

[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し、この投与量から、小数点以下を切り捨てて決定する。

また、算出された CBDCA 投与量は 1000mg/body を上限量とし、それ以上の投与量が算出された場合はすべて 1000mg/body とする。

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

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。

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

$$\# \# : \text{体表面積 m}^2 = 71.84 \times \text{H}^{0.725} \times \text{W}^{0.425} \times 10^{-4}$$

[W=体重(kg); H=身長(cm)]

DuBois : Arch Intern Med 17:863,1916

(体表面積算定表を参照ください)

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/m ²	1日目に 60 分以上かけて静脈内投与する。
CDDP	60 mg/m ²	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 投与時、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 デキサメタゾン 4 mg 経口投与

第1日目

朝 デキサメタゾン 4 mg 経口投与

デキサメタゾンは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 { 30 min ↑ ↓ デキサメタゾン 8 mg
生理食塩水 100 mL } 点滴静注

1 hr ↑ ↓ **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 ↑ ↓ 電解質維持液 750~1000 mL 点滴静注
デキサメタゾン 8 mg } 点滴静注
制吐剤 (5-HT₃拮抗剤等)
生理食塩水 100 mL

↑ ↓ **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 { 4 hr
1000 mL
|
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

デキサメタゾン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 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

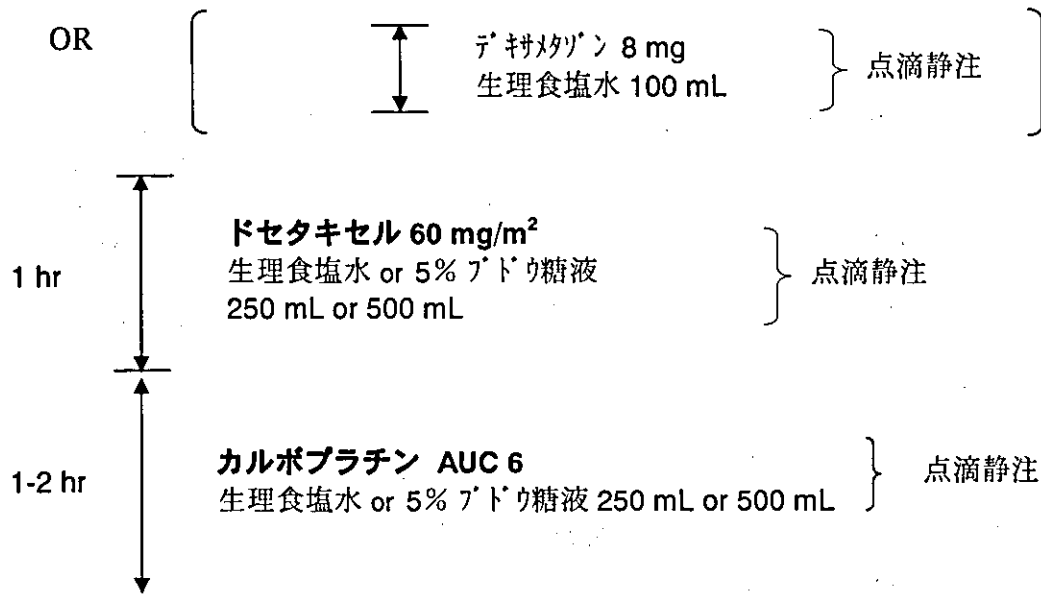
投与前日

夜 デキサメタゾン 4 mg 経口投与

第1日目

朝 デキサメタゾン 4 mg 経口投与

デキサメタゾンは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。



デキサメタゾンは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/m²	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ドラミン錠 (塩酸ジフェンドラミンとして 50 mg) またはマレイン酸クロフェニジン (クロリト) を経口投与、塩酸ラニジン注射液 (ラニジンとして 50 mg) または注射用ファミジン (ファミジンとして 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 : 7-オクタジール-(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
- 塩酸ゾフェントラミン錠(塩酸ゾフェントラミンとして 50 mg)または
マレイン酸カルフエラミン(カロリミン)を経口投与
- 塩酸ラニジン注射液(ラニジンとして 50 mg)または注射用ファモチジン
(ファモチジンとして 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 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ またはレグ ラスチム $2\mu\text{g}/\text{kg}$ またはルトグ 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 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ またはレグ ラスチム $5\mu\text{g}/\text{kg}$ またはルトグ 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)

過敏症が発現した場合は、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した場合は、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)

浮腫が発現した場合は、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した場合は、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した場合は、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した場合は、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
クレアチン・クリアランス 60 mL/min 以上
血清クレアチン 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/mm³ 未満、かつ 38.5℃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/mm³ 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 mg/m²（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 mg/m²（Level -1）から減量基準に基づいて減量する。

