

細動、心房粗動、房室ブロック)(1%未満)

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%未満)、抗利尿ホルモン分泌異常症候群(1%未満)

皮膚

脱毛(10%以上又は頻度不明)、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患(1%未満)

その他

全身倦怠感、無力症、尿酸上昇、悪寒、脱水、体重減少、アルブミン低下、呼吸困難(10%以上又は頻度不明)、発熱、浮腫(1～10%未満)、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛等)、低蛋白血症(1%未満)

4) 重大な副作用

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。

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、気管支痙攣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。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向もみられる。

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。

急性腎不全(0.1%未満)、ファンコニー症候群(頻度不明)

急性腎不全、ファンコニー症候群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。

肝不全、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍(いずれも頻度不明)

消化管壊死、消化管穿孔、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し、適切な処置を行うこと。

出血性腸炎、偽膜性大腸炎(頻度不明)

出血性腸炎、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。

麻痺性イレウス(0.1%未満)

腸管麻痺(食欲不振、嘔気・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。

脳梗塞(0.1%未満)、肺梗塞(頻度不明)

脳梗塞、肺梗塞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。

血栓・塞栓症(頻度不明)

血栓・塞栓症(肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等)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。

心筋梗塞、うっ血性心不全(頻度不明)

心筋梗塞、うっ血性心不全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し、適切な処置を行うこと。

溶血性尿毒症症候群(頻度不明)

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。

急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)

急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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。

播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)

播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。

急性膵炎(頻度不明)

急性膵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、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

聴力 (0.1%未満)

難聴、耳鳴等があらわれることがあるので、観察を十分に行ない、異常が認められ

た場合には投与を中止するなど、適切な処置を行なうこと。

4) 重大な副作用(類薬)

うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲

シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害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。

溶血性貧血

シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血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。

5.3. Paclitaxel IV 投与および Carboplatin IP 投与併用時の主な有害反応

パクリタキセル IV 投与およびカルボプラチン IP 投与併用時の有害反応がいくつかの論文で報告されている。そのうち主要な3論文からのものを以下にまとめて示す。

表 1 ³¹⁾

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
倦怠感	48%	14%	2%	0%
嘔気	55%	21%	2%	0%
嘔吐	24%	19%	0%	0%
便秘	24%	38%	5%	0%
腹痛	33%	29%	0%	0%
末梢神経障害 (感覚性)	45%	12%	0%	0%
末梢神経障害 (運動性)	7%	2%	2%	0%
筋肉痛/関節痛	24%	29%	5%	0%
好中球減少	Not recorded	Not recorded	29%	64%
貧血	Not recorded	Not recorded	35%	
血小板減少	Not recorded	21%	36%	0%

その他の重篤な有害事象

カテーテル感染(2%)、腸管穿孔(2%)

表 2 ²⁴⁾

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
肝機能障害	Not recorded	12%	0%	0%
腎機能障害	Not recorded	0%	0%	0%
末梢神経障害 (感覚性)	Not recorded	0%	8%	0%
末梢神経障害 (運動性)	Not recorded	0%	0%	0%
消化器毒性	Not recorded	4%	0%	0%
筋肉痛／関節痛	Not recorded	4%	0%	0%
好中球減少	Not recorded	Not recorded	25%	71%
貧血	Not recorded	Not recorded	25%	4%
血小板減少	Not recorded	Not recorded	8%	8%

その他の重篤な有害事象

カテーテル閉塞(4%)、パクリタキセルアレルギー(4%)

表 3 ²³⁾

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
アレルギー	Not recorded	Not recorded	0%	2%
倦怠感	Not recorded	Not recorded	2%	0%
嘔吐	Not recorded	Not recorded	2%	0%
下痢	Not recorded	Not recorded	0%	0%
便秘	Not recorded	Not recorded	0%	0%
肝機能障害	Not recorded	Not recorded	2%	0%
末梢神経障害 (感覚性)	Not recorded	Not recorded	5%	2%
末梢神経障害 (運動性)	Not recorded	Not recorded	2%	0%
筋肉痛／関節痛	Not recorded	Not recorded	0%	0%
腸閉塞	Not recorded	Not recorded	0%	0%
カテーテル感染	Not recorded	Not recorded	2%	-
カテーテル閉塞	Not recorded	Not recorded	2%	-
好中球減少	Not recorded	Not recorded	25%	68%
貧血	Not recorded	Not recorded	34%	7%
血小板減少	Not recorded	Not recorded	23%	0%

