

### 2.3.3. 本試験の治療レジメン

化学療法の進歩に従って、特に化学療法の奏効率が高い卵巣癌では術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy)が期待されている。表 6 に、これまでの NAC 療法と標準療法を比較した成績をまとめた。

Jacob ら<sup>166)</sup>は、他院で試験開腹に終わり紹介された患者に対して、NAC を行なった群とすぐに腫瘍縮小手術を行なった群を比較し、症例数は少ないものの、生存率に差がなかったこと、NAC 療法群において有意に optimal surgery の割合が高かったと報告している。Onnis ら<sup>167)</sup>の報告でも、NAC 療法群と標準療法群において、生存率に差は認められず、NAC 療法群において高率に optimal surgery が可能であった。Schwartz ら<sup>168)</sup>は、NAC 療法群と標準療法群において生存率に有意な差は認められず、NAC 療法群における腫瘍縮小手術の出血量、入院日数などが有意に標準療法群に比して少ないことを示した。いずれも retrospective study ではあるが、NAC 療法群が標準療法群に予後において勝っているという証拠もないものの、少なくとも劣っているという結果も認められない。しかし、Onnis ら、Schwartz らの study では、初回に cytoreductive surgery が不能、あるいは全身状態のため surgery 不能で、結果的に術前化学療法となった症例を NAC 療法群として標準療法群と比較しており、明らかに手術時に selection bias がかかり、NAC 療法群は III/IV 期症例の中でも、より進行した症例、PS あるいは年齢などの条件が悪い予後不良群を対象としての結果である。術前化学療法により、手術前の患者の状態が悪化する可能性も懸念されるが、術前化学療法により切除腫瘍量が減少し、他臓器合併切除の頻度が減少するため、cytoreductive surgery が施行しやすくなるという点、速やかに全身的化学療法を行なうことができるという点から、NAC 療法によって治療成績の改善が期待され、また、術後合併症を減少させ、患者の quality of life を改善させることも期待される。

JCOG 婦人科腫瘍グループの 24 施設における過去の症例の調査においても、術前化学療法群のほうが PS、年齢が有意に不利であるにもかかわらず、生存率に差を認めておらず、特に術前の PS が悪化しやすい進行癌症例では、術前化学療法を primary treatment とすることは検討に値すると思われる<sup>169,70)</sup>。つまり、進行卵巣癌治療において、可及的切除で腫瘍を縮小することは必要であるが、手術を先行させるよりも、化学療法を先行させるほうが予後改善に寄与することが十分期待できる。

最近、Vergote ら<sup>171)</sup>は、進行卵巣癌症例を対象として、切除可能性を試験開腹あるいは腹腔鏡により判断し、切除可能例には PCS、不能例には NAC を行なうという方針で治療を行なった治療成績を、NAC 導入以前の、全例に PCS を行なうという治療方針で治療を行っていた時代の治療成績と比較し、NAC 導入後の方が予後良好であったと報告している(表 6.参照)。時代により、化学療法や手術手技などにも違いはあると考えられるが、NAC 療法は進行卵巣癌に対する標準治療として検討に値すると考えられる。この結果により、第 III 相ランダム化比較試験として EORTC55971 が開始された<sup>172)</sup>。卵巣癌(+卵管癌・腹膜癌)III/IV 期を対象に、診断的腹腔鏡、試験開腹、穿刺組織診のいずれかの方法で原発診断、組織診断、進行期診断の後、NAC と手術先行に randomize している。卵管癌・腹膜癌は、組織学的所見、化学療法感受性、予後が卵巣癌とほぼ同一であり、卵巣・卵管の摘出なしでは診断困難であることから対象に含めている。試験の目的は、NAC 療法が標準療法に対して同等であることを証明することで、4 年間で 704 例の登録を予定している。プロトコル治療は、NAC 療法群では、3 コースの化学療法の後、ICS を行い、術後 3 コースの化学療法の追加、標準療法群では、腫瘍縮小手術の後、6 コースの化学療法である。化学療法としては、プラチナ製剤(CDDP or CBDCA)+タキサン(Paclitaxel or Docetaxel)いずれの組み合わせでも可としている。本臨床試験の問題点は、診断的腹腔鏡や試験開腹を行なうことが、NAC 療法では化学療法早期開始という利点を半減させ、標準療法群では標準治療以外のことを加えることと考えられる。また、卵巣癌手術では、多発性の播種病巣の切除、腸管切除、リンパ節廓清などの点におい

