

5. 症例選択規準

下記の適格規準を全て満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を対象とする。

5.1. 適格条件

- 1) 上腹部・下腹部(骨盤)画像所見(超音波[*1]、CT、MRI のいずれか)および腹水、胸水または腫瘍穿刺検体の細胞診所見により、卵巣、卵管、腹膜いずれかの原発の表層上皮性間質性の悪性腫瘍と診断される[*2]。
- 2) 画像所見(上記のものおよび胸部 XP/CT、シンチグラムなど)に規定上必要なら細胞診所見(胸水の場合など)を加えて、進行期 III 期または IV 期と診断し得る[*3]。
- 3) CA125>200U/ml かつ CEA<20ng/ml
- 4) 測定可能病変を有する
- 5) 初回治療例(先行する化学療法、放射線療法、手術などを受けていない症例)
- 6) 年齢：20 才以上 75 才以下
- 7) PS (ECOG) 0-3
- 8) 以下にあげる諸臓器機能を有する
 - 骨髄機能 WBC \geq 3,000/mm³、ANC(好中球) \geq 1,500/mm³、Plt \geq 100,000/mm³
 - 肝機能 AST(GOT) \leq 60IU/L、ALT(GPT) \leq 60IU/L、Total serum bilirubin \leq 1.5mg/dl
 - 腎機能 Serum creatinine \leq 1.5mg/dl、Creatinine clearance \geq 50ml/min
(Creatinine clearance の計算では、体表面積補正を行わない)
 - 心機能 正常または治療を必要としない程度の心電図変化
- 9) 本人より文書による同意(インフォームド・コンセント)が得られた症例

*1：登録に超音波診断を用いた場合でも、化学療法開始前には、上腹部・下腹部(骨盤)の CT または MRI(標的病変の部位によっては上腹部・下腹部(骨盤)以外の CT または MRI も必要)を行い、腫瘍縮小効果判定には CT あるいは MRI を用いる。(12.1. 効果判定(術前化学療法)の項参照)

*2：症状、画像所見などにより、消化器・乳腺などの他臓器原発癌が疑われる場合、消化管の検索(上部/下部の内視鏡、造影検査など)や乳癌の検索(超音波、造影検査など)などを行ない、他臓器原発癌を除外する。

*3：画像所見で 2cm 以上の明らかな単径または骨盤または傍大動脈の所属リンパ節の腫大を認める場合、その所見による進行期 III 期症例も含めてよい。

5.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 5) 発熱を有し、活動性の感染症を合併している。
- 6) コントロール不良な高血圧症を合併している。
- 7) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 8) 過去 6 ヶ月以内に心不全、不安定狭心症、心筋梗塞の既往がある。
- 9) 肝硬変、出血傾向などの合併症があり腫瘍縮小手術を行えないと判断される。

- 10) 明らかに手術治療が必要な腸閉塞がある。

6. 登録・割付

6.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が適格条件をすべて満たし除外条件のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡もしくは登録適格性確認票をFAX送信する。

症例登録の連絡先と受付時間:

JCOG データセンター

TEL : 03-3542-3373

FAX : 03-3542-3374

平日 9~17 時(祝祭日、土曜、日曜は受け付けない)

症例選択規準に関する問い合わせ先:

研究事務局:

恩田 貴志(国立がんセンター中央病院 婦人科)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター中央病院

TEL : 03-3542-2511(内線 7015)

FAX : 03-3542-3815

E-mail : taonda@ncc.go.jp

6.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに FAX 送付する。
- 3) 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、飽くまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。

6.2. ランダム割付と割付調整因子

本試験ではランダム割付は行わない。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1. プロトコール治療

7.1.1. 治療計画

登録後、できるだけ早く(2週間以内)診断的腹腔鏡手術を行なう。診断的腹腔鏡手術後できるだけ早く(1週間以内[*1])、初回化学療法(NAC)を開始する。化学療法4コース後にCR、PR、SDであり、腫瘍縮小手術可能な全身状態と判断されれば(PS 0-2)[*2]、化学療法4コース[*3]後4-6週間以内に手術(ICS)を行なう。腫瘍縮小手術可能な否かの判断には optimal surgery(残存腫瘍の最大径が1cm未満の手術)が可能であることを条件としない。ICSが終了してから3週間以内に術後化学療法(AC)を開始する。術後化学療法は4コース行い、術前化学療法と合わせて8コース行なう。

