

逸する可能性がある。術前化学療法を行うことにより、手術時の合併症が逆に助長される可能性も否定できない。また、標準治療に比べて腫瘍体積の大きな状態で化学療法を開始することから、化学療法に対する耐性を誘導しやすいという可能性も考えられる。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5. 症例選択規準」、「7.3. 治療変更規準」、「7.4. 併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。他に、初回手術で debulking を行なえば可能な症例であった場合、標準的治療では1回の手術(PCS)のみですむはずが、この試験では診断的腹腔鏡およびICSの2回の手術が必要となる点が不利益となりうると考えられる。

## 2.6. 本試験の意義

進行卵巣癌に対する現在の標準治療は、初回に可能な限り病巣を取り除く手術(PCS)を行い、術後に化学療法を行なう方法である。しかし、この標準治療による治療成績は3年生存率25%、5年生存率で約20%でしかない。

化学療法については、これまで、新規抗癌剤の導入(CDDP、TXL)により、予後の改善が得られているものの、その他の dose intensity の増加の試み、骨髄移植や末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法の試みに関しては、現在までのところ有意な効果は得られていない<sup>[49,50,77,78]</sup>。また、投与経路の変更(腹腔内投与)に関しては、CDDPの腹腔内投与の有用性が報告<sup>[79]</sup>されているが、未だ最終結論は得られていない。

手術療法については、初回手術で試験開腹のみもしくは不完全手術に終わった症例に対して、ICSを行うことは、予後の改善に結びつく<sup>[80]</sup>として現在標準治療に組み入れられている。ただし、治療開始時に第一選択の治療として腫瘍縮小手術を行うことが最良であるか否かに関しては、これまで第III相比較試験は行われておらず、EORTC 55971の試験が最初である。

EORTCにおいては、retrospective studyの結果に基づいて第III相試験を開始しているが、われわれは、第III試験を行う前に、NAC療法の有効性(NAC療法により現在の標準治療と比較しうる効果が得られるのか否か)を本試験により判断する。また、第III相試験に移行する場合、NAC療法群において診断的腹腔鏡を省略することの安全性を本試験により判断する。

本試験により、NAC療法の有効性が確認された場合、進行卵巣癌症例の予後の改善と、QOLの向上に結びつく新しい標準治療法の確立の可能性が期待できる。さらに、診断的腹腔鏡が省略できると判断された場合、化学療法を早期に開始するというNAC療法の長所を最大限に生かした治療法の確立が期待できる。

また、本試験により、NAC療法の有効性が確認できなかった場合、NAC療法では現在の標準治療と比較しうる効果は得られないと判断し、第III相比較試験には移行しない。

## 2.7. 付随研究

本試験では、付随研究は計画されていない。

### 3. 薬剤情報

本試験では市販薬を用いる。以下に本試験で使用する薬剤に関して記載したが詳細は各薬剤添付文書を参照すること。

#### 3.1. Paclitaxel(TXL)

一般名：パクリタキセル

商品名：タキソール(Taxol : Bristol-Myers)

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(クレモホル EL)、無水エタノール

##### 3.1.1. 特徴・作用機序

TXLはTaxus brevifolia(いちい科、米国西部産)の樹皮抽出物である。ビンカアルカロイド、ポドフィロトキシンと異なり、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し、その結果、細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

##### 3.1.2. 適応

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌

##### 3.1.3. 卵巣癌における保険適応の用量用法

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜減量する。

##### 3.1.4. 主な薬物動態

主要代謝部位は肝臓で、胆汁中へ排泄される。ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3'位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8、CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている。各種悪性腫瘍患者に本剤105-270mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後75時間までで6-12%であった。

