

高度医療申請様式第9号

高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

高度医療名及び適応症：	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (産婦人科または婦人科または腫瘍内科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (産婦人科専門医またはがん薬物療法専門医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (6) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として () 例以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	過去に腹腔内化学療法の経験を有する医師がいること
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (産婦人科または婦人科または腫瘍内科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (試験薬管理を行う薬剤師) ・不要
病床数	要 () 床以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	要 (対1看護以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 () ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・不要 審査開催の条件：特になし
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・不要
医療機関としての当該技術の実験症例数	要 () 症例以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等)	腹腔内化学療法の経験を有するか、研究事務局が提供する教育用CDで履修を行う

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として () 例以上 ・ 不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

下記については、同意文書に記載し被験者に対して説明した上で同意を得るべき事項であり、記載内容は、医療従事者でなくとも理解できるよう作成すること。また、同意については、文書により取得すること。

記

- ① 当該試験への参加が任意である旨。
- ② 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- ③ 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- ④ 被験者として選定された理由。
- ⑤ 高度医療の意義、目的、方法及び期間。
- ⑥ 実施者の氏名及び職名。
- ⑦ 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- ⑧ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- ⑩ 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- ⑪ 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- ⑫ 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- ⑬ 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- ⑮ 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由。
- ⑯ 他の治療方法に関する事項。
- ⑰ 診療記録の調査及びプライバシーの保護について。
- ⑱ 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- ⑲ 倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該高度医療に係る倫理審査委員会に関する事項。
- ⑳ 費用負担について

高度医療に係る変更届出書

※1 受理年月日		
実施している 高度医療技術の名称		上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する パクリタキセル毎週静脈内投与併用カルボプラチン3週毎腹腔内投与
管理者氏名		松谷 雅生
高度医療 の担当医師	所属部署 及び役職	婦人科腫瘍科 教授
	氏名	藤原 恵一
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	(TEL) 042-984-4637 (FAX) 042-984-4741 (Eメール) fujiwara@saitama-med.ac.jp
事務担当者	所属部署 及び役職	事務部次長・医務課課長
	氏名	池澤 敏幸
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	(TEL) 042-984-4762 (FAX) 042-984-4740 (Eメール) tikezawa@saitama-med.ac.jp

上記のとおり、別紙書類を添えて、届出を行います。

平成23年12月24日

医療機関の所在地

埼玉県日高市山根1397-1

医療機関の名称

埼玉医科大学国際医療センター

開設者氏名 学校法人埼玉医科大学 理事長 丸木清浩



厚生労働省医政局長 殿

注) ※1欄には、記入しないこと。

第3項先進医療に係る変更届出書

※1 受理年月日		
第3項先進医療技術の名称		上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する パクリタキセル毎週静脈内投与併用カルボプラチン3週毎腹腔内投与
管理者氏名		松谷 雅生
高度医療 の担当医師	所属部署 及び役職	婦人科腫瘍科 教授
	氏名	藤原 恵一
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	(TEL) 042-984-4637 (FAX) 042-984-4741 (Eメール) fujiwara@saitama-med.ac.jp
事務担当者	所属部署 及び役職	事務部次長・医務課課長
	氏名	池澤 敏幸
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	(TEL) 042-984-4762 (FAX) 042-984-4740 (Eメール) tikezawa@saitama-med.ac.jp

上記のとおり、別紙書類を添えて、届出を行います。

平成23年2月24日

医療機関の所在地
医療機関の名称

埼玉県日高市山根1397-1
埼玉医科大学国際医療センター

開設者氏名 学校法人埼玉医科大学 理事長 丸木清浩



厚生労働大臣 殿

注) ※1欄には、記入しないこと。

高度医療実施申請書
(申請医療機関 ・ 協力医療機関)

