

5. 治療計画と症例登録・割付

5.1 試験方法

5.1.1 試験のデザイン

中央登録方式による多施設共同ランダム化第 III 相試験

5.1.2 症例登録

[1]. 登録方法

FAX による中央登録方式

[2]. 登録手順

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

[JGOG 登録センター]

社団法人 北里研究所 臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

〒108-8642

東京都港区白金 5-9-1

TEL: 03-5791-6400

FAX: 0120-579-183 (フリーダイヤル)

受付時間: 月曜日～金曜日 9:00 ~ 17:00

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

(これらの休業日には FAX 受領は行いが登録は翌業務日となる場合がある)

[症例登録等に関する問い合わせ]

進 伸幸、野村弘行

慶應義塾大学医学部産婦人科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-3353-1211 (内線: 63960) FAX: 03-3226-1667

e-mail: jgog2043@jgog.gr.jp

[3]. 登録に際しての注意事項

- ・ プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 「症例登録用紙」の記載が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・ JGOG 登録センターで適格性の再確認がされた後に「登録結果確認票」が発行されるが、この「登録結果確認票」の送付をもって登録とする。
- ・ 一度登録された患者の登録取り消し(データベースからの抹消)はなされない。重複登録の場合も初回登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ・ 誤登録、重複登録が判明した場合には速やかに JGOG 登録センターに連絡すること。

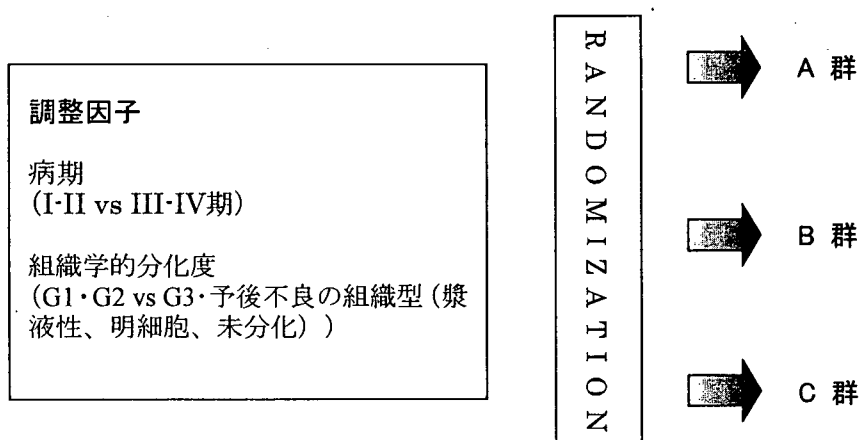
[4]. 症例割付

動的ランダム割付にて投与群が決定される。

下記調整因子に基づいて最小化法にて A 群、B 群、C 群 の 3 群に 1:1:1 の割付を行う。

1) 病期(I-II vs III-IV 期)

2) 組織学的分化度(G1・G2 vs G3・予後不良の組織型(漿液性、明細胞、未分化))



5.1.3 治療スケジュール

登録後、7日以内、可及的速やかに下記の化学療法を開始すること。

A 群:

AP 療法: doxorubicin + cisplatin			
Doxorubicin	60 mg/m ²	iv	day 1
Cisplatin	50 mg/m ²	iv	day 1
3 週ごとに 6 コース			

B 群:

DP 療法: docetaxel + cisplatin			
Docetaxel	70 mg/m ²	iv	day 1
Cisplatin	60 mg/m ²	iv	day 1
3 週ごとに 6 コース			

C 群:

TC 療法: paclitaxel + carboplatin			
Paclitaxel	180 mg/m ²	iv	day 1
Carboplatin	AUC 6	iv	day 1
3 週ごとに 6 コース			

[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

投与量の算出に用いる体表面積は「DuBois の計算式」より求める。(別紙 10 参照)

ただし、薬剤投与量を計算する際の体表面積は 2.0m² を上限として用いる。

1) ADM、CDDP、PTXおよびDOC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

Calvert 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。

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

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

[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、血清クレアチニンは複数回の検査値を用いることが望ましい。

原則として試験実施計画書治療開始後は、血清クレアチニン値が 1.5mg/dL を超える異常変動を認めない限り補正は行わない。

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、再度体表面積および GFR を計算して投与量を決定する。