6. 試験開始までの準備

6.1. 手術手技に関する準備

6.1.1. CD-ROMによる事前学習（必須）

- ① 本試験への参加を希望する施設は、事前に iPocc コーディネーティングセンターに連絡し、IPS（IP リバーザーポートシステム）設置手術手技が入っている CD-ROM を入手する。
- ② 試験への参加を希望する医師は本 CD-ROM を見て手術手技の事前学習を必ず行なう。

6.1.2. IPS 設置術を行なったことがない医師は、以下の 2 つのオプションを選択する。

- ① 手術手技の見学を依頼
- ② 実地指導を依頼

選択したオプション内容を GOTIC 事務局宛に連絡し、試験参加前までに必ず実施すること。

【連絡先】

GOTIC 事務局

住所：〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷5番地 グランビルⅡ401

TEL：049-292-9043

FAX：049-292-9048

E-mail：gotic@gotic.jp

6.2. 試験参加手続き

本試験の患者登録を開始する前には、所定の手続きが必要である。まず、以下の書類を iPocc コーディネーティングセンターへ送付することにより、事前に本試験の参加施設登録を行なう。

- 1) 各施設における本研究の IRB 承認通知書
- 2) 「**Institution Registration Form**」 参加施設登録用紙（施設名、科名、住所、電話／FAX 番号、試験責任医師および分担医師名、試験協力者名および Email アドレス等を記載したもの）【Appendix 2-②参照】

iPocc コーディネーティングセンターは、書類を確認した後、ログイン ID&パスワード を Email にて発行する。医師または試験協力者は「**Institution Registration Form**」と ID&パスワード発行メールを保管する。

医師または試験協力者は WEB 登録システムにアクセスし、本試験に関するクイズを受けて「Certificate」を得なければならない。患者登録を行なう予定のある担当医師は「Certificate」を印刷して保管しなければならない。

iPocc コーディネーティングセンターにおける Certificate 発行確認の過程をもって、本試

験の参加施設選定および試験分担医師または試験協力者選定の確認作業の代わりとする。
また、IRB 承認通知書の提出および“Certificate”を取得した医師に限り、WEB 登録用 ID と
パスワードが有効化され、WEB 登録が可能な状態となる。

WEB 使用に関してはマニュアル参照 (Appendix1-C)

【送付先および問合せ先】

iPocc コーディネーティングセンター
北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門
住 所：〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1
TEL：03-5791-6398
FAX：03-5791-6399
Email：iPocc@kitasato-ctcc.jp

6.3. 患者登録

- ①WEB を用いた中央登録方式による仮登録 (術前)
- ②電話によるランダム化の確認および本登録 (術中)

の 2 段階の手順で登録する。

ただし、仮登録後本登録に至らなかった症例、病理組織検査結果にて適格症例でないと判断された場合には、すみやかに iPocc コーディネーティングセンターまで症例報告書 (FormC) を FAX 送付する。

6.3.1. 仮登録

6.3.1.1. 仮登録手順

- 1) 試験担当医師は術前に本人より文書による同意を取得し、「4.患者選択規準」を確認する。
- 2) 原則手術 2 日前^{*}までに WEB にて仮登録を実施する。

^{*}2 日前とは iPocc コーディネーティングセンターにおける 2 営業日前を指す。例えば月曜日が手術予定の場合は前週の木曜日を指す。

2 日前までに仮登録ができない場合 (緊急手術等) は iPocc コーディネーティングセンターに電話連絡をする。

本システムは原則 24 時間 365 日利用可能である。

<http://www.kitasato-ctcc.jp>

3) WEB システムにて適格性の確認を行った後、適格症例のみ仮登録が完了する。

4) FAX 登録 (緊急時のみ) 【→Appendix 2-③参照】

WEB システムの不具合等により WEB 登録が使用できない場合には、緊急対応策として、FAX による仮登録が可能である。ただし、FAX による登録票の送信は、日本時間の平日 9～17 時に限定する。(祝祭日、土曜・日曜は FAX への対応はできない。) 時間外に送付された登録票については、翌営業日の登録対応となることがある。オフィス休業日は事前に Email もしくは WEB システムで知らせる。

WEB 登録が不可能な場合は次の手順にて、FAX 登録を行う。

- ① 本人から文書でインフォームドコンセントを得る。
- ② 患者選択規準をすべて満たしていることを確認する。
- ③ 「症例登録票 (緊急用)」に必要事項をすべて記入の上、iPocc コーディネーティングセンターに電話を入れ、その後 FAX 送信する。