高度医療技術の名称		上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する パクリタキセル毎週静脈内投与併用カルボプラチン3週毎腹腔内投与		
実施医療機関の名称		埼玉医科大学国際医療センター		
特定機能病院の承認有無		有(年 月 日承認)・ <input type="checkbox"/> 無 平成19年4月に三大成人病(がん・心臓病・脳卒中)専門科と救命救急センターが、国際医療センターとして大学病院から独立		
管理者の氏名		松谷 雅生		
病床数		600床		
実施責任医師	所属部署及び役職	婦人科腫瘍科 教授		
	氏名	藤原 恵一		
	電話番号	042-984-4637	FAX	042-984-4741
	E-mail	fujiwara@saitama-med.ac.jp		
事務担当者	所属部署及び役職	埼玉医科大学国際医療センター 事務部次長・医務課課長		
	氏名	池澤 敏幸		
	電話番号	042-984-4762	FAX	042-984-4740
	E-mail	tikezawa@saitama-med.ac.jp		
被験者等への同意	手続	同意説明文書をもとに、口頭で十分な説明を行った上で、文書で同意を取得する。		
	説明事項	別添の同意文書のとおり		
補償	補償の有無	補償金有・ <input type="checkbox"/> 無	医療費有・ <input type="checkbox"/> 無	医療手当有・ <input type="checkbox"/> 無
	保険への加入の有無	有 ・ <input type="checkbox"/> 無		
	その他の措置の内容	補償内容は医療の提供とし、金銭的補償はしない		
実施科及び実施体制(協力医療機関を含む。)		高度医療申請様式第2号のとおり		
実施計画(プロトコール)		高度医療申請様式第3号のとおり		
倫理審査委員会の承認日		平成22年8月11日		
備考		宣誓書、文献を添付します		

上記のとおり、申請します。

平成23年 月 日 医療機関の所在地 埼玉県日高市山根 1397-1

医療機関の名称 埼玉医科大学国際医療センター

開設者の氏名 学校法人埼玉医科大学 理事長 丸木清浩 印

厚生労働省医政局長 殿

高度医療の実施診療科及び実施体制

(高度医療技術名：上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対するパクリタキセル毎週静脈内投与併用カルボプラチン3週毎腹腔内投与)

1. 申請医療機関

医療機関名	埼玉医科大学国際医療センター		
実施診療科名	婦人科腫瘍科		
常勤医師数	247人	病床数	600床
実施科の常勤医師数	7人	実施科の病床数	24床
当直体制	4科持ち回りの当直体制のため、当該科の当直は週2回程度。その他の日はオンコールで対応。緊急事態に対しては、まず救命救急センターにて対応し、オンコールの当直科医師が必要に応じて対応。		
医療安全対策	医療安全委員会の指導に基づいた、および診療基本マニュアルに基づいた診療、化学療法においては通院治療センターマニュアルに基づいた抗癌剤投与を行っており、十分な安全対策を講じている。 専従の医療安全管理者：是村利幸 院内感染管理者：感染対策室室長 光武耕太郎 医療安全管理委員会：1回/月開催		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	婦人科腫瘍科	教授	藤原 恵一	30年	19年
実施者	婦人科腫瘍科	准教授	長尾 昌二	16年	5年
	婦人科腫瘍科	助教	岩佐 紀宏	11年	2年
	婦人科腫瘍科	講師	長谷川 幸清	13年	2年
	婦人科腫瘍科	助教	大石 理恵	7年	2年
	婦人科腫瘍科	助教	黒崎 亮	6年	0.5年

2. 調整医療機関

医療機関名	埼玉医科大学国際医療センター		
実施診療科名	婦人科腫瘍科		
常勤医師数	247人	病床数	600床
実施科の常勤医師数	7人	実施科の病床数	24床
当直体制	あり		
医療安全対策	医療安全委員会の指導に基づいた、および診療基本マニュアルに基づいた診療、化学療法においては通院治療センターマニュアルに基づいた抗癌剤投与を行っており、十分な安全対策を講じている。		

高度医療申請様式第2号(つづき)

	所属科	役職	氏名	経年数	当該療養経年数
実施責任者	婦人科腫瘍科	教授	藤原 恵一	30年	19年
実施者	婦人科腫瘍科	準教授	長尾 昌二	16年	5年
	婦人科腫瘍科	助教	岩佐 紀宏	11年	2年
	婦人科腫瘍科	講師	長谷川 幸清	13年	2年
	婦人科腫瘍科	助教	大石 理恵	7年	2年
	婦人科腫瘍科	助教	黒崎 亮	6年	0.5年

