

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、投与方法、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 Trial 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 $20\text{mg}\rightarrow 8\text{mg}\rightarrow 4\text{mg}\rightarrow 2\text{mg}\rightarrow 1\text{mg}$ 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。なお病勢の進行が認められた場合の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		
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⁾	● 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⁾		● ⁵⁾		● 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. 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 ヶ月毎、その後 2 年間は 6 ヶ月毎、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、同意取得後かつ治療開始前、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)、プロトコル治療 6 サイクル後(または治療開始日から 18 週後)、治療開始日から 36 週後、治療開始日から 60 週後、治療開始日から 84 週後に調査を行なう。
15. 患者さんの費用に関する調査用紙(Appendix2-⑦)および診療報酬請求明細書を随時 iPocc Trial コーディネーティングセンターへ郵送する。調査用紙には 3 種類あり、①は「同意取得後かつ治療開始前」の 1 回、②はそれ以降の QOL 調査と同時期の 5 回、③は QOL 調査が終了している「治療開始日から 84 週以降の追跡期間」に用いて調査を行う。

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かと判定した場合は「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。

有効性が十分でないことは有害事象ではない。試験参加前から存在していた症状の増悪は有害事象である。

試験責任医師が臨床的に意味があると判断し且つ試験治療の投与量の変更あるいは試験治療の一時もしくは永久的中止につながる異常な臨床検査結果については CRF に記載する。

9.1.3. 予期されるAE・ARとその対応

本試験で使用される抗悪性腫瘍薬におけるAE・ARの詳細は使用薬剤の最新版添付文書を参照のこと。主なものについては以下にその対応も含めて示す。

9.1.3.1. 血液毒性

白血球減少、好中球減少、赤血球減少、血小板減少などが発現することがある。重篤な場合には、G-CSF の投与、成分輸血(赤血球、血小板)等をおこなう。成分輸血の可否は担当医の判断に委ねるが、使用回数、使用量等の内容を症例報告書に記載する。

9.1.3.2. 非血液毒性

① アナフィラキシー様反応

アナフィラキシー様反応の発現が報告されているので、治療を開始する前に十分な問診を行った上、前述の Premedication を正確に実施すること(7.8.4 参照)。アナフィラキシー反応が出現した場合には速やかに適切な処置を行う。Paclitaxel のアナフィラキシー様反応が出現した場合には次コースにおいては long premedication を行うことを推奨する。再度アナフィラキシー様反応を認めた場合にはプロトコル治療を中止することを検討する。Carboplatin のアナフィラキシー様反応を認めた場合にはプロトコル治療を中止することを検討する。

② 末梢神経障害

手足のしびれ感など、末梢神経障害が報告されている。重篤な場合には以降の試験薬の減量、中止を検討する。(7.6 および 7.7 参照)

③ 筋肉痛、関節痛

Paclitaxel 投与後 2～3 日で症状が現れ、数日以内に寛解するのが普通である。疼痛が強い場合には鎮痛薬の使用を考慮する。重篤な場合には以降の試験薬の減量、中止を検討する。(7.5 および 7.6 参照)

④ 腹痛

Carboplatin 腹腔内投与時の腹痛が報告されている。重篤な場合には次コース以降の試験薬の減量、中止を検討する。(7.6 および 7.7 参照)

⑤ 循環器症状

不整脈、無症候性徐脈があらわれることがある。少なくとも初回投与時には ECG モニターによる観察が望ましい。

⑥ 消化器症状

悪心・嘔吐、口内炎がおきることがある。制吐剤の使用は試験担当医の判断に委ねる。(7.8.2 参照) 悪心・嘔吐、便秘による薬剤の減量、中止は行わない。

⑦ 皮膚症状

脱毛、皮疹、潮紅などが認められることがある。これらが出現した場合には主治医の判断で適切な処置を行う。

⑧ 発熱

発熱が認められた場合には速やかにその原因の検索を行い適切に対処する。特に、発熱性好中球減少が疑われた場合にはガイドラインに沿った厳重な管理が必要である。次コース以降は薬剤の減量を考慮する。(7.6 参照)

