

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ければこの分類を用いる。
- 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 ² div day1 |
| | -1 レベル | 160mg/m ² div day1 |
| | -2 レベル | 145mg/m ² div day1 |
| | -3 レベル | 130mg/m ² 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/mm³、ANC(好中球：分節核球+桿状核球) \geq 1,000/mm³
Plt \geq 75,000/mm³
 - ・ 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°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 レベル減量を行わない。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

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°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°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/m²(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。

表 8. 卵巣癌初回治療における TJ 療法の安全性に関する data

| Study Group | Dose of TXL&CBDCA | No.of Courses | Toxicity (Grade 3/4) | |
|---|----------------------------|---------------|----------------------|--------------------|
| | | | 血液毒性 | 非血液毒性 |
| AGO ^[45] (Phase III) 1997 | TXL | 621courses | 好中球減少 13% | 筋肉痛/関節痛 11% |
| | 185mg/m ² (3hr) | /144cases | 白血球減少 9% | 末梢神経炎 7% |
| | CBDCA | | 血小板減少 2% | 過敏反応 4% |
| | AUC 6 | | 貧血 1% | 便秘/下痢 15% |
| | | | of courses | 悪心 8% |
| | | | | of cases |
| HCOG ^[90] (Phase III) 1997 | TXL | Average | 好中球減少 20% | 筋肉痛/関節痛 1% |
| | 175mg/m ² (3hr) | 5.4courses | 白血球減少 8% | 神経毒性 4% |
| | CBDCA | /49cases | 血小板減少 4% | アレルギー 2% |
| | AUC 7 | | 貧血 2% | 感染 2% |
| | | | of cases | of cases |
| Austria ^[59] (Phase II) 2000 | TXL | 234courses | 好中球減少 評価せず | 末梢神経毒性 5% of cases |
| | 175mg/m ² (3hr) | /37cases | not assessed | |
| | CBDCA | | 血小板減少 0% | |
| | AUC 6 | | 貧血 5% | |
| | | | of courses | |

8.2.2. 腹腔鏡および ICS により予期される有害反応・合併症

1) 診断的腹腔鏡

- ・ 腹腔鏡中合併症
臓器損傷(腸管、血管など)、低タンパク血症、貧血、循環障害(ショック)など
- ・ 腹腔鏡後早期合併症(腹腔鏡後、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、呼吸障害(肺水腫、胸水)、感染、腹膜炎、創部離開など
- ・ 腹腔鏡後晚期合併症
施行後、31 日以上経過して現れるような合併症はきわめて稀と考えられる。

2) ICS

- ・ 術中合併症
臓器損傷(腸管、血管、尿管、膀胱、横隔膜、脾臓、肝臓など)、低タンパク血症、貧血、循環障害(ショック)など
- ・ 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、肺塞栓)、感染、腹膜炎、腸閉塞、創部離開など
- ・ 術後晚期合併症(術後、31 日以降に認められるもの)
腸閉塞、リンパ浮腫、リンパ管炎など

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前および化学療法開始前検査・観察項目

9.1.1. 登録2週間(14日)前以内に施行

- 1) 上腹部～骨盤画像診断(超音波、CT、MRIのうち1つ以上)*1]
- 2) 腹水、胸水または腫瘍の穿刺細胞診
- 3) 胸部単純X-P(2方向)
- 4) 腫瘍マーカー(CA125、CA19-9、CEA)
- 5) 全身状態(PS[ECOG]、身長、体重[*2]、安静時血圧)
- 6) 血算(WBC、ANC[好中球数：分節核球+桿状核球]、Hb、Platelet)
- 7) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、AMY[アミラーゼ]、CRP、FBS)
- 8) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 9) 血液ガス(PaO_2 、 O_2 Saturation)
- 10) 安静時12誘導心電図