##### 3.1.5. 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

- 1) ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 白血球減少等の骨髄抑制：白血球減少(90.8%)、好中球減少(90.5%)、貧血〔ヘモグロビン減少(73.5%)、ヘマトクリット値減少(21.6%)、赤血球減少(20.5%)等〕、血小板減少(14.2%)、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症〔尿路感染(6.1%)、上気道感染(12.3%)、敗血症(2.1%)、帯状疱疹(2.8%)、肺炎(1.3%)等〕の併発が報告されている。なお、国内の3時間点滴静注による第II相試験(本剤単独)においてグレード3以上の白血球減少、好中球減少の発現率はそれぞれ43.4%(152/350)、76.2%(266/349)であった。
- 3) 末梢神経障害、麻痺：しびれ等の末梢神経障害(61.2%)、麻痺(0.4%)、片麻痺(0.1%未満)、不全麻痺があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 心筋梗塞、うっ血性心不全、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞、うっ血性心不全、肺塞栓(0.3%)、血栓性静脈炎(1.1%)、脳卒中(0.1%未満)、肺水腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) 難聴、耳鳴：難聴(0.4%)、耳鳴(0.8%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が

認められた場合には投与を中止すること。

- 6) 間質性肺炎、肺線維症:間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 腸管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍:腸管穿孔(0.1%)、消化管出血、消化管潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 重篤な腸炎:出血性大腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢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。
- 9) 肝機能障害、黄疸:肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 10) 膵炎:膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 急性腎不全:急性腎不全(0.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) 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):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)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 3.1.6. その他の薬物有害反応

- 1) 過敏症:発疹(20.0%):発赤(<5%)
- 2) 循環器:低血圧(20.1%):徐脈、頻脈、期外収縮、高血圧、心電図異常、不整脈、心房細動、心室細動、心悸亢進、心肥大(<5%)
- 3) 消化器:悪心・嘔吐(46.6%)、下痢(29.2%)、口内炎(23.6%):食欲不振、便秘、消化不良(5-20%):腸管閉塞、鼓腸放屁、直腸疼痛、胃炎、嚥下障害、直腸障害、歯肉炎、腸管麻痺、腹部膨満感、舌苔、歯肉痛(<5%)
- 4) 肝臓:LDH 上昇(43.9%)、ALT(GPT)上昇(39.5%)、ALP 上昇(33.6%)、AST(GOT)上昇(31.6%):ビリルビン上昇(5-20%):
- 5) 腎臓:BUN 上昇(20.7%):電解質異常、クレアチニン上昇、蛋白尿(5-20%):
- 6) 皮膚:脱毛(87.4%)、斑状丘疹性皮疹、爪変色、爪の障害:そう痒(5-20%):皮膚疾患、皮膚潰瘍、表皮剥離、蕁麻疹(<5%)
- 7) 精神神経系:めまい、不眠(5-20%):不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、健忘症、緊張低下、運動失調、寡動、言語障害、意識障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嗄声(<5%)
- 8) 感覚:暗点:味覚倒錯、視力異常、味覚喪失、眼痛、耳痛、舌異常感(<5%)
- 9) 呼吸器:呼吸困難(5-20%):
- 10) 全身症状:無力症(44.8%)、腹痛(28.6%):頭痛、浮腫、疼痛、倦怠感(5-20%):腹部腫脹、インフルエンザ様症候群、さむけ、体重増加(<5%)
- 11) 筋骨格:筋肉痛・関節痛(55.6%):骨痛、背部痛(5-20%):頸部痛、腰痛(<5%)
- 12) その他:発熱(36.1%)、潮紅(26.4%)、脱水:咳増加、胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫(5-20%):骨盤痛、発汗、排尿困難、血尿、眼疾患、口渇、不正出血、結膜炎、無月経、吃逆、尿失禁、注射部痛、尿閉、酪酊感、低血糖、高血糖(<5%)

### 3.1.7. 禁忌

- 1) 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能

性がある。]

- 2) 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
- 3) 本剤又は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患者
- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

### 3.1.9. 主な相互作用

- 1) 併用禁忌：なし
- 2) 併用注意：
  - a) 放射線照射：胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。
  - b) 抗悪性腫瘍剤：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。
  - c) シスプラチン：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。
  - d) ドキソルビシン：併用時、本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、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、本剤をドキソルビシンの後に投与すること。併用により心毒性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。
  - e) ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、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(ニフェジピン等)、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン：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。