A 群

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

B 群

Level	DOC 投与量 (mg/m ²)
Level -1	60
Level -2	50
	プロトコール中止

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/mm³ 未満、かつ 38.5℃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/mm³ 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 (50 mg/m²) に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 以上 60 mL/min 未満となった場合には、再検査にて 60mL/min であることが確認できた場合のみ、前回と同量 (50 mg/m²) で継続投与が可能である。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、その場合は減量理由を症例調査票 (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

6-3. プロトコール治療の中止基準

下記事項が認められた場合には主治医の判断により薬剤の投与を中止し、中止時点で必ず観察、検査、評価を行うとともに、その中止理由および中止時の所見を症例調査票（別紙 12）に記載する。

- 1) 重篤な薬物有害反応が発現した場合
- 2) 病勢の明らかな進行が認められた場合
- 3) 新たな疾患の併発、または合併症により治療の継続が困難と判断される場合
- 4) 「6-1. 2コース目以降の投与時期の変更」の規準を超えて投与の延期が必要な場合、
または「6-2. 2コース目以降の投与量の変更（減量）」の基準を超えて変更が必要な場合
- 5) 患者が投与中止を希望した場合
- 6) その他担当医師が投与困難と判断した場合

7-0. 観察・検査・方法および時期

下記項目について、投与開始時およびコース毎に観察・検査を実施し、症例調査票（別紙 12）に記載する。

異常変動が発現した場合には、その程度および本治療薬剤との因果関係を症例調査票（別紙 12）に記録する。

7-1. 登録前評価項目

以下に登録前に最低必要な評価項目を列挙する。検査日は投与開始予定日からさかのぼって7日以内とする。

7-1-1. 患者背景

患者イニシャル、生年月日（年齢）、カルテ番号（外来・入院）
登録年月日、同意取得年月日、治療開始予定年月日
原発巣（原発部位、臨床病期、TNM 分類、転移巣、組織診断名）
前治療（手術、手術年月日、術式、術後補助療法および放射線療法の内容）
再発例の場合は再発診断日、再発病巣
合併症および合併症に対する治療、既往症、アレルギー素因または薬剤過敏症既往

7-1-2. 身体所見：Performans status（P.S.；ECOG P.S. のGrade（別紙 7）に基づいて5段階（0, 1, 2, 3, 4）で評価する）、体重、身長

7-1-3. 自覚症状：薬剤投与前の状況をNCI-CTC version 2・日本語訳JCOG版・第2版（別紙 8）を用いて評価する。

7-1-4. 検査項目

以下の検査値は、登録日前7日以内のデータとする。

下線の各項目は必須とするが、それ以外の項目は可能な限り実施する。

- 1) 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、好中球数、血小板数
- 2) 血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、BUN、血清クレアチニン、電解質（Na, K, Cl, Ca）

以下の検査は、登録日前7日以内（または投与開始予定日14日以内でも可）のデータとする。

- 1) クレアチニン・クリアランス
- 2) 安静時12誘導心電図
- 3) 尿検査：尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン

以下の検査は、投与開始予定日21日以内のデータとする。

- 1) 腫瘍マーカー
- 2) CTまたはMRI
- 3) 胸部X線写真

7-1-5. 安静時12誘導心電図（投与開始予定日前14日以内）

7-1-6. CTまたはMRI（投与開始予定日前21日以内）

7-1-6. 胸部X線写真（投与開始予定日前21日以内）

7-2. 治療開始中の検査と評価

治療中の毒性評価、有効性評価に必要な臨床評価項目、臨床検査、画像検査を検査間隔毎に記載する。

7-2-1. 週1回以上評価する評価項目

- 1) 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、好中球数、血小板数
（Grade 4の血液毒性出現時には、Grade 4の持続期間が確認できる間隔で頻回に行う）下線の各項目は必須とする
- 2) 血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、BUN、血清クレアチニン、電解質（Na, K, Cl, Ca）下線の各項目は必須とする
- 3) 尿検査：尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン

7-2-3. コース毎に最低1回以上評価する評価項目

- 1) 全身状態：体重、PS (ECOG)
- 2) 自覚症状（NCI-CTC version 2 – 日本語訳 JCOG 版 – 第2版（別紙8））の有害事象項目。各コース毎に最悪値を把握すること。
 - ① アレルギー免疫：アレルギー反応/過敏症
 - ② 胃腸：食欲不振、便秘、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐
 - ③ 神経学：神経障害
 - ④ 疼痛：筋肉痛
 - ⑤ 感染/発熱性好中球減少：カテーテル感染、発熱性好中球減少症、Grade 3/4の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染
 - ⑥ 心血管系(一般)：浮腫
 - ⑦ 皮膚：脱毛、発疹/落屑
 - ⑧ 全身症状：疲労
 - ⑨ その他
- 3) クレアチニン・クリアランス
- 4) 腫瘍マーカー（必要に応じて適宜）
- 5) CTまたはMRI（投与開始後は原則として2コース毎に治療前と同様の画像検査で標的（測定可能病変）及び非標的の病変の計測、評価を行うこと）

7-2-4. 臨床症状に応じて適宜施行する検査

- 1) 腹部X線写真、胸部X線写真、胸部CT

- 2) 安静時 12 誘導心電図
- 3) その他

7-3. 検査観察項目と実施時期

下記に示した試験スケジュールに従って上記の観察・検査・評価を実施する。

項目	登録前	1コース目			2コース目以降		
		1週	2週	3週	1週	2週	3週
体重・PS	◎ ⁶⁾	◎ ⁷⁾	○	○	◎ ⁷⁾	○	○
有害事象	◎ ⁶⁾	◎ ⁷⁾	○ ³⁾	○ ³⁾	◎ ⁷⁾	○ ³⁾	○ ³⁾
臨床検査	血液一般	◎ ²⁾	◎ ⁷⁾	○ ⁴⁾ -----	◎ ⁷⁾	○ ⁴⁾ -----	
	血液生化学等	◎ ²⁾	◎ ⁷⁾	○-----	◎ ⁷⁾	○-----	
	クレアチニン・クリアランス	◎ ²⁾		◎			◎
心電図	◎ ²⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----					
病巣所見 (CT・MRI)	◎ ¹⁾				◎ ⁵⁾		
胸部 X 線	◎ ¹⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----					
腫瘍マーカー	○ ¹⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----					
腹部 X 線、胸部 CT		----- (必要に応じ適宜実施) -----					

◎：必須項目 ○：可能な限り実施 -----：随時必要時に実施

- 1) 投与開始前 21 日以内または登録日前 14 日以内に実施されていること。
- 2) 登録日前 7 日以内に実施されていること。
- 2) 登録日前 7 日以内または投与開始予定日 14 日以内
- 3) 有害事象については各コース毎の最悪値を把握すること。
- 4) 血液検査は適宜実施し、Grade 4 の白血球数減少 (好中球数減少) が現れた場合は、Grade 4 の持続期間が確認できる間隔で実施する。
- 5) CT、MRI のよる効果判定は少なくとも 2 コース毎に行うものとする (9-1-8. 最良総合効果の項も参照のこと)。
- 6) 投与開始予定日前 7 日以内に実施されていること。
- 7) 各投与前 (前コースの 3 週目) に実施すること、
但し 1 コース目は登録前のデータで可とする。

7-4. 追跡調査

本プロトコル治療を受けた患者全例を対象に、増悪の有無、生死の確認に関して病巣所見を含めプロトコル治療終了後 6 ヶ月まで追跡調査を行う。但し、追跡調査の協力を拒否された場合はその限りではない。

8-0. 有害事象

8-1. 予期される薬物有害反応

本試験で使用される抗悪性腫瘍薬の詳細な有害反応については「4-0. 薬物情報」を参照すること。本試験の各群において予期される有害反応とそのおおよその頻度を以下に記載する。

8-1-1. A群：DOC+CDDPにおいて予期される有害反応

予期される有害反応	Grade 3 以上の頻度
好中球減少	約 85%
貧血	約 8%
血小板減少	約 4%
悪心・嘔吐	約 4%
食欲不振	約 12%
筋肉痛・関節痛	約 4%

8-1-1. B群：DOC+CBDCAにおいて予期される有害反応

予期される有害反応	Grade 3 以上の頻度
好中球減少	約 96%
貧血	約 20%
血小板減少	約 12%
悪心・嘔吐	約 12%
口内炎	約 4%
下痢	約 4%

8-1-1. C群：PTX+CBDCAにおいて予期される有害反応

予期される有害反応	Grade 3 以上の頻度
好中球減少	約 85%
好中球減少を伴う発熱	約 2%
貧血	約 7%
血小板減少	約 4%
悪心・嘔吐	約 5%
筋肉痛・関節痛	約 4%
末梢神経障害	約 8%

8-2. 健康被害への補償について

本臨床試験への参加により発生する医療費は、保険制度の範囲でまかなわれる。
また、本臨床試験への参加により生じた健康被害への補償は行わず、一般診療での対処に準じる。

