他心配な点（12 項目）で構成される。FACT-O で得られた値をもとに、FACT-O v4scoring を用いて Trial Outcome Index(TOI) score、FOCI(Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index)を算出する。

本研究は、通常診療で得られた診療情報を用いた観察研究である。目標症例数の設定根拠は、NPO 法人関西臨床腫瘍研究会 (KCOG) 参加施設及び協力施設において、年間約 30 例の症例登録が可能と判断し症例数を 40 例と設定した。

5) 研究実施場所：

NPO 法人 関西臨床腫瘍研究会 (KCOG) 関連施設

6) 研究実施後における医療の提供：

本試験は観察研究であり、日常診療にそった治療が継続して行われる。

また、本試験に参加することでの見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

7) 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究を実施する場合（指針 第 12 の 6 の規定）、同規定に掲げる要件の全てを満たしていることについて判断する方法：該当しない

8) 医薬品・試薬等の保管・管理方法：

本研究にて使用する薬剤部管理以外の医薬品等の使用はない。

9) 自由記載：

7. 研究期間

症例登録期間；研究実施許可日 ～2021 年 8 月 31 日

総研究期間；研究実施許可日 ～2022 年 8 月 31 日

8. 本学・本院においての試料・情報の利用、保管及び廃棄の方法

1) 試料

本研究では試料は利用せず、以下の情報のみを利用する。

2) 情報

本研究では以下の情報を利用する。

内容：

○登録前

1. 患者背景

- ・同意取得日、年齢、合併症、既往歴
- ・原発病巣
- ・初発維持療法または再発維持療法としてのリムパーザ®開始日
- ・人参養栄湯開始日

2. 一般所見

- ・身長、体重、PS

3. 臨床検査（登録前 14 日以内に実施したもの）

- ・血液学的検査：白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値
- ・生化学検査：総蛋白、Alb、AST、ALT、総ビリルビン、血清クレアチニン、
電解質(Na, K, Cl)

○治療期間中

1. 一般所見：体重、PS

2. 臨床所見：自他覚症状の有無、リムパーザ®および人参養栄湯の服薬状況、
有害事象のチェック（CTCAE v5.0 に基づく）有害事象のチェック（CTCAE v5.0 に基づく）

3. 臨床検査

- ・血液学的検査：白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値
- ・生化学的検査：総蛋白、Alb、AST、ALT、総ビリルビン、血清クレアチニン、
電解質(Na, K, Cl)

項目	登録時	治療期間中	治療中止時/ 終了時(6 か月経過時)
試験内容の説明	●		
同意取得	●		
患者背景	●		
一般所見 (身長・体重・PS)	●		
一般所見 (体重・PS)	●	● ^{1M} *2	●
臨床所見	●	● ^{1M} *2	●
血液学的検査	●	● ^{1M} *2	●
生化学的検査	●	● ^{2M} *2	●
QOL 評価*1	●	● ^{1M} *2	●

●^{1M} 1 か月ごと行う。

●^{2M} 2 か月ごと行う。

*1 QOL 評価：Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian cancer (FACT-O)を用いて、調査を行なう。

*2 リムパーザ®内服開始直後は 2 週間後を行う

取得方法：診療録内容およびアンケート結果

各施設からのデータ収集は、症例報告書を用いる。症例報告書の送付先等については以下の 5) 他機関への提供または、他機関からの提供、に記載する。

利用目的：人參養榮湯による有害事象の変化および QOL について客観的に評価を行う。

保管方法：症例報告書およびアンケート用紙は PDF 化し、セキュリティ管理された PC 等へ保管する。

保管期間：研究実施許可日～2027 年 8 月 31 日まで

保管場所：大阪医科大学産婦人科学研究室の施錠可能な管理下に保管

保管責任者：大阪医科大学産婦人科学 藤原聡枝

廃棄方法：データ消去

同意撤回があった場合の対応：データ消去

3) 匿名化

匿名化の方法：当該研究で取得する要配慮個人情報とは別の登録時に発行される症例登録番号を各症例に割り付け、個人情報（患者 ID）と試験番号の対応表を電子ファイルに（エクセルシートに）作成する。

