

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

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また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

TEL：03-3542-2511

FAX：03-3542-3815

E-mail：taonda@ncc.go.jp

研究事務局不在の場合の問い合わせ先

研究代表者：吉川裕之(筑波大学臨床医学系産科婦人科)

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL：029-853-3049

FAX：029-853-3072

E-mail：hyoshi@md.tsukuba.ac.jp

5.1.1. 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送付(郵送、FAX など)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) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、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、あ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。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(DuBois 式:体表面積(m²)= 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②臨床進行期(III vs. IV)、③PS(0、1 vs. 2、3)、④年齢(<60 vs. ≥60)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合「プロトコル逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。(「14.1.3. プロトコル逸脱・違反」参照。)

6.1. プロトコル治療

6.1.1. 治療計画

プロトコル治療は A 群が手術先行群、B 群が化学療法先行群とする。

A 群 B 群ともに、化学療法は短期入院治療の繰り返しを原則とするが外来治療も許容する。外来治療を行う際は検査項目、観察項目などに関してプロトコルに定められた間隔を遵守すること。

「6.3.1. コース開始規準」は B 群の第 1 コース開始時には適用しない。

I. A 群(手術先行群)

PDS→術後化学療法第 1-4 コース→(IDS 適格規準[6.1.3.II.参照]を満たせば IDS)→術後化学療法第 5-8 コースの順に治療する。

- 1) PDS は、登録後 28 日以内に行なう。なんらかの理由で開始が 29 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。
- 2) 術後化学療法は、子宮、付属器、大網、腹膜以外の臓器合併切除が無い場合 PDS 後 21 日以内に開始し、他臓器合併切除を行った場合、PDS 後 35 日以内に、開始規準を満たすことを確認した上で開始する。
- 3) IDS は、術後化学療法 4 コース投与終了後 21 日以降 49 日までに IDS の適格規準を満たす場合に、化学療法第 4 コース投与終了後 28 日から 49 日以内で行う。但し PDS で suboptimal だが IDS 不要と主治医が判断した患者に関しては、第 4 コース投与後 21 日以降に第 5 コースを開始してよい。
- 4) IDS 後の化学療法は、IDS において子宮、付属器、大網、腹膜以外の臓器合併切除が無い場合、IDS 後 21 日以内に再開し、他臓器合併切除した場合、35 日以内に再開する。どちらの場合も、IDS 後に 4 コース行い、計 8 コース施行する。化学療法再開の時は、化学療法開始規準を満たすことを確認してから開始すること。

II. B 群(化学療法先行群)

術前化学療法 4 コース→IDS→術後化学療法 4 コースの順に治療する。

- 1) 術前化学療法は、登録後 14 日以内に開始する。なんらかの理由で開始が 15 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。
- 2) IDS は、術前化学療法 4 コース後 21 日以降 49 日以内に IDS の適格規準を満たすことが確認されれば、術前化学療法 4 コース投与終了後 28 日から 49 日以内の間に行なう。
- 3) IDS 後の化学療法は、IDS において子宮、付属器、大網、腹膜以外の臓器合併切除が無い場合、IDS 後 21 日以内に再開し、臓器合併切除した場合、35 日以内に再開する。どちらの場合も、IDS 後に 4 コース行い、計 8 コース施行する。化学療法再開の時は、化学療法開始規準を満たすことを確認してから開始すること。

6.1.2. 化学療法

A 群、B 群とも、TC 療法を 3 週 1 コースとして合計 8 コース行う。B 群の第 1 コース開始時を除いて、投与前にはコース開始規準(6.3.1.)を満たしていることを確認する。

PTX は 3 時間の点滴静注とし、続いて CBCDA の点滴静注を行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Paclitaxel	175 mg/m ²	div(3 hr)	day 1
Carboplatin	AUC 6	div(1 hr)	day 1

I. Paclitaxel(PTX)に関して

- 1) PTX の投与量の計算に用いる体表面積は、第 1-4 コースは登録時の体重、第 5-8 コースは第 5 コース開始前の体重をもとに算出し、投与量は 5 mg 単位で切り捨てて決定する。(例：124 mg の時は 120 mg に減量。)
- 2) 上記以外の時期での、体重変化に伴う投与量の変更は行なわない。
- 3) アナフィラキシー様反応の発現予防のため、PTX 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。
- 4) 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、PTX 投与開始 30 分前の 1 回投与とする。
- 5) PTX 投与に関して、500 ml 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。
- 6) 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。

II. Carboplatin(CBDCA)に関して

- 1) CBDCA の投与量の計算は、3.4.に定めた Calvert の式に従い、10 mg 単位で切り捨てて投与量を決定する。
- 2) GFR として、別記の 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。計算には、第 1-4 コースの化学療法では、登録時の体重および血清クレアチニン、第 5-8 コースの化学療法には第 5 コース開始前の体重および血清クレアチニンを用いる。それ以外の時期での、GFR の変化に伴う投与量の変更は行なわない。
- 3) 日本人の GFR の正常値は、70-130 ml/分とされていることから、クレアチニン・クリアランスの計算において、130 ml/分を超える値が出た場合、GFR は 130 ml/分として、CBDCA の投与量の計算に用いる。CBDCA の最大投与量は 930 mg/body となる。
- 4) CBDCA の投与に関しては、250 ml 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