⑨ 感染症

感染症が疑われた場合にはその原因によって速やかに抗生剤、抗真菌剤など適切な薬剤投与、全身状態の管理を行う。

9.2. 腫瘍縮小効果の判定

この試験に参加する患者には臨床的に残存病変の無いものおよび身体的な診察ならびに/または放射線画像により測定可能となる残存病変を有するものの双方が含まれる。

手術時に腫瘍の残存が認められる場合の評価は、手術後からプロトコル治療開始前28日以内に施行されなければならない。

プロトコル治療開始直前の画像検査で測定可能病変を有した患者の治療効果は以下のように評価する。治療効果の指標にはRECIST 規準(Version1.1)を用いる(Appendix 3-IV参照)。非標的病変のみ有する患者も症例報告書に記録する。

9.2.1. 標的病変の定義とベースライン

すべての測定可能病変のうち、1臓器につき最大2ヵ所、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に合計5病変までを治療前に選択し、「標的病変(target lesion)」とする。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和を症例報告書に記録する。

9.2.1.1. 測定可能病変の定義

原発巣、リンパ節、その他転移巣を問わず、以下に該当する病変を測定可能病変とする。

- 1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)
 - ① 5mm 以下のスライス厚の CT または MRI にて腫瘍最大径(以下最大径と略記する)の長さが 10mm 以上
 - ② 5mm を超えるスライス厚の CT や MRI にて最大径がスライス厚の 2 倍以上の病変
 - ③ ①または②を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
 - ④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性病変
- 2) 5mm 以下のスライス厚の CT にて短径 15mm 以上のリンパ節病変
- 3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 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)
- 4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の表在性病変(皮膚転移など)

ただし、以下の病変は検査法や病変の大きさに関わらず非標的病変となる。

- ① 標的病変として5病変に選択できなかった測定可能病変
- ② 真に測定不能な病変(骨病変、髄膜病変、胸水・腹水、心膜液、炎症性乳房病変、リンパ管炎、画像で確認できない腹部腫瘍、嚢胞性病変)

9.2.2. 非標的病変の定義とベースライン

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、検査法、検査日のみを症例報告書に記録する。

測定の必要はなく、「有り」「無し」で評価する。同一臓器や同一部位に同様の病変を多数認める場合、1つの非標的病変として記録してよい。(例:多発性骨盤リンパ節腫大、多発性肝転移)

なお、リンパ節の最短径が 10mm 未満の場合は正常とし非標的病変にも含まない。

9.2.3. 腫瘍縮小効果の判定

初回効果判定は2サイクル終了後に行い、その後の効果判定は2サイクル終了毎(4サイクル後、6サイクル後、(8サイクル後)、中止後)に一回ずつ行う。測定可能病変については、治療前に測定を行った方法と同じ方法を用い、治療中に病変ごとに径の長さを測定し、それらの長さの和および判定結果をプロトコル症例報告書に記録する。

非標的病変についてはCR、Non-CR/Non-PD、PDもしくはNEの評価を行い、症例報告書に記録する。

効果判定についての規準については以下(標的病変の効果判定規準、非標的病変の効果判定規準)に従う。有効症例(CR・PR)については、IDSの場合を除き、最良総合効果確定のために4週間後ないし1ヶ月後に判定する。

9.2.4. 標的病変の効果判定規準

CR: Complete Response

すべての非リンパ節標的病変が消失し、全てのリンパ節標的病変の短径が 10mm未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。

【CR の判定に PET 陰性を用いる場合】

CT で標的病変が残存しているが、それらがすべて癒痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

PR: Partial Response

標的病変の径の和が、治療開始前に比し、30%以上縮小した場合。

SD: Stable Disease

標的病変の径の和が PR、PD のいずれにも該当しない場合。

PD: Progressive Disease

標的病変の径の和が、最も小さい径の和に比し 20%以上の増大、または明らかな新病変の出現かつ径の和が最小値から 5mm以上増大がある場合。

NE: Not Evaluable

検査が実施できなかったもの、または上記 CR、PR、SD、PD の判定が不可能な場合。

なお、径の和の縮小/増大率については以下のように算出する。

$$\text{径和の縮小率} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100 \%$$

$$\text{径和の増大率} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100 \%$$

※ 標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5 mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CT のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。