*1：登録前に超音波を用いた場合、登録後、化学療法開始までの間に必ずCTあるいはMRI(測定可能病変を計測できるもの)を行う。

*2：ここで測定した体重を用いて、体表面積およびクレアチニン・クリアランスの計算を行う。

9.1.2. 術前化学療法開始1週間(7日)前以内(かつ診断的腹腔鏡後)に施行

- 1) 胸部単純X-P(2方向)
- 2) 全身状態(PS[ECOG])
- 3) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 4) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、CRP)
- 5) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)

9.2. 術前、術後化学療法中の検査と有害反応の評価

術前、術後化学療法中、および術前、術後とも化学療法の最終コースの投与日(day1)から3週間は以下の頻度で検査を行なう。

9.2.1. 週1回以上行う検査・評価

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、CRP)
- 3) 毒性の評価：アレルギー反応/過敏症、疲労(嗜眠、倦怠感、無力)、発熱(好中球減少がない場合)、脱毛、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐、発熱性好中球減少、神経障害(知覚性)、関節痛、筋痛(筋肉痛)、肺臓炎

9.2.2. 化学療法各コース毎に行う検査

- 1) 全身状態(PS[ECOG])
- 2) 血液生化学(AMY[アミラーゼ])(化学療法後3週めに行う)

9.2.3. 術前化学療法2コース毎に施行(2、4コース終了後 day15-21 に行う)

- 1) 腫瘍マーカー(CA125)
- 2) 上腹部～骨盤のCTもしくはMRI(登録時あるいは術前化学療法開始前のベースライン評価と同じ検査法による。MRIの場合、矢状断・冠状断等も同じにする)
- 3) 胸部単純X-P(2方向)

9.2.4. 術後化学療法2コース毎に施行(2、4コース終了後 day15-21 に行う)

- 1) 腫瘍マーカー(CA125)
- 2) 上腹部～骨盤のCTもしくはMRI(登録時あるいは術前化学療法開始前のベースライン評価と同じ検査法である必要はない。)
- 3) 胸部単純X-P(2方向)

9.3. 腫瘍縮小手術(ICS)前後の検査

9.3.1. ICSの前14日以内に行う検査

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、CRP)
- 3) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 4) 全身状態(PS[ECOG])
- 5) 安静時12誘導心電図

9.3.2. ICS後(術後化学療法開始までの間)週1回以上行う検査

- 1) 血算(WBC、ANC、Hb、Platelet)
- 2) 血液生化学(TP、Alb、T-bil、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、ALP、LDH、GOT、GPT、 γ GTP、CRP)
- 3) 一般検尿(蛋白定性、糖定性、潜血)
- 4) 全身状態(PS[ECOG]、体重[*1])

*1：術後化学療法開始1週間以内に測定した体重を用いて、体表面積およびクレアチニン・クリアランスの計算を行う。

9.4. プロトコール治療終了後の検査と評価

術後化学療法4コース終了時点で、完全腫瘍消失に至った症例においては、再発所見が認められない限り、

- 1) 内診、外診(表在リンパ節の触知)、直腸診
- 2) 腫瘍マーカー(CA125)
- 3) 胸部XP(2方向)
- 4) 上腹部～骨盤のCT

以下の頻度で行なう。

表 9. 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 |
| 1)診察 | 1ヶ月毎 | 1ヶ月毎 | 2ヶ月毎 | 3ヶ月毎 |
| 2)腫瘍マーカー | 1ヶ月毎 | 1ヶ月毎 | 2ヶ月毎 | 3ヶ月毎 |
| 3)胸部XP | 6ヶ月毎 | 1年毎 | 1年毎 | 1年毎 |
| 4)上腹部～骨盤CT | 6ヶ月毎 | 1年毎 | 1年毎 | 1年毎 |

治療完了時点で、完全腫瘍消失に至らない症例、およびプロトコール治療中止例においても原則として同様の間隔で検査を行う。再発あるいは増悪が確認された場合、その時点から検査項目は担当医の判断に任される。

9.5. スタディカレンダー(1)