6.1.3. 外科的切除術

卵巣癌に対する手術治療は、「2.2.1. 初回腫瘍縮小手術(PDS)と早期腫瘍縮小手術(IDS)」で述べたように、optimal surgery(「3.3. 外科切除に関する定義」を参照)を目指して基本手術(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のが標準治療である。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。

I. 術式と切除範囲

本試験で行われ得る代表的な術式を、4 つのレベルに分類し、以下に解説を行う。術式 I と術式 II は通常婦人科医単独で行われるが、術式 III と IV に関しては基本的に他の専門科(消化器外科、泌尿器科など)の応援を得て行われる。

- 1) 術式 I：腫瘍の肉眼的存在の有無に関わらず、原発臓器診断のためにも基本手術として行う術式。単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術+部分大網切除術(横行結腸下大網切除術)とする。

- 2) 術式 II：腫瘍の肉眼的存在の有無に関わらず、進行期診断のためにも行われる可能性がある手術。虫垂切除、骨盤および傍大動脈(大動脈周囲)リンパ節廓清(または生検)、傍結腸溝、右横隔膜下、骨盤などの腹膜切除(生検)。これらの術式は腫瘍縮小(減量)手術としても行われる。
- 3) 術式 III：腫瘍が肉眼的に存在している場合に腫瘍縮小(減量)のために行われる手術。直腸低位前方切除、結腸切除、脾摘、肝部分切除、全大網切除術、腸管漿膜面の腫瘍剥離・切除(腹膜切除に含める)、傍結腸溝と右横隔膜下と骨盤腹膜以外の腹膜の切除(腹側腹膜、モリソン窩腹膜など)、膀胱部分切除、尿管切除などがある。
- 4) 術式 IV：遠隔転移の切除術。optimal surgery 達成のために行われることがある術式である。肝、肺、鎖骨上リンパ節、頸部リンパ節、腹腔リンパ節などの切除がある。

II. IDS の適格規準

- 1) A 群の場合、術後化学療法 4 コース後までに増悪が認められていない。
B 群の場合、術前化学療法 4 コース後までに増悪が認められていない。
- 2) A 群の場合、以下のa)b)のどちらかを満たす。
 - a) PDS 後、子宮、卵巣、卵管、横行結腸下大網の 4 臓器の内いずれか一つ以上が残存している。
 - b) PDS 後、子宮、卵巣、卵管、横行結腸下大網の 4 臓器は切除されているが suboptimal surgery であり、IDS の適応ありと主治医に判断された。
- 3) PS(ECOG)：0-2
- 4) 手術日前 14 日以内の最新の血液検査および心電図検査で、以下にあげる諸臓器機能を満たす。
 - a) ANC(桿状核球+分節核球) $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - b) Plt $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - c) AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - d) ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - e) T-Bil $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
 - f) sCr $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
 - g) 心電図検査にて、治療を要する異常所見を認めない。
 - h) PaO₂ $\geq 70 \text{ Torr}(\text{room air})$

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

I. A 群(手術先行群)

PDS と、6.1.3.II. IDS の適格規準を満たす場合は IDS を行い、合計 8 コースの化学療法の終了をもってプロトコール治療完了とする。

II. B 群(化学療法先行群)

術前化学療法 4 コース、IDS、術後化学療法 4 コースの終了をもってプロトコール治療完了とする。

A 群、B 群とも、プロトコール完了日は、8 コース目の化学療法の最終投与日とする。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合。
原病の増悪とは以下の二つのいずれかである。
 - a) 画像診断上で増悪と判断される。
 - b) 臨床的に増悪と判断される。
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合。
 - a) 食欲不振と悪心を除く Grade 4 の非血液毒性が認められた場合。
(非血液毒性：CTCAE ver.3.0 「血液/骨髄」 カテゴリー以外の有害事象。)
 - b) Grade 3 の、神経障害-感覚性またはアレルギー反応が見られた場合。

- c) 前コースの化学療法に引き続いて化学療法を行う場合、有害事象により化学療法の開始が 15 日以上遅延した場合。
- d) PDS、IDS に続いて化学療法を行う場合、有害事象により化学療法が期間内に開始できなかった場合。
- e) B 群で IDS の適格規準が満たされず、期間内に IDS を施行できなかった場合。
- f) A 群で、PDS で基本術式が完遂されていない IDS 必須例でありながら、IDS の適格規準が満たされず、期間内に IDS を施行できなかった場合。
- g) 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合。
- h) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合。
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
 - 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
 - 本人や家人の転居など、有害事象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) プロトコール治療中の死亡。
 - 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。
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、PDS 時に、進行期診断において、適格規準を満たさないことが判明した場合、PDS および IDS 時に、原発診断、組織学的診断のいずれかにおいて、適格規準を満たさないことが判明した場合など。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。

6.3. プロトコール治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。また、有害事象の評価に用いる Grade は CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO(Japan Society of Clinical Oncology)版による。