て、国、地域によって積極性に差が認められることが予想され、EORTC とは別に NAC 導入に関する臨床試験を行なうことは有意義であると考ええる。

表 6. 進行卵巣癌に対する、NAC 療法と標準療法の比較

Author Treatment	Comparison of Survival	Comparison of Debulking surgery		
Jacob(1991) <sup>[66]</sup>	Median	Optimal		
標準療法(n=18)[*1]	18M	39%		
NAC 療法(n=22)	16M	77%(100%ICS)		
	NS	p=0.02		
*1: 標準療法群は、進行期、組織型、分化度、年齢を match させた control				
Onnis(1996) <sup>[67]</sup>	3 year	5 year	Optimal	
標準療法(n=284)	31%	21%	29%	
NAC 療法(n=88)[*2]	27%	19%	42%(100%ICS)	
	NS	NS	NA	
*2: 胸水/肝転移/試験開腹による切除可能性の評価により NAC 療法群を決定。NAC 療法群はより進行した症例が多い。				
Schwartz(1999) <sup>[68]</sup>	Median	出血量	ICU 滞在	入院期間
標準療法(n=206)	2.18Y	1000ml	1.26days	11days
NAC 療法(n=59)[*3]	1.07Y	600ml	1.03days	7days
	NS	p=0.0001	p=0.01	p<0.0001
*3: 全身状態/合併症による手術可否の評価、CT による切除可能性の評価により NAC 療法群を決定。NAC 療法群は有意に高齢、PS 不良の症例が多い。				
Vergote(1998) <sup>[71]</sup>	3 year	Mortality		
NAC 導入前(n=112)	26%	6%		
NAC 導入後(n=173)[*4]	42%	0%		
	p=0.0001	NA		
*4: 試験開腹/腹腔鏡による切除可能性の評価により NAC 療法群を決定。				

#### 2.3.4. 後治療

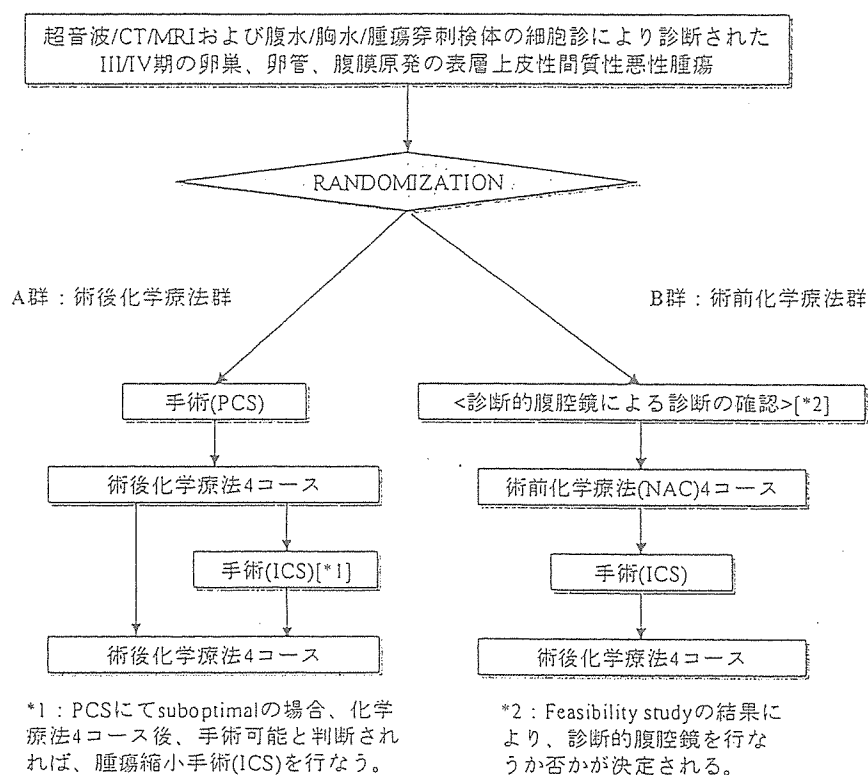
進行卵巣癌初回治療後、寛解に至った場合の維持療法の有用性に関しては、未だ確立されていない。化学療法の蓄積毒性や患者の QOL を考慮し、本試験では、プロトコール治療完了後、完全腫瘍消失に至った場合、増悪や再発を認めるまで無治療で経過観察することとする。

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、本試験の主要評価項目である完全腫瘍消失割合や、腹腔鏡前診断の総合正診割合には影響しないため、特に規定しない。