表 10. 検査のスケジュール(ICS 前まで)

| 検査項目 | 登録前 | 腹腔鏡前 | NAC前 | 術前化学療法中 | | | | | | | | | | | | ICS前 |
|------------|-------|-------|-------|---------|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|------|
| | | | | TJ1 | | | TJ2 | | | TJ3 | | | TJ4 | | | |
| | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CBC・生化全般 | ○ | △[*2] | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| AMY[アミラーゼ] | ○ | | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | |
| 尿検査 | ○ | △[*2] | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 腫瘍マーカー | ○ | | | | | | | | ○ | | | | | | | ○ |
| 血液ガス | ○ | △[*2] | | | | | | | | | | | | | | |
| Ccr | ○ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 全身状態 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PS | ○ | △[*2] | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | ○ |
| 身長、血圧 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 画像診断 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上腹部～骨盤 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CT/MRI | ○ | △[*1] | △[*1] | | | | | | ○ | | | | | | ○ | |
| Echo | △[*1] | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胸部 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| XP | ○ | | ○ | | | | | | ○ | | | | | | ○ | |
| 毒性の評価 | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 記録用紙[*3] | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 登録・適格性確認票 | | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 治療前報告 1-2 | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| 治療前報告 3-4 | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| 経過記録 1-6 | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 腫瘍縮小効果報告 1 | | | | | | | | | | ○ | | | | | | |
| 腫瘍縮小効果報告 2 | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |

○印は、必須検査項目。△印は、下記の状況により行う検査項目。

*1：登録前の上腹部～骨盤の画像診断として超音波を行った場合、NAC開始までの間に(腹腔鏡前もしくは、NAC前)、CTまたはMRIを行う。

*2：登録前の検査から、2週間以上間があいた場合、もしくは状態の変化が予想される場合には再検する。

*3：提出期限の詳細に関しては、「10.1. 記録用紙(CRF)の種類と提出期限」を参照のこと。

9.6. スタディカレンダー(2)

表 11. 検査のスケジュール(ICS 後)

| 検査項目 | ICS 後 | 術後化学療法中 | | | | | | | | | | | | プロトコール 治療終了後 | |
|------------|-------|---------|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----------------|-------|
| | | TJ5 | | | TJ6 | | | TJ7 | | | TJ8 | | | 1-2w | 3w- |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | |
| CBC・生化全般 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| AMY[アミラーゼ] | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | |
| 尿検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 腫瘍マーカー | | | | | | ○ | | | | | | | ○ | | ○[*2] |
| 血液ガス | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ccr | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全身状態 | | | | | | | | | | | | | | | |
| PS | ○ | | ○ | | | ○ | | | | ○ | | | ○ | | |
| 身長、血圧 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 画像診断 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上腹部～骨盤 | | | | | | | | | | | | | | | |
| CT/MRI | | | | | | ○ | | | | | | | ○ | | ○[*2] |
| Echo | | | | | | | | | | | | | | | ○[*2] |
| 胸部 | | | | | | | | | | | | | | | |
| XP | | | | | | ○ | | | | | | | ○ | | ○[*2] |
| 毒性の評価 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 記録用紙[*1] | | | | | | | | | | | | | | | |
| 術前記録 | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 手術所見記録 | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 術後記録 | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 病理所見記録 | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 経過記録 7-12 | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 治療効果報告 | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 治療終了報告 | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 追跡調査用紙 | | | | | | | | | | | | | | | ○ |