### 3.1.10. 前投薬

米国で行われた初期の phase I study でアナフィラキシー様反応の発現が見られたため、次に示す前投薬が必須とされている。

- ・ デキサメタゾン(デカドロン®) 20mg 静注、投与開始 14～12 及び、6 時間前
- ・ ジフェンヒドラミン(レスタミン®) 50mg 経口、投与開始 30 分前
- ・ ラニチジン(ザンタック®) 50mg 静注、投与開始 30 分前

その後、デキサメタゾンの投与もジフェンヒドラミンや、ラニチジン同様 Paclitaxel 投与開始 30 分前に一回のみとする下記の前投薬法の効果が報告されている<sup>[81-83]</sup>。

- ・ デキサメタゾン(デカドロン®) 20mg 静注、投与開始 30 分前
- ・ ジフェンヒドラミン(レスタミン®) 50mg 経口、投与開始 30 分前
- ・ ラニチジン(ザンタック®) 50mg 静注、投与開始 30 分前

### 3.1.11. 注射用セット

ポリビニルクロライド(塩ビ)製の器具は可塑剤などが溶出する恐れがあるので使用せず、指定の

注射用セットを使用すること。また、希釈時に微小な固体を生じることがあるので投与時は必ずインラインフィルターを用いること。

TXL 24 時間投与ではフィルターがつまりやすいので、輸液ラインとフィルターを 12 時間毎にとりかえることが望ましい。

24 時間投与では輸液ラインと、フィルターが一緒になったもの(JMS ニトログリセリン用輸液セット、JY-NF232RL01)がつまりにくく使用しやすい。

### 3.1.12. その他の注意事項

- 1) 溶剤にエタノールを含むので、アルコールに過敏な患者に対しては慎重投与を行う。
- 2) 投与に際しては患者の状態を十分監視し、即時型アレルギー様症状あるいは不整脈が発現する可能性がある点滴開始後最初の 30 分間、血圧低下が発現する可能性がある点滴中及び点滴終了直後は特に注意深く観察する。なお、即時型アレルギー様症状、不整脈あるいは血圧低下が発現した場合の処置法は、付表 3.を参考とする。
- 3) TXL は vesicant drug であるので、少量漏出した場合でも皮膚障害を起こし、皮膚潰瘍をきたすこともあり注意する。従って、可能であれば中心静脈を用いることが望ましい。万が一 TXL が皮下組織に漏れた場合は、次のような処置を施す。特に特定された解毒剤の報告はされていない。
  - ・ 静脈カテーテルを抜く前に漏出部の薬液を可能な限り吸引する。
  - ・ 漏出部は温熱も冷却もしない。
  - ・ 経過観察は慎重に行い、難治性の潰瘍に移行しそうな場合は外科的処置についても早めに考慮する。

## 3.2. Carboplatin(CBDCA)

一般名：カルボプラチン

商品名：パラプラチン(Paraplatin：Bristol-Myers)

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

### 3.2.1. 特徴・作用機序

プラチナ系薬剤の一種。癌細胞内のDNA鎖と結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

### 3.2.2. 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

### 3.2.3. 卵巣癌に対する保険適応の用量用法

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300-400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

### 3.2.4. 主な薬物動態

主要代謝部位は尿中排泄。本剤の癌患者における尿中排泄は、投与後比較的速く、投与後24時間に57-82%が排泄される。

### 3.2.5. 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

- 1) 汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状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。
- 3) 脳梗塞(0.1%未満)：脳梗塞があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 4) 急性腎不全(0.1%未満)：急性腎不全等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 麻痺性イレウス(0.1%未満)：腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(0.1%)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### 3.2.6. その他の薬物有害反応

- 1) 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振(>10%)：下痢、口内炎、腹痛、便秘(1-10%)：口渇(<1%)
- 2) 腎臓：血尿、蛋白尿(1-10%)：乏尿(<1%)
- 3) 過敏症：発疹(1-10%)：そう痒感(<1%)
- 4) 精神神経系：末梢神経障害(しびれ等)、頭痛(1-10%)：耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安(<1%)