## 2.4. 試験デザイン

### 2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザイン

Primary endpoint を生存期間として、以下のシエーマに示す第 III 相ランダム化比較試験を計画している。



### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験は第 III 相試験を行なう前段階として、試験治療群である術前化学療法群の実施可能性を考慮した、術前化学療法の feasibility study である。日本の現状として、術前化学療法を積極的に取り入れている施設から、ほとんど行っていない施設まで様々である。第 III 相試験を行なう上で、各施設が比較試験を行なう必要性を認識できるステップが必要と考える。従来の術前化学療法に関するデータは、retrospective な比較ばかりであり、「術前化学療法+ICS+術後化学療法」という複数のレジメンの組み合わせからなる一連の治療の有効性を prospective に評価したデータはまだない。従って、本試験の第一の目的として、術前/術後化学療法と腫瘍縮小手術からなる治療法が、第 III 相の試験治療として適切かどうかを判断することとした。有効性のエンドポイントとして通常は「腫瘍縮小効果」が用いられるが、本治療法では途中で ICS が入ることにより評価病変が切除されてしまって通常の腫瘍縮小効果ではこの治療全体の有効性は評価できないことから、術後化学療法終了時点での「腫瘍消失」が有効性の評価にはより適切と考えられ、primary endpoint として完全腫瘍消失割合を設定した。また、第二の目的である、術前化学療法の利点である早期治療開始をさらに早めるために、診断的腹腔鏡の省略について検討することに関しては、診断的腹腔鏡を省略した場合でも、原発診断、組織学的診断、進行期診断について、診断的腹腔鏡を行なった場合の診断と比べて、それに近い正確な診断が得られることを確認するため、腹腔鏡前診断の総合正診割合を secondary endpoint と設定した。

以上より、対象は第 III 相試験と同一、治療は第 III 相試験の試験治療群である術前化学療法群と同一とし、完全腫瘍消失割合を primary endpoint、腹腔鏡前診断の総合正診割合を secondary endpoint とする。

#### 2.4.3. 症例集積見込み

NAC 療法の臨床試験を行なうための予備研究として、卵巣癌 IV 期の初回治療内容と予後についての調査を行った。24 施設から 1990-97 年の計 360 例が集積された(年間症例数 45 例)。進行卵巣癌の中では III 期は IV 期の 3~4 倍以上の頻度<sup>12)</sup>、近年の卵巣癌の増加傾向、卵管癌、腹膜癌を対象に加えることを考慮すると、参加 26 施設で、III/IV 期症例は年間 225 例程度と考えられる。そのうち、画像で III/IV 期と診断しづらい IIIA 期、IIIB 期を除いた症例数は約 180 例であり、さらに、約 20%を占める<sup>17)</sup>明細胞腺癌、粘液性腺癌(化学療法抵抗性)が登録されにくいことを考慮すると、年間約 140 例となる。その他、他臓器原発癌と鑑別が困難な症例、同意の得られない症例などがあるとしても、12 ヶ月間で、56 例以上の登録症例が見込まれる。

#### 2.4.4. 臨床的仮説と必要症例数算出の根拠

本 feasibility study で行なう術前化学療法と、初回手術で可及的な腫瘍縮小手術を行なった後に化学療法を行なう現在の標準治療とのランダム化比較試験(第 III 相試験)を予定しているが、その必要条件は 4)の完全腫瘍消失割合(分母は腹腔鏡前診断の総合正診例のすべて)である。

卵巣癌 III/IV 期症例に対する、第 III 相比較試験および本邦での第 II 相試験の臨床的 CR(Complete response)率および病理学的 CR 率について表 7 にまとめた。卵巣癌 III/IV 期の初回手術後に測定可能病変を有する症例の化学療法に対する臨床的 CR 率は、約 30-50%である。また、病理学的に確認された CR 率は III/IV 期を対象とした study でも 20%以上が報告されている。特に GOG の study では、残存腫瘍>1cm を対象として、TP 療法で 26%の病理学的 CR 率を報告している。本試験では画像で III/IV 期と診断される症例を対象としているので、III 期のうち IIIA 期(顕微鏡的骨盤外転移を有する)、IIIB 期(骨盤外転移巣が径 2cm 未満)は含まれ難いことが予想される。したがって IIIC/IV 期の症例が中心であり、初回に腫瘍縮小手術を行なえば、残存腫瘍を残す可能性が高い対象と考えられる。この study で用いる完全腫瘍消失を達成するには、臨床的 CR を達成し、かつ CA125<20U/ml を達成する必要があるため、完全腫瘍消失は臨床的 CR より厳しく、病理学的 CR より緩やかな規準と考えられる。従って、第 III 相試験を行なうに値すると判断するには、完全腫瘍消失割合が最低限(これまでの)標準治療での病理学的 CR 率を上回る必要がある。従って、完全腫瘍消失の閾値割合を 20%と設定する。また、期待割合としては、標準的治療の臨床的 CR 率よりもやや低い割合で 40%を設定する。