*1：提出期限の詳細に関しては、「10.1. 記録用紙(CRF)の種類と提出期限」を参照のこと。

*2：「9.4. プロトコール治療終了後の検査と評価」のスケジュールに従い検査を行う。

10. データ収集

10.1. 記録用紙(CRF)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2日後までにデータセンターにFAX |
| 2) 治療前報告1、2(青) | データセンターで指定 |
| 3) 治療前報告3、4(黄) | 腹腔鏡後6週間以内 |
| 4) 経過記録1 治療(黄) | 術前化学療法終了/中止後速やかに |
| 5) 経過記録2-5 検査(黄) | 術前化学療法終了/中止後速やかに |
| 6) 経過記録6 毒性(黄) | 術前化学療法終了/中止後速やかに |
| 7) 腫瘍縮小効果報告1、2(緑) | 効果判定後速やかに |
| 8) 術前記録(緑) | 術後6週間以内に |
| 9) 手術所見記録(緑) | 術後6週間以内に |
| 10) 術後記録(緑) | 術後6週間以内に |
| 11) 病理所見記録(緑) | 術後病理所見が出たら速やかに |
| 12) 経過記録7 治療(黄) | 術後化学療法終了/中止後速やかに |
| 13) 経過記録8-11 検査(黄) | 術後化学療法終了/中止後速やかに |
| 14) 経過記録12 毒性(黄) | 術後化学療法終了/中止後速やかに |
| 15) 治療効果報告(緑) | 効果判定後速やかに |
| 16) 治療終了報告(赤) | プロトコール治療終了/中止後速やかに |
| 17) 追跡調査用紙(白) | 追跡調査依頼書に記載された期限内に |

「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。

「治療前報告～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、患者イニシャルなど)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等で連絡すること。

「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主たる解析・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。

10.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、記録用紙のデータセンターへの送付は郵送とする。

データセンターへの送付に際して、すべての記録用紙のコピーを取りコピーを施設コーディネーターが保管する。

送付先:

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター研究所がん情報研究部内

JCOG データセンター

11. 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”もしくは“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://jcogweb.res.ncc.go.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、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬安全局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、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。ただし、本試験では厚生労働省や企業への自発報告は術前化学療法のみが対象となる。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 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) プロトコール治療中もしくは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡
プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)
本試験では診断的腹腔鏡、術前化学療法、手術、術後化学療法すべてがプロトコール治療であり、腹腔鏡および手術後の死亡の場合は実施後 30 日以内、化学療法後の死亡の場合化学療法終了日から 30 日以内の死亡が該当する。
- 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)
「8.2. 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ものが該当する。

11.1.2. 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。

- 1) 最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコー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)
「8.2. 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。
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
「8.2. 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、二次がん等
- 5) その他重大な医学的事象

11.1.1. の 1)2)、11.1.2. の 1)~4)のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内・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

11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1. 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もしくは担当医は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「JCOGAE/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もしくは 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もしくは 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。

11.2.2. 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/研究代表者へ郵送もしくは FAX 送付する。

11.3. 研究代表者/研究事務局の責務

11.3.1. 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、影響の程度等を判断し、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等の対策を講ずる。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であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者からの効果・安全性評価委員会への報告は、当該有害事象についての情報共有の目的(報告)と、有害事象に対する研究代表者の見解や試験の続行/中止の判断も含む研究代表者の対応が妥当であるかどうかを第三者である効果・安全性評価委員会が評価する目的(審査)があるため、「有害事象を報告し、研究代表者の見解と対応の妥当性についての審査を依頼する」という位置づけである。

研究代表者は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「11.1. 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「JCOGAE/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)等を含めること。また、11.1.1. の1)の30日以内の死亡、11.1.2. の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、11.1.2. の4)の予期される重篤な有害事象については、個々の症例の経過のみならず、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。

11.3.3. 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ては、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。

11.4. 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、症例の取り扱いや登録継続の可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。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定(術前化学療法)

術前の化学療法(NAC)による腫瘍縮小効果の判定を、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST criteria)¹⁹⁾に準拠して、以下の手順により行う。

12.1.1. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) 10mm以下のスライスのCTまたはMRIにて最大径20mm以上
ただし、5mm以下のスライスのCT(spiral CT)やMRIの場合は最大径10mm以上
- 2) 胸部単純X線写真にて最大径20mm以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている
(縦隔や胸壁に接していない)
- 3) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径20mm以上の表在性病変(皮膚転移など)