[1-2]. A群:ADM + CDDP

ADM	60 mg/m ²	1 日目に 10 分以内で静脈内投与する。
CDDP	50 mg/m ²	1 日目に 120 分以上かけて静脈内投与する。

上記を 1 コースとして 3 週ごとに 6 コース投与する。

a) 投与方法

- 1) ADM 必要量 (60 mg/m²) を注射用水または生理食塩液に溶解し、10 分以内で (点滴) 静注する。
- 2) 240 分かけて 1000 mL の電解質開始液 (生理食塩液もしくは 1/2 生理食塩液に相当) を投与する。
- 3) CDDP は、原液で必要量 (50 mg/m²) を抜き取り、500-1000 mL の生理食塩液またはブドウ糖一食塩液に混和し、120 分以上 180 分以内で点滴静注する。
- 4) CDDP 投与終了後、240 分かけて 1000 mL の電解質開始液 (生理食塩液もしくは 1/2 生理食塩液に相当) 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一食塩液に混和し、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。

CDDP による腎毒性予防として万全を期すためには、2 日目にもある程度腎血流量を維持し、利尿を図ることが必要と思われる。しかし、本治療は後述のように嘔気・嘔吐や食欲不振を来す可能性が高く、2 日目に水分摂取不足とともに脱水傾向に陥ることも十分予測される。よって、少なくとも 2 日目までは十分量の輸液を行うことが望ましい。

c) 悪心・嘔吐対策

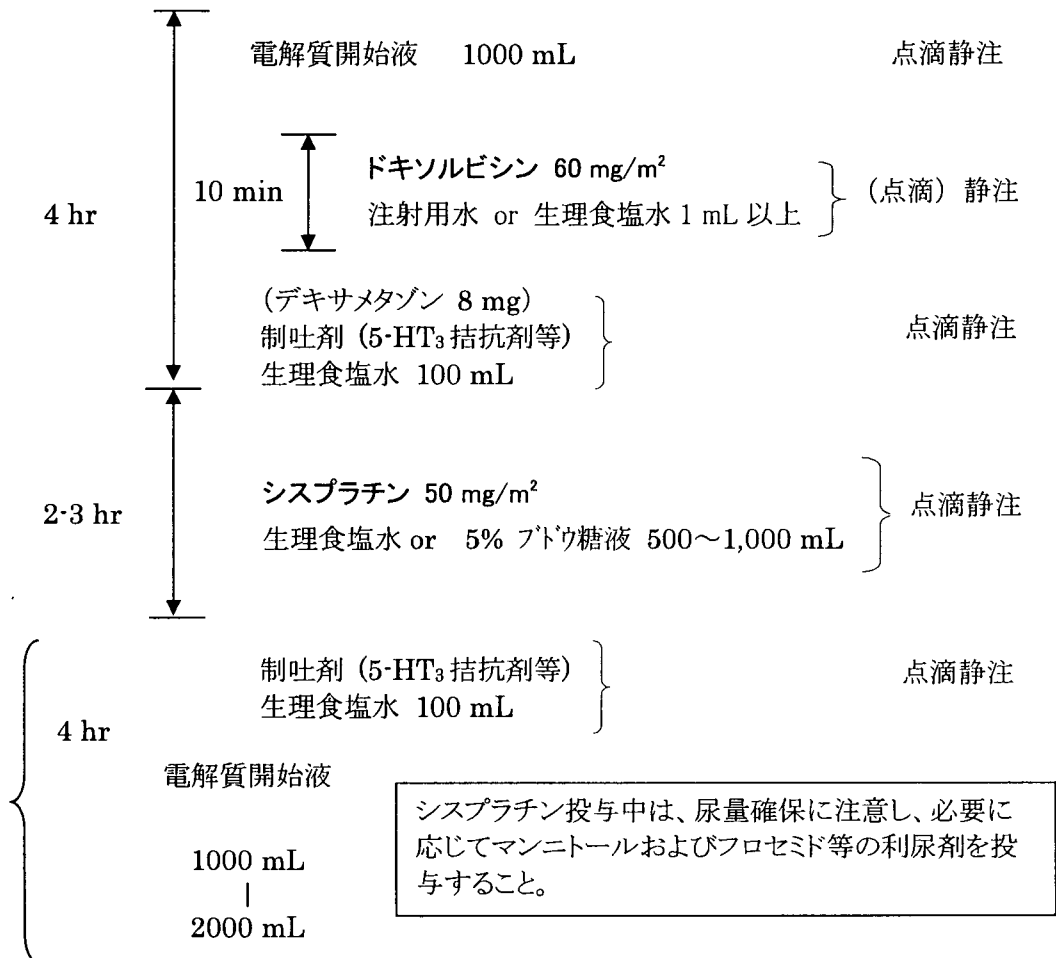
5HT₃ 受容体拮抗薬 (オンダンセトロン、グラニセトロン等)、それ以外の制吐剤 (ステロイド、メクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等) の積極的な予防投与を行うことが推奨される。