9.2.5 非標的病変の効果判定規準

CR: Complete Response

すべての非リンパ節非標的病変の腫瘍所見が完全に消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が10mm未満となった場合。治療前にCA125 が上昇していればその正常化が必要である。

Non-CR / Non-PD

1つ以上の非リンパ節標的病変が消失しない、または1つ以上のリンパ節非標的病変の短径が 10mm 以上、または腫瘍マーカーが施設規準値上限を超える場合。

PD: Progressive Disease

非標的病変の明らかな増大、または明らかな新病変の出現のある場合。

細胞診で癌性と証明されていない胸水以外の非標的病変の明らかな進行は試験担当医の判断で進行とみなす。

NE: Not Evaluable

検査が実施できなかったもの、または上記 CR、Non-CR/Non-PD、PD の判定が不可能な場合。

9.2.6. 新病変

治療開始前において記録された全腫瘍病変以外で、プロトコル治療中に出現した新しい病変。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査とのスキャン方法や撮影モダリティの違いによる画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベー

スライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする¹⁾。

ベースラインで存在した病変がいったん消失した後に再出現した場合、総合効果が CR となった後の再出現であれば「PD」であるが、他の病変が残存している状態であれば、再出現のみで「新病変」や「PD」とするのではなく、標的病変であった場合には腫瘍径を径和に加算する。非標的病変であった場合は「PD」の定義における「明らかな増悪」に該当しない限り「Non-CR/non-PD」とする。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする²⁾。

ベースラインの FDG-PET にて陰性であった部位に FDG-PET 陽性(減弱補正画像にて FDG の取り込みが周囲組織の 2 倍を超える FDG 集積を認める)の病変が出現した場合は新病変の出現とする³⁾。ベースラインの FDG-PET を施行しておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT もしくは MRI にてベースラインには認められなかった腫瘍性病変が確認された場合に新病変出現とする⁴⁾。

- 1) ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変を新病変とするか否かは、試験毎にプロトコルに明記すること(例:脳 CT や脳 MRI を必須としていない試験において治療開始後の CT や MRI で認められた脳転移を新病変とするかどうかを明記する)。
- 2) RECISTv1.1 原著論文では、PD 判定日は、再検した画像検査で新病変とした場合に、最初に新病変を疑った検査日まで遡ることとしているが、JCOG 標準での PD 判定日は、無増悪生存期間における増悪日と同様、新病変を疑った日ではなく、確定した検査日とする。
- 3) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていた場合にこの記述を用いる。
- 4) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていなかった場合に、3)とともにこの記述を用いる。

9.2.7. 総合効果(Overall Response)

総合評価は標的病変および非標的病変に対する効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。ただし、標的病変・非標的病変のいずれかでもNEの場合は総合評価をNEとする。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/Non-PD	No	PR
CR	NE	No	PR
PR	Non-PD <u>or</u> not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD <u>or</u> not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Any	PD
Any	PD	Any	PD
Any	Any	Yes	PD

非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
NE	なし	NE
PD	問わない	PD
問わない	あり	PD

9.2.8. 最良総合効果(Best Overall Response)

経過観察には各々の病変の最大径の計測(リンパ節は最短径)が必要である。これらの径の総和の変化は腫瘍サイズの変化を示し、従って治療効果を示す。総ての病変は治療開始前と同じ方法を用いて評価されなければならない。各々の症例においてこの変化は本試験に登録してから達成された最良効果に関して報告する。

1) 完全奏効(Complete Response: CR)

4週間以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合*。

2) 部分奏効(partial response; PR)

4週間以上の間隔で連続2回以上の総合効果PR以上(CRまたはPR)が得られた場合*。

3) 増悪(Progressive disease; PD)

最良総合効果がCR、PR、SDのいずれにも該当せず、総合効果がPDとなった場合。

4) 不変病変(stable disease:SD)