腹腔鏡前診断の総合正診割合の設定はどの程度であれば、開腹を省略しても、卵巣癌の研究として認められるかという重要な問題と関係している。開腹を省略できれば、NAC 療法を行う場合、早期治療開始という利点を活かしやすくなるが、卵巣癌の診断があやしいとなってしまうと、この第 III 相試験は根底から否定されることになる。また、低い総合正診割合では、第 III 相試験で診断的腹腔鏡の省略の正当性が問題となりかねない。以上より、目標値として総合正診割合 90%と設定した。

完全腫瘍消失割合が閾値割合である 20%を明らかに上回ると判断できた場合に、第 III 相試験を行う。その際、本試験で得られた完全腫瘍消失割合を参考にして、標準療法に対して NAC 療法の優越性試験とするか非劣性試験とするかの判断を行う。また、第 III 相試験を行うと判断された場合、本試験における腹腔鏡前診断の総合正診割合の結果により、NAC 療法群に randomize された症例に対して、診断的腹腔鏡を省略して NAC を開始するか、診断的腹腔鏡を行って診断を確認した後 NAC を開始するかかの判断を行う(2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザインの項参照)。

以下の 1),2),5)の endpoints については、第 III 相試験におけるプロトコール作成のための参考デ

ータとする(中央細胞診断、中央画像診断などの導入)。

- |                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| 1) 細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診割合      | 95%以上 |
| 2) 画像診断による進行期診断の正診割合              | 90%以上 |
| 3) 上記 1)かつ 2)の正診割合(腹腔鏡前診断の総合正診割合) | 90%以上 |
| 4) プロトコール治療完了時の完全腫瘍消失割合           | 20%以上 |
| 5) 手術(ICS)施行割合                    | 65%以上 |

表 7. 卵巣癌標準的治療における、臨床的 CR(cCR)、病理学的 CR(pCR)達成率

Study Group	対象	Regimen	cCR[*1]	pCR[*2]
GOG <sup>[39]</sup>	Stage III/IV	TP	51%(51/100)	26%(42/184)
1996	残存腫瘍>1cm	CP	31%(36/116)	20%(35/202)
EORTC/Canada <sup>[40]</sup>	Stage IIB-IV	TP	41%(66/162)	Not available
2000	(93%は III/IV)	CP	27%(44/161)	Not available
NCI Canada <sup>[73]</sup>	Stage IIB-IV	CP	36%(27/75)	15%(31/210)
1992	(99%は III/IV)	CJ	27%(19/71)	11%(22/207)
SWOG[*3] <sup>[74]</sup>	Stage III/IV	CP	30%(18/60)	7%(10/143)
1992		CJ	33%(21/64)	8%(12/148)
DACOVA <sup>[75]</sup>	Stage III/IV	CAP	48%(34/71)	28%(36/128)
1987		CP	39%(28/71)	20%(26/132)
GICOG[*4] <sup>[76]</sup>	Stage III/IV	CAP	Not available	26%(44/169)
1987		CP	Not available	21%(36/174)
		P	Not available	20%(35/173)
JCOG9412	Stage III/IV	CAP	41%(26/63)	25%(16/63)
2001		(dose intensive)		

\*1 : 測定可能病変を有する症例における臨床的 CR 達成率

\*2 : 全適格例における病理学的 CR 達成率

\*3 : SWOG(Southwest Oncology Group)

\*4 : GICOG(Groupo Interregionale Cooperativo di Oncologia Ginecologica)

## 2.5. 試験参加患者に予想される利益と不利益の要約

### 2.5.1. 予想される利益

術前化学療法によって、十分な腫瘍縮小が得られた場合、術前化学療法を行なわなかった場合に比べて、腫瘍縮小手術における手術操作を容易にすることにより手術侵襲を少なくできること、同じ切除範囲であっても根治性が高くなることなどが期待できる。また、初回に手術侵襲の大きな、腫瘍縮小手術を行なう場合に比べて、診断的腹腔鏡では侵襲が軽減され、早期に化学療法を開始できることにより(通常 1 週間以内に開始可能)、化学療法開始前に起こりうる転移が抑制されることなどが期待できる。本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

### 2.5.2. 予想される危険と不利益

初期治療として化学療法を行うため、化学療法が奏効しなかった場合は、手術のタイミングを

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) 肺炎:肺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%)：ピリルビン上昇(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、寮動、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、嘔声(<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、酩酊感、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、ペラパミル、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 腫瘍が一侧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 腫瘍が一侧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腸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 腫瘍が一侧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>187)</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>188)</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以上の明らかな巣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に含まない)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

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

Cockcroft-Gault の式

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

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)