具体的には、急性期嘔吐 (治療開始後 24 時間以内の嘔吐) を予防するために、1 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬とともに 8~20mg のデキサメタゾン を静注もしくは経口投与することが推奨される。さらに、遅発性嘔吐 (治療開始後 24 時間以降の嘔吐) を予防するためには、2~4 日目にかけて 4~8mg のデキサメタゾン を 1 日 2 回静注もしくは経口投与し、さらに 0.5mg/kg のメクロプラミドを 1 日に 2~4 回静注もしくは経口投与することが推奨される。ちなみに 0.5mg/kg のメクロプラミド投与においては錐体外路症状 (薬剤性パーキンソニズム) をきたすこともあるため、予防として塩酸プロメタジン (ヒベルナ®) やビペリデン (アキネトン®) を併用することが有用である。

《参考》 投与スケジュール

A群: ADM + CDDP

第1日目



5HT₃拮抗剤、ステロイドあるいはメクロプラミドの併用投与を積極的に実施する。

[1-3]. B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 1 コースとして 3 週ごとに 6 コース投与する。

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 DOC 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 DOC を含有する。
- 2) DOC 投与終了直後より、180 分かけて 750~1000 mL の電解質開始液(生理食塩液もしくは 1/2 生理食塩液に相当)を投与する。
 - 3) 輸液終了後、CDDP を原液で必要量 (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 分かけて 1000 mL の電解質開始液(生理食塩液もしくは 1/2 生理食塩液に相当)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。

CDDP による腎毒性予防として万全を期すためには、2 日目にもある程度腎血流量を維持し、利尿を図ることが必要と思われる。しかし、本治療は後述のように嘔気・嘔吐や食欲不振を来す可能性が高く、2 日目に水分摂取不足とともに脱水傾向に陥ることも十分予測される。よって、少なくとも 2 日目までは十分量の輸液を行うことが望ましい。

c) プレメディケーション

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が、積極的に行ってよい。参考として具体的な投与例を次に示す。

<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。

d) 悪心・嘔吐対策

5HT₃ 受容体拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロン等)、それ以外の制吐剤(ステロイド、メトクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等)の積極的な予防投与を行うことが推奨される。

具体的には、急性期嘔吐(治療開始後 24 時間以内の嘔吐)を予防するために、1 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬とともに 8~20mg のデキサメタゾンを静注もしくは経口投与することが推奨される。さらに、遅発性嘔吐(治療開始後 24 時間以降の嘔吐)を予防するためには、2~4 日目にかけて 4~8mg のデキサメタゾンを 1 日 2 回静注もしくは経口投与し、さらに 0.5mg/kg のメトクロプラミドを 1 日に 2~4 回静注もしくは経口投与することが推奨される。ちなみに 0.5mg/kg のメトクロプラミド投与においては錐体外路症状(薬剤性パーキンソニズム)をきたすこともあるため、予防として塩酸プロメタジン(ヒベルナ®)やピペリデン(アキネトン®)を併用することが有用である。