- 5) 肝臓：ALT(GPT)上昇(>10%)：AST(GOT)上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇(1-10%)：
- 6) 循環器：：頻脈、心電図異常(期外収縮)、心悸亢進(<1%)
- 7) 電解質：：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(1-10%)：抗利尿ホルモン分泌異常症候群(<1%)
- 8) 皮膚：脱毛(>10%)：：色素沈着、爪の変色、皮膚疾患(<1%)
- 9) その他：全身倦怠感(>10%)：発熱、浮腫(1-10%)：疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆(<1%)

### 3.2.7. 禁忌

- 1) 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
- 2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

### 3.2.8. 主な相互作用

- 1) 併用禁忌：なし
- 2) 併用注意：
  - a) 抗悪性腫瘍剤、放射線照射：骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
  - b) アミノグリコシド系抗生物質：腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には慎重に投与すること。

## 4. 本試験で用いる規準や定義

---

### 4.1. 病期分類規準

#### 4.1.1. 卵巣癌

病期分類(staging)には以下の臨床進行期分類(日産婦 1992 年<sup>184)</sup>、FIGO 1988 年<sup>185)</sup>を用いる。

- I期 卵巣内限局発育
- II期 腫瘍が一側または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤内への進展を認めるもの
- III期 腫瘍が一側または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤外への腹膜播種ならびに/あるいは後腹膜または、単径部のリンパ節転移を認めるもの。また腫瘍は小骨盤に限局しているが小腸や大網に組織学的転移を認めるものや、肝表面への転移の認められるものも III 期とする。
- IIIa 期 リンパ節転移陰性で腫瘍は肉眼的には小骨盤に限局しているが、腹膜表面に顕微鏡的播種を認めるもの。
- IIIb 期 リンパ節転移陰性で、組織学的に確認された直径 2cm 以下の腹腔内播種を認めるもの。
- IIIc 期 直径 2cm をこえる腹腔内播種ならびに/あるいは後腹膜または単径リンパ節に転移の認められるもの。
- IV期 腫瘍が一側または両側の卵巣に存在し、遠隔転移を伴うもの。  
胸水の存在により IV 期とする場合には、胸水中悪性細胞を認めなければならない。また肝実質への転移は IV 期とする。

#### 4.1.2. 卵管癌

卵管癌の病期分類(staging)には、FIGO の 1991 年の分類<sup>186)</sup>を用いるが、III 期、IV 期に関しては、卵巣癌 III/IV 期の定義と全く同一である。

#### 4.1.3. 腹膜癌

腹膜癌の III 期、IV 期に関しては、卵巣癌 III/IV 期の定義に従うので、骨盤外、遠隔の腫瘍の拡がりは同一である。



#### 4.2. 表層上皮性間質性悪性腫瘍の分類

卵巣癌の組織分類は、1990年の日本産婦人科学会、日本病理学会の分類<sup>[10]</sup>を用いる。

- 1) 漿液性腫瘍(Serous tumours)
  - 腺癌(Adenocarcinoma)
  - 表在性乳頭状腺癌(Surface papillary adenocarcinoma)
  - 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
- 2) 粘液性腫瘍、内頸部型、腸上皮型および混合型  
(Mucinous tumours, endocervical, intestinal and mixed types)
  - 腺癌(Adenocarcinoma)
  - 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
- 3) 類内膜腫瘍(Endometrioid tumours)
  - 腺癌(Adenocarcinoma)
  - 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
  - 腺肉腫(Adenosarcoma)
  - 中胚葉性混合腫瘍(Mesodermal mixed tumour, Carcinosarcoma)
  - 間質肉腫(Stromal sarcoma)
- 4) 明細胞腫瘍(Clear cell tumours)
  - 腺癌(Adenocarcinoma)
  - 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
- 5) ブレンナー腫瘍(Brenner tumours)
- 6) 移行上皮癌(Transitional cell carcinoma)
- 7) 混合型上皮性腫瘍(Mixed epithelial tumours)
- 8) 未分化癌(Undifferentiated carcinoma)
- 9) 分類不能(Unclassified)