*1：1週間以内に化学療法を開始することを原則とするが、診断的腹腔鏡手術時の腸管損傷など、正当な理由により1週間以内の化学療法開始が困難であると判断される場合は、手術後3週間まで(手術日をday1としてday22まで)は可とする。

*2：腫瘍縮小手術可能な全身状態か否かの判断規準は、最低限PS 0-2であることを条件とするが、その他、心、肺、肝、腎機能なども含めて、総合的に評価する。PS 3の場合には、プロトコール治療を中止とする。

*3：CR、PR、SDの抗腫瘍効果があり、PS 0-2であってICSの対象となりうるものの、化学療法4コース終了時点では、その他の臓器機能の異常によりICSが不可能と判断され、化学療法5-6コース終了時点で臓器機能の改善が認められ、ICS可能と判断された場合にはICSを行なってもよい。(プロトコール違反とはしない。)この場合、術後の化学療法は術前化学療法と合わせて8コースとなるまで行なう。

7.1.2. 化学療法

化学療法は、Carboplatin(AUC 6)+Paclitaxel(175mg/m², 3h)を、3週間隔で投与する(以下、TJ療法と略す)。

Carboplatin(CBDCA)の投与量の計算は、以下のカルバートの式

投与量(mg) = 目標とする AUC(mg/ml・分) × (GFR(ml/分) + 25) {D314, Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function.}

に従う。今回目標とする AUC は 6 である。GFR は 24 時間クレアチニン・クリアランスを診断的腹腔鏡手術後にも測定し、登録前の測定値との平均値を用いる[*1][*2]。クレアチニン・クリアランスの計算では、体表面積補正を行なわない。

*1：診断的腹腔鏡手術後の測定時の血清のクレアチニンの値が、登録前の測定時の血清クレアチニンの値より0.2以上上昇している場合、周術期の腎機能の変化の可能性を考慮し、診断的腹腔鏡手術後のクレアチニン・クリアランスの値を用いる。

*2：日本人のGFRの正常値は、70-130ml/分とされている{D272, 臨床検査法提要改訂第30版}。従って、24時間クレアチニン・クリアランスの測定において、130ml/分を越える値が出た場合、その測定におけるGFRは130ml/分として、CBDCAの投与量を決定する。(CBDCAの最大投与量は930mg/bodyとなる。)

Paclitaxel(TXL)の投与量の計算に用いる体表面積は第1コース目の化学療法開始前1週間以内の体重をもとに算出し、化学療法中に変更しない。減量規定は別に設ける。

各コースとも、化学療法開始前にはコース開始規準を満たしていることを確認する。

7.1.3. 手術療法

1) 診断的腹腔鏡手術の方法

- 切開創について
腹腔鏡は open laparoscopy とする。腹腔鏡下の切除のために置く操作鉗子用の 2cm までの切開の部位、数については特に制限しないが、標準は下腹部の 2ヶ所とする。診断的腹腔鏡手術時に観察、触診、生検のために必要なら、腹腔鏡挿入用の切開を 5cm まで延長するか、腹腔鏡挿入用の切開とは別に 5cm までの切開を置くことは可とする
- 生検/細胞診について
組織診断の確認のために生検を行なう。進行期の確認のための生検は必要としない。生検は原発巣または転移巣のいずれかからの punch biopsy のみでよい。それが危険な場合は、片側付属器切除、大網生検などにより、「切開創について」で述べた切開創から出せる範囲の摘出を、最大腫瘍を摘出しないかぎり行なうことができる。腹水は可及的に吸引する。術前に腹水の細胞診を採取していない場合には、腹水細胞診を採取、提出する。腹水がない場合には、部位別に(すくなくともダグラス窩)擦過細胞診または洗浄細胞診を採取、提出する。
- 進行期の診断について
進行期 III 期であることの確認は、小骨盤外の転移病巣の視診あるいは 5cm までの切開創からの触診による確認を要する。リンパ節により進行期 III 期と診断した症例でも、同様に、触診による確認を要する。
- 術中診断について
診断的腹腔鏡手術時に、不適格とされた症例は、プロトコール治療中止として可及的切除(腫瘍縮小手術)に切り替えるなどプロトコール外の治療を行なってよい。つまり、観察所見・迅速組織診断で卵巣、卵管、腹膜以外の原発が明らかである場合、表層上皮性間質性悪性腫瘍でないことが明らかな場合、III/IV 期でないと判断される症例は不適格症例として、プロトコール治療中止としてその場で腫瘍縮小手術に切り替えてよい。
- 手術時間について
皮膚切開から切開創縫合までとする。2 時間以内を目安とする。
- その他の手術について
腹腔鏡下に行う場合を含み、腸管切除、人工肛門設置はしない(除外規準参照)。ただし、臓器損傷の修復、腎瘻、尿管カテーテル挿入、表在リンパ節生検、皮膚生検、胸水穿刺などは制限しない。これらの手術にかかる時間は前記の手術時間には含めない。

