

3-0. 患者の選択基準

3-1. 適格基準

- 3-1-1. 原発巣が子宮体癌（肉腫、癌肉腫を除く）であることが組織学的に確認されている（内膜組織診または手術病理組織による）進行（Stage III, IV期）または再発患者
- 3-1-2. 一般状態（ECOG Performance Status, P.S.）が0～2の患者
- 3-1-3. CT、MRIで計測可能な最長径（一方向）20 mm 以上、またはヘリカルCTで計測可能な最長径（一方向）10 mm 以上の病変を有する患者（病巣所見は登録日前 14日以内）
- 3-1-4. 前治療からの休薬期間は以下の基準を満たす患者
化学療法剤：最終投与から 6ヶ月以上経過していること
放射線療法：4週間以上経過していること
代謝拮抗剤（経口フッ化ピリミジン系薬剤）、ホルモン療法、免疫療法：2週間以上経過していること
- 3-1-5. 年齢が20歳以上75歳未満の患者
- 3-1-6. 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている患者
（臨床検査値は登録前 7日以内）
- | | |
|-----------|--------------------------|
| 好中球数 | 2,000/mm ³ 以上 |
| 血小板数 | 10 万/mm ³ 以上 |
| ヘモグロビン | 9.0 g/dL 以上 |
| AST (GOT) | 100 U/L 以下 |
| ALT (GPT) | 100 U/L 以下 |
- （但し、AST、ALT とともに明らかな肝転移による肝機能異常の場合は、150 U/L までは可とする。）
- | | |
|-------------|-----------------------------------|
| 総ビリルビン | 1.5 mg/dL 以下 |
| 血清クレアチン | 1.2 mg/dL 以下（2回以上の測定で確認することが望ましい） |
| クレアチンクリアランス | 60 mL/min 以上 |
| 心電図 | 心機能正常 |
- 3-1-7. 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者

3-2. 除外基準

- 3-2-1. 肉腫成分を含む患者
- 3-2-2. 明らかな感染症を有する患者
- 3-2-3. 重篤な合併症（心疾患、control不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等）を有する患者
- 3-2-4. 活動性の重複がんを有する患者
- 3-2-5. 胸部単純X線写真および CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 3-2-6. 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 3-2-7. Grade 2以上の運動麻痺、末梢神経障害をきたしている患者あるいは浮腫のある患者（原疾患によって発生する障害は含まない）
神経障害 Grade 2：他覚的な知覚消失または知覚異常（疼きを含む）、機能障害はあるが日常生活には支障なし
浮腫 Grade 2：症状があり、治療を要する

3-2-8. ポリソルベート80含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホールEL®）含有製剤（シクロスポリンなど）および硬化ヒマシ油含有製剤（注射用ビタミン剤など）に対し過敏症の既往歴を有する患者

3-2-9. その他、施設責任医師が不相当と判断した場合

4-0. 薬剤情報

4-1. 使用薬剤情報

使用薬剤に関する一次情報は薬剤添付文書（別紙 11）の記載内容とする。薬剤添付文書の改定時には新添付文書を参照のこと。薬剤添付文書は本試験計画書に添付したが、最新版は「医薬品情報ホームページ (<http://www.pharmasys.gr.jp>)」で参照できるので、常に最新情報を把握するよう努めること。

4-2. 薬剤の供給

市販品を使用する。

4-2-1. ドセタキセル (docetaxel, DOC)

[1] 製品名：タキソテール[®]注

[2] 成分・含有量：80 mg 製剤 1 バイアル 2 mL 中に ドセタキセル水和物 85.35 mg (ドセタキセルとして 80 mg) を含有する
20 mg 製剤 1 バイアル 0.5 mL 中に ドセタキセル水和物 21.34mg (ドセタキセルとして 20 mg) を含有する