- 延期：投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。
- 中止：プロトコール治療を途中終了し再開しない場合。

6.3.1. コース開始規準

- 1) 各コースの投与予定日もしくは投与予定日前 3 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。
 - a) ANC(桿状核球+分節核球) $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - b) Plt $\geq 75,000/\text{mm}^3$
 - c) AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - d) ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - e) T-Bil $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
 - f) sCr $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- 2) 臨床的に感染症の兆候が認められない。
- 3) 脱毛を除く、薬物有害反応(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 3 日以上経過している。

B 群の第 1 コースを除いて、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。

前コースの化学療法に引き続いて化学療法を行う場合、延期後 14 日以内(前コースの化学療法開始日の 2 週後の同じ曜日)に次コースを開始できない場合、プロトコール治療中止とする。PDS と IDS 後の化学療法は、指定された期間内に化学療法を開始できない場合、プロトコール治療中止とする。

6.3.2. 化学療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	投与量	投与方法	投与日
PTX	0 レベル(全量)	175 mg/m ²	div	day 1
	-1 レベル	135 mg/m ²	div	day 1
	-2 レベル	110 mg/m ²	div	day 1
CBDCA	0 レベル(全量)	AUC 6.0	div	day 1
	-1 レベル	AUC 5.0	div	day 1
	-2 レベル	AUC 4.0	div	day 1

一度用量レベルダウンを行った場合、次コース以降有害事象が軽減されても再レベルアップは行わない。また、第5コース開始前に体表面積、GFRの再計算を行うが、用量レベルは第4コースのレベルを継続する。(第4コースの化学療法で、レベル変更規準を満たす有害事象を認めた場合のみ、レベルの変更を行う。)

6.3.3. 血液毒性による PTX/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 PTX、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。いずれかもしくは両方の薬剤が 2 レベルでも以下の毒性が認められた場合は、プロトコール治療中止とする(例：PTX が神経毒性の為レベル-2 になっている状態で、以下の毒性が認められた場合)。一度レベルダウンを行ったら再レベルアップは行わない。IDS 後の化学療法で、体表面積、GFR を再計算する場合にも投与量のレベルアップは行わない。

- 1) 好中球数 Grade 4(<500/mm³)³が、G-CSF の支持療法を行っている状態で中 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) Grade 3-4 の好中球減少(<1000/mm³)を伴う感染(感染巣不明)あるいは Grade 3-4 の好中球減少(<1000/mm³)を伴う感染(臨床的に確認)の Grade 3 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、体温は腋窩で測定する。
- 3) 血小板数 Grade 4(<2.5×10⁴/mm³)以上が認められた場合。

6.3.4. 神経毒性による PTX 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(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(知覚変化または知覚異常[疼きを含む]による機能障害はあるが、日常生活には支障がない)の神経障害(感覚性)が出現した場合、以後 PTX 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。-2 レベルでも減量が必要な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、PTX、CBDCA とも前コースより 1 レベルのみ減量し、PTX の 2 レベル減量は行わない。いったんレベルダウンを行った場合、毒性が回復しても再レベルアップは行わない。IDS 後の化学療法で、体表面積、GFR を再計算する場合にも投与量のレベルアップは行わない。この場合、投与レベルは不変だが体表面積や GFR の変化のために投与量自体が増加することありうる。

6.3.5. 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

FAX：03-3542-3815

E-mail：taonda@ncc.go.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

I. 輸血製剤、血漿製剤について

以下の基準に則って輸血製剤及び血漿製剤を使用する。但し、これらの規準を満たさない場合でも、術者、麻酔科医及び担当医の何れかが必要と判断した場合には輸血製剤、血漿製剤を用いることができる。

- 1) 手術(PDS、IDS)中の出血量が1200 ml以上またはHbが8.0 g/dl未満(Grade 3)となった場合、手術中あるいは術後輸血を行う。
- 2) 化学療法中においては、Hbが6.5 g/dl未満(Grade 4)となった場合、輸血を行う。
- 3) 手術中あるいは術後(手術日から3日以内)にAlbが2.0 g/dl未満(Grade 3)となった場合、FFP(Fresh frozen plasma)あるいはPPF(Plasma protein fraction)などの血漿製剤を使用する。

II. 発熱性好中球減少(CTCAE ver.3.0では好中球数 $<1,000/\text{mm}^3$ かつ 38.5°C 以上の発熱)

- 1) 好中球減少時(好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$)に 38.5°C 以上の発熱がある場合には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- 2) 比較的高度の好中球減少時(好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ になると予想される場合)に伴う発熱の場合には、緑膿菌スペクトルをもち、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
- 3) 好中球数(特に好中球数 $\leq 100/\text{mm}^3$ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則として β ラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
- 4) Vancomycinの使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内でのMRSAの発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より3~5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- 6) G-CSFなどのサイトカイン製剤は、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくにG-CSFは、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注)抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSAガイドライン」¹⁶⁾などを参考とする。

III. PTX投与前の前投薬について

アナフィラキシー様反応の発現予防のため、PTX投与前に、デキサメタゾン(デカドロン[®])、抗ヒスタミン薬(ジフェンヒドラミン[レスタミン[®]]など)およびH₂受容体拮抗薬(ラニチジン[ザンタック[®]]など)の前投薬を行なう。