2) Interval Cytoreductive Surgery (ICS)の方法

ICS は 4 コース後に行なう。optimal surgery (cytoreduction)を目指し、基本手術(子宮全摘術+両側付属器切除術+部分大網切除術)施行に加え、可能な限り転移巣も切除する。転移巣の切除には、直腸低位前方切除、結腸切除、脾摘、腹膜切除、虫垂切除、全大網切除、骨盤および傍大動脈(腹部大動脈周囲)リンパ節郭清、などを積極的に行なうこととし、特にその術式に制限を設けず、全身状態の許す範囲で、可及的な腫瘍縮小(減量)手術を行なう。さらに、必要に応じて、腹腔内臓器以外の腫瘍摘出も行なうなど、腹腔内のみならず全身の残存腫瘍径の縮小化に努める。残存腫瘍の最大径が<1cm であれば optimal surgery、>1cm であれば suboptimal surgery とする。(4.2. 外科切除に関する定義の項参照)

7.2. プロトコール治療中止・完了の規準

7.2.1. プロトコール治療完了

術前化学療法 TJ 4 コース、手術 (ICS)、術後化学療法 TJ 4 コースを完遂した場合、プロトコール治療完了とする。

7.2.2. プロトコール治療中止

以下のいずれかに該当する場合、プロトコール治療中止とする

- 1) 原病の悪化もしくは再発が認められた場合。
 - PD と判定された場合。
 - プロトコール治療期間中に原病の悪化に伴う PS の増悪により、プロトコール治療が完了できなかった場合。
- 2) 毒性(有害事象)によりプロトコール治療が継続できない場合。
 - NCI-CTC ver2.0 (付表 5.参照)による Grade 4 の非血液毒性が認められた場合。
 - 化学療法の治療変更規準で規定される中止規準を満たした場合。
- 3) NCI-CTC ver2.0 による毒性(有害事象)を理由として、患者がプロトコール治療中止を申し出た場合、あるいは同意の撤回があった場合。
 - 毒性との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
 - 予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- 4) 毒性(有害事象)以外の理由で、患者がプロトコール治療中止を申し出た場合、あるいは同意の撤回があった場合。
 - 本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 5) プロトコール治療期間中の患者の死亡。
 - 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
 - プロトコール治療との関連を問わず、すべての死亡が含まれる。
- 6) その他
 - その他のプロトコール治療中止の場合、治療終了報告用紙のコメント欄に状況を記載する。
例：登録後に病理結果から不適格性が判明した場合、プロトコール違反が判明した場合など。
プロトコール治療中止日は、5)の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.3. 治療変更規準

7.3.1. 術前化学療法の治療変更規準

以下、変更規準に関して次の用語を用いる。

- 中止：再開しない治療の一部または全部の途中終了
- 休止：再開する可能性のある一時的中止、休業

7.3.2. 化学療法の用量変更レベル

薬剤	用量変更レベル	用量
TXL	0 レベル(全量)	175mg/m ² div day1
	-1 レベル	150mg/m ² div day1
	-2 レベル	125mg/m ² div day1
	-3 レベル	投与しない(プロトコール治療中止)
CBDCA	0 レベル(全量)	AUC 6 div day1
	-1 レベル	AUC 5 div day1
	-2 レベル	AUC 4 div day1
	-3 レベル	投与しない(プロトコール治療中止)