卵管癌、腹膜癌においては、卵巣癌の分類に準じて分類する。

#### 4.3. 外科切除に関する定義

Interval Cytoreductive Surgeryにおける optimal surgery  
病巣摘出の量・範囲の程度に関わらず、ICS終了時の残存腫瘍の最大径(複数の残存腫瘍があれば各々の最大径の最大のものをさす)が<1cmであれば optimal surgery、≥1cmであれば suboptimal surgery とする。

#### 4.4. Calvert の式

Carboplatin (CBDCA)の投与量の計算は、以下のカルバートの式<sup>[87]</sup>

投与量(mg) = 目標とする AUC(mg/ml・分) × (GFR(ml/分) + 25)  
に従う。

#### 4.5. Cockcroft-Gault の式

Creatinine clearance の計算は、以下の Cockcroft-Gault の式<sup>[88]</sup>

$$\text{Ccr(ml/分)} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight(Kg)}}{72 \times \text{Serum Cr}}$$

を用いて行う。

## 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. 適格規準

- 1) 上腹部～骨盤の画像(超音波[\*1]、CT、MRI のいずれか)所見により、卵巣、卵管、腹膜いずれかの原発の悪性腫瘍と診断される[\*2]。
- 2) 腹水、胸水または腫瘍穿刺検体の細胞診所見により、卵巣の表層上皮性間質性の悪性腫瘍に相当する組織型が推定される。(4.2. 表層上皮性間質性悪性腫瘍の分類の項参照)
- 3) 上腹部～骨盤の画像(上記のもの)、胸部のXP/CTおよびシンチグラムなどの画像所見により、あるいは細胞診で癌性胸水を証明することにより、進行期 III 期または IV 期と診断し得る[\*3]。
- 4) 腫瘍縮小手術(Debulking surgery)の対象となりうる。(脳転移、骨髄転移、骨転移、多発性肺実質転移、多発性肝実質転移が存在し、化学療法後に摘出できる見込みがない場合は対象外とするが、腹腔内腫瘍の optimal debulking が可能かどうかは問わない。)
- 5) CA125>200U/ml かつ CEA<20ng/ml
- 6) 測定可能病変を有する(12.1.1. 測定可能病変の定義の項参照)
- 7) 初回治療例。(当該疾患に対して、手術、化学療法、放射線療法の既往がなく、他の癌腫、疾患に対しても化学療法、放射線療法の既往のない症例。)
- 8) 年齢：20 才以上 75 才以下
- 9) PS (ECOG) 0-3
- 10) 以下にあげる諸臓器機能が保たれている。(登録前 14 日以内の最新の検査による。)
  - ・ 骨髄機能 WBC $\geq$ 4,000/mm<sup>3</sup>、ANC(好中球：分節核球+桿状核球) $\geq$ 2,000/mm<sup>3</sup>  
Plt $\geq$ 100,000/mm<sup>3</sup>
  - ・ 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、Calculated creatinine clearance $\geq$ 50ml/min  
$$\text{Ccr(ml/分)} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight(Kg)}}{72 \times \text{Serum Cr}}$$
  - ・ 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
  - ・ 呼吸機能 血液ガスにて PaO<sub>2</sub> $\geq$ 70  
胸水貯留例では、胸水穿刺を行った上で測定して良い。
- 11) 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：CT、MRI の検査までに時間を要する施設のため、超音波診断による登録も可とするが、その場合、化学療法開始前には、必ず上腹部～骨盤の CT または MRI を行う。

\*2：症状(下血、嘔吐、便秘異常など)、理学所見(乳房腫瘍など)、画像所見などにより、消化器・乳腺などの他臓器原発癌も疑われる場合、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)なども行ない、他臓器原発癌を積極的に除外する。

\*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 期症例も含める。

## 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を含めない)を有する。
- 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、臨床的に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。
- 11) アルコール過敏症である。