上記の基準を満たさないすべての状態とする。プロトコル治療開始後の6 週を超えて、少なくとも1 度は測定値がSD 基準を満たしていること。

5) 評価不能 (unevaluable for response:NE)

本試験の治療開始以降病状に関係しない理由で腫瘍の評価がなされていないものとする。

*) IDSの場合はConfirmationを必須としない。

9.2.9. 進行 (測定可能病変のある場合):以下のいずれかにあたるものと定義する。

- 1) 試験に本登録してから標的病変の長径和が試験登録以降の最小の長径和に比べて20%以上増加したもの。
- 2) 標的病変が画像では計測できず、診察で計測できる孤立した骨盤内腫瘍の場合、腫瘍最大径が試験登録以降の最小の長径和に比べて50%以上の増大が必要である。
- 3) 1 つ以上の新病変の出現。
- 4) 以前に病変の進行を示す明らかな証拠の無い原病死。
- 5) 細胞診により癌性であることが証明されていない胸水以外の非標的病変の明らかな進行。

9.2.10 再発

(評価可能病変が完全消失した場合)

標的、非標的病変が完全消失後に、臨床的、画像や病理学的な検査結果に基づく病変が出現したもの。

(評価可能病変無しの場合、または完全摘出症例の場合)

本登録後に臨床的、画像や病理学的な検査結果に基づく新病変が出現したもの。

9.2.11 血中CA125値の評価

進行および再発の判定はCA125 値単独では行わない。

9.3. 全生存期間(OS)

本登録日を起算日として、死亡あるいは最終生存確認日までの観察期間とする。

9.4. 無増悪生存期間(PFS)

本登録日を起算日として、臨床的あるいは画像により病変の進行あるいは再発が診断された日、死亡日のうち早い日までの観察期間とする。最終生存確認日についてもあわせて情報収集する。

9.5. 一般状態(PS: performance status)

PS はECOG の規準を用いて評価する。(Appendix 3-II参照)特異的な症状、副作用などの主観的なパラメーターのgrade 付けはCTCAE version4.0(Appendix 3-III参照)に基づく。

9.6. QOL評価

9.6.1. QOL調査の目的

本試験のSecondary endpointsのひとつとして、患者の主観によるQOLの評価および比較を行なう。

- 1) 上皮性卵巣癌・腹膜原発癌・卵管癌の一次治療としてパクリタキセル毎週投与と併用で実施するカルボプラチンの静脈内投与と腹腔内投与が、QOLに与える影響の違いを比較する。
- 2) 全生存期間にわたるQOLを両群において比較する。
- 3) 腹腔用リザーバーポートシステムの設置後の長期的影響(1年後、2年後)について、患者の主観的評価を行なう。
- 4) 次項に示す医療経済評価に用いる効用値の調査を行なう。

9.6.2. QOL調査方法

QOL調査研究の質を担保するには、臨床研究コーディネーター(CRC)または看護師などの協力が必須である。したがって、これら医師以外の研究協力者の協力が得られるように、施設内において調整しなければならない。各施設のQOL調査担当者をあらかじめ指名し、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ連絡する。

各調査ポイントで、QOL調査担当者は、次の治療コースが開始される前に調査を行なう。調査票は原則として担当医師ではなく、QOL調査担当者が回収し、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ送付する。なお、患者の病状が悪化して患者本人が調査票を記載できない場合や、その他の理由により記載できない場合は、QOL調査担当者が調査票の質問を読み上げて調査する事も可とする。ただし、その場合は、その理由を調査票に記載しなければならない。

9.6.3. QOL 尺度

QOL 評価の尺度としては、GOG において現在進行中である腹腔内化学療法の第Ⅲ相試験との比較性を担保する目的で、以下の調査項目を用いる。

1) FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian

FACT-O は卵巣がん患者に対する信頼性、妥当性、経時的な反応性、およびプラチナ/タキサン治療に対して有効性を示す患者の症状改善への反応性が検証された尺度である。