8-3. 緊急時の連絡・処置

施設責任医師あるいは施設分担医師は、試験薬との因果関係が明らかに否定できない重篤な有害事象*が認められた場合は、発現後または発現を知り得てから 24 時間以内に医療機関の長、研究事務局に対し報告し、かつ文書（別紙 9：薬物有害反応に関する報告書）による報告を 3 日以内に行う。

* 重篤な有害事象：医薬品が投与された際に起こる、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）、症状または病気のうち、以下の項目に相当するもので、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。ただし、NCI-CTC における血液・骨髄区分の有害事象は除くものとする。

- 1) 死亡に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの
- 4) 先天異常を来すもの
- 5) その他重大な医学的事象

緊急連絡先：

慶應義塾大学病院 産婦人科 青木 大輔

〒160-8582

東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-3353-1211（内線：62386） FAX：03-3226-1667

8-4. 試験の中止

本試験中に試験全体の中止が想定されるような重篤な有害事象が発現した場合、研究代表者および研究事務局は委員長、プロトコール委員と協議の上、本試験の中止を含めた取扱いについて効果安全性評価委員会に諮問する。

もし、効果安全性評価委員会が中止を勧告した場合、研究事務局は速やかに試験の中止およびその理由を施設責任医師に報告する。

9-0. 評価方法およびその基準

9-1. 有効性の評価 (RECIST)

9-1-1. 効果判定

施設責任医師あるいは施設分担医師が少なくとも2コース毎に効果判定を行い、症例調査票 (別紙 12) に記入する。

腫瘍縮小効果については RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドライン (別紙 10 参照) にしたがって以下のように効果判定を行う。

測定可能病変の評価は客観的評価を行うために、同一方法による測定および評価を行う。

9-1-2. 効果判定の時期

化学療法施行中少なくとも2コース毎に下記の規準に従って効果判定を行う。

治療前の評価は投与開始前 21 日以内または登録日前 14 日以内を実施する。

9-1-3. 測定可能病変 (Measurable Lesion) の定義

10 mm 以下のスライス幅の CT もしくは MRI にて最大径 20 mm 以上

ただし、5 mm 以下のスライスの CT、spiral CT や MRI の場合はスライス幅の 2 倍以上の病変 (例: 2 mm スライスの CT ならば、4 mm 以上の病変)

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

9-1-4. 標的病変、非標的病変の選択

1) Target Lesion (標的病変)

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径 (以下長径) の大きい順に一臓器あたり最大 5 個所まで、最大 10 個所までの病変を選択し、標的病変とする。

2) Non-Target Lesion (非標的病変)

標的病変以外の病巣と骨病変、腹水、胸水、炎症性病巣などの測定不能病変。測定の必要はなく、「有り」「無し」で評価する。ただし腫瘍マーカーは非標的病変としない。

9-1-5. 標的病変の効果判定規準

・ CR : Complete Response : 完全奏効

すべての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合。

・ PR : Partial Response : 部分奏効

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、それまでのもっとも小さい長径和に比して 20%以上大きくなった場合（新病変の出現を含む）。ただし、長径和の絶対値が 10 mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD としない。

・ 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、もしくは CR, PR, PD, SD いずれとも判定できない場合。

$$\text{長径和の縮小率} = \frac{\text{治療前の長径和} - \text{評価時の長径和}}{\text{治療前の長径和}} \times 100 \%$$

$$\text{長径和の増大率} = \frac{\text{評価時の長径和} - \text{最小の長径和}}{\text{最小の長径和}} \times 100 \%$$

9-1-6. 非標的病変の効果判定規準

・ CR : Complete Response : 完全奏効

すべての非標的病変が消失した場合。

・ IR/SD : Incomplete Response/Stable Disease : 不完全奏効/安定

1 つ以上の非標的病変が消失しない場合

・ PD : Progression : 進行

非標的病変の増大（新病変の出現を含む）した場合。

・ NE : Not Evaluable : 評価不能

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、もしくは CR, IR/SD, PD いずれとも判定できない場合。

9-1-7. 総合効果（Overall Response）

総合効果（Overall response）は標的病変の腫瘍縮小効果と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。

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
PR	non-PD	なし	PR
SD	non-PD	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

9-1-8. 最良総合効果（Best Overall Response）

総合効果（overall response）は CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、全コースの総合効果から以下の規準に従って最良総合効果（Best Overall Response）を判定する。総合効果で PR もしくは CR と判定された場合は、4 週以降のできるだけ早い時期に再度判定を行い confirmation すること。