- 一度減量したら、原則として再増量しない
- 体表面積から計算された投与量(TXL)は、小数点以下を切り捨てて決定する。

- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、飽くまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- TXL の投与量の計算に用いる体表面積は第 1 コース目の化学療法開始前 1 週間以内の体重をもとに算出し、化学療法中は変更しない。
- AUC から計算された投与量(CBDCA)は、10mg/body 単位で切り捨てて決定する。
- CBDCA の投与量の計算に用いる GFR は第 1 コース目の化学療法開始時に決定したクレアチニン・クリアランスの値(7.1.2. 化学療法の項参照)を用い、化学療法中は変更しない。

7.3.3. コース開始規準

化学療法は、化学療法剤の投与予定日もしくは投与予定日前 2 日以内の検査値が以下のすべてを満たすことを確認の上、開始する。

- 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
 - 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$
 - 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dl}$
- 1) 投与当日もしくは投与予定 2 日前以内の検査値がコース開始規準を満たさなければ投与を延期する。
 - 2) 延期後 2 週間までに、コース開始規準を満たさない場合、プロトコール治療中止とする[*1]。

*1: 術前化学療法第 1 コース目は診断的腹腔鏡手術後 day22 までに開始できない場合、ICS 術後化学療法第 1 コース目は ICS 後 day36 までに開始できない場合、術前、術後とも 2-4 コース目は前コースの化学療法 day36 までに開始できない場合、プロトコール治療は中止とする。なお、手術後の日数は、手術日を day1 として数えることとする。

7.3.4. 血液毒性による TXL、CBDCA の変更

前コース開始から、次コース開始予定日の間に、以下の血液毒性が認められた場合、TXL、CBDCA とも前コースより 1 レベル低い用量レベルで投与する。

- 1) 好中球数 Grade 4 が、(G-CSF の支持療法を行っても、)5 日以上続いた場合。
- 2) 発熱性好中球減少(好中球数 Grade 3 以上で 38°C以上の発熱)が 3 日間以上持続して認められた場合。なお、体温は腋窩で測定することとする。
- 3) 血小板数 Grade 3/4 が認められた場合。

7.3.5. 神経毒性(感覚性)による TXL の変更

- 1) Grade 3(日常生活に支障をきたす)の神経毒性(感覚性)が出現した場合、プロトコール治療は中止とする。
- 2) Grade 2(他覚的な知覚消失または知覚異常、機能障害はあるが日常生活には支障なし)が出現した場合、以後 TXL のみを前コースより 1 つ低い用量レベル(-1 レベル)で投与する。いったん減量した場合は再増量はしない。

7.3.6. その他の理由による変更

延期理由によらず、投与予定日より 2 週間以上経過しても化学療法を開始あるいは再開できない場合、プロトコール治療は、中止とする。(7.3.3. コース開始規準の項参照)

7.3.7. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、研究事務局に問い合わせる。

研究事務局：

恩田 貴志(国立がんセンター中央病院 婦人科)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院
TEL：03-3542-2511(内線 7015)
FAX：03-3542-3815
E-mail：taonda@ncc.go.jp

7.4. 併用療法・支持療法

7.4.1. 推奨される併用療法・支持療法

1) 診断的腹腔鏡後の全身管理について

著明な腹水貯留例においては、たとえ侵襲の少ない腹腔鏡手術後であっても腹水の再貯留のために、循環不全が起りやすいと考えられる。手術時の腹水の貯留量からこの再貯留量を推測することは困難であるが、適宜 FFP、PPF などを投与し、循環動態の維持に努める。

2) 制吐剤について

付表 2.の化学療法投与方法例に示すように HT3 アンタゴニスト製剤を使用することが望ましい。その他患者の症状に応じてステロイド剤、プリンペラン®などを併用する。

3) TXL 投与前の前投薬(3.1.8. 前投薬の項参照)

アナフィラキシー様反応の発現予防のため、TXL 投与前に、デキサメタゾン(デカドロン®)、ジフェンヒドラミン(レスタミン®)およびラニチジン(ザンタック®)の前投薬を行なう。

7.4.2. 許容される併用療法・支持療法

1) G-CSF 製剤

化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱(原則として 38°C 以上)あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から投与を開始する。

化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱(原則として 38°C 以上)あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から投与を開始する。