## 6. 登録・割付

---

### 6.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準をすべて満たし除外規準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。

患者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)

患者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 2429)

FAX : 03-3542-3815

E-mail : [taonda@ncc.go.jp](mailto: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)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、2週間以内に診断的腹腔鏡を行なう。診断的腹腔鏡後1週間以内[\*1]に、術前化学療法を開始する。術前化学療法4コース後にCR、PR、SD、NEのいずれかであり、かつ腫瘍縮小手術可能な全身状態と判断されれば(7.1.4. ICSの適格規準参照)、術前化学療法4コース後4-7週間(day29-50)で手術(ICS)を行なう。腫瘍縮小手術可能か否かの判断には optimal surgery(残存腫瘍の最大径が1cm未満の手術)が可能と見込まれ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化学療法は8コース行なうこととなる。

\*1:1週間以内に術前化学療法を開始することを原則とするが、診断的腹腔鏡時の腸管損傷など、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、腹腔鏡後3週間まで(腹腔鏡施行日を day1 として day22 まで)は延期して良い。day22 までに術前化学療法が行えない場合は、プロトコール治療中止とみなし、後治療自由とする。

#### 7.1.2. 診断的腹腔鏡

##### 1) 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

##### 2) 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 のみとする。それが危険な場合は、「切開創について」で述べた切開創からの操作による生検も可であるが、付属器切除、大網などの臓器切除は行わない。腹水は可及的に吸引する。腹腔鏡施行まで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。

##### 3) 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。

##### 4) 腹腔鏡時の診断について

診断的腹腔鏡時に、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場合、すなわち腹腔鏡前診断が正診ではないと判断された症例は、プロトコール治療中止としてその場で可及的切除(腫瘍縮小手術)など、最適と考えられる術式に切り替える。

##### 5) その他の処置について

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。

### 7.1.3. 術前・術後化学療法

Paclitaxel と Carboplatin の併用療法(以下、TJ療法と略す)を3週を1コースとして、術前化学療法、術後化学療法ともそれぞれ4コース行う。各コースとも、投与前にはコース開始規準(7.3.3. コース開始/延期規準の項参照)を満たしていることを確認する。

Paclitaxel(175mg/m<sup>2</sup>)と Carboplatin(AUC 6)は、いずれも day 1 に投与する。Paclitaxel は3h の点滴静注とし、続いて Carboplatin の点滴静注を行う(付表2参照)。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup>	div(3hr)	day1
Carboplatin	AUC 6	div	day1

#### 1) Paclitaxel(TXL)に関して

TXL の投与量の計算に用いる体表面積は、術前、術後化学療法開始前の体重をもとに算出し、投与量は5mg 単位で切り捨てて決定する。体重変化に伴う投与量の変更は行わない。毒性による減量規定は別に設ける。

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®)の前投薬を行なうことが推奨される。デキサメタゾン(デカドロン®)の投与に関しては、簡便性を考え、TXL 投与開始30分前の1回投与とする(3.1.10. 前投薬の項参照)。

TXL 投与に関して、500ml の5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注を行う(付表2参照)。また、ポリビニルクロライド(塩ビ)製の器具は可塑剤などが溶出する恐れがあるので使用せず、指定の注射用セットを使用すること(3.1.11. 注射用セットの項参照)。

#### 2) Carboplatin(CBDCA)に関して

CBDCA の投与量の計算は、下記の Calvert の式に従い、10mg 単位で切り捨てて投与量を決定する。術前、術後化学療法中の GFR の変化に伴う投与量の変更は行わない。毒性による減量規定は別に設ける。GFR として、術前、術後化学療法開始前の体重および血清クレアチニンをもとに下記の Cockcroft-Gault の式で計算したクレアチニン・クリアランスを用いる。日本人の GFR の正常値は、70-130ml/分とされている<sup>189)</sup>ことから、クレアチニン・クリアランスの計算において、130ml/分を越える値が出た場合、GFR は130ml/分として、CBDCA の投与量の計算に用いる。(CBDCA の最大投与量は930mg/body となる。)