TEL : 03-5791-6398

FAX : 03-5791-6399

- ④ iPocc コーディネーティングセンターは登録医師に代わって仮登録を実施する。

6.3.1.2. 仮登録に際しての注意点

- 1) 初回腫瘍減量手術後の仮登録は例外なく許容されない。
- 2) iPocc コーディネーティングセンターからの「仮登録完了メール」をもって仮登録完了とする。
- 3) 一度仮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。重複登録の場合は初回仮登録情報 (登録番号) を採用する。
- 4) 誤登録、重複登録が判明した場合には速やかに iPocc コーディネーティングセンターに連絡すること。
- 5) 仮登録後、手術日の変更や本登録を取り消す際にはその理由について詳細を iPocc コーディネーティングセンターに電話連絡すること。
- 6) 各施設では症例を照合できるよう、患者氏名、カルテ番号、仮登録日、仮登録番号、仮登録票等の控えをとり保管する。

6.3.2. 本登録

6.3.2.1. 手術

- 1) 初回手術手技は病理組織学的診断ならびに FIGO 進行期が確定するために十分な標本が得られるものでなければならない。
- 2) 必須ではないが、術中に迅速病理検査にて上皮性卵巣癌あるいは卵管癌、腹膜原発癌で

あることを確認することが望ましい。

- 3) すべての腹腔内操作が終了した時点で 6.3.2.2 の手順に従って本登録の手続きを行う。
- 4) 当該患者がレジメン II (dd-TCip 療法) に割り付けられた場合のみ IPS を設置する。IPS の設置手順は Appendix 1-A にその一例を示しているが、各施設で慣れた方法で行って構わない。
- 5) IPS は Bard Titanium Implanted Port (Reorder Number 0603006) の 14Fr を用いることと規定し、他のデバイスを用いることは許容されない。設置する IPS は研究事務局から送付されたものを用いる。
- 6) 本登録後は IPS の設置以外のいかなる腹腔内操作も許容されない。

6.3.2.2 本登録手順

- 1) iPocc コーディネーティングセンターは、仮登録が完了した症例の施設宛に、手術予定日前日までに手術開始予定日時の確認電話を入れる。
- 2) 試験担当医師またはその代理者は、腫瘍摘出手術が終了した時点で iPocc コーディネーティングセンターに施設名、登録医師名、患者生年月日、仮登録番号、残存腫瘍のサイズ、FIGO 進行期 (術中所見) を電話連絡する。
- 3) 本登録の電話受付時間は原則として日本時間の平日 17 時までとする。17 時以降になる場合は事前に iPocc コーディネーティングセンター宛に連絡を入れる。
- 4) iPocc コーディネーティングセンターは、担当医師の代理で層別因子 (6.3.2.3 参照) を WEB 入力することでランダム割付けを実施する。ランダム化割付け作業には約 3 分要する。
- 5) 試験担当医師またはその代理者は割付け結果を復唱し、複数の医師で割り付けられた群を確認する。
- 6) 割付け結果は手術記録に記載する。
- 7) 当該患者がレジメン II (dd-TCip 療法) に割付けられた場合のみ IPS を設置する。
- 8) 本登録の結果は、iPocc コーディネーティングセンター WEB システムより、本登録完了メールと共に担当医師宛に自動配信される。本登録番号と割付治療群については本登録後に WEB 上で確認することができる。

[iPocc コーディネーティングセンター]

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

TEL : 03-5791-6398

受付時間 : 原則として日本時間の平日 9~17 時に限定する。

(祝祭日、土曜・日曜の対応はできない。)

6.3.2.3. ランダム割付

症例は中央登録され、最小化法を用いてランダム化される。ランダム化時の層別因子は以下の3つである。

①残存腫瘍径

(肉眼腫瘍なし 対 1cm未満 対 1cm以上2cm以下 対 2cmを超える)

②FIGO 進行期 (術中所見) (II期 対 III期 対 IV期)

③登録施設

6.3.2.4. 本登録に際しての注意点

- 1) iPocc コーディネーティングセンターが担当医師の代理で層別因子を WEB 入力する作業をもって本登録とする。
- 2) 一度本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。重複登録の場合は初回本登録情報を採用する。
- 3) 誤登録、重複登録が判明した場合には速やかに iPocc コーディネーティングセンターに連絡すること。

7. 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、治療及び治療変更は本章の記述に従って行なう。プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合には、担当医の医学的判断に従って治療変更を行なう。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。

7.1. プロトコル治療群の割り付け

iPocc コーディネーティングセンターにおいて以下2つのレジメンのいずれかに割り付けを行う。担当医師は割り付けられた群のプロトコル治療を初回腫瘍減量手術後 8 週間以内に開始する。