3. 協力医療機関 ※別紙参照

4. 倫理審査委員会の構成員及び承認年月日

倫理審査委員会の構成員					
内部委員					
○委員長	棚橋紀夫	副院長	脳卒中内科 診療科長	教授	男性
○副委員長	池淵研二	輸血・細胞移植部、中央検査部	部長	教授	男性
○副委員長	小林国彦	院長補佐	呼吸器内科 診療科長	教授	男性
○委員	小山勇	副院長	消化器外科 診療科長	教授	男性
○委員	加藤木利行	副院長	小児心臓外科 診療科長	教授	男性
委員	佐藤章	救命救急センター	センター長	教授	男性
○委員	佐々木康綱	臨床腫瘍科・腫瘍内科	診療科長	教授	男性
○委員	清水道生	病理診断科	診療科長	教授	男性
○委員	斉藤栄子	副院長	看護部	総看護師長	女性
○委員	福原純一郎	薬剤部	部長代行		男性
○委員	佐藤健二	事務部	部長	一般の立場の代表	男性
○委員	池澤敏幸	事務部次長兼医務課課長		一般の立場の代表	男性
○委員	河原和弘	医務課	係長	一般の立場の代表	男性
外部委員					
○委員	五十嵐京		一般の立場の代表		男性
○委員	佐久間登		一般の立場の代表		男性
○委員	太田幸夫		法律学の専門家等人文・社会科学の有識者		男性
			(大学法学部教授)		
承認日 平成 21 年 9 月 9 日					
改訂版承認日：平成 22 年 4 月 14 日 (プロトコル ver.0.93、説明同意文書 ver.1.04)					
改訂版承認日：平成 22 年 5 月 12 日 (プロトコル ver.1.0、説明同意文書 ver.1.1)					
改訂版承認日：平成 22 年 8 月 11 日 (プロトコル ver.1.1、説明同意文書 ver.1.2)					
○印 承認時に出席委員					

高度医療の実施計画

<p><u>1. 高度医療技術の名称</u></p> <p>上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対するパクリタキセル毎週静脈内投与併用カルボプラチン3週毎腹腔内投与</p>
<p><u>2. 使用する医薬品又は医療機器について</u></p> <p>一般名： ①パクリタキセル、②カルボプラチン</p> <p>製品名： ①-1. パクリタキセル注「NK」30mg, 100mg ①-2. パクリタキセル注「サワイ」30mg, 100mg ②-1. パラプラチン注射液 50mg, 150mg, 450mg ②-2. カルボプラチン点滴静注液「サンド」50mg, 150mg, 450mg</p> <p>製造販売業者名及び連絡先：</p> <p>①-1. 日本化薬株式会社 〒102-8172 東京都千代田区富士見 1-11-2(東京富士見ビル) TEL 03-3237-5102</p> <p>①-2. 沢井製薬株式会社 〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5 丁目 2-30 TEL 06(6105)5711 Fax 06(6394)7311</p> <p>②-1. プリストル・マイヤーズ株式会社 〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6 丁目 5-1 新宿アイランドタワー TEL： 03-5323-8300 (代表番号)</p> <p>②-2. サンド株式会社 〒106-0031 東京都港区西麻布 4-16-13 西麻布 28 森ビル 9F TEL： 03-5469-3237(本社) 03-5469-3125(学術) 〒999-3102</p> <p>使用方法等：パクリタキセルは静脈内毎週投与、カルボプラチンは腹腔内投与 カルボプラチン AUC6 の用量で腹腔用リザーバーを通して腹腔内に投与する。1 サイクルは 21 日間隔で6~8 サイクル投与とする。パクリタキセルは 80 mg/m² を毎週静脈投与し、3 週 間を1 サイクルとして6~8 サイクル投与する。有害事象の発現状況により、プロトコル規定 に則り、必要時は減量を行う。</p>
<p><u>2-2. 承認に関する情報</u></p> <p>カルボプラチン腹腔内投与</p> <p>国内薬事承認の状況：(未承認 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 適応外)、 (適応外の場合) 薬事承認されている適応等：</p> <p>用法：静脈内投与 3~4 週毎</p> <p>適応症：頭頸部癌、肺小細胞癌、こうがん腫瘍、<u>卵巣癌</u>、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p><u>* 卵巣癌には承認されているが、腹腔内投与の承認はない。</u></p> <p>FDA (米国) 承認の有無：(有 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 無)</p>