[3] 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制：骨髄抑制 [白血球減少 (60 mg/m²: 97.2%、70 mg/m²: 97.3%)、好中球減少 (60 mg/m²: 95.2%、70 mg/m²: 98.1%)、ヘモグロビン減少 (60 mg/m²: 50.9%、70 mg/m²: 70.0%)、血小板数減少 (60 mg/m²: 11.7%、70 mg/m²: 17.3%) 等] があらわれるので、血液検査を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- 2) ショック症状 (0.1%)・アナフィラキシー様反応 (0.2%)：呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候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。
- 3) 黄疸、肝不全、肝機能障害 (頻度不明)：黄疸、肝不全、AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。
- 4) 急性腎不全 (頻度不明)：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。
- 5) 間質性肺炎 (0.1%)、肺繊維症 (頻度不明)：間質性肺炎、肺繊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するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 心不全 (0.2%)：心不全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。
- 7) 播種性血管内凝固症候群 (0.1%)：播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリンノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。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。
- 8) 腸管穿孔 (0.1%未満)、胃腸出血 (0.1%)、虚血性大腸炎、大腸炎 (頻度不明)：腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわ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。

- 9) イレウス (頻度不明) : イレウス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。
- 10) 急性呼吸促迫症候群 (頻度不明) : 急性呼吸促迫症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 急性膵炎 (頻度不明) : 急性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。
- 12) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑 (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮診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。
- 13) 心タンポナーデ、肺水腫、浮腫・体液貯留 (頻度不明) : 心タンポナーデ、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。
- 14) 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症 (頻度不明) : 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。
- 15) 感染症 (頻度不明) : 敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。
- 16) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) : SIADHがあらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄の持続、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 17) その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象が報告されている。

4-2-2. ドセタキセル 用添付溶解液

[1] 成分・含有量 : 1バイアル中に 13 (w/w)% エタノール溶液 6 mL (80 mg製剤用)あるいは1.5 mL (20 mg製剤用)を含有する

4-2-3. パクリタキセル (paclitaxel, PTX)

[1] 製品名 : タキソール®注

[2] 成分・含量 : 1バイアル 5、16.7 mL中に各々PTX 30、100 mgを含有する。

[3] 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制等の重篤な副作用がおこることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。白血球および好中球減少の最低値までの期間 (中央値) はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間 (中央値) で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- 2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、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) があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 3) 低血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

- 4) 関節痛および筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール（1～3クール目）より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- 5) 発熱が高頻度 to 起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与後の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6～10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- 6) 末梢神経障害が高頻度 to 起こるので、観察を十分に行い、症状（しびれ等）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3～5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと。
- 7) 感染症（敗血症）、出血傾向の発現または増悪に十分注意すること。
- 8) 投与初期または比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- 9) 小児および生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

4-2-4. シスプラチン (cisplatin, CDDP)

[1] 製品名：ランダ®注、プリプラチン®注、プラトシン注、シスプラチン注

[2] 成分・含量：1バイアル 20、50、100 mL中に各々CDDP 10、25、50 mgを含有する。

[3] 重大な副作用

a) 重大な副作用（国内症例）

- 1) 急性腎不全（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎障害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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。
- 2) 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：まれにショック、また、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。
- 4) 聴力低下・難聴（1.4%）、耳鳴（1.7%）：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80 mg/m²以上で、総投与量では300 mg/m²を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。
- 5) うっ血乳頭（0.1%未満）、球後視神経炎（0.1%未満）、皮質盲（0.1%未満）：まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害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。
- 6) 脳梗塞（0.1%未満）、うっ血性心不全（0.1%未満）：脳梗塞、また、ときにうっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合は投与を中止すること。

b) 重大な副作用（外国症例）

外国で、クームス陽性の溶血性貧血、血栓性微小血管症、心筋梗塞が報告されている。

4-2-5. カルボプラチン (carboplatin, CBDCA)

[1] 製品名：パラプラチン®注射液、カルボメルク注射液

[2] 成分・含量：1バイアル 5、15、45 mL中に各々CBDCA 50、150、450 mgを含有する。

[3] 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には投与を中止し、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およ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。
- 7) 溶血性尿毒症症候群 (頻度不明)：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板、赤血球等) および腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 8) 心筋梗塞、うっ血性心不全 (頻度不明)：心筋梗塞、うっ血性心不全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し、適切な処置を行うこと。