<標準治療>

レジメン I: dd-TCiv 療法

Paclitaxel: 80mg/m² 1 時間点滴静注 Day1, 8, 15

Carboplatin AUC=6.0 1 時間点滴静注 Day1

3 週 (21 日) を 1 サイクルとして 6~8 サイクル繰り返す。

*プロトコル治療は 6 サイクルを原則とする。3~5 サイクル後に Interval debulking surgery を行った際には術後に 3 コースを上限に追加できる。

<試験治療>

レジメン II: dd-TCip 療法

Paclitaxel: 80mg/m² 1 時間点滴静注 Day1, 8, 15

Carboplatin : AUC=6.0 one shot 腹腔内投与 Day1

3 週 (21 日) を 1 サイクルとして 6~8 サイクル繰り返す。

*プロトコル治療は 6 サイクルを原則とする。3~5 サイクル後に Interval debulking surgery を行った際には術後に 3 コースを上限に追加できる。

7.2. 薬剤投与量の計算方法

計算ソフトは iPocc コーディネーティングセンターの WEB サイトに掲載されている。

7.2.1. 体表面積の計算

- 1) 薬剤の投与量の計算に用いる体表面積の算出には DuBois の計算式を用いる。

DuBois の計算式

$$BSA = \text{Body Weight}^{0.425} \times \text{Height}^{0.725} \times 71.84 / 10000$$

BSA (m²), Body Weight (kg), Height (m)

- 2) 薬剤の投与量の計算の際、体表面積の最大値は 2.0m² とする。

7.2.2. Paclitaxel の投与量の計算

DuBois の計算式より算出した体表面積より計算する。

7.2.3. Carboplatin の投与量の計算

- 1) Carboplatin の投与量は下記に示す Calvert の計算式を用いる²⁶⁾。

Calvert の計算式

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

- 2) 本試験では GFR はクレアチニン・クリアランス (Ccr) と同等とみなす。

- 3) Ccr は下記の Modified-Jelliffe の式を使用して算出する²⁷⁾。

Modified-Jelliffe の計算式

$$\text{CCr} = (98 - (0.8 \times (\text{age} - 20))) \times \text{BSA} \times 0.9 / (\text{serum creatinine} \times 1.73)$$

Ccr (ml/min), age (years), BSA (m²), serum creatinine (mg/dl)

- 4) 血清クレアチニン値が 0.6mg/dL 未満の症例では血清クレアチニン値を 0.6 mg/dL に補正して計算する。
- 5) 新たな尿路閉塞や CTCAE grade2 以上の腎機能障害 (血清クレアチニン値が施設の正常上限値の 1.5 倍を超える) がない場合には次サイクル以降は再計算しなくてもよい。
- 6) Carboplatin の最大投与量は 1000mg/body とする。

7.4. 試験治療の方法

レジメン II: dd-TCip 療法

Paclitaxel: 80mg/m² 1時間点滴静注 Day1, 8, 15

Carboplatin: AUC=6.0 one shot 腹腔内投与 Day1

3週(21日)を1サイクルとして6~8サイクル繰り返す。

*プロトコル治療は6サイクルを原則とする。3~5サイクル後に Interval debulking surgery(IDS)を行った際には術後に3コースを上限に追加できる。

7.4.1. Paclitaxel の投与方法

- 1) 前投薬実施の後、規定の投与量を250mlの5%ブドウ糖液または生理食塩水に溶解し、専用ラインを用いて1時間で点滴静注する。
- 2) 各サイクルのDay1, 8, 15に投与する。

7.4.2. Carboplatin の投与方法

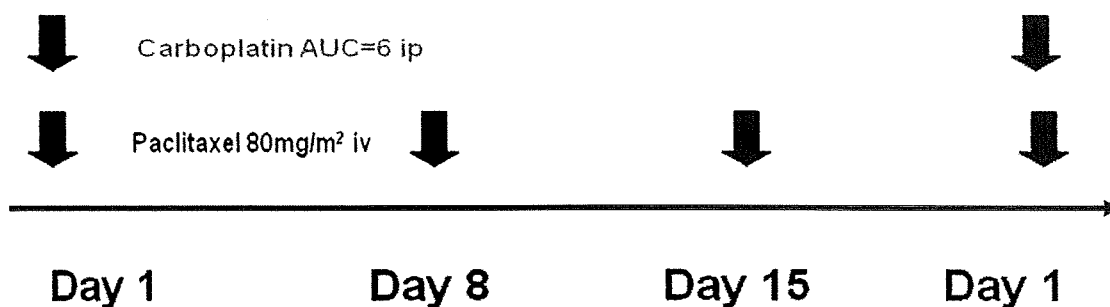
- 1) Paclitaxel 静注を行っている間にIPポートを専用ニードルで穿刺し生食1000mL~1500mLを腹腔内に注入する
- 2) Paclitaxel 投与が終了したら、注射器に用意した規定量のCarboplatinを腹腔内にone shotで注入する。
- 3) Carboplatin 全量を注入した後にヘパリン生食10mlを注入して穿刺針を抜去する。
- 4) 各サイクルのDay1に投与する。