2) 合併基礎疾患に対する併用療法

原則として制限しない。ただし、薬剤添付文書に記載された相互作用を起こす薬剤を併用する際には十分に注意を要する。

7.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

1) プロトコール治療中は記載以外のいかなる化学療法、免疫療法などとの併用療法は行わない。

2) 化学療法投与前 24 時間以内～化学療法当日の G-CSF 製剤の使用は、化学療法の毒性を強くさせる恐れがあるので行わない。

7.5. 後治療

プロトコール治療完了後、完全腫瘍消失に至った場合、増悪や再発を認めるまで無治療で経過観察する。プロトコール治療中止後の治療、および完了後完全腫瘍消失に至らない場合や、増悪・再発後の治療は規定しない。

8. 予期される有害反応と変更規準

8.1. 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-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版を用いる。

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-CTC では原因となった有害事象も「Grade 5」とすることとなっているが、記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」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 Grade 5 とするかどうかが決まされる)

「9.2. プロトコール治療中の検査と有害反応の評価」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 の発現日を記載する。それ以外の毒性については Grade 3 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 の発現日を記載する。

化学療法中の有害反応については各コースの最悪 Grade を「経過記録 3 毒性」に、手術に関連する有害反応は術後 30 日以内のものは「術後記録」に、それ以降のものは「追跡調査用紙」に記載する。

8.2. 予期される有害反応

本試験に用いられる薬剤併用により予期される薬物有害反応、外科的手術により予期される有害反応は以下のとおりである。以下、治療経過用紙(毒性)で定型的に収集する有害反応は下線で示す。

8.2.1. 薬剤併用により予期される薬物有害反応

卵巣癌の初回治療において、TXL 175mg/m²(3h) + CBDCA AUC 6(今回の study の予定投与量)以上の量を投与した Phase II or III study における TJ 療法の有害反応についてまとめた。Hematologic toxicity として、neutropenia、leukopenia、thrombocytopenia、anemia など、Alopecia 以外の non-hematologic toxicity として myalgia/arthritis、peripheral neuropathy、hypersensitivity/allergy や constipation/diarrhea、emesis などの消化器症状が認められる。AGO と HCOG(Hellenic Cooperative Oncology Group)の Phase III study で、高頻度に認められた hematologic toxicity は、neutropenia および leukopenia であるが、Grade 3/4 の出現率はそれぞれ 13-20%と 8-9%であった。Non-hematologic toxicity では、消化器系症状以外では myalgia/arthritis、neurotoxicity、hypersensitivity/allergy などが認められたが Grade 3/4 の出現率はいずれも低頻度であった。Austria の Phase II study では neurotoxicity の評価を中心に行なわれたが、Grade 3 の peripheral neuropathy が認められたのは 5%の症例のみであった。

表 8. 卵巣癌初回治療における TJ 療法の安全性に関する data

Study Group	Dose of TXL&CBDCA	No. of courses	Toxicity (Grade 3/4)	
			Hematologic	Non-hematologic
AGO(1979) (Phase III) 1997	TXL 185mg/m ² (3hr) CBDCA AUC 6	621courses /144cases	Neutropenia 13% Leukopenia 9% Thrombocytopenia 2% Anemia 1% of courses	Myalgia/Arthritis 11% Peripheral neuropathy 7% Hypersensitivity 4% Constipation/Diarrhea 15% Emesis 8% of cases
HCOG(1978) (Phase III)	TXL 175mg/m ² (3hr)	Average 5.4courses	Neutropenia 20% Leukopenia 8%	Myalgia/Arthritis 1% Neurotoxicity 4%

1997	CBDCA AUC 7	/49cases	Thrombocytopenia 4% Anemia 2%	Allergy 2% Infection 2%
			of cases	of cases
Austria{1977} (Phase II)	TXL 175mg/m ² (3hr)	234courses /37cases	Neutropenia not assessed Thrombocytopenia 0%	Peripheral neurotoxicity 5% of cases
2000	CBDCA AUC 6		Anemia 5%	
			of courses	