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瘤
- ・ 嚢胞性病変(充実性病変の部分が測定できる場合はこれには該当しない)

12.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

術前化学療法前のCT/MRIで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3つまでを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和(以下、長径和)を「治療前報告2」に記録する。

12.1.3. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として部位(コード)、検査方法、検査日のみを「治療前報告2」に記録する。

12.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

術前化学療法2コース後(day15-day21)、4コース後(day15-day28)に、ベースライン記録に用いたのと同じ検査法で評価する。標的病変の長径をそれぞれ「腫瘍縮小効果報告1、2」に記録する。

12.1.5. 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変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(Progressive Disease): 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(再発を含む)。ただし、長径和の絶対値が10mm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、またはCR、PR、PD、SDいずれとも判定できない場合。

$$[\text{長径和の縮小割合}] (\%) = 100 \times \frac{([\text{治療前の長径和}] - [\text{評価時の長径和}])}{[\text{治療前の長径和}]}$$

$$[\text{長径和の増大割合}] (\%) = 100 \times \frac{([\text{評価時の長径和}] - [\text{最小の長径和}])}{[\text{最小の長径和}]}$$

12.1.6. 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、腫瘍マーカー(CA125)が施設基準値上限以下となった場合。
- ・ 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か、腫瘍マーカー(CA125)が施設基準値上限を越える場合。
- ・ PD(Progressive Disease) : 進行
非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。腫瘍マーカー(CA125)の上昇のみではPDとしない。
- ・ 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、またはCR、IR/SD、PDいずれとも判定できない場合。

12.1.7. 新病変出現の有無

RECIST原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」いずれも「PD」となるとされているが次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

12.1.8. 総合効果 (Overall Response)

術前化学療法の総合効果 (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および新病変の出現の有無の組み合わせから、以下の表に従って2コース毎に判定する。

ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでもNEの場合は総合効果はNEとする。

| 標的病変の効果 | 非標的病変の効果 | 新病変出現の有無 | 総合効果 |
|---------|----------|----------|------|
| CR | CR | なし | CR |
| CR | IR/SD | なし | PR |
| PR | PD以外 | なし | PR |
| SD | PD以外 | 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 |

なお、総合効果のCR、PRの判定には従来のWHO規準による「4週間の持続期間 (duration)」は不要であり、総合効果CR、PRの判定日をそれぞれ「CR判定日」「PR判定日」と表現する。

12.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

12.2.1. 全登録例

「6.1. 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

グループによる「不適格例」の決定に際しては、主たる解析および最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、定期モニタリング、主たる解析レポートもしくは最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

12.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「治療例」とする。

プロトコール治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

12.2.4. 腹腔鏡前診断の総合正診例

全登録例のうち、診断的腹腔鏡を行って、「細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断」および「画像診断による進行期診断」ともに正診であることが確認された症例。

Gradeの頻度を、術前、術後化学療法のそれぞれにつき求める。

- ・ ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板、ビリルビン、低アルブミン血症、GOT、GPT、クレアチニン
- ・ アレルギー反応/過敏症、疲労(嗜眠、倦怠感、無力)、発熱(好中球減少がない場合)、脱毛、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐、発熱性好中球減少、神経障害(知覚性)、関節痛、筋痛(筋肉痛)、肺臓炎

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

12.3.8. 手術合併症割合

全登録例を分母とし、「8.2.2. 腹腔鏡およびICSにより予期される有害反応・合併症」に示す腹腔鏡およびICS中の合併症および腹腔鏡後あるいはICS後30日以内に認められる早期合併症がひとつ以上観察された患者の割合を手術合併症発生割合とし、腹腔鏡およびICSのそれぞれにつき求める。

12.3.9. 生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた日をもって打ち切りとする。対象は全登録例(12.2.1.)である。