5-0. 治療計画と症例登録・割付

5-1. 試験方法

5-1-1. 試験のデザイン

中央登録方式による多施設共同ランダム化第 II 相試験

5-1-2. 症例登録

[1]. 登録方法

FAX による中央登録方式

[2]. 登録手順

- ① 患者適格基準を満たし、除外基準にあてはまらない患者がある場合、施設責任医師あるいは施設分担医師は文書にて同意を取得する。
- ② 「症例登録票」(別紙 2) に必要事項を記入の上、症例登録センターへ FAX する。
- ③ 症例登録センターでは登録確認票に基づいて登録患者の適格性の再確認を行った後、最小化法を用いて A 群、B 群、C 群のいずれかにランダムに割付を行い、「登録結果のお知らせ」(別紙 3) に登録番号、体表面積、投与量を記入の上、施設責任医師あるいは施設分担医師に FAX にて返送する。ただし、体表面積・薬剤投与量の算出は施設・担当医師の責任であり、必ず施設においても計算し直し確認すること。
- ④ 施設責任医師あるいは施設分担医師は症例登録センターから「登録結果のお知らせ」を受け取ったら 7 日以内、可及的速やかに治療を開始する。

[症例登録センター]

社団法人 北里研究所 臨床薬理研究所内

〒108-8642

東京都港区白金 5-9-1

FAX: 0120-579-181 (フリーダイヤル) TEL: 03-5791-6400

受付時間: 月曜日～金曜日 9:00～17:00

(ただし土曜日・日曜日・祝日、11/5 および 12/28～1/3 は除く)

(これらの休業日には FAX 受領は行いが登録は翌業務日となる場合がある)

登録センター-代表者

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘

※randomization は、北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門において実施する。

[症例登録等に関する問い合わせ]

青木 大輔、進 伸幸

慶應義塾大学医学部産婦人科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

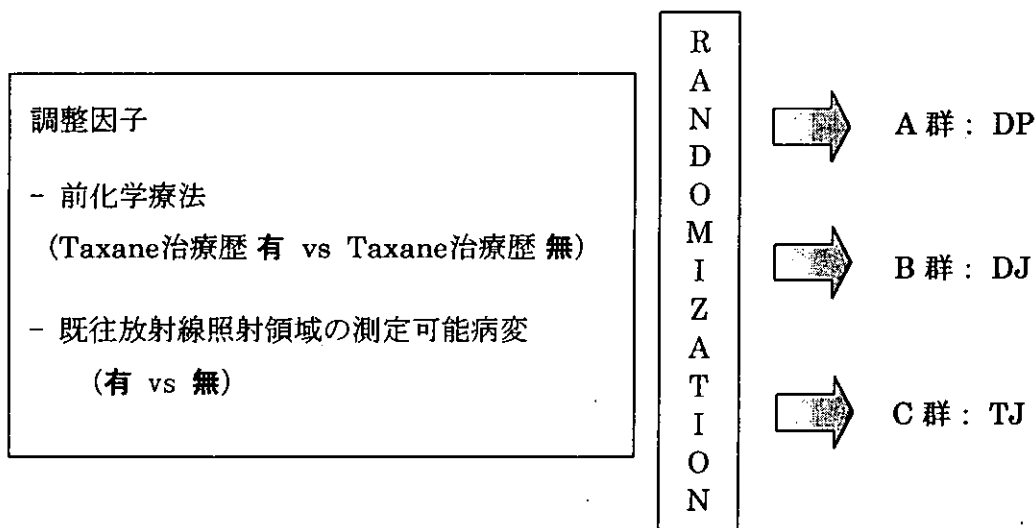
TEL: 03-3353-1211 (内線: 62386)

FAX: 03-3226-1667

[3]. 症例割付

下記の割り付け調整因子に基づいて最小化法を用いて A 群、B 群と C 群の 3 群に 1 : 1 : 1 の割合で割付を行う。

- 1) 前化学療法 (Taxane 治療歴 有 vs Taxane 治療歴 無)
- 2) 既往放射線照射領域の測定可能病変 (有 vs 無)



5-1-3. 治療スケジュール

登録後、7日以内、可及的速やかに下記の化学療法を開始すること。

A 群 :

DP 療法: docetaxel + cisplatin
Docetaxel 70 mg/m² iv day 1
Cisplatin 60 mg/m² iv day 1
3 週毎に少なくとも 3 コース以上

B 群 :

DJ 療法: docetaxel + carboplatin
Docetaxel 60 mg/m² iv day 1
Carboplatin AUC 6 iv day 1
3 週毎に少なくとも 3 コース以上

C 群 :