これは卵巣がん臨床試験で一般的に用いられる QOL 尺度であり、身体症状(7項目)・社会的・家族との関係について(7項目)・精神的状態(6項目)・活動状況(7項目)・その他心配な点(12項目)で構成される。また、本研究では FACT-GOG/Abdominal Discomfort(AD)を用いて腹部不快症状を評価する。これは4項目からなり FACT-O の2項目を含む。

2) FACT/GOG-NTX4:

患者の神経毒性の自覚症状を評価するために用いられる尺度 11 項目うち、プラチナ/パクリタキセルで起こる神経毒性の尺度として GOG によるバリデーションスタディが行なわれている(4 項目)³²⁾を用いる。

3) FACIT Fatigue sub scale: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale:

患者自身の評価による疲労と日常生活への影響(13 項目)を評価する。

4) EQ-5D (EuroQol 5 Dimension): 医療経済評価における効用値測定に用いる。(5 項目)

5) 医療者による身体的な QOL 評価として、ECOG Performance Status を同時に調査する。

9.6.4. QOL 調査スケジュール

治療群間の差(QOL 全体、腹痛、嘔気、倦怠感など)、各治療群の経時的な差、ならびに遅発性あるいは長期的な症状持続(神経毒性など)が評価できるように、QOL 調査票(Appendix 2-⑥)を用いて、以下のスケジュールで調査を実施する。

- 1) 同意取得後かつ治療開始前
- 2) 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)
- 3) プロトコル治療 6 サイクル後(または治療開始日から 18 週後)
- 4) 治療開始日から 36 週後
- 5) 治療開始日から 60 週後
- 6) 治療開始日から 84 週後

なお、治療法が変更(試験治療の途中中止を含む)されても、調査票と調査時期は変わらない。治療が途中中止となった場合でも、QOL 調査は継続する。

本試験では、試験治療の延期など治療スケジュールにバリエーションがあることから、調査時期については、許容範囲を広く取る。2) ~3)についてはプラス3週間、4) ~6)については、プラスマイナス1ヶ月を許容範囲とする。

9.7. 費用対効果の評価

9.7.1. 目的

原発性の卵巣がん・腹膜がん・卵管がんに対する一次治療として、パクリタキセル毎週投与に加えて、カルボプラチンを静脈内投与または腹腔内投与のいずれかを投与した場合の経済性を比較する。

9.7.2. 対象

対象施設 : QOL 調査および診療報酬請求明細書の調査が可能で、本研究に協力可能、且つ IRB 承認が得られた施設

症例数 : 200 例程度

9.7.3. 方法

あらかじめ指名を受けた各施設の QOL 調査担当者は、「QOL 調査担当者へのご協力をお願い」(Appendix 1-E)に沿って業務を遂行する。QOL 調査担当者は各調査時期に「患者さんの治療に関連する費用調査用紙」(Appendix2-⑦)を患者に渡し、調査に関する説明等の支援を行なう。なお、本調査に関しては、費用調査用紙の記入や費用の計算などの患者支援に関する制限は特にない。

分析方法：費用効果分析(Cost-Effectiveness Analysis)および費用効用分析(Cost-Utility Analysis)を行う。

- * 費用効果分析では、主要アウトカム指標として生存年数の延長(Life Year Gained)を用いて、1 単位あたりのアウトカムを得るための費用を算出して比較する。
- * 費用効用分析では、生存年数の延長(Life Year Gained)とその間の QOL を考慮した効用値を評価として用いて算出する。この単位には、QALY (Quality Adjusted Life Year: 質調整生存年)を用いて、2 群間の比較を行う。完全な健康状態を 1、死亡を 0 と定義するため、1QALY は完全な健康状態で生存する 1 年間を意味する。

9.7.4. 評価の視点

どの視点から評価するかにより、考慮する費用の範囲が異なる。本試験においては、患者(自己負担金、交通費、労働損失など)、医療機関(医療を提供するための人件費、材料費、経費など)、保険支払い機関(医療機関へ支払われる診療報酬など)、政府(高額療養費、生活保護手当など)すべてを含む、「社会的視点」で評価を行う。