有の場合：1989年3月取得

販売名：PARAPLATIN

適応症	承認年月日	投与量	投与時間(静脈内投与)	投与時間(腹腔内投与)
卵巣癌	1989年3月3日	360mg/m ²	15分以上	

*卵巣癌には承認されているが、腹腔内投与の承認はない。一般臨床で腹腔内投与として用いることに制限はない。

CEマーク(欧州)取得の有無：(有・)

有の場合：年 月取得

国名：英国

販売名：不明(PARAPLATINではなくGeneric品の為)

適応症	承認年月日	投与量	投与時間(静脈内投与)	投与時間(腹腔内投与)
卵巣癌	不明	400mg/m ²	15分から60分	
小細胞肺癌	不明	400mg/m ²	15分から60分	

*卵巣癌には承認されているが、腹腔内投与の承認はない。一般臨床で腹腔内投与として用いることに制限はない。

国名：ドイツ

販売名：不明(PARAPLATINではなくGeneric品の為)

適応症	承認年月日	投与量	投与時間(静脈内投与)	投与時間(腹腔内投与)
卵巣癌	不明	400mg/m ²	15分から60分	
小細胞肺癌	不明	400mg/m ²	15分から60分	

*卵巣癌には承認されているが、腹腔内投与の承認はない。一般臨床で腹腔内投与として用いることに制限はない。

パクリタキセル毎週投与

国内薬事承認の状況：(未承認・) *乳癌に対してのみ毎週投与の承認あり

(適応外の場合)薬事承認されている適応等：

用法 静脈内投与

適応症 卵巣癌, 非小細胞肺癌, 乳癌, 胃癌, 子宮体癌

FDA(米国)承認の有無：(有・)

有の場合：年 月承認

販売名 TAXOL

適応症	承認年月日	投与量	投与時間 (静脈内投与)
卵巣癌	1992年12月29日	135mg/m ² (3週間毎)	24時間
	1994年6月22日	135mg/m ² (3週間毎)	3時間
	1994年6月22日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
乳癌	1994年4月13日	175mg/m ² (3週間毎)	24時間
非小細胞肺癌	1999年1月8日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
カポジ肉腫	1997年8月4日	135mg/m ² (3週間毎)	3時間
		100mg/m ² (2週間毎)	3時間

*卵巣癌に対する適応承認があるため、一般診療において weekly 投与として用いることに制限はない。

CE マーク (欧州) 取得の有無: (有 ・ 無)

有の場合: 年 月取得

オランダ

販売名 TAXOL

適応症	承認年月日	投与量	投与時間 (静脈内投与)
卵巣癌	1993年9月20日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
乳癌	1996年5月29日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
非小細胞肺癌	1998年9月2日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
カポジ肉腫	2004年7月14日	100mg/m ² (2週間毎)	3時間

*卵巣癌に対する適応承認があるため、一般診療において weekly 投与として用いることに制限はない。

英国

販売名 TAXOL

適応症	承認年月日	投与量	投与時間 (静脈内投与)
卵巣癌	1993年11月18日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
乳癌	1995年8月10日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
非小細胞肺癌	1998年11月18日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
カポジ肉腫	2004年8月19日	100mg/m ² (2週間毎)	3時間

*卵巣癌に対する適応承認があるため、一般診療において weekly 投与として用いることに制限はない。

フランス

販売名 TAXOL

適応症	承認年月日	投与量	投与時間 (静脈内投与)
卵巣癌	1993年11月22日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
乳癌	1995年7月24日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
非小細胞肺癌	1998年10月9日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
カポジ肉腫	2004年6月30日	100mg/m ² (2週間毎)	3時間