TJ 療法: paclitaxel + carboplatin
Paclitaxel 180 mg/m² iv day 1
Carboplatin AUC 6 iv day 1
3 週毎に少なくとも 3 コース以上

[1]. 投与量および投与スケジュール

[1-1] 投与量の算出方法

1) DOC、CDDPおよびPTXの投与量

体表面積あたりで算出された投与量を小数点以下を切り捨てて決定する。

2) CBDCAの投与量

カルバートの計算式を用いて算出する。

$$\text{CBDCA 投与量 (mg/body)} = \text{目標 AUC } 6 \times (\text{GFR} + 25)$$

GFRに関しては、Jelliffe の計算式を用いた値を代入することとする。

$$\text{GFR} = \frac{98 - 0.8 \times (\text{年齢} - 20)}{\text{血清クレアチン}} \times \frac{(\text{体表面積}^{\#}) \times 0.9}{1.73}$$

$\#$: 体表面積(m²) = 88.83 × W^{0.444} × H^{0.663} × 10⁻⁴ (W:体重(kg), H:身長(cm))
藤本ら：日本衛生学会誌, (1968) (体表面積算定表を参照下さい)

なお、血清クレアチンは複数回の検査値を用いることが望ましい。原則としてプロトコール治療開始後にはクレアチン値の変動による補正は行わない。

3) 体重変動による投与量補正

治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して +/- 5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、+/- 5 kg を超える体重変動が見られた場合は、再度体表面積を計算して投与量を決定する。

[1-2]. A群：DOC + CDDP

DOC	70 mg/m²	1日目に60分以上かけて静脈内投与する。
CDDP	60 mg/m²	1日目に120分以上かけて静脈内投与する。

上記を3週毎に投与し、これを1コースとして少なくとも3コース以上可能な限り継続投与する。

a) 投与方法

- 1) はじめに DOC 70 mg/m² を投与する。投与時には、原則として添付溶解液全量に溶解して 10 mg/mL の濃度とした後（タキソテール注バイアルに、添付溶解液全量をを加えて澄明で均一になるまでゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約 45 秒間）溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液（プレミックス液）は 1mL 中に 10mL のドセタキセルを含有する）、このプレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、直ちに 250 または 500 mL の生理食塩液または 5%ブドウ糖液に混和

し、60 分以上 120 分以内で点滴静脈内投与する。（調製時に添付溶解液を使用する場合には必ず全量使用すること。）

添付の溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、下記の方法によりプレミックス液の調整を行うこと。

<5%ブドウ糖液または生理食塩液使用の場合>

タキソテール注の 80 mg バイアルには 7 mL、20 mg バイアルには 1.8 mL の生理食塩液または 5% ブドウ糖液を加えて激しく振り混ぜ、バイアルを倒立させ、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約 10 分間）し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この澄明で均一な溶液は 1 mL 中に 10 mg のドセタキセルを含有する。

- 2) DOC 投与終了直後より、180 分かけて電解質維持液を投与する。
- 3) 輸液終了後、原液で必要量 (CDDP: 60 mg/m²) を抜き取り、500-1000 mL の生理食塩液またはブドウ糖—食塩液に混和し生理食塩液の側管として同時に、120 分以上 180 分以内で点滴静注する。
- 4) CDDP 投与終了後 240 分以上かけて電解質維持液を投与する。

b) 輸液の投与

輸液は、通常の CDDP 投与に準じた方法で実施する。

CDDP に対する輸液（添付文書より抜粋）

- 1) CDDP 投与前、1,000~2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。
- 2) CDDP 投与时、投与量に応じて 500~1,000 mL の生理食塩液またはブドウ糖—食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には、遮光して投与すること。
- 3) CDDP 投与終了後、1,000~2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。
- 4) CDDP 投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミド等の利尿剤を投与すること。

c) Premedication

DOC 投与の際のアレルギー、浮腫予防のためのステロイド剤の投与は各施設任意とする。参考として具体的な投与例を下記に示す。

<参考例>

デキサメタゾン 8 mg/日(分 2)を投与前日から投与翌日までの 計 3 日間経口投与する。

《参考》投与スケジュール

A群：DOC + CDDP

投与前日

夜 デキメタゾン 4 mg 経口投与

第1日目

朝 デキメタゾン 4 mg 経口投与

デキメタゾンは 8 mg を DOC 投与開始 1 時間前に点滴 静注してもかまわない。

OR $\left[\begin{array}{l} 30 \text{ min} \quad \updownarrow \\ \text{デキメタゾン 8 mg} \\ \text{生理食塩水 100 mL} \end{array} \right\} \text{点滴静注}$