IV. 制吐剤について

ASCOガイドラインに従い、ステロイド(PTX前投薬として必ず投与されている)と5-HT₃受容体拮抗薬(グラニセロン[カイトリル[®]]など)をday 1に併用の上、嘔気が出現した場合は適宜ロラゼパム(ワイパックス[®])やメトクロプラミド(プリンペラン[®])を投与する。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

I. G-CSF製剤

- 1) 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しても良い。
- 2) 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しても良い。

II. 合併基礎疾患に対する併用療法

原則として制限しない。また、PTX に伴う末梢神経障害対策を目的とする各種対症療法(ビタミン剤、漢方薬、グルタミン製剤等)は、未だ文献的に一定の評価はないが、使用を禁止しない。

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。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコール治療以外の化学療法、放射線療法、免疫療法、手術療法。
- 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。

6.5. 後治療

プロトコール治療完了後、「11.3.3. 完全腫瘍消失割合」の項に定義する完全腫瘍消失に至った場合、再発を認めるまで無治療で観察する。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再発後の治療は規定しない。また、プロトコール中止規準に該当して「プロトコール治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない。担当医判断や患者の希望により同じ治療レジメンを継続する場合は「プロトコール治療中止→後治療」ではなく、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なもので、本試験で重要と思われるものを記述している。薬剤添付文書も必ず参照のこと。なお、本試験のすべての薬剤に共通の禁忌である以下の項目は割愛している。

- 本剤(または他の白金製剤)もしくは添加物に対する過敏症を有する患者。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。

7.1.1. Paclitaxel (PTX、TXL)

一般名：パクリタキセル

薬剤添付文書を参照のこと。

7.1.2. Carboplatin (CBDCA)

一般名：カルボプラチン

薬剤添付文書を参照のこと。

7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。薬剤別の予期される薬物有害反応については「7.1. 薬剤情報」参照。「重篤な有害反応」は表の Grade 4 の欄を参照。

7.2.1. 化学療法において予期される有害反応

本試験に先立って行われた JCOG0206 第 II 相試験における有害事象を下記の表 7.2.1.a. に示す。PTX と CBDCA の投与量と投与スケジュールは本試験の B 群と同じである。

表 7.2.1.a. JCOG0206 における有害事象発現頻度

有害事象	術前化学療法(TC療法 1-4 コース)				術後化学療法(TC療法 5-8 コース)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少	4%	34%	53%	9%	2%	17%	72%	9%
好中球減少	0%	6%	19%	75%	2%	0%	24%	73%
血小板減少	13%	26%	23%	2%	17%	22%	43%	2%
貧血	8%	51%	26%	15%	9%	52%	22%	17%
(好中球減少性)発熱	-	-	15%	0%	-	-	11%	0%
アレルギー反応/過敏症	9%	2%	0%	0%	4%	0%	0%	0%
疲労	42%	9%	4%	0%	41%	9%	0%	0%
悪心	43%	23%	11%	-	46%	13%	2%	-
脱毛	11%	89%	-	-	11%	84%	-	-
嘔吐	13%	6%	9%	0%	9%	9%	2%	0%
関節痛	32%	11%	0%	0%	37%	2%	2%	0%
神経障害-感覚性	55%	9%	0%	0%	52%	15%	0%	0%
筋痛	38%	13%	2%	0%	26%	2%	2%	0%
下痢	15%	4%	6%	0%	11%	2%	2%	0%

7.2.2. 手術において予想される有害事象

I. 術中合併症

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

II. 術後早期合併症(術後、30 日以内に認められるもの。)

低タンパク血症、貧血、浮腫、循環障害(ショック)、後出血、深部静脈血栓症、呼吸障害(肺水腫、胸水、無気肺、肺塞栓)、肝機能障害、腎機能障害、神経麻痺、知覚障害、不整脈、感染、腹膜炎、腸閉塞、腸瘻、尿管閉塞、膀胱瘻、尿管瘻、創部離開、リンパ管炎、リンパ嚢腫、リンパ浮腫など。

III. 術後晚期合併症(術後、31 日以降に認められるもの。)

腸閉塞、腸瘻、尿管閉塞、膀胱瘻、尿管瘻、リンパ管炎、リンパ嚢腫、リンパ浮腫、腹壁癒痕ヘルニアなど。

7.2.3. 骨盤内病変の増悪および他臓器転移によって予期される有害事象

原病の増悪形式毎に予期される有害事象について CTCAE ver.3.0 の short name にて記載している。こ

これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合のみ「予期される」ことに注意する。

I. 骨盤内病変の増悪によって予期される有害事象

- 出血：泌尿生殖器出血-(膀胱、後腹膜腔、ストーマ、尿管、尿道、子宮、膣)、消化管出血-(空腸、回腸、結腸、腹腔、人工肛門、直腸)
- 疼痛：疼痛-(直腸、骨盤、尿道、子宮、膣、リンパ節、四肢)
- 泌尿生殖器：泌尿生殖器狭窄・閉塞-(尿管)
- 消化器：悪心、嘔吐、便秘、閉塞、腹水
- 肺/上気道：呼吸困難、低酸素血症