《参考》 投与スケジュール

B 群:DOC + CDDP

投与前日

第1日目

夜	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。
朝	デキサメタゾン	4 mg	経口投与	

OR { 30 min }

↑	デキサメタゾン	8 mg	} 点滴静注
↓	生理食塩水	100 mL	

1-2 hr }

↑	ドセタキセル	70 mg/m ²	} 点滴静注
↓	生理食塩水 or 5% フドウ糖液	250 mL or 500 mL	

3 hr }

↑	電解質開始液	750~1000 mL	} 点滴静注
↓	デキサメタゾン	8 mg	
↓	制吐剤 (5-HT ₃ 拮抗剤等)	生理食塩水 100 mL	

2-3 hr }

↑	シスプラチン	60 mg/m ²	} 点滴静注
↓	生理食塩水 or 5% フドウ糖液	500~1,000 mL	

4 hr }

↑	電解質開始液	} <table border="1"> <tr> <td>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。</td> </tr> </table>	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。
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。			
↓	1000 mL		
↓	2000 mL		

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

5HT₃拮抗剤、ステロイドあるいはメクロプラミドの併用投与を積極的に実施する。

[1-4]. C群:PTX + CBDCA

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

上記を 1 コースとして 3 週ごとに 6 コース投与する。

a) 投与方法

- 1) プレメディケーションを行い、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) ショート プレメディケーション(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ヒドラミン錠 (塩酸ジフェンヒドラミンとして 50 mg)またはマレイン酸クロルフェニラミン (マレイン酸クロルフェニラミンとして 2mg)を経口投与、塩酸ラニチジン注射液 (ラニチジンとして 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)を静脈内投与すること。

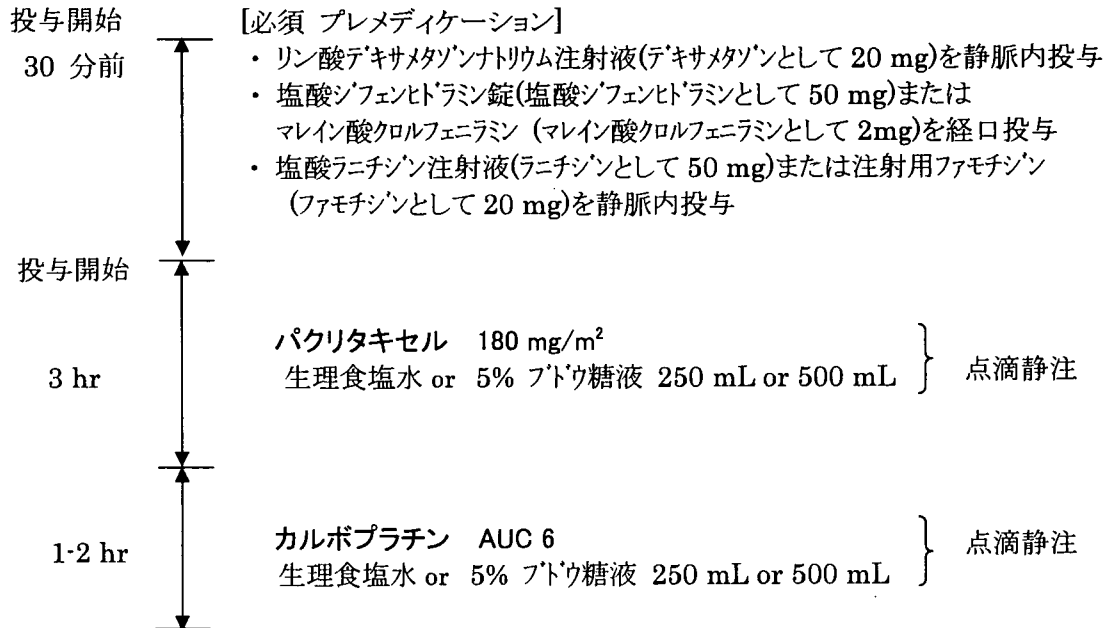
c) PTX投与時の使用器具

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

《参考》 投与スケジュール

C 群: PTX + CBDCA

第 1 日目



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試験実施計画書逸脱としない。

[1] 制吐剤

悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5HT₃ 受容体拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロン等)、それ以外の制吐剤(ステロイド、メクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等)の予防的・治療的投与は可能とし、積極的に推奨する。

[2] 白血球・好中球減少時の対症療法

G-CSF 製剤の投与規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 11))なお、G-CSF 製剤の使用の有無を症例報告書(別紙 9)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/mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた時点好中球 500/mm³ 未満が観察された時点前コースで好中球 1,000/mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた場合や、好中球 500/mm³ 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/mm³ 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 50μg/m²、レノグラスチム 2μg/kg またはナルトグラスチム 1μg/kg 1日1回 皮下注 または、フィルグラスチム 100μg/m² またはレノグラスチム 5μg/kg またはナルトグラスチム 2μg/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/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。好中球数が 2,000/mm³ 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℃(腋窩温)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 3)