1 hr \updownarrow ドセタキセル 70 mg/m²
生理食塩水 or 5%ブドウ糖液 250 mL or 500 mL } 点滴静注

3 hr \updownarrow 電解質維持液 750~1000 mL 点滴静注
デキメタゾン 8 mg } 点滴静注
制吐剤 (5-HT₃拮抗剤等)
生理食塩水 100 mL

\updownarrow シスプラチン 60 mg/m²
生理食塩水 or 5%ブドウ糖液 500~1,000 mL } 2-3 時間かけて 点滴静注

電解質維持液 1000 mL } 4 hr
|
2000 mL }

シスプラチン投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミド等の利尿剤を投与すること

デキメタゾン 4 mg を DOC 投与終了 12、24、36、48 時間後に経口投与する。

[1-3]. B群 : DOC + CBDCA

DOC	60 mg/m²	1日目に60分以上かけて静脈内投与する。
CBDCA	AUC 6	1日目に1-2時間かけて静脈内投与する。

上記を3週毎に投与し、これを1コースとして少なくとも3コース以上可能な限り継続投与する。

a) 投与方法

- 1) 始めに DOC 60 mg/m² を投与する。投与時には、原則として添付溶解液全量に溶解して 10 mg/mL の濃度とした後（タキソテール注バイアルに、添付溶解液全量をを加えて澄明で均一になるまでゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約 45 秒間）溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液（プレミックス液）は 1mL 中に 10mg のドセタキセルを含有する）、このプレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、直ちに 250 または 500 mL の生理食塩液または 5%ブドウ糖液に混和し、60 分以上 120 分以内で点滴静脈内投与する。（調製時に添付溶解液を使用する場合には必ず全量使用すること。）

添付の溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、下記の方法によりプレミックス液の調整を行うこと。

<5%ブドウ糖液または生理食塩液使用の場合>

タキソテール注の 80 mg バイアルには 7 mL、20 mg バイアルには 1.8 mL の生理食塩液または 5% ブドウ糖液を加えて激しく振り混ぜ、バイアルを倒立させ、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約 10 分間）し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この澄明で均一な溶液は 1 mL 中に 10 mg のドセタキセルを含有する。

- 2) DOC 投与終了後、カルバートの式を用いて算出した CBDCA 量を 250 または 500 mL の生理食塩液または 5%ブドウ糖液に混和し、1-2 時間かけて点滴静脈内投与する。