Calvert の式

$$\text{CBDCA(mg)} = \text{目標とする AUC(mg/ml}\cdot\text{分)} \times (\text{GFR(ml/分)} + 25)$$

Cockcroft-Gault の式

$$\text{Ccr(ml/分)} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight(Kg)}}{72 \times \text{Serum Cr}}$$

CBDCA の投与に関しては、250ml 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する(付表2参照)。

#### 7.1.4. 手術療法(ICS)

##### 1) ICS の適格規準

- a) 術前化学療法 4 コース終了時点の効果判定で、CR、PR、SD、NE のいずれかである。
- b) PS (ECOG) 0-2
- c) 手術日前 14 日以内の最新の検査で、以下にあげる諸臓器機能を満たす。
  - ・ 骨髄機能 WBC $\geq$ 3,000/mm<sup>3</sup>、ANC(好中球：分節核球+桿状核球) $\geq$ 1,500/mm<sup>3</sup>  
Plt $\geq$ 100,000/mm<sup>3</sup>
  - ・ 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
  - ・ 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  
(ICS 前も再度心電図検査を行うこと)

なお、optimal surgery(残存腫瘍の最大径が 1cm 未満の手術)が可能と見込まれることは、ICS 施行の条件とはしない。

##### 2) ICS の施行時期

術前化学療法 4 コース後 4-7 週間(day29-50)で手術(ICS)を行なう。Day50 までに ICS が行えない場合は、プロトコール治療中止とみなし、後治療自由とする。

##### 3) ICS の方法

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、 $\geq$ 1cm であれば suboptimal surgery とする。(4.3. 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。
  - ・ 術前化学療法で 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が認められた場合。
- 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。
  - ・ 化学療法により、NCI-CTC ver2.0(付表 7 参照)による Grade 3 の神経毒性(知覚性)、アレルギー/過敏症もしくは Grade 4 の非血液毒性が認められた場合。
  - ・ 化学療法のコース開始規準(7.3.3. コース開始/延期規準の項参照)が期間内に満たされなかった場合。
  - ・ TXL あるいは TXL と CBDCA が、-3 レベルに減量後も減量規準に合致する毒性が認められた場合。
- 3) 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い場合はこの分類を用いる。
- 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
  - ・ 診断的腹腔鏡時に、原発診断、組織学的診断、進行期診断のいずれかにおいて、正診ではないと判断された場合、プロトコール違反が判明した場合など。
  - ・ 診断的腹腔鏡および ICS が所定の期間内に行われなかった場合。
  - ・ 術前、術後の化学療法が所定の期間内に行われなかった場合。
  - ・ 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。

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. 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

#### 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 <sup>2</sup> div day1
	-1 レベル	160mg/m <sup>2</sup> div day1
	-2 レベル	145mg/m <sup>2</sup> div day1
	-3 レベル	130mg/m <sup>2</sup> div day1
CBDCA	0 レベル(全量)	AUC 6.0 div day1
	-1 レベル	AUC 5.0 div day1
	-2 レベル	AUC 4.5 div day1
	-3 レベル	AUC 4.0 div day1

一度減量したら、再増量はしない。

#### 7.3.3. コース開始/延期規準

術前、術後とも、化学療法は、以下の全ての条件を満たした場合、開始してよい。

- 1) 投与予定日もしくは投与予定日前2日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす。
  - ・ 骨髄機能 WBC $\geq$ 2,000/mm<sup>3</sup>、ANC(好中球：分節核球+桿状核球) $\geq$ 1,000/mm<sup>3</sup>  
Plt $\geq$ 75,000/mm<sup>3</sup>
  - ・ 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
- 2) 臨床的に感染症の兆候が認められない。
- 3) 脱毛を除く、非血液毒性は Grade 1 以下である。
- 4) 前コースの化学療法で、G-CSF を使用した場合、G-CSF の最終投与日から中1日以上の間隔がある。
  - a) 上記、コース開始規準を満たすことが確認できなければ、投与を延期する。
  - b) 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後3週間(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5週間(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。(腹腔鏡および手術施行後の日数は、施行当日を day1 として数える。)