7.4.3. IP投与に当たっての注意点(操作の詳細はAppendix 1-Aを参照のこと)

- 1) IPSを通じた感染は腹膜炎の原因となるため、感染予防に細心の注意を払うこと。
- 2) ポートの穿刺は、手術用手袋を着用した清潔操作とする。
- 3) 穿刺部位皮膚はイソジン液を用いて厳重に消毒すること。
- 4) Carboplatinをone shot注入するにはまず10ml程度を注入し、アレルギーの発現のないことを確認してから残りの全量を注入することが望ましい。
- 5) 感染が疑わしい場合には速やかにIPSを抜去すること。
- 6) カテーテルの閉塞が疑われる場合には、IP投与は中止すること。

7.4.4. 具体的な投与方法 (例)

Day1	AM 9:00	前投薬
	AM 9:30	生食 250ml + Paclitaxel 80 mg/m ² 点滴静注 (60 分で) IP ポート穿刺 生食 1000ml~1500ml 腹腔内注入 (全開で)
	AM10:30	Paclitaxel 点滴終了 Carboplatin AUC 6 を one shot で腹腔内注入 へパリン生食 10ml 注入後穿刺針を抜去
Day8	AM 9:00	前投薬
	AM 9:30	生食 250ml + Paclitaxel 80mg/m ² 点滴静注 (60 分で)
Day15	AM 9:00	前投薬
	AM 9:30	生食 250ml + Paclitaxel 80mg/m ² 点滴静注 (60 分で)



7.5. 治療開始規準

7.5.1. Day1 投与開始規準

7.5.1.1. 1 サイクル目 Day1 開始規準

- 1) 手術後～投与開始 2 週間前までに患者選択規準 (4.1 参照) に記載された臨床検査値等すべてを満たすことを確認する。

7.5.1.2. 2 サイクル目以降の Day1 の投与開始規準は以下の表 1 の通りとする。

- 1) 投与開始前 2 日以内に表 1 の規準をすべて満たしていることを確認する。
- 2) 表の開始規準をすべて満たしていない場合には治療を最大で 3 週間まで延期することができる。
- 3) 3 週間延期をしても開始基準を満たさない場合にはプロトコル治療を中止する。(ただしプロトコル治療と同じ治療を続ける場合は 7.7.2 を参照のこと)

表 1.2 サイクル目以降 Day1 投与開始規準

項目	開始規準
好中球数	1,000 /mm ³ 以上
血小板数	75,000 /mm ³ 以上
末梢神経障害	Grade1 以下
その他の非血液毒性 (脱毛、疲労、悪心、便秘を除く)	Grade1 以下

7.5.2. Day8, Day15 の投与開始規準は以下の表 2 の通りとする。

- 1) 投与開始前 2 日以内に表 2 の規準をすべて満たしていることを確認する。
- 2) 表の開始規準をすべて満たしていない場合には治療を最大で 3 週間まで延期することができる。
- 3) 3 週間延期をしても開始規準を満たさない場合にはプロトコル治療を中止する。(ただしプロトコル治療と同じ治療を続ける場合は 7.7.2 を参照のこと)

表 2. Day8、Day15 投与開始規準

項目	開始規準
好中球数	500 /mm ³ 以上
血小板数	50,000 /mm ³ 以上

7.6. 投与量減量規準

7.6.1. 投与量減量の手順

- 1) 前サイクル中に表 3 の減量規準に 1 つでも該当した場合は次サイクル以降の投与量を表 4 の薬剤 Level に従い 1Level 減量する。
- 2) 減量規準に複数該当した場合にも次サイクルの減量は 1 Level ずつ実施する(一度に 2 Level は減量しない)。
- 3) 減量後に再度減量規準に抵触した場合には次サイクルにおいても表 4 の薬剤 Level に従いさらに 1 Level 減量する。
- 4) 減量回数は 2 回までとし、3 回以上の減量を行わない。2 回の減量後に再度減量規準に抵触した場合には次サイクル以降のプロトコル治療を中止する。(ただしプロトコル治療と同じ治療を続ける場合は 7.7.2 参照のこと)
- 5) 一度投与量を減量した場合には再増量はそれ以後行わないものとする。
- 6) その他の理由で担当医師が治療内容を変更したほうがよいと判断した場合には研究事務局または iPocc コーディネーティングセンターに連絡する。