b) Premedication

DOC 投与の際のアレルギー、浮腫予防のためのステロイド剤の投与は各施設任意とする。参考として具体的な投与例を下記に示す。

<参考例>

デキサメタゾン 8 mg/日(分 2)を投与前日から投与翌日までの 計 3 日間経口投与する。

《参考》投与スケジュール

B群：DOC + CBDCA

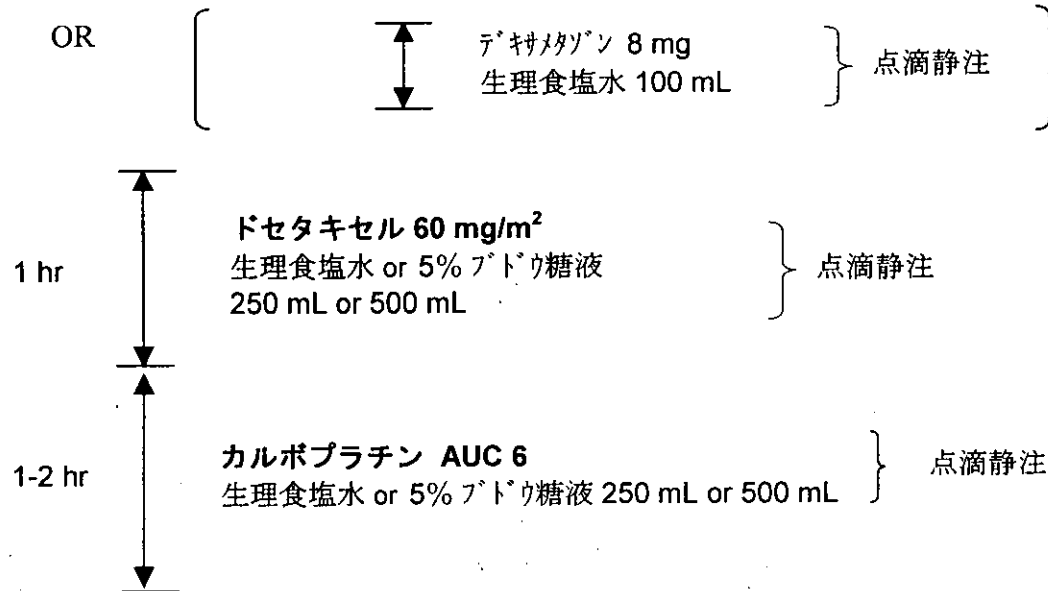
投与前日

夜 デキタゾン 4 mg 経口投与

第1日目

朝 デキタゾン 4 mg 経口投与

デキタゾンは 8 mg を DOC 投与開始 1 時間前に点滴静注してもかまわない。



デキタゾンは DOC 投与終了 12、24、36、48 時間後に経口投与する。

[1-4]. C群 : PTX + CBDCA

PTX	180 mg/m ²	1日目に3時間かけて静脈内投与する。
CBDCA	AUC 6	1日目に1-2時間かけて静脈内投与する。

上記を3週毎に投与し、これを1コースとして少なくとも3コース以上可能な限り継続投与する。

a) 投与方法

- 1) premedication を行い、過敏反応等の出現が認められないことを確認の上、PTX 180 mg/m² を 250-500 mL の 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に溶解し、3時間で点滴静脈内投与する。
- 2) PTX 投与終了直後からカルバートの式を用いて算出した CBDCA 量を 250 または 500 mL の 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混和し、1-2時間かけて点滴静脈内投与する。

b) short premedication

PTX 投与に伴う重篤な過敏症を防止するため、PTX 投与前に必ず前投薬の投与を行うこと。PTX 投与 30 分前にリン酸デキサメタゾンナトリウム注射液 (デキサメタゾンとして 20 mg) を静脈内投与し、併せて塩酸ジフェントラミン錠 (塩酸ジフェントラミンとして 50 mg) または マレイン酸クロルフェニシ (クロリマトン) を経口投与、塩酸フェチジン注射液 (フェチジンとして 50 mg) または注射用フェチジン (フェチジンとして 20 mg) を静脈内投与すること。

c) PTX投与時の使用器具

PTX 投与時には、0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。また、点滴用セット等で PTX の溶解液が接触する部分に、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含有しているものの使用を避けること。

《参考》投与スケジュール

C群：PTX + CBDCA

第1日目

投与開始

30 分前

[必須 premedication]

- ・リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液(デキサメタゾンとして 20 mg)を静脈内投与
- ・塩酸ジフェントラミン錠(塩酸ジフェントラミンとして 50 mg)またはマレイン酸クロルフェニミン(クロリミン)を経口投与
- ・塩酸フェチジン注射液(フェチジンとして 50 mg)または注射用フェチジン(フェチジンとして 20 mg)を静脈内投与

投与開始

3 hr

パクリタキセル 180 mg/m²

生理食塩水 or 5%ブドウ糖液 250 mL or 500 mL

} 点滴静注

1-2 hr

カルボプラチン AUC 6

生理食塩水 or 5%ブドウ糖液 250 mL or 500 mL

} 点滴静注

5-2. 治療期間中の併用療法

5-2-1. 許容されない併用療法

[1] 抗腫瘍効果を期待した治療

本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療（他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン療法、BRM、および放射線療法等）や他の治験薬の併用は行わない。

5-2-2. 許容される併用療法・支持療法

出現する有害反応・有害事象の治療を目的とした対症療法は、治療上併用がやむをえないと判断された場合には適宜行ってもよい。

なお、推奨される併用療法・支持療法を下記に示す。実施されない場合でもプロトコル逸脱としない。

[1] 制吐剤

悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5HT3 antagonist および他の制吐剤の予防的・治療的投与は可能である。