II. 腹腔内病変の増悪によって予期される有害事象

- リンパ管：皮膚の変化、浮腫：四肢、浮腫：体幹/生殖器、浮腫：内臓、リンパ管-その他(リンパ管炎)
- 疼痛：疼痛-(背部、腹部-細分類不能、リンパ節、四肢)
- 消化器：悪心、嘔吐、便秘、閉塞、腹水
- 肺/上気道：呼吸困難、低酸素血症

III. 骨転移の増悪によって予期される有害事象

- 疼痛：疼痛-(骨)、骨折

IV. 肺・胸膜転移の増悪によって予期される有害事象

- 肺/上気道：呼吸困難、低酸素血症、咳

V. その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象

- 疼痛：疼痛-(転移部位)

VI. 全身状態の悪化に伴って予期される有害事象

- 全身状態：疲労、体重減少
- 代謝/臨床検査値：低アルブミン血症、高カルシウム血症

7.2.4. 併用薬によって予期される有害反応

ここではプロトコール治療で規定した前投薬に用いられることが想定されるもしくは頻繁に用いられる併用薬について、おもな有害反応を抜粋して記載している。詳細については、各併用薬剤の薬剤添付文書を参照すること。これらの有害反応は、該当する併用薬を併用している場合のみ「予期される」ことに注意する。

1) セロトニン(5-HT₃)拮抗剤

- 薬剤：塩酸アザセトロン(セロトーン[®])、塩酸グラニセトロン(カイトリル[®])、塩酸トロピセトロン(ナボパン[®])、塩酸ラモセロン(ナゼア[®])、オンダンセトロン(ゾフラン[®])、ザイデイス[®])など
- 有害反応：
頭痛、頭痛感、発熱、悪寒、肝機能異常(AST、ALT、LDH、総ビリルビン上昇)、動悸、発疹、下痢、便秘

2) 副腎皮質ホルモン

- 薬剤：デキサメサゾン(デカドロン[®]など)
- 有害反応：
(重篤な有害反応)感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸先行、膵炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死(大腿骨・上腕骨など)、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後嚢白内障、血栓、うつ血性心不全、喘息発作増悪
(その他の有害反応)満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na-水分貯留(浮腫)、体重増加、低K性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、座瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状(発疹)、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、AST・ALT・ALP 上昇、高脂血症、高コレステロール血症、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

- 3) 抗ドパミン薬
- 薬剤：塩酸メトクロプラミド(プリンペラン[®])、ドンペリドン(ナウゼリン[®])など
 - 有害反応：
(重篤な有害反応)悪性症候群、意識障害、痙攣、遅発性ジスキネジア
(その他の有害反応)錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頸・顔部の痙攣、眼球回転発作、焦燥感)、
内分泌(無月経、乳汁分泌、女性型乳房)、消化器(胃の緊張増加、腹痛、下痢、便秘)、循環器(血
圧降下、頻脈、不整脈)、精神神経系(眠気、頭痛、頭重、興奮、不安)、過敏症(発疹、浮腫)、
その他(めまい、倦怠感)
- 4) 抗ヒスタミン薬
- 薬剤：塩酸ジフェンヒドラミン(レスミン[®]、トラベルミン[®]など)、マレイン酸クロルフェニラ
ミン(クロール・トリメトン[®]、ホララミン[®]など)など
 - 有害反応：
(重篤な有害反応)ショック、痙攣・錯乱、再生不良性貧血、無顆粒球症
(その他の有害反応)発疹、光線過敏症、鎮静、神経過敏、頭痛、焦燥感、複視、眠気、不眠、
めまい、耳鳴、前庭障害、多幸症、情緒不安、ヒステリー、振戦、神経炎、協調異常、感覚異
常、霧視、口渇、胸やけ、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、便秘、下痢、頻尿、排尿困難、尿閉、
低血圧、心悸亢進、頻脈、期外収縮、微弱脈、鼻及び気道の乾燥、気管分泌液の粘性化、喘鳴、
鼻閉、溶血性貧血、血小板減少、AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-Pの上昇、悪寒、発汗異常、疲労
感、胸痛、月経異常、顔面蒼白
- 5) H2受容体拮抗剤
- 薬剤：塩酸ラニチジン(ザンタック[®]など)、ファモチジン(ガスター[®]など)など
 - 有害反応：
(重篤な有害反応)ショック、アナフィラキシー様症状、汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性
貧血、溶血性貧血、皮膚粘膜症候群、中毒性表皮壊死症、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、
QT延長、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、心室細動、意識障害、痙攣、間質性腎炎、急性
腎不全、間質性肺炎、不全収縮
(その他の有害反応)発疹・皮疹、蕁麻疹(紅斑)、顔面浮腫、白血球減少、血小板減少、好酸球増
多、便秘、下痢・軟便、口渇、悪心・嘔吐、腹部膨満感、食欲不振、口内炎、血圧上昇、顔面
潮紅、耳鳴、徐脈、頻脈、房室ブロック、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、総ビリ
ルビン上昇、LDH上昇、全身倦怠感、無気力感、頭痛、眠気、不眠、可逆性の錯乱状態、うつ
状態、痙攣、意識障害、月経不順、女性化乳房
- 6) 疼痛緩和剤
- 薬剤：モルヒネ(MS コンチン[®]、カディアン[®]、アンベック[®]、プレペノン[®]など)
 - 有害反応：
嘔吐、便秘、眠気、不安、うつ状態、錯乱・幻覚、排尿障害、呼吸抑制
 - 薬剤：クエン酸フェンタニール(デュロテップ[®]など)
 - 有害反応：
(重篤な有害反応)依存性、呼吸抑制
(その他の有害反応)血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧低下、眠気、不穏、不眠、傾眠、健忘、めま
い、いらいら感、幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、貼付部位のそう痒感、発疹、そう痒、貼付部位
の紅斑、紅斑、便秘、嘔気、嘔吐、下痢、口渇、肝機能異常、尿閉、発熱、倦怠感、発汗