9.7.5. アウトカム指標

- 1) QALY (Quality Adjusted Life Year: 質調整生存年)を用いる。生存期間は、iPocc 試験の副次評価項目である OS を用い、QOL は本試験の QOL 調査票を用いて算出する。
- 2) QAPFY(Quality Adjusted Progression Free Year: 質調整無増悪生存年)を用いる。無増悪生存期間は、iPocc 試験の主要評価項目である PFS を用い、QOL は本試験の QOL 調査票を用いて算出する。

9.7.6. 費用の定義

本試験では、直接経費と間接経費の両側面を集計する。

- 1) 直接費用: 直接医療費(治療および副作用の処置等に要した費用、薬局で自己購入した薬剤費、すなわち診察・投薬・注射・処置・手術・検査・画像診断・入院・食費など)と直接非医療費(交通費、かつらなどの疾患治療に直接関連した経費など)
- 2) 間接費用: 治療に伴う労働損失、介護者の労働損失、住居の改造経費など
- 3) 医療保険による経費補填

9.7.7. 割引

複数年にわたり発生する費用を、ある時点での評価に換算するために換算を行う。未来に発生する金額価値よりも、現在の金額価値を高く考慮するのが一般的であることから、将来の費用については「割引」を行って算出する。割引率には、いくつかの方法論が示されているが、本試験においては年3%の割引率を用いることとする。また、アウトカムについても同様に年3%の割引を行う。

9.7.8. データ収集の方法

- 1) PFS および OS は、iPocc 試験のプライマリーおよびセカンダリーエンドポイントのデータより、医療経済評価の同意を得た患者のデータを抽出して使用する。
- 2) QOL は、本試験の「QOL 調査票」を用いる。
- 3) 直接経費は、診療報酬請求明細書のデータを用いる。院外処方箋を使用している場合は、そのデータも収集する。各施設において個人情報を実際にマスキングした後に、iPocc 症例登録番号を記載したコピーを、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ送付する。
- 4) 間接経費については、直接非医療費に関する調査と共に、患者に対する QOL 調査を実施する際は同時に「患者さんの治療に関連する費用調査用紙」(Appendix2-⑦)を用いて調査を行う。費用調査用紙には3種類あり、①は「同意取得後治療開始前」の1回、②はそれ以降の QOL 調査実施時の5回、③はEQ-5Dの質問を含む調査票であり「治療開始から84週以降の調査時」に数回にわたり使用する。「治療開始から84週以降の費用調査」については、調査時期の厳密な規定は設けないが、追跡調査の時期にあわせて1年に1回をめぐりに調査を継続する。
- 5) 費用に関する調査は、試験開始から約6年後に終了予定である。

9.7.9. データ収集期間

生存期間をもとに QALY を算出するためには、長期間の医療経済データが必要となる。したがって、iPocc 試験のデータ固定が完了して主たる解析結果が公表される時期まで、可能な限りデータ収集を行う。医療経済評価に関するデータ収集期間は、試験開始から約7年間の予定である。

9.7.10. 統計解析結果

医療経済評価に関する統計解析計画書は、別途定める。

結果をまとめる際には、以下の結果を含むものとする。「費用効果比」すなわちそれぞれの群で 1QAPFY/ 1QALY を得るための費用を算出し、費用効果比を算出する。また、「増分費用効用比」についても算出し、治療法をカルボプラチン IP に切り替えることが追加的な費用の投入に値する価値があるかどうかを評価する。これは IP 群が追加的に 1QALY(または 1QAPFY)得るためにかかる費用として算出する。

10. データの報告方法

10.1. 同意書

本試験の仮登録前には、患者本人が同意書に署名し、同意取得の日付が記載されていることを確認する。同意書は各施設で保管される。【→Appendix 2-①参照】

10.2. 症例報告書

本登録された症例においては、以下のスケジュールで症例報告書を提出する。症例報告書(CRF)は、WEB登録システムからダウンロードすることができる。【Appendix 2-④参照】