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 4)

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]
- b) フェニトイン:CDDP によりフェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。
- c) アゾール系抗真菌剤 [ミコナゾール等]、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム等: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。
- d) 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]、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。

6. 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規準を満たしていることを確認する。以下の規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規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 75,000/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 75,000/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 75,000/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
血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下

A 群 (ADM+CDDP 併用療法)、B 群 (DOC+CDDP 併用療法) においては、血清クレアチニンが 1.2 mg/dL を超える場合、クレアチニン・クリアランス値を測定する。その際のクレアチニン・クリアランス値が 50 mL/min 以上。

3). 発熱・一般状態 (P.S.)

発熱: 38°C (腋窩温) 未満
P.S.: 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). 下痢

grade 1 以下: 下痢がない。または 4 回以上の排便回数の増加がない。

- 7). 主治医の判断により投与の延期が必要と判断されたその他の非血液毒性
grade 2 以下

6.2 2コース目以降の投与量の変更(減量)

前コース投与時に下記にあげる有害事象が認められた場合には、薬剤投与との因果関係の有無によらず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、減量規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(Level -3)。

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報告書(別紙 9)に記載すること。

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

1). A 群:ADM + CDDP

1-1). ADMの減量規準

<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。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

ただし、心臓一般所見の異常を認め、LVEF を確認した際、50%を下回るあるいは基準値から20%以上減少している場合は、本試験による薬剤投与を中止する。

<減量する場合の投与量>

Level	ADM 投与量 (mg/m ²)
Level 0	60
Level -1	50
Level -2	40
Level -3	中止

1-2). CDDPの減量規準

<有害事象>

- ① 血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL を超える場合は、クレアチニン・クリアランス値を測定する。そのクレアチニン・クリアランス値が 50 mL/min 未満である場合。
- ② grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<減量する場合の投与量>

Level	CDDP 投与量 (mg/m ²)
Level 0	50
Level -1	40
Level -2	30
Level -3	中止

2). B群:DOC + CDDP

2-1). DOCの減量規準

<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。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<減量する場合の投与量>

Level	DOC 投与量 (mg/m ²)
Level 0	70
Level -1	60
Level -2	50
Level -3	中止

2-2). CDDPの減量規準

<有害事象>

- ① 血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL を超える場合は、クレアチニン・クリアランス値を測定する。そのクレアチニン・クリアランス値が 50 mL/min 未満である場合。
- ② grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<減量する場合の投与量>

Level	CDDP 投与量 (mg/m ²)
Level 0	60
Level -1	50
Level -2	40
Level -3	中止

3). C 群: PTX + CBDCA

3-1). PTXの減量規準

<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°C以上の発熱:grade 3]が認められた場合
- ② grade 4 の好中球減少(好中球数が 500/mm³ 未満)が 5 日以上継続する場合
- ③ grade 2 以上の末梢神経障害を認めた場合
- ④ grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<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
Level -3	中止

3-2). CBDCAの減量規準

<有害事象>

- ① grade 3 以上の血小板減少(血小板数が 50,000/mm³ 未満)を認めた場合
- ② grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

<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
Level -3	中止

6.3 試験実施計画書治療の中止規準

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報告書(別紙 9)に記載する。

- 1) 重篤な薬物有害反応(8.3.1 急送報告義務のある有害事象)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)」の規準を超えて変更が必要な場合
 - ・ 前コース投与開始から最大 6 週間経過してもコース開始規準を満たさない場合
 - ・ Level -2 まで減量したにもかかわらず、減量規準に抵触する薬物有害反応が発現した場合 (Level -3)
 - ・ A 群(ADM+CDDP 併用療法)においては、心臓一般所見の異常を認め、LVEFを確認した際、50%を下回るあるいは基準値から 20%以上減少している場合
- 5) 患者が投与中止を希望した場合
- 6) 試験実施計画書(プロトコール)違反が判明した場合、または治療開始後に不適格症例であることが判明した場合
- 7) その他担当医師が投与困難と判断した場合