表 3. 投与量減量規準

減量規準	減量薬剤
投与開始規準を満たさず、2 週間を超えて 3 週間までの延期を要した場合	Paclitaxel および Carboplatin の 2 剤を 1Level 減量する
前サイクル中に好中球減少 (DLT-ANC) *もしくは血小板減少 (DLT-PLT) **をきたした場合	
前サイクル中に grade3 の非血液毒性 (疲労、悪心、便秘もしくは末梢神経障害を除く) を認めた場合	
前サイクル中に grade2 以上の末梢神経毒性を認めた場合	Paclitaxel のみ 1Level 減量する

*好中球減少 (DLT-ANC) とは下記①②のように定義する。

- ① 発熱性好中球減少：CTCAE に規定されているように臨床的・細菌学的に明確な感染を伴わない、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満かつ 38 度以上の発熱を認める不明熱と規定する。Grade3～4 の好中球減少を伴う感染症との鑑別が必要である。
- ② G-CSF 製剤の使用にもかかわらず 7 日以上持続する Grade4 の好中球減少 (好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満)：合併症のない 7 日未満の grade4 の好中球減少は含まれない。

**血小板減少 (DLT-PLT) とは下記①②のように定義する。

- ① Grade4 ($10,000/\text{mm}^3$ 未満) の血小板減少。
- ② 出血傾向を伴う血小板減少 ($10,000$ 以上 $5,0000/\text{mm}^3$ 未満) を認めるか、血小板輸血を必要とした場合。

表 4. 毒性による薬剤投与量の変更

Level	Paclitaxel (mg/m^2)	Carboplatin (AUC)
0	80	6.0
-1	70	5.0
-2	60	4.0
-3	中止	中止

7.6.2. Paclitaxel に対する過敏反応の対応 (Appendix 3-VI)

- 1) Paclitaxel に対する過敏反応は用量制限毒性とはしない。
- 2) 過敏反応に対する治療後に全量投与することも可能である。
- 3) 過敏反応後に再投与する際には投与速度を遅らせることが望ましい。

7.6.3. 投与量の再計算を要する場合

7.6.3.1. 腎機能障害が発現した場合の対応

腎機能障害はこのレジメンでの薬剤の使用量と使用方法では化学療法の直接の副作用とは考えにくいものである。しかし、血清クレアチニン値が施設基準の上限値の 1.5 倍を超える場合は carboplatin 投与量を各投与サイクルにおいて再計算すべきである。

7.6.3.2. 体重変動による投与量の補正

体重の増減がプロトコル治療開始時の体重と比較して 10%未満の場合、次サイクルの投与量の再計算による補正は必須としない。10%以上の体重の増減があった場合には投与量の再計算を行う。

7.7. プロトコル治療終了・中止規準

7.7.1. プロトコル治療の終了規準

- 1) プロトコル治療は原則として 6 サイクルをもって終了とする。
- 2) Interval debulking surgery を施行した場合は手術後プロトコル治療を 3 サイクル上限に追加できる。
- 3) プロトコル治療終了以降の後治療は特に規定しない。ただし、後治療の内容（投与量、投与法、投与期間などについて）は症例報告書に記載して報告する。

7.7.2. プロトコル治療の中止規準

- 1) 有害事象によりプロトコル治療の継続ができない場合。
 - ①3 週間を超える遅延が発生した場合*)。
 - ②Grade4 の非血液毒性（疲労、悪心、便秘を除く）が発生した場合。
 - ③Level-3 の減量が発生した場合*)。
- 2) 患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合。
- 3) プロトコル治療中の死亡。
- 4) プロトコル治療開始後に原病の増悪・再発が認められた場合。
- 5) その他の理由で本試験の継続が好ましくないと試験担当医が判断した場合。

(dd-TCip 群→dd-TCiv 群への途中変更の場合も含む)

この場合には iPocc コーディネーティングセンターに連絡する。

*) ただしプロトコル治療群と同様の治療法を継続する場合には、たとえば 3 週間以上の延期/プロトコル規定量以下の投与量であってもプロトコル治療中止とは取り扱わない。従って、可能な限りプロトコルに規定された検査・観察スケジュールに則り治療を続行し、症例報告書も同様に提出すること。この場合はプロトコル治療中止終了報告書 (FormC) の提出は、6 サイクル終了後に行なう。