7.3. 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-CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 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-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、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)

「8.2. 治療期間中の検査と評価」、「8.3. 治療終了後の検査と評価」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 の初発現日を記載する。それ以外の毒性に

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 の初発現日を記載する。

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. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

以下の項目に付き、指定された期間内に評価を行う。以後の検査との比較のため、検査は必ず登録を行った施設で行うものとする。

8.1.1. 登録前2週間(14日)以内に施行する検査

- 1) 全身状態(理学所見、PS[ECOG])、身長、体重
- 2) 問診：神経障害の有無。あれば CTCAE ver.3.0 に準じて評価。「神経障害-感覚性」の short name を用いる。
- 3) 末梢血算：WBC、好中球数(ANC：桿状核球＋分節核球)、Hb、Plt
- 4) 血液生化学：Alb、T-Bil、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、sCr、Na、K、Ca
- 5) 動脈血液ガス：PaO₂
- 6) Cockcroft-Gault の式を用いたクレアチニンクリアランス

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

8.1.2. 登録前4週間(28日)以内に施行する検査

- 1) 安静時 12 誘導心電図
- 2) 腫瘍マーカー：CA125、CEA
- 3) 胸部 XP(2 方向)または胸部 CT
- 4) 上腹部～骨盤画像(造影 CT[造影剤の使用が不適なら、単純 CT]または MRI)

8.2. 治療期間中の検査と評価

8.2.1. 化学療法中の安全性評価項目

各コース中必ず1回以上、下記のすべての項目を評価する。評価時期は規定しないが、治療開始標準の評価を行う場合は、次コース開始日3日以内となる期間に必ず1回以上の評価を施行する(「6.3.1. コース開始標準」参照)。

- 1) 全身状態(理学所見、PS[ECOG])、体重(A 群において IDS を施行しない場合のみ第5コース前に行う)
- 2) 末梢血算：WBC、ANC、Hb、Plt
- 3) 血液生化学：Alb、T-Bil、AST、ALT、sCr、Na、K、Ca
- 4) 自覚症状(CTCAE ver.3.0 の有害事象項目[short name])
 - アレルギー/免疫：アレルギー反応
 - 全身症状：疲労、発熱、皮膚科/皮膚：脱毛
 - 消化管：下痢、便秘、粘膜炎/口内炎(機能/症状)、食欲不振、悪心、嘔吐
 - 感染/発熱性好中球減少：G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)、G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)、G0-2 の好中球減少を伴う感染-各々につき右の選択項目を適応-(胆管、胆嚢、気管支、肺[肺炎]、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能)
 - 神経：神経障害-運動性、神経障害-感覚性
 - 疼痛：疼痛-関節、疼痛-筋肉

8.2.2. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難が見られた場合
 - 動脈血液ガス：PaO₂
 - 胸部 XP
- 2) 不整脈が見られた場合
 - 安静時 12 誘導心電図

8.2.3. 有効性評価項目

- 1) A 群、B 群とも、化学療法 2 コース終了毎に腫瘍マーカー検査(CA125)を行う。

- 2) A 群、B 群とも、化学療法 8 コース終了後 day 15-21 の間に 1 回、下記の検査を行い、上記の腫瘍マーカー検査と合わせて完全腫瘍消失を判定する。
 - 胸部単純 XP(2 方向)
 - 上腹部～骨盤画像(造影 CT[造影剤の使用が不適なら単純 CT]または MRI、登録時のベースライン評価[8.1.2.]と同じ検査法である必要はない。)
- 3) B 群においては、術前化学療法の第 4 コースの day 15-21 の間に 1 回、ベースライン評価(8.1.2.)で登録前に施行した検査と同じ方法で画像検査を行う。
 - 胸部単純 XP(2 方向)又は胸部 CT
 - 上腹部～骨盤画像(造影 CT[造影剤の使用が不適なら単純 CT]または MRI[撮影条件は、矢状断・冠状断等も含めて、ベースラインと同じにする。])
 - その他の画像