*卵巣癌に対する適応承認があるため、一般診療において weekly 投与として用いることに制限はない。

ドイツ

販売名 TAXOL

適応症	承認年月日	投与量	投与時間 (静脈内投与)
卵巣癌	1993年11月22日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
乳癌	1995年3月6日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
非小細胞肺癌	1998年9月2日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
カポジ肉腫	2005年2月15日	100mg/m ² (2週間毎)	3時間

*卵巣癌に対する適応承認があるため、一般診療において weekly 投与として用いることに制限はない。

イタリア

販売名 TAXOL

適応症	承認年月日	投与量	投与時間 (静脈内投与)
卵巣癌	1995年1月19日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
乳癌	1995年1月19日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
非小細胞肺癌	1995年1月19日	175mg/m ² (3週間毎)	3時間
カポジ肉腫	2005年7月2日	100mg/m ² (2週間毎)	3時間

*卵巣癌に対する適応承認があるため、一般診療において weekly 投与として用いることに制限はない。

2-3. 使用する医薬品又は医療機器の入手方法及び管理方法

他者からの提供の有無：(有 ・ 無)

(有の場合) 提供者名及び連絡先：

パクリタキセル

日本化薬株式会社

〒102-8172 東京都千代田区富士見 1-11-2(東京富士見ビル)

TEL 03-3237-5102

沢井製薬株式会社

〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5 丁目 2-30

TEL 06(6105)5711 Fax 06(6394)7311

カルボプラチン

プリストル・マイヤーズ株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6 丁目 5-1 新宿アイランドタワー

TEL: 03-5323-8300 (代表番号)

サンド株式会社

〒106-0031 東京都港区西麻布 4-16-13 西麻布 28 森ビル 9F

TEL: 03-5469-3237(本社) 03-5469-3125(学術) 〒999-3102

入手及び管理方法の詳細:

IRB 承認および高度先進医療の承認が得られた施設の責任医師は、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）へ試験薬のオーダーを行う。当該企業は原則として年 2 回に分割して試験薬をアルフレッサ株式会社（本試験薬の管理・配送を委託する会社）へ直接「試験薬（試験薬としてラベリングされたもの）」を現物納品する。iPocc コーディネーティングセンターはアルフレッサ株式会社に対して、施設・責任医師名・試験薬管理者・薬剤量・配送予定日等の情報を連絡し、アルフレッサが配送を行う。施設の試験薬管理者は、本試験所定の「試験薬管理表」を用いて薬剤の受領、払い出し、残薬の管理を行う。

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌 に対するカルボプラチン腹腔内投与

効能・効果：無再発生存の延長・改善、生存の延長・改善

*詳細は試験実施計画書参照

4. 予測される安全性情報

パクリタキセルとカルボプラチンの併用で起こりうる副作用は、好中球減少、血小板減少、貧血などの血液毒性と神経毒性、肝機能検査異常などの非血液毒性に分類される。これまでの研究でこれらの副作用発生の頻度は、カルボプラチンを静脈内に投与しても腹腔内投与しても同等であることが示されている。カルボプラチンを腹腔内に投与した場合に起こりうる。特有の副作用は腹痛の他、重篤なものとしては感染、腸管穿孔などが考えられる。

【カルボプラチン腹腔内投与+パクリタキセル静脈内投与】

これまでに藤原らが行った、パクリタキセル 175mg/m² 併用（3 週 1 回投与）のカルボプラチン AUC6 の腹腔内投与と第 II 相試験では、Grade 3/4 好中球減少 93%、貧血 35%、血小板減少 36%、Grade 2 肝機能障害 4%、Grade 3 神経毒性 2%、筋肉関節痛 5%などであった。腹腔内投与にともなう重篤な合併症は見られなかった。

パクリタキセル IV 投与およびカルボプラチン IP 投与併用時の主な有害反応

表 1)

	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%

【パクリタキセル】

パクリタキセルの有害事象および対応策は以下のものが挙げられる。

主な有害反応

消化器

悪心・嘔吐、食欲不振(10%以上または頻度不明)、下痢、口内炎、腹痛、便秘(1~10%未満)、口渇(1%未満)

腎臓

血尿、蛋白尿(1~10%未満)、乏尿(1%未満)

過敏症

蕁麻疹(10%以上または頻度不明)、発疹(1~10%未満)、掻痒感(1%未満)