7.8. 併用・支持療法

7.8.1. G-CSF

- 1) G-CSF の予防投与は行わない。
- 2) 原則として ASCO ガイドライン(Appendix 3-VII)に沿って以下のように投与する。
 - (1) 投与開始条件
 - ① 好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満で発熱 (38°C 以上) が認められた場合。
 - ② 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満の場合。
 - ③ 前サイクルで①②が観察され、好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満が観察された場合。
 - (2) 使用量および使用方法
50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 1日1回皮下注射
 - (3) 中止時期
 - ① 好中球数が最低値を示した後 $5000/\text{mm}^3$ 以上に達した場合。
 - ② 好中球数が $2000/\text{mm}^3$ 以上に回復し感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が十分に確保できると判断した場合。

7.8.2. 制吐剤

悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT₃ antagonist および他の制吐剤の予防的投与が推奨される。

7.8.3. 抗アレルギー剤

Paclitaxel によるアレルギー反応の予防を目的としたステロイドおよび抗ヒスタミン薬など予防的投与が推奨される。

7.8.4. Premedication の具体例

- 1) Paclitaxel 投与 30 分前にジフェンヒドラミン 50mg 経口投与、デキサメサゾン 20mg 静脈内投与、塩酸ラニチジン 50mg 静脈内投与の Short Premedication を採用する²⁸。
- 2) 1 サイクル目でアレルギー症状がなかった場合には次サイクル以降デキサメサゾンの投与量を 20mg→8mg→4mg→2mg→1mg まで漸減してもよい。

7.8.5. 許容されるその他の併用・支持療法、手術

- 1) 合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤（抗菌剤、鎮痛剤、輸血など）の併用が必要と判断された場合は適宜用いることができる。
- 2) Paclitaxel による末梢神経障害対策を目的とする各種対症療法は許容される。
- 3) IDS は化学療法 3～5 サイクルの後に行ってもよい。この場合は IDS 後 8 週間以内にプロトコル治療を再開しなければならない。IDS を行った場合には IDS 後、プロトコル治療を最大 3 コースまで追加できる。

7.8.6. 許容されない併用・支持療法、手術

- 1) 悪性腫瘍の治療を目的とした薬剤の投与を含む一切の治療はプロトコル治療の終了・中止まで許されない。これらには Paclitaxel および Carboplatin 以外のすべての抗がん剤、免疫療法、放射線治療などが含まれる。
- 2) 悪性腫瘍の治療を目的としない他の治験薬の投与も許容されない。
- 3) Second look surgery は行ってはならない。

7.8.7. プロトコル治療終了・中止後の後治療

プロトコル治療完遂後は病勢の進行が見られない限り後治療は行ってはならない。なお後治療は特に規定しない。ただし、後治療についてその施行理由、治療薬剤、投与量、投与方法、投与期間などについて報告する。

8. 観察・検査項目とスケジュール

8.1 以下の観察と検査を規定されたスケジュールに沿って実施し、調査票に記載すること。

パラメーター	仮登録前	手術後 ～治療 開始前	プロトコル治療中				中止・ 終了時	治療後 ～追跡 期間中
			毎週	各サイ クル前	2サイ クル毎	3サイ クル毎		
試験内容の説明	●							
同意取得	●							
背景データ	●							
手術・病理所見		●						
病歴（既往歴・現病歴）	●							
身体所見・PS (ECOG)	●	● ²⁾		●		●	● ¹³⁾	
末梢血・白血球分画・ 血小板	● ¹⁾	● ²⁾	● ⁴⁾	● ⁵⁾		●		
電解質 (Na, K, Cl, Ca) ・ BUN・血清クレアチニン CA125ならびに その他の腫瘍マーカー (クレアチニンクリアラ ンスは必要時のみ実施)	● ¹⁾	● ²⁾		● ⁵⁾		●		
総ビリルビン・ALT・ AST・ALP・LDH	● ¹⁾	● ²⁾				● ¹⁰⁾		

胸部単純X-p写真	● ¹⁾	● ²⁾			● ⁷⁾		● ⁽¹¹⁾	
心電図	● ¹⁾	● ²⁾					● ⁽¹¹⁾	
画像による腫瘍の計測		● ³⁾			● ⁸⁾		● ⁽¹²⁾	● ⁽¹³⁾
有害事象評価		● ²⁾		●			● ⁹⁾	● ⁽⁹⁾
重篤な有害事象の報告			● ⁶⁾	→				
QOL評価		● ¹⁴⁾				● ¹⁴⁾	● ⁽¹⁴⁾	● ⁽¹⁴⁾
費用対効果の評価		● ¹⁵⁾	→				● ⁽¹⁵⁾	● ⁽¹⁵⁾