8.2.4. 早期腫瘍縮小手術(IDS)手術前の評価項目

早期腫瘍縮小手術(IDS)手術日より前 14 日以内に評価する項目

- 1) 胸部 XP(B 群においては、化学療法 4 コース後の XP 撮影があれば、代用可。)
- 2) 安静時 12 誘導心電図
- 3) 末梢血算：WBC、ANC、Hb、Plt
- 4) 血液生化学：Alb、T-bil、AST、ALT、sCr、Na、K、Ca
- 5) 動脈血液ガス：PaO₂
- 6) 全身状態(理学所見、PS[ECOG])、体重

8.2.5. 腫瘍縮小手術(PDS および IDS)手術後の評価項目

- 1) 末梢血算：WBC、ANC、Hb、Plt
- 2) 血液生化学：Alb、T-bil、AST、ALT、sCr、Na、K、Ca
- 3) 全身状態(理学所見、PS[ECOG])、体重(IDS 後のみ)

8.2.6. 手術の安全性評価項目

- 1) 手術時間
- 2) 出血量、総輸血量、血漿製剤総使用量
- 3) 術中合併症：執刀から閉腹まで(CTCAE ver.3.0 の short name)
 - 血管：血栓症/血栓/塞栓症
 - 手術/術中損傷：術中損傷(大動脈、臓器の主要な動脈、動脈-細分類不能、下大静脈、静脈-細分類不能、末梢運動神経-細分類不能、末梢感覚神経-細分類不能、肝、横隔膜、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、尿管、尿道、軟部組織-細分類不能)
 - その他の致命的な合併症
- 4) 術後早期合併症：手術終了から術後 30 日まで(CTCAE ver.3.0 の short name)
 - 全身症状：発熱(G3 以上の好中球減少なし)
 - 消化器：消化管リーク(小腸、大腸、直腸、細分類不能)、消化管閉塞(結腸、空腸、回腸、小腸-細分類不能)、麻痺性イレウス
 - 肺/上気道：無気肺
 - 血管：血栓症/血栓/塞栓症
 - 皮膚科/皮膚：創傷合併症-非感染性
 - 感染：正常好中球数の感染(カテーテル感染、気管支、肺、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能、リンパ管、その他)
 - 腎/泌尿生殖器：泌尿生殖器リーク、泌尿生殖器狭窄、泌尿生殖器閉塞
- 5) 術後晚期合併症：術後 31 日目より 6 カ月毎に術後 5 年目まで(CTCAE ver.3.0 の short name)
 - 消化器：消化管閉塞(結腸、空腸、回腸、小腸-細分類不能)、麻痺性イレウス
 - リンパ管：浮腫(四肢、体幹/生殖器)、リンパ浮腫による線維化
 - 皮膚科/皮膚：創傷合併症-非感染性

8.3. 治療終了後の検査と評価

8.3.1. 治療終了後の評価

再発あるいは増悪のいずれかが確認されるまで、下記の表 8.3.1.a.に従い評価を行う。

- 1) 診察：内診、外診(表在リンパ節の触知)、直腸診
- 2) 自他覚症状
- 3) 腫瘍マーカー(CA125)
- 4) 胸部 XP(2 方向)
- 5) 上腹部～骨盤の画像診断(8.2.3.の規定に従う)

表 8.3.1.a. 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	5 年目以降
1)診察	1 カ月毎	1 カ月毎	2 カ月毎	3 カ月毎	6 カ月毎
2)自他覚症状	1 カ月毎	1 カ月毎	2 カ月毎	3 カ月毎	6 カ月毎
3)腫瘍マーカー	1 カ月毎	1 カ月毎	2 カ月毎	3 カ月毎	6 カ月毎
4)胸部 XP	6 カ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎
5)上腹部～骨盤画像	6 カ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎

8.4. スタディカレンダー(A 群[手術先行群])

検査項目	登録		PDS 後	化学療法 1-4				IDS 前	IDS 後	化学療法 5-8				治療 中止/ 完了 後
	前	後		TC1	TC2	TC3	TC4			TC5	TC6	TC7	TC8	
全身状態														
理学所見	○		○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	
PS	○		○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	
身長	○													
体重	○						□		△					
臨床検査														
CBC、生化	○		○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	
腫瘍マーカー														
CA125	○				○		○				○		○	○
CEA	○													
血液ガス	○							△						
Ccr(Cockcroft-Gault)	○						□		△					
心電図	○							△						
画像診断														
上腹部～骨盤														
CT/MRI	○												○	○
胸部														
XP または CT	○							△					○	○
その他の画像*1	○													
毒性の評価	○		○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○
記録用紙*2														
登録適格性確認票		○												
治療前報告		○												
術前記録									△					
手術所見記録			○						△					
病理所見記録			○						△					
術後記録			○						△					
経過記録							○						○	
腫瘍縮小効果報告														
治療効果報告														○
治療終了報告														○
追跡調査用紙														○

○：IDS 施行の有無に関わらず行う項目。

△：IDS を施行する場合に行う項目。

□：IDS を施行しない場合に行う項目。

*1：症状などに応じ、登録前に適宜施行する。(胸部 CT、シンチグラムなど。)