精神神経系

末梢神経障害(しびれ等)、頭痛(1~10%未満)、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、不眠(1%未満)

肝臓

ALT(GPT)上昇(10%以上または頻度不明)、AST(GOT)上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇(1~10%未満)

循環器

心電図異常(期外収縮)、心悸抗進、血圧上昇、血圧低下、不整脈(頻脈、徐脈、心房細動、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)

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。

【カルボプラチン】

カルボプラチンの有害事象および対応策としては次のようなものが挙げられる。

消化器

悪心・嘔吐、食欲不振(10%以上または頻度不明)、下痢、口内炎、腹痛、便秘(1~10%未満)、口渇(1%未満)

腎臓

血尿、蛋白尿(1~10%未満)、乏尿(1%未満)

過敏症

蕁麻疹(10%以上または頻度不明)、発疹(1~10%未満)、掻痒感(1%未満)

精神神経系

末梢神経障害(しびれ等)、頭痛(1~10%未満)、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、不眠(1%未満)

肝臓

ALT(GPT)上昇(10%以上または頻度不明)、AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、ビリルビン

	上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇(1~10%未満)
循環器	心電図異常(期外収縮)、心悸抗進、血圧上昇、血圧低下、不整脈(頻脈、徐脈、心房細動、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)
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
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)	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)	
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)	
出血性腸炎、偽膜性大腸炎(頻度不明)	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)	
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)(頻度不明)	
心筋梗塞、うっ血性心不全(頻度不明)	
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。

*詳細は試験実施計画書参照

高度医療申請様式第3号(つづき)

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準

開腹手術を行い、進行期 II 期～IV 期と診断された上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者で以下の条件を満たすものとする。

適格規準

- 1) 術前にFIGO進行期II～IV期の上皮性卵巣癌、卵管癌または腹膜原発癌と推定される患者。
- 2) 開腹手術が予定されている患者 (本登録には開腹術の施行が必須である)。
*初回腫瘍減量手術後の残存腫瘍の大きさは規定しない。すなわち試験開腹に終わった症例を含め、suboptimal症例も適格とする。
- 3) 仮登録時の年齢が20歳以上の患者 (上限は規定しない)。
- 4) 一般状態(ECOG Performance Status)が0～2である患者 (Appendix 1 参照)。
- 5) 腹腔用リザーバーポートシステムの設置の同意が得られている患者。
- 6) 手術施行から8週間以内に抗癌剤投与の予定である患者。
- 7) 十分な主要臓器機能を有する患者 (臨床検査は手術予定日前28日以内に行われたものとする)。

好中球数	1,500 /mm ³ 以上
血小板数	100,000 /mm ³ 以上
AST (GOT) 、ALT (GPT)	100 IU/L以下
血清総ビリルビン	1.5 mg/dl未満
血清クレアチニン	1.5 mg/dl未満

心電図

正常範囲または無症状でかつ治療を必要としない程度の異常(心疾患、重篤な不整脈のない症例)

末梢神経症状

CTCAE Grade1以下 (知覚性、運動性)

- 8) 治療開始後生存期間が3ヶ月以上期待できる患者。
- 9) 本試験参加について文書にて本人からの同意(不可能な場合はその法定代理人などの患者に代わって同意を成し得る者)が得られた患者。

除外規準

- 1) 組織型が卵巣境界悪性腫瘍であると予測される患者。
- 2) 当該疾患に対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われている患者。
- 3) 全ての活動性の重複癌患者。(同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし皮膚の基底細胞癌と扁平上皮癌、並びに局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。)
- 4) 重篤な合併症を有する患者。
例：重篤な心疾患又は脳血管障害、コントロール困難な糖尿病又は高血圧症、肺線維症、間質性肺炎、出血、活動性の消化性潰瘍又、重篤な神経疾患を有するものは除外する。
- 5) ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホールE L^R)含有製剤(シクロスポリンなど)および、硬化ヒマシ油含有製剤(注射用ビタミン剤など)の投与歴に関連して過敏症が発現したことのある患者。
- 6) 持続的なドレナージを必要とする胸水貯留を認める患者。
- 7) 明らかな感染症を有する患者。
- 8) 妊娠、授乳中及び妊娠している可能性のある患者。
- 9) 脳転移症状を有する患者。
- 10) 本試験の完遂やその後のフォローアップが困難であると予測される患者、または担当医が不適当と判断した患者。