#### 7.3.4. 血液毒性による TXL、CBDCA の減量/中止規準

前コース中に、以下の血液毒性が認められた場合、次コースでは 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。減量後も以下の毒性が認められた場合、さらに 1 レベル低い用量レベルで投与する。-3 レベルでも毒性が認められた場合は、プロトコール治療中止とする。一度減量したら、再増量はしない。

- 1) 好中球数 Grade 4( $<500/\text{mm}^3$ )が、(G-CSF の支持療法を行っても、)中 3 日以上の間隔を置いて同一コース内で 2 回以上観察された場合。
- 2) 発熱性好中球減少(好中球数 Grade 3[ $<1000/\text{mm}^3$ ]以上で  $38.5^\circ\text{C}$  以上の発熱)が中 1 日以上の間隔を置いて同一コース内で 2 回以上観察された場合。なお、体温は腋窩で測定してよい。
- 3) 血小板数 Grade 3( $<5 \times 10^4/\text{mm}^3$ )以上が認められた場合。

#### 7.3.5. 神経毒性による TXL の減量/中止規準

- 1) Grade 3(日常生活に支障をきたす)以上の神経障害(知覚性)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)の神経障害(知覚性)が出現した場合、以後 TXL のみを前コースより 1 つ低い用量レベルで投与する。減量後も毒性が認められた場合、さらに 1 レベル低い用量レベルで投与する。-3 レベルでも毒性が認められた場合は、プロトコール治療中止とする。なお同一コースで、前記血液毒性による減量規準にも当てはまる場合には、TXL、CBDCA とも前コースより 1 レベルのみ減量し、TXL の 2 レベル減量は行わない。いったん減量した場合は、毒性が回復しても再増量はしない。

#### 7.3.6. 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 2429)

FAX：03-3542-3815

E-mail：[taonda@ncc.go.jp](mailto: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。腹腔鏡施行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(3.1.10. 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。

なお、即時型アレルギー様症状、不整脈あるいは血圧低下が発現した場合の処置法は、付表 3 を参考とする。

### 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  $38^\circ\text{C}$  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  $38^\circ\text{C}$  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

---

### 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-第 2 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を「Grade 5」とすることとなっているが、本試験の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定される)

「9.2. 術前、術後化学療法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(「経過記録 6 毒性」および「経過記録 12 毒性」)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。

化学療法中の血液有害反応については各コースの最悪値およびその発現日を記録用紙(「経過記録 2-5 検査」および「経過記録 8-11 検査」)に、腹腔鏡および手術に関連する有害反応は、腹腔鏡中あるいは手術中に認められたものは、「治療前報告 3」および「手術所見記録」に、腹腔鏡後あるいは術後 30 日以内に認められた早期合併症は「治療前報告 4」あるいは「術後記録」に、31 日以降に認められた晚期合併症は「追跡調査用紙」に記載する。

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。

### 8.2. 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。

これらの、予期される有害反応のうち、Grade 4 の有害反応を「重篤な有害反応」と定義する。

#### 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/m<sup>2</sup>(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。血液毒性として、好中球減少、白血球減少、血小板減少、貧血など、脱毛以外の非血液毒性として筋肉痛/関節痛、末梢神経炎、過敏反応/アレルギーや便秘/下痢、悪心などの消化器症状が認められる。AGO と HCOG(Hellenic Cooperative Oncology Group)の第 III 相試験で、高頻度に認められた血液毒性は、好中球減少および白血球減少であるが、Grade 3/4 の出現率はそれぞれ 13-20%と 8-9%であった。非血液毒性では、消化器系症状以外では筋肉痛/関節痛、神経毒性、過敏反応/アレルギー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 の第 II 相試験は神経毒性の評価を中心に行なわれたが、Grade 3 の末梢神経炎が認められたのは 5%の症例のみであった。