*2：詳細な提出期限については、「9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限」参照。

8.5. スタディカレンダー(B群[化学療法先行群])

検査項目	登録		化学療法 1-4				IDS 前	IDS 後	化学療法 5-8				治療 中止/ 完了 後
	前	後	TC1	TC2	TC3	TC4			TC5	TC6	TC7	TC8	
全身状態													
理学所見	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
PS	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身長	○												
体重	○							○					
臨床検査													
CBC、生化	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
腫瘍マーカー													
CA125	○			○		○				○		○	○
CEA	○												
血液ガス	○						○						
Ccr(Cockcroft-Gault)	○							○					
心電図	○						○						
画像診断													
上腹部～骨盤													
CT/MRI	○					○						○	○
胸部													
XP または CT	○					○						○	○
その他の画像*1	○					○							
毒性の評価	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
記録用紙*													
登録適格性確認票		○											
治療前報告		○											
術前記録								○					
手術所見記録								○					
病理所見記録								○					
術後記録								○					
経過記録						○						○	
腫瘍縮小効果報告						○							
治療効果報告													○
治療終了報告													○
追跡調査用紙													○

*1：症状などに応じ、登録前に適宜施行する。標的病変あるいは非標的病変に記録する病変を認めた場合には、化学療法4コース後にも施行する。(シンチグラムなど。)

*2：詳細な提出期限については、「9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限」参照。

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

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、登録翌日までにデータセンターに FAX。 |
| 2) 治療前報告 1、2(青) | 登録後 2 週間以内。(腫瘍評価の項目は、B 群のみ記入。) |
| 3) 手術所見記録 1、2-PDS(緑) | 術後 6 週間以内。(A 群のみ記入。) |
| 4) 術後記録 1、2-PDS(緑) | 術後 6 週間以内。(A 群のみ記入。) |
| 5) 病理所見記録 1-PDS(緑) | 病理所見判明後速やかに。(A 群のみ記入。) |
| 6) 経過記録 1 治療(黄) | 化学療法 4 コース終了/中止後速やかに。 |
| 7) 経過記録 2-5 検査(黄) | 化学療法 4 コース終了/中止後速やかに。 |
| 8) 経過記録 6-9 有害事象(黄) | 化学療法 4 コース終了/中止後速やかに。 |
| 9) 腫瘍縮小効果報告(緑) | 効果判定後速やかに。(B 群のみ記入。) |
| 10) 術前記録(緑) | 術後 6 週間以内。(IDS 施行例のみ記入。) |
| 11) 手術所見記録 3、4-IDS(緑) | 術後 6 週間以内。(IDS 施行例のみ記入。) |
| 12) 術後記録(緑)3、4-IDS(緑) | 術後 6 週間以内。(IDS 施行例のみ記入。) |
| 13) 病理所見記録 2-IDS(緑) | 病理所見判明後速やかに。(IDS 施行例のみ記入。) |
| 14) 経過記録 10 治療(黄) | 化学療法 8 コース終了/中止後速やかに。 |
| 15) 経過記録 11-14 検査(黄) | 化学療法 8 コース終了/中止後速やかに。 |
| 16) 経過記録 15-18 有害事象(黄) | 化学療法 8 コース終了/中止後速やかに。 |
| 17) 治療効果報告(緑) | 効果判定後速やかに。 |
| 18) 治療終了報告(赤) | プロトコール治療終了/中止後速やかに。 |
| 19) 追跡調査用紙(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。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして用いることができる。

「2) 治療前報告～18) 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などで連絡すること。

「19) 追跡調査用紙」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。

9.1.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。

患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 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”または“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。

報告書式は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課、FAX：03-3508-4364。書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、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。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 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) プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコ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、最終プロトコル治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す。)
- 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)
「7.2. 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 Grade 4 の非血液毒性。
プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず急送報告の対象とし、最終プロトコル治療日から 31 日以降のものは、プロトコル治療との因果関係あり(definite、probable、possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 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。

下記、2)と3)の有害事象のうち、プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず通常報告の対象とし、最終プロトコル治療日から 31 日以降のものは、プロトコル治療との因果関係あり(definite、probable、possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

- 1) 最終プロトコル治療日から 31 日以降でプロトコ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)
「7.2. 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。
但し、Grade 4 であっても食思不振、嘔気は報告の対象としない。
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
「7.2. 予期される有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていない 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*など。
*二次がん：プロトコル治療との因果関係ありと判断されるもの。(因果関係が definite、probable、possible のいずれかのものとし、因果関係が unlikely、not related のものは含まない。)
- 5) その他重大な医学的事象
10.1.1.の1)2)、10.1.2.の1)-4)のいずれにも該当しないが、研究グループや全 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。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 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または担当医が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「JCOG AE/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または 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または 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。

10.2.2. 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/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務**10.3.1. 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、影響の程度などを判断し、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などの対策を講ずる。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能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1. 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「JCOG AE/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)などを含めること。また、10.1.1.1)の30日以内の死亡、10.1.2.1)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、10.1.2.2)予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、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。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究代表者の判断を文書にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、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。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

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、登録継続の可否やプロトコル改訂の要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。