[2] 白血球・好中球減少時の対症療法

G-CSF 製剤の投与基準は下記に示す保険適応に従って投与可能である。初回投与時からの予防的投与はできるだけ行わないものとする。（参考：G-CSF 使用に関する ASCO ガイドライン（別紙 4））なお、G-CSF 製剤の使用の有無を症例調査表（別紙 12）に記載すること。また、投与日、投与期間、投与量および好中球数、白血球数の推移を記録・観察すること。

開始時期	<ul style="list-style-type: none">好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）が見られた時点好中球 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点前コースで好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）が見られた場合や、好中球 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 $1,000/\text{mm}^3$ が観察された時点
使用量 使用方法	<ul style="list-style-type: none">フィルグラスチム $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ またはレノグラスチム $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ またはナルグラスチム $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 1日1回皮下注 または、フィルグラスチム $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ またはレノグラスチム $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ またはナルグラスチム $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 1日1回静脈内投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none">好中球数が最低値を示す時期を経過後、$5,000/\text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する。好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われるような猩々がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

[3] 38°C 以上の発熱を伴う場合

可能な限り菌の同定を行うとともに、適切な抗生剤を投与する。各薬剤で併用に注意が必要な抗生剤があることも考慮に入れて選択する。

[4] 過敏症発現時の対症療法 (別紙 5)

過敏症が発現時の場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前コースまでに過敏症が発現時の場合は、次コース以降にステロイド剤および抗ヒスタミン剤の予防投与を実施してもよい。

[5] 浮腫発現時の対症療法 (別紙 6)

浮腫が発現時の場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前コースまでに浮腫が発現時の場合は、次コース以降にステロイド剤の予防投与を実施してもよい。

[6] 感染または感染を疑う発熱発現時の対症療法

感染または感染を疑う発熱が発現時の場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、前コースまでに感染または感染を疑う発熱が発現時の場合は、次コース以降に抗生剤の予防投与を実施してもよい。

[7] その他の対症療法

上記以外で有害反応発現時の対症療法 (輸血等) など治療上併用がやむを得ないと判断された場合には適宜実施し、併用薬剤名、投与期間、投与量等を記録する。

5-3. 相互作用

下記の療法・薬剤の併用に注意すること

- a) アゾール系抗真菌剤 [ミコナゾール (フロリード) 等]、エリスロマイシン (エリスロマイシン)、クラリスロマイシン (クラリシッド、クラリス)、シクロスポリン (サンディミュン)、ミダゾラム (ドルミカム) 等: これらの薬剤が P450-CYP3A4 を阻害または DOC との競合により、DOC の代謝が阻害され、その結果として DOC の血中濃度が上昇し副作用が強くあらわれることが考えられる。
- b) ビタミン A、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生剤、ステロイド系ホルモン剤、ジヒドロピリジン系カルシウムチャネルブロッカー、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: これらの薬剤が P450-CYP2C8、CYP3A4 等を阻害し、PTX の代謝が阻害され、PTX の血中濃度が上昇する。
- c) アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシン B、フロセミド: 腎障害、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。(CDDP/CBDCA)
- d) フェニトイン: 構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒が現れることがあるので、併用する場合は十分注意すること (できる限り併用は行わない)。[CDDP の場合はフェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。]

6-0. 治療内容の変更・修正

投与時期、投与量は薬物有害反応の程度や回復に応じて下記のように変更してもよいこととする。

6-1. 2コース目以降の投与時期の変更

2 コース目以降の投与の時には、投与開始予定前に以下の基準を満たしていることを確認する。以下の基準を満たさない場合は、次コースの投与を延期することとする。

ただし、2 コース目以降において前コース投与開始から最大 6 週間経過した時点で下記の基準を満たさない場合は、本試験による薬物投与を中止する。

1). 血液毒性

好中球数 1,500/mm³以上

血小板数 10 万/mm³以上

投与予定前（当日または前日）の血液検査結果により好中球数 1,500/mm³ 未満あるいは血小板数 10 万/mm³ 未満が認められた場合にはすべての薬剤の投与を延期することとする。延期した場合は、好中球数 1,500/mm³ 以上、血小板数 10 万/mm³ 以上に回復するまで待つて投与を開始する。