8.2.2. 外科的手術により予期される有害反応・手術合併症

1) 診断的腹腔鏡手術

- 術中合併症

臓器損傷(腸管、血管など)、低タンパク血症、貧血、循環障害(ショック)など

- 術後早期合併症

低タンパク血症、貧血、浮腫、循環障害(ショック)、術後出血、呼吸障害(肺水腫、胸水)、感染、腹膜炎、創部離解など

- 術後晩期合併症

術後、数ヶ月して現れるような合併症はきわめて稀と考えられる。

2) ICS

- 術中合併症

臓器損傷(腸管、血管、尿管、膀胱、横隔膜、脾臓、肝臓など)、低タンパク血症、貧血、循環障害(ショック)など

- 術後早期合併症

低タンパク血症、貧血、浮腫、循環障害(ショック)、術後出血、深部静脈血栓症、呼吸障害(肺水腫、胸水、肺塞栓)、感染、腹膜炎、腸閉塞、創部離解など

- 術後晩期合併症

腸閉塞、リンパ浮腫、リンパ管炎など

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前および化学療法開始前検査・観察項目

9.1.1. 登録 2 週間(14 日)前以内に施行

- 1) 上腹部・下腹部(骨盤)画像診断(超音波、CT、MRI のうち 1 つ以上)*1]
- 2) 胸部単純 X-P(2 方向)
- 3) 腫瘍マーカー(CA125、CA19-9、CEA)
- 4) 全身状態(PS[ECOG]、身長、体重、安静時血圧)
- 5) 血算(WBC、ANC[好中球数：分節核球+桿状核球]、Hb、Platelet)
- 6) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、CRP、FBS)
- 7) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 8) 血液ガス(PaO₂)
- 9) クレアチニン クリアランス(24h、体表面積補正をしない実測値)
- 10) 安静時 12 誘導心電図

*1：登録前に超音波を用いた場合、登録後、化学療法開始までの間に CT あるいは MRI(測定可能病変を計測できるもの)を行う。

9.1.2. 化学療法開始 1 週間(7 日)前以内(かつ診断的腹腔鏡手術後)に施行

- 1) 胸部単純 X-P(2 方向)
- 2) 全身状態(PS[ECOG]、体重[*1])
- 3) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 4) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、CRP)
- 5) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 6) 血液ガス(PaO₂)
- 7) クレアチニン クリアランス(24h、体表面積補正をしない実測値)

*1：TXL の投与量の計算に用いる体表面積を算出するため、化学療法開始 1 週間前以内に体重を測定する。

9.2. プロトコール治療中の検査と有害反応の評価

術前/術後合わせて 8 コースの化学療法終了後 3 週間まで(以下の頻度で検査を行なう)。

9.2.1. 週 1 回以上行う検査・評価

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、CRP)
- 3) 毒性の評価：悪心、嘔吐、下痢、口内炎/咽頭炎、脱毛、疲労、発熱性好中球減少、神経障害(感覚性)、肺臓炎、アレルギー反応、不整脈

9.2.2. 化学療法各コース毎に行う検査

- 1) 胸部単純 X-P(2 方向)
- 2) 全身状態(PS[ECOG])

9.2.3. 化学療法 2 コース毎に施行(2、4、6、8 コース終了後)

- 1) 腫瘍マーカー(CA125、CA19-9、CEA)
- 2) 効果判定のための、CT もしくは MRI(登録時あるいは化学療法開始前のベースライン評価と同じ検査法による。MRI の場合、矢状断・冠状断等も同じにする)

9.2.4. 腫瘍縮小手術(ICS)の前 14 日以内に行う。

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、CRP)
- 3) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 4) 胸部単純 X-P(2 方向)
- 5) 全身状態(PS[ECOG])
- 6) 血液ガス(PaO₂)
- 7) 安静時 12 誘導心電図

9.2.5. 腫瘍縮小手術(ICS)後の検査

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、CRP)
- 3) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 4) 胸部単純 X-P(2 方向)
- 5) 全身状態(PS[ECOG])

9.3. プロトコール治療終了後の検査と評価

治療終了時点で、完全腫瘍消失に至った症例においては、再発所見が認められない限り、

- 1) 内診、外診(表在リンパ節の触知)、直腸診
- 2) 腫瘍マーカー(CA125 および術前に陽性であったもの)
- 3) 胸部 XP
- 4) 画像診断(超音波、CT など)

以下の頻度で行なう。

表 9. プロトコール治療終了後の検査スケジュール

検査・評価項目	登録後の時期			
	1 年目	2 年目	3 年目	4 年目
1) 診察	1 ヶ月毎	1 ヶ月毎	2 ヶ月毎	3 ヶ月毎
2) 腫瘍マーカー	1 ヶ月毎	1 ヶ月毎	2 ヶ月毎	3 ヶ月毎
3) 胸部 XP	6 ヶ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎
4) 画像診断	6 ヶ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎

治療終了時点で、完全腫瘍消失に至らない場合、あるいは完全腫瘍消失に至った後に、再発を疑う所見が認められる場合、および再発が確認された場合、その時点から検査項目は担当医の判断に任される。

9.4. スタディカレンダー(1)

表 10. 検査のスケジュール(ICS 前まで)

検査項目	登録前	腹腔鏡前	NAC前	NAC 治療中												ICS前
				NAC1			NAC2			NAC3			NAC4			
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
臨床検査																
CBC・生化	○	△[*2]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	△[*2]	○													○
腫瘍マーカー	○								○						○	
血液ガス	○	△[*2]	○													○
Cr	○		○													
心電図	○															○
全身状態																
PS	○	△[*2]	○		○				○			○			○	○
身長、血圧	○															
体重	○		○													
画像診断																
CT/MRI	○	△[*1]	△[*1]						○						○	
Echo	△[*1]															
胸部 XP	○		○		○				○			○			○	○
毒性の評価			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
記録用紙																
登録適格性確認票		○														
治療前記録			○													
治療経過記録-1																○

*1: 登録前の上腹部・下腹部(骨盤)の画像診断として超音波を行った場合、NAC 開始までの間に(腹腔鏡手術前もしくは、NAC 前)、CT または MRI を行う。

*2: 登録前の検査から、2 週間以上間があいた場合、もしくは状態の変化が予想される場合には再検することが望ましい。

9.5. スタディカレンダー(2)

表 11. 検査のスケジュール(ICS 後)

検査項目	ICS 後	AC 治療中												プロトコール 治療終了後	
		AC1			AC2			AC3			AC4			1-2w	3w-
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
臨床検査															
CBC・生化	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
尿検査	○														
腫瘍マーカー							○						○		○[*2]
血液ガス															
Ccr															
心電図															
全身状態															
PS	○			○			○			○			○		
身長、血圧															
体重															
画像診断															
CT/MRI							○						○		○[*2]
Echo															
胸部 XP	○			○			○			○			○		○[*2]
毒性の評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
記録用紙															
腫瘍縮小手術記録	○[*1]														
治療経過記録-2														○	
治療終了報告														○	
追跡調査															○[*3]

*1：腫瘍縮小手術(ICS)後 5 週間以内に提出する。

*2：「9.3. プロトコール治療終了後の検査と評価」のスケジュールに従い検査を行う。

*3：追跡調査依頼書に記載された期限内に提出する。

10. データ収集

0.1. 記録用紙(CRF)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 2 日後までにデータセンターに FAX
- 2) 治療前記録(青) 腹腔鏡手術後 2 週間以内
 - _ 2)-1 背景因子
 - _ 2)-2 腫瘍評価
 - _ 2)-3 診断的腹腔鏡手術の結果
- 3) 治療経過記録-1 術前化学療法(NAC)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) 腫瘍縮小手術記録 腫瘍縮小手術(ICS)後 5 週間以内
- 5) 治療経過記録-2 術後化学療法(AC)中止/終了後 2 週間以内
 - _ 5)-1 治療(黄)
 - _ 5)-2 検査(黄)
 - _ 5)-3 毒性(黄)
- 6) 治療終了報告(赤) プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
- 7) 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ールとともに研究事務局から各施設に配布される。

「2)治療前記録～6)治療終了報告」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、患者イニシャルなど)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等で連絡すること。

「7)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。

10.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、記録用紙のデータセンターへの送付は郵送とする。

データセンターへの送付に際して、すべての記録用紙のコピーを取りコピーを施設コーディネーターが保管する。

送付先:

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター研究所がん情報研究部内

JCOG データセンター

11. 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”もしくは“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。

なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生省医薬安全局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、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。ただし、本試験では厚生省や企業への自発報告は術前化学療法のみが対象となる。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 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もしく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)

本試験では術前化学療群の術前化学療法、手術、術後放射線照射すべてがプロトコール治療であり、手術後の死亡の場合は術後 30 日以内、照射後の死亡の場合照射終了日から 30 日以内の死亡が該当する。