7. 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ごとに観察・検査を実施し、症例報告書(別紙 9)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報告書(別紙 9)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、手術進行期、転移巣、組織診断名)、前治療(手術、手術年月日、術式、ホルモン療法の内容)、手術所見(リンパ節の郭清状況、病巣浸潤の程度、組織学的分化度)、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

一般状態 [ECOG Performance Status(P.S.)の grade(別紙 5)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 自他覚症状

薬剤投与前の状況を NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG/JSCO 版(別紙 6)を用いて評価する。

7.1.4 検査項目

以下の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。

検査値は、登録日前14日以内のデータとする。

- 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)等

以下の検査は、登録日前 21 日以内(または投与開始予定日 28 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) 心エコー等による LVEF 値の算出
- 4) 尿検査: 尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン

以下の検査は、登録日前 21 日以内の手術施行後のデータとする。

- 1) 胸部 X 線写真
- 2) 腫瘍マーカー(CA125 他)
- 3) CT または MRI

7.2 治療期間中の検査と評価

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ごとに記載する。

7.2.1 週1回以上評価する評価項目

以下の下線の各項目は必須とする。各コースごとに最悪値を把握すること。

- 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)
- 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)等
- 3) 尿検査:尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン

7.2.2 コースごとに最低1回以上評価する評価項目

- 1) 全身状態:体重、一般状態(P.S.)
- 2) 自覚症状 [NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE)日本語訳 JCOG/JSCO 版(別紙 6)]の有害事象項目。各コースごと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
 - ② 消化管:食欲不振、便秘、下痢、悪心、粘膜炎(口内炎/咽頭炎)、嘔吐
 - ③ 神経:神経障害(運動性、感覚性)
 - ④ 疼痛:筋肉痛、関節痛
 - ⑤ 感染:発熱性好中球減少、grade 3-4の好中球減少を伴う感染、好中球数が正常またはgrade 1-2の好中球減少を伴う感染、好中球数が不明な感染
 - ⑥ 心臓一般:左心室収縮機能不全
 - ⑦ リンパ管:浮腫
 - ⑧ 皮膚科/皮膚:脱毛、皮疹
 - ⑨ 全身症状:疲労
 - ⑩ その他

7.2.3 必要に応じて適宜施行する検査

- 1) CT・MRI
- 2) 腹部 X 線写真、胸部 X 線写真、胸部 CT
- 3) クレアチニン・クリアランス
- 4) 安静時 12 誘導心電図
- 5) 心エコー等による LVEF 値の算出
- 6) 腫瘍マーカー(CA125 他)
- 7) その他

7.3 追跡調査

本試験実施計画書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(CTまたはMRI)を含め試験実施計画書治療終了後も登録日から起算して少なくとも6ヶ月ごとに5年間追跡調査を行う。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。

7.4 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			2~6コース			追跡調査
		1週	2週	3週	1週	2週	3週	
身長・体重・P.S.	◎ ⁴⁾	◎ ⁵⁾	○	○	◎ ⁵⁾	○	○	(必要に応じ適宜実施)
有害事象	◎ ⁴⁾	◎ ⁵⁾	○ ³⁾	○ ³⁾	◎ ⁵⁾	○ ³⁾	○ ³⁾	
臨床検査	血液一般	◎ ²⁾	◎ ⁵⁾	○ ³⁾ -----	◎ ⁵⁾	○ ³⁾ -----		
	血液生化学等	◎ ²⁾	◎ ⁵⁾	○-----	◎ ⁵⁾	○-----		
	クレアチニン・クリアランス	◎ ²⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----					
心電図、心エコー(LVEF)	◎ ²⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----						
CT・MRI	○ ¹⁾	----- (少なくとも6ヶ月に1度および必要に応じ適宜実施) -----						
胸部X線	○ ¹⁾	----- (必要に応じ適宜実施) -----						
腫瘍マーカー(CA125他)	○ 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) 登録日前21日以内かつ手術施行後に実施されていること。
- 2) 登録日前14日以内に実施されていること。
- 2) 登録日前21日以内または投与開始予定日28日以内
- 3) 有害事象については各コースごとの最悪値を把握すること。
- 4) 投与開始予定日前7日以内に実施されていること。
- 5) 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。