なお、用量と投与スケジュールに関わらず、本研究で規定した薬剤を投与している間は、サイクルごとに報告書を記載し提出する。

症例報告書	提出期限		備考
	週	イベント	
Patient Registration Form	n/a	WEB登録	
Patient Background Form(Form B)	8	本登録日より	
Pre-treatment Summary(Form P1-3)	8	本登録日より	
Surgical Form(Form S)	8	本登録日より	
Pathology Form(Form F)	8	本登録日より	病理スライドの送付状 下記参照 ^{1,2)} 原本のコピーを提出 ³⁾
病理スライド(腫瘍組織)	8	本登録日より	
施設における病理報告書	8	本登録日より	
Drug Dose Form(Form D) D1-D2	6	化学療法サイクル開始時	前サイクルの有害事象を 報告
Solid Tumor Evaluation Form(Form E)	3	抗腫瘍効果を判定した時	
Toxicity Form(Form T)	6	化学療法の次サイクル開始時、および最終サイクルでは最終投与日から3週間後	
Treatment Completion Form(Form C)	3	プロトコル治療の中止/終了時	
Follow-up Form(Form Q)		病勢の進行、死亡、および治療法の変更、プロトコル治療後の後治療の状況	Follow-up Form 提出: 2年間は3ヵ月毎、その後の2年間は6ヵ月毎、その後は1年に1回 Form Qを提出

- 1) 上皮性卵巣癌、卵管癌または腹膜原発癌と診断した異なる 1～3 部位から作成した病理標本 (HE 染色)1～3 枚を iPocc Trial コーディネーティングセンターへ FormF とともに送付する。

【プレパラート送付先、および問合せ先】

iPocc Trial 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 :03-5791-6419 または 6398
FAX :03-5791-6399
Email : iPocc@insti.kitasato-u.ac.jp

- 2) 原則として送付されたスライドは返却しない。施設の事情で返還が必要な場合はその旨を付記しておく。スライドには施設 number、症例登録番号を確実に記載する。
患者イニシャルも記入することが望ましい。
- 3) 各施設の病理報告書原本をコピーして、患者氏名・生年月日・カルテ番号等の個人情報をマスキングした上で、余白に本試験の症例登録番号を記載して、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ郵送する。

11. 有害事象報告

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告

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) プロトコル治療中もしく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起算日として、翌日から30 日を指す)
- 2) 予期されないGrade4 の非血液毒性(NCI-CTCAE における血液・骨髄区分以外の有害象) 最新版薬剤添付文書に記載されていないGrade4の非血液毒性。

11.1.2. 通常報告

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) 最終プロトコル治療日を起算日として、翌日から30 日目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Grade4 の非血液毒性(NCI-CTCAE における血液・骨髄区分以外の有害事象)。

最新版薬剤添付文書に記載されているGrade4 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すること。

- 3) 予期されないGrade2～3 の有害事象。Section 4または最新版薬剤添付文書のいずれにも記載されていないGrade2～3 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。「4.2」のいずれにも該当しないが、研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

11.1.3. 報告義務のある重篤な有害事象

重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、および予期されない重篤な有害反応(SUSAR)の定義

- 1) 重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、もしくは予期されない重篤な有害反応(SUSAR)とは、それぞれ、以下に記す有害事象、有害反応、もしくは予期されない有害反応を意味する：
 - 死に至る
 - 生命を脅かす
 - 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる
 - 永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る
 - 先天異常もしくは生まれながらの欠陥がある
 - 試験責任医師が医学的に重篤な事象と判断する

11.2. SAE 報告手順

担当医師は初回報告として、重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、および予期されない重篤な有害反応(SUSAR)を「SERIOUS ADVERSE EVENT FORM」(Appendix 2-⑤参照)に記載し、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ FAX または E-mail にて報告する。後日、重篤な有害事象、重篤な有害反応、および予期されない重篤な有害反応が消失した時点でもしくは追加情報を入手した時点で、事象をより詳細に記述する追加報告を提出する。例えば、患者の症状が悪化した場合もしくは有害事象と試験薬との因果関係の判断を変更した場合は、追加報告として報告しなければならない。

iPocc Trial コーディネーティングセンターはすべての重篤な有害事象を主任研究者に報告し、必要に応じてさらなる措置を検討する。