2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性(NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「8.2. 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ものが該当する。

11.1.2. 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) 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 Grade 4 の非血液毒性(NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「8.2. 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 Grade 4 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

3) 予期されない Grade 2、Grade 3 の有害事象

「8.2. 予期される有害反応」に記載されていない Grade 2~3 相当の有害事象

4) 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

5) その他重大な医学的事象

11.1.1. の 1)2)、11.1.2. の 1)~4)のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内・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

11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1. 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もしくは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1) 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 送付と電話連絡を行う。

2) 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 7 日以内に研究事務局へ郵送もしくは FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3) 3 次報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の未記入部分を全て記入し、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もしくは FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

11.2.2. 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/研究代表者へ郵送もしくは FAX 送付する。

11.3. 研究代表者/研究事務局の責務

11.3.1. 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代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、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等の対策を講ずる。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であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告 Report to Monitoring Committee

研究代表者からの効果・安全性評価委員会への報告は、当該有害事象についての情報共有の目的(報告)と、有害事象に対する研究代表者の見解や試験の続行/中止の判断も含む研究代表者の対応が妥当であるかどうかを第三者である効果・安全性評価委員会が評価する目的(審査)があるため、「有害事象を報告し、研究代表者の見解と対応の妥当性についての審査を依頼する」という位置づけである。

研究代表者は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「11.1. 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り得てから 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)等を含めること。また、11.1.1. の 1)の 30 日以内の死亡、11.1.2. の 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、11.1.2. の 4)の予期される重篤な有害事象については、個々の症例の経過のみならず、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。

11.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討 Monitoring Report Review

定期モニタリングに際しては、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。

11.4. 効果・安全性評価委員会での検討 Monitoring Committee Review

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いや登録継続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。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定(術前化学療法)

術前化学療法の効果判定(プロトコール治療継続の可否および ICS の可否の判定)は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST criteria) (ID117, New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.)に準じた測定可能病変および測定法を用い、以下の手順により行う。

12.1.1. 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) 10mm 以下のスライスの CT または MRI にて最大径 20mm 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 10mm 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 20mm 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瘍
- 嚢胞性病変(充実性病変の部分が測定できる場合はこれには該当しない)

12.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時の CT/MRI(超音波検査にて登録した場合には、化学療法前の CT/MRI)で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。

12.1.3. 腫瘍縮小効果の判定

術前化学療法 2 コース後(day15-day21)、4 コース後(day15-day28)に、標的病変の評価をベースライン記録に用いたのと同じ検査法(CT もしくは MRI)にて行い、標的病変の長径を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。

12.1.4. 効果判定規準

- **CR(Complete Response) : 完全効果**
新病変の出現を認めず、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) : 部分効果**
新病変の出現を認めず、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、治療開始前の長径和に比して 20%以上大きくなった場合、もしくは新

病変の出現を認めた場合。

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、新病変の出現を認めない場合。

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

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

$$[\text{長径和の増大割合}] (\%) = 100 \times \frac{([\text{評価時の長径和}] - [\text{治療前の長径和}])}{[\text{最小の長径和}]}$$

12.2. 効果判定(術後化学療法)

術後化学療法 2 コース後(day15-day21)に、ベースライン記録に用いたのと同じ検査法(CT あるいは MRI)を用いて病変の増大あるいは新病変の出現の評価を行なう。腫瘍マーカー(CA125)や、胸部 XP の評価も合わせて、プロトコール治療継続の可否を判断する(PD の判定)。

12.3. 完全腫瘍消失の判定

術後化学療法 4 コース後(day15-day21)に、ベースライン記録に用いたのと同じ検査法(CT あるいは MRI)を用いて病変消失の評価を行なう。腫瘍マーカー(CA125<20)や、胸部 XP の評価も合わせて、完全腫瘍消失を判定する。

12.4. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、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。

12.4.1. 全登録例

「6.1. 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。

12.4.2. 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。

12.4.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「治療例」とする。

プロトコー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。

12.4.4. 診断的腹腔鏡手術後適格例

全適格例のうち、診断的腹腔鏡手術を行って、「細胞診/画像(超音波、CT または MRI)による原発臓器/組織診断」および「画像(超音波、CT または MRI)による進行期診断」ともに正診であることが確認