匿名化の時期：取得後、速やかに行う。

対応表の保管方法：対応表はパスワードを設定して保管し、個人情報管理者は漏洩しないよう厳重に管理する。共同研究機関において作成された対応表は、各施設にて施錠下に保管する。

対応表の保管場所：各登録施設内

個人情報管理者：本学においては産婦人科学 佐々木浩である。

4) 将来の研究利用

本研究にて利用する情報は、二次利用する予定である。詳細については、以下の通りである。

二次利用する試料・情報の種類：有害事象の内容、QOL 評価（個人情報は含まない。）

想定される利用内容：得られた結果により前向き試験を検討する。

5) 他機関への提供または、他機関からの提供

本研究は多施設共同の観察研究であり、登録症例の情報を他機関から提供していただく。

詳細については、以下の通りである。

提供元機関名：NP0 法人 関西臨床腫瘍研究会 (KCOG) 関連施設

提供情報の種類：症例報告書（個人情報は含まない。）

アンケートに関しては、対象者より直接研究事務局に送付いただく。

送付時に必要となる封筒は、症例登録時に主任研究者より各施設に送付しアンケート用紙と共に必要時に対象者に配布する。

記載済みの症例報告書は各施設においてコピー、または電子媒体にして保管する。対応表についても 8. 3)に記載したように施錠下に保管する。

提供してもらう理由：必要な症例数を集めるため、登録症例の情報を症例報告書として提供いただく。

提供元の同意の取得方法とその確認方法：患者の登録は、適格基準を満たし、かつ除外基準に該当しないことを確認し、文書による同意を得て、症例登録票に必要事項を全

て記入の上、研究事務局に FAX 送信する。登録が終了すると、症例登録番号が発行される。症例登録番号は FAX で連絡される。

【患者登録に関する問い合わせ先】

研究事務局：大阪医科大学 産婦人科学教室 藤原 聡枝

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

電話：072-683-1221

FAX：072-684-1422

E-mail：gyn092@osaka-med.ac.jp

平日 9～17 時（祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない）

【登録に際しての注意事項】

- ・登録は、原則 FAX で行う。
 - ・一度登録された患者の登録取り消しは行われない。重複登録の場合も初回登録情報を採用する。同意撤回があった場合は、データの削除を行う。
 - ・登録の誤りまたは重複が判明した際は、速やかに研究事務局に連絡する。
 - ・同意撤回、中止、脱落等が生じたときには速やかに研究事務局に報告する。
- 受領方法：各施設より郵送で症例報告書を受領する。

アンケートについては対象者が記載後に、各施設より対象者に配布された封筒を用い、各施設を介せずに研究事務局に送付される。

【送付先】

研究事務局：藤原 聡枝

大阪医科大学 産婦人科

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

電話：072-683-1221 FAX：072-684-1422

受領後の保管状態：送付された症例報告書およびアンケート用紙は PDF 化し、大阪医科大学産婦人科学研究室内のパスワード管理された PC へ保管する。各施設においては、対応表と症例登録番号が記載された症例報告書のコピー、または電子媒体にして各施設で保管する。

提供元の保管期間：提供後 5 年間

情報提供に係る記録の保管状態：PDF 化し、セキュリティ管理された PC 等へ保管

情報受領に係る記録の保管期間：研究終了報告後 5 年間

9. 健康被害の補償

本研究は観察研究であり、本試験に参加することにより健康被害は生じない。診療上、人参養栄湯による副作用として健康被害が発生した場合は、内服の中止や出現した症状に応じた適切な対応を保険診療内で行う。

10. 重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は観察研究のため該当しない。

11. インフォームド・コンセントを受ける手続き等

1) 手続きの方法

本研究は、対象者の外来診療時に口頭および文書にて本研究の研究者が説明を行い、被験者の自由意思による同意を同意文書により受ける。なお、被験者への説明事項は、以下のとおりである。