なお、G-CSF 製剤の投与を行った場合は投与終了後 3 日間以上観察し、好中球数 1,500/mm³ 以上であることを確認する。

2). 肝障害、腎障害

AST (GOT) 100 U/L 以下

ALT (GPT) 100 U/L 以下

(但し、AST、ALT ともに明らかな肝転移による肝機能異常の場合は、150 U/L までは可とする。)

総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下

クレアチニン・クリアランス 60 mL/min 以上

血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下

3). 発熱・PS

発熱：38℃未満

PS：2 以下

4). 神経障害

Grade 1 以下：正常。あるいは深部腱反射消失または知覚異常（疼きを含む）。機能障害はない。

5). 浮腫

Grade 1 以下：浮腫がない。または症状がなく治療を要さない。

6-2. 2コース目以降の投与量の変更（減量）

Dose-limiting factor が各薬剤で異なるため、下記に示す各薬剤の減量基準を設定する。

1). DOCの減量基準

前コース投与時に下記にあげる有害反応が認められた場合には、次コースの投与量を下表に従って1レベルずつ減量する。

一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。ただし、Level -2 まで減量したにもかかわらず、減量基準に抵触する薬物有害反応が発現した場合は本試験による薬剤投与を中止する。

その他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、減量してもよい。ただし、その減量理由につき症例調査票（別紙 12）に記載すること。

<有害事象>

- ① 発熱性好中球減少（好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満、かつ 38.5°C 以上の発熱：Grade 3）が認められた場合
- ② Grade 4 の好中球減少（好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満）が5日以上継続する場合
- ③ Grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
（脱毛、悪心・嘔吐、全身倦怠感を除く。）

<減量する場合の投与量>

A 群：DOC+CDDP の場合は $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ （Level 0）から減量基準に基づいて減量する。

B 群：DOC + CBDCA の場合は $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ （Level -1）から減量基準に基づいて減量する。

Level	DOC 投与量 (mg/m^2)
Level 0	70
Level -1	60
Level -2	50

2). PTXの減量基準

前コース投与時に下記にあげる有害反応が認められた場合には、次コースの投与量を下表に従って1レベルずつ減量する。

一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。ただし、Level -2 まで減量したにもかかわらず、減量基準に抵触する有害事象が発現した場合は本試験による薬剤投与を中止する。

その他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、減量してもよい。ただし、その減量理由につき症例調査票（別紙 12）に記載すること。

<有害事象>

- ① 発熱性好中球減少（好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満、かつ 38.5°C 以上の発熱：Grade 3）が認められた場合
- ② Grade 4 の好中球減少（好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満）が5日以上継続する場合
- ③ Grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
（脱毛、悪心・嘔吐、全身倦怠感を除く。）

<減量する場合の投与量>

Level	PTX 投与量 (mg/m ²)
Level 0	180
Level -1	135
Level -2	110

3). CDDPの減量基準

CDDP の減量基準は以下のクレアチニン・クリアランス値を指標とする。一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。Level -1 まで減量したにもかかわらず、クレアチニン・クリアランス値が 40 mL/min 未満となった場合は本試験による薬剤投与を中止する。その他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、減量してもよい。ただし、その減量理由につき症例調査票（別紙 12）に記載すること。

<減量する場合の投与量>

Level	クレアチニン・クリアランス値	CDDP 投与量 (mg/m ²)
Level 0	60 mL/min 以上	60
Level -1	40 mL/min 以上 60 mL/min 未満	50

4). CBDCAの減量基準

前コース投与時に下記にあげる有害反応が認められた場合には、次コースの投与量を表に従って1レベルずつ減量する。

一度減量した場合は、減量した投与量で継続投与する。ただし、Level -2 まで減量したにもかかわらず、減量基準に抵触する薬物有害反応が発現した場合は本試験による薬剤投与を中止する。

その他、主治医の判断により必要と考えられた場合は、減量してもよい。ただし、その減量理由につき症例調査票（別紙 12）に記載すること。

<有害事象>

- ① Grade 4 の血小板減少（血小板数 10,000/mm³ 未満）を認めた場合
- ② Grade 3 の血小板減少（血小板数 10,000/mm³ 以上 50,000/mm³ 未満）による出血傾向を認めるか、血小板輸血を行った場合

<減量する場合の投与量>

Level	CBDCA 投与量
Level 0	AUC 6.0
Level -1	AUC 5.0
Level -2	AUC 4.0