注：

1. 手術予定日前28日以内に実施。
2. 手術後～プロトコル治療開始前14日以内に実施。
3. 手術時に腫瘍の残存が認められる場合には手術後～プロトコル治療開始前28日以内に腹部または骨盤のCTあるいはMRIを実施すること。造影剤が禁忌の場合には単純CTもしくはMRIを施行する。IDSを実施した場合は、手術後に再度プロトコル治療再開前28日以内に腹部または骨盤のCTあるいはMRIを実施すること。
4. 少なくとも週1回施行する。
5. 末梢血・白血球分画・血小板、血清クレアチニンは次回治療開始前2日以内に施行しなければならない。
6. 報告の対象になる有害事象が発生した場合には迅速な報告を要する（1-C参照）。
7. 仮登録時から異常が認められた場合あるいは治療効果をみるのに必要な場合には胸部単純X-p検査を繰り返して行う。その他の場合は必須ではない。
8. 測定可能病変の有無に関わらずCTまたはMRIを2サイクル毎(2サイクル後、4サイクル後、6サイクル後、(8サイクル後)、中止時)に実施する。造影剤が禁忌の場合には単純CTもしくはMRIを施行する。治療効果の評価には毎回同じ検査法を用い、判定にはRECIST基準（Ver1.1）を用いる。
9. 有害事象の最終評価は最終サイクルのプロトコル治療終了後3週間の間に行う。この評価時に治療に関連したgrade2以上の副作用が存在しない場合はその後の有害事象の経過観察は必要としない。Grade2以上の副作用を有する場合は副作用が消失するまで各追跡調査において評価されなければならない。
10. プロトコル治療中止・終了サイクル最終投与日～7日以内に施行されなければならない。
11. 必要時施行する。
12. プロトコル治療中止・終了の28日以内にCT、またはMRIを施行する。腫瘍の進行によるプロトコル治療中止の場合はこの限りではない。
13. 追跡調査はプロトコル治療中止・終了後、最初の2年間は3ヵ月毎、その後3年間は6ヵ月毎、その後は1年毎に行う。追跡調査では少なくとも全身状態の評価とCA125

検査を実施する。患者の経過観察においては少なくとも1年毎にCTあるいはMRIを施行する。また、病勢の進行が疑われた場合にはその時点でCTあるいはMRIを施行する。追跡調査の間隔、CTまたはMRIの間隔を施設の事情に応じて縮めることは妨げない。

14. QOL調査票 (Appendix 2-⑥) を用いて、治療開始前、プロトコル治療3サイクル後(または治療開始日から9週後)、6サイクル後(または治療開始日から18週後)、6サイクル最終投与日から6ヶ月後、6サイクル最終投与日から1年後、6サイクル最終投与日から2年後に調査を行なう。
15. QOL調査票および診療報酬請求明細書を随時iPoccコーディネーティングセンターへ郵送する。

9. 評価の規準

9.1. 有害事象

9.1.1. 有害事象 (AE)、有害反応 (AR) および予期されない有害反応 (UAR) の定義

有害事象 (AE) とは試験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、当該試験薬との因果関係の有無は問わない。有害反応 (AR) とはすべての投与量に関連して起こるあらゆる好ましくないかつ意図しない反応のことである。予期されない有害反応 (UAR) とはARのうちでその性質や重症度が医薬品情報の記載に一致しないものを指す。

9.1.2. AE・ARの評価

AE・ARの評価にはNCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.0 の日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

本試験期間中に発現あるいは悪化したAE・ARはその種類、発現日、gradeならびに本試験薬との因果関係を症例報告書に記入する。試験薬との因果関係については「Yes」もしくは「No」のいずれかで評価する。いかなる因果関係の証拠もほとんどなくかつ他の要因の影響がAE・ARの原因になっていた可能性があるとは判定した場合は「No」と記載する。その他の場合は「あり」と記載する。

「試験薬との因果関係」には、関係が“明確に (ある) ”、“多分 (ある) ”、“可能性がありそうな”、もしくは“おそらくないだろう”と判断される有害事象が含まれる。「試験薬との因果関係が否定される」には、“明らかに関係なし”と判断される有害事象が含まれる。

有害事象はすべてカルテおよび症例報告書に記録される。すべての有害事象について、消失するまでか本試験治療中止後少なくとも30日間かのいずれか早い時点までもしくは毒性がベースラインまで消失するまで、あるいは毒性が不可逆的であるとみなされるまで追跡調査を実施しなければならない。