12.3.10. 無増悪生存期間

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

1) あらゆる原因による死亡

死亡日をイベント日とする。

2) 増悪

画像上のPD(進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。

再発・増悪を確認した画像診断の検査日をイベント日とする。

画像診断によらない場合は臨床診断日をイベント日とする。

ICS後、下記のいずれかを満たす腫瘍マーカー(CA125)の上昇が見られた場合、増悪とする。イベント日は、条件を満たした2回目の検査日とする。

- a) 治療によりCA125が35U/ml以下となった症例においては、1週間以上の間隔をもって2回、70U/ml以上のCA125が観察された場合。
- b) 治療によってもCA125が35U/mlを超える症例においては、1週間以上の間隔をもって2回、最低値の2倍以上のCA125が観察された場合。

- ・ 上記いずれのイベントも観察されていない場合、最も新しい外来受診日/入院中の診療日をもって打ち切りとする。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、画像上もしくは臨床上増悪と判断された日をもってイベント、画像上もしくは臨床上増悪が明らかでない場合は、増悪が明らかでないことの最終日(外来受診日/入院中の診療日)をもって打ち切りとする。
- ・ 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。
- ・ 対象は腹腔鏡前診断の総合正診例(12.2.4.)である。

12.3. エンドポイントの定義

12.3.1. 完全腫瘍消失割合

プロトコール治療完了(術前化学療法 4 コース+ICS+術後化学療法 4 コース終了)時点で、下記の全てが満たされた場合、完全腫瘍消失と定義する。

- 1) CTまたはMRI で全ての病変が消失している。
- 2) 胸部 XP にて胸水の貯留を認めない。
- 3) CA125<20U/ml

完全腫瘍消失割合は、腹腔鏡前診断の総合正診例 (12.2.4.)のうち、完全腫瘍消失が得られた症例の割合とする。

12.3.2. 細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診割合

診断的腹腔鏡の観察所見・迅速組織診断で判断する。次の2つのいずれも満たす場合に、正診とする。診断的腹腔鏡の観察所見と迅速組織診断で、

- 1) 原発臓器が卵巣、卵管、腹膜に矛盾しない。
- 2) 原発臓器が卵巣、卵管、腹膜であっても、卵巣腫瘍取り扱い規約^[10]の表層上皮性間質性悪性腫瘍に一致する組織像[*1]を含む。

正診割合の計算の分子は細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診例、分母は全登録例(12.2.1.)とする。

*1: Transitional cell carcinoma、carcinosarcoma などを含むものとする。迅速組織診断では表層上皮性間質性腫瘍のLMP(Low Malignant Potential)または癌という回答なども予想されるが、その場合は、観察所見を含めて総合的に判断する。

12.3.3. 画像診断による進行期診断の正診割合

診断的腹腔鏡の観察所見で判断する (必ずしも進行期診断を目的とした生検は必要としない)。観察所見で III/IV 期であれば正診とする。IIIA/B 期の場合も正診とする。また、腹腔鏡施行前に画像/細胞診などで IV 期が確定している場合は、診断的腹腔鏡の所見に関わらず正診とする。

正診割合の計算の分子は画像診断による進行期診断の正診例、分母は全登録例(12.2.1.)とする。

12.3.4. 腹腔鏡前診断の総合正診割合

上記、「細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断」および「画像診断による進行期診断」ともに正診の場合に正診とする。

正診割合の計算の分子は腹腔鏡前診断の総合正診例、分母は全登録例(12.2.1.)とする。

12.3.5. 術前化学療法の奏効割合

術前化学療法 4 コース終了時点の効果判定で、総合効果(12.1.8.)が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

分母は腹腔鏡前診断の総合正診例(12.2.4.)とする。

12.3.6. 手術(ICS)施行割合

術前化学療法 4 コース終了時点で、7.1.4. 1) のICS の適格規準を満たし、実際に ICS 施行に至った症例の割合。Optimal surgery であったか否かは問わない。

分母は腹腔鏡前診断の総合正診例(12.2.4.)とする。

12.3.7. 薬物有害反応

適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ NCI-CTC ver 2.0 日本語訳 JCOG 版第 2 版による最悪の