- 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む）
- 研究の目的及び意義
- 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- 研究対象者として選定された理由
- 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- 研究に関する情報公開の方法
- 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

- 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

2) 同意の撤回または、拒否があった場合の対応
情報を削除し、その後の研究には使用しない。

3) 同意書の保管場所

被験者から得た同意書は、当院での登録者においては、産婦人科学教室研究室の鍵の掛かるキャビネットに原本を保管する。その他の施設においては、各施設において鍵の掛かるキャビネットに原本を保管する。
また、各施設において PDF 化された電子データを電子カルテ上に保管する。

12. 代諾の必要性と代諾が必要な場合のインフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は代諾者を必要としない研究であるため（成年者で自己判断が難しいと考えられる方、未成年者が対象ではないため）、本項目は該当しない。

1) 手続きの方法

該当なし

2) 意思表示の撤回または、拒否があった場合の対応

該当なし

13. インフォームド・アセントを受ける手続き

本研究は、インフォームド・アセントを受ける必要はない。

1) 手続きの方法

該当なし

2) 意思表示の撤回または、拒否があった場合の対応

該当なし

14. 個人情報の取り扱い

被験者の個人情報の取り扱いについては、十分に注意を行い、論文投稿や学会発表等では、個人情報が特定されないようにする。また、当該被験者より個人情報の開示の求めがあった場合は、すみやかに開示を行う。

15. 被験者の費用負担、謝礼について

通常の治療・診療の範囲内で行われるため、本研究へ参加することにより費用が追加されることはない。また、本研究に参加することによる謝礼はない。

16. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

利益：本研究は観察研究であり、本研究に参加することでの利益は生じない。

不利益：日常診療に加え、対象者には上記表にのっとり複数回のアンケート調査に協力いただく。

1回のアンケートには約5分を要し、提出には自己にて指定された封筒に同封いただき研究事務局に送付いただく。

不利益に関する対策：送付に必要な金銭は事務局にて負担する。

17. 研究の資金源、利益相反について

本研究の資金源は関西臨床腫瘍研究会（KCOG）からの研究費であり、利益相反の状態ではない。

18. 研究に関する情報公開の方法

本研究の結果については、第64回婦人科腫瘍学会にて2022年7月頃に公表予定である。

19. 対象者個人に対する開示（研究結果、検査結果等）について

本研究は、対象者本人からの希望があった場合に、研究結果について開示を行う。

20. モニタリング・監査

本研究は観察研究であり、モニタリングと監査の対象とならないが、進捗状況については、年一回報告を行う。

21. 研究に関する業務の一部委託について

当該研究は業務を委託することはない。

22. 研究対象者及び関係者からの問い合わせ・相談等

対応者：大阪医科大学産婦人科学 藤原 聡枝

連絡先：大阪医科大学 産婦人科学

〒569-0868 大阪府高槻市大学町 2-7

電話番号 072-683-1221

23. 研究実施体制

研究代表者 大阪医科大学 産婦人科学教室 講師(准) 藤原 聡枝

24. 共同研究機関

NPO 法人関西臨床腫瘍研究会(KCOG)参加施設

25. 参考文献

- 1) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(9):1274-84.
- 2) Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018; 379(26):2495-2505.
- 3) Oda T, Ohnuki T, Kihara K, et al. A clinical study of a traditional Chinese herbal medicine, ninjin-yoei-to in bone marrow suppression due to chemotherapy in gynecologic cancer. The Yamagata Journal of Medicine 2004; 38:6-9
- 4) Ohara T, Onda M, Futagawa S, et al. Clinical evaluation of the combine effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (Japanese name, Hochu-Ekki-to) or Ren-Shen-Yang-Rong-Tang (Japanese name, Ninjin-Youei-to) and anticancer drug tegafur. Yakuri to Chiryo 1993;21: 4423-4434