6. 治療計画

標準治療の方法

レジメン I: dd-TCiv 療法

Paclitaxel:	80mg/m ²	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が、3~5 サイクル後に Interval debulking surgery(初回手術、化学療法後に残存している腫瘍を切除する手術)を行った際には術後に 3 コースを上限に追加できる(トータル 8 サイクルを上限とする)。

本治療法の用量設定は JGOG3016 試験で用いられた投与方法を用いており、有効性と安全性については確認済みである。

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。

*プロトコール治療は 6 サイクルを原則とするが、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。

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。

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。

IP 投与に当たっての注意点 (操作の詳細はプロトコル Appendix 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注入する際にはまず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。

Weekly パクリタキセルとカルボプラチン IP 療法の有効性安全性は、本試験 (第 II/III 相試験) の第 II 相試験部分で検証し、第 III 相試験に移行するかどうかは独立効果安全性評価委員会の決定にしたがう。(パクリタキセル 3 週毎投与とカルボプラチン IP 療法の有効性および安全性については第 II 相試験で確認済みである)

7. 有効性及び安全性の評価

有効性評価は、Primary Endpoint として Progression-Free Survival (PFS) を用いる。また、Secondary Endpoint として Overall Survival (OS) および計測可能な病変が残存した症例では奏効率も取り入れる。その他に、QOL 調査および医療経済評価も実施する。

安全性評価は、血液毒性および非血液毒性を NCI-CTC AE Ver 4.0 を用いて評価する。

すべてのデータは、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にデータセンターを置き、独立したデータ管理と統計解析をおこなう。

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：平成22年3月～平成28年2月（登録3年間、追跡3年間）

予定症例数：各群373例（計746例）

試験期間及び症例数の設定根拠：

本試験は第Ⅱ・Ⅲ相比較試験として計画しており、その症例設定根拠は以下の通りである。

第Ⅲ相部分

本試験の primary endpoint は無増悪生存期間 (PFS) である。以前に実施された JGOG3016 試験の成績では、dd-TC 群の PFS 中央値は約 28 ヶ月であった**）。また、米国国立癌研究所 (NCI) と Gynecologic Oncology Group (GOG) が実施した Meta-analysis では、IV 群に対する IP 群の PFS のハザード比が 0.784 であり、IP 群において 21.6% のハザード低減が示された**）。

上記のエビデンスに基づいて、本試験では dd-TCiv 群の PFS 中央値を 28 カ月、dd-TCiv 群に対する dd-TCip 群の PFS のハザード比を 0.78 と仮定した。dd-TCip を新しい標準治療として許容するためには 22% のハザード低減が必要であると考えられる。3 年間の登録期間および 3 年間の追跡期間を予定したとき、両側有意水準 5%、検出力 80% でこのハザード比を log-rank 検定で検出するために必要な症例数とイベント数は 746 例（一群 373 例）および 510 イベント（dd-TCip 群で 239 イベント）であった。最終解析は、上記の必要イベント数が観察された後か、あるいは予定の追跡期間が終了した後のうち、早い方の時点に実施する。

第Ⅱ相部分

血液毒性、非血液毒性および治療完遂の率および信頼区間について、信頼性の高い情報を得るために必要な症例数を検討した結果、第Ⅱ相部分の必要症例数は計 120 例（一群 60 例）であった。

8. モニタリング体制及び実施方法

iPocc コーディネーティングセンターである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 (CTCC) において、セントラルモニタリングを実施する。また、登録症例数の多い施設を中心に、施設訪問モニタリングおよび SDV (Source Document Verification) を選択的に実施する。施設訪問モニタリングについても、CTCC が担当する。訪問頻度や手順、担当者等については、別途手順書に定める。

iPocc コーディネーティングセンター

責任者：青谷恵利子

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

東京都港区白金5-9-1

Tel: 03-5791-6398

Fax: 03-5791-6399

Email: iPocc@insti.kitasato-u.ac.jp