

4) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状

ショック(0.2%)、アナフィラキシー様症状(0.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の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。

白血球減少等の骨髄抑制

血球減少(61.4%)、好中球減少(55.5%)、貧血〔ヘモグロビン減少(30.7%)、ヘマトクリット値減少(5.0%)、赤血球減少(11.2%)等]、血小板減少(11.7%)、汎血球減少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、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症〔尿路感染(2.3%)、上気道感染(4.8%)、敗血症(0.9%)、帯状疱疹(1.0%)、肺炎(1.1%)等]の併発が報告されている。なお、国内の3 時間点滴静注による第Ⅱ相試験(本剤単独)においてグレード3 以上の白血球減少、好中球減少の発現率はそれぞれ43.7%(163/373)、76.3%(284/372)であった。

末梢神経障害、麻痺

しびれ等の末梢神経障害(43.8%)、麻痺(0.1%)、片麻痺(0.1%未満)、不全麻痺があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎(0.5%)、肺線維症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X 線検査異常等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。

急性呼吸窮迫症候群

急性呼吸窮迫症候群(0.1%未満)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。

心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫

心筋梗塞(0.1%未満)、うっ血性心不全(0.1%未満)、心伝導障害(頻度不明)、肺塞栓(0.1%)、血栓性静脈炎(0.4%)、脳卒中(0.1%未満)、肺水腫(0.1%未満)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すること。

難聴、耳鳴

難聴(0.2%)、耳鳴(0.5%)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すること。

消化管壊死、腸管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍

消化管壊死(頻度不明)、腸管穿孔(0.1%未満)、消化管出血(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.1%)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するなど適切な処置を行うこと。

重篤な腸炎

出血性大腸炎(0.1%未満)、偽膜性大腸炎(頻度不明)、虚血性大腸炎(頻度不明)等が現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。

腸管閉塞、腸管麻痺

腸管閉塞(1.6%)、腸管麻痺(0.1%)(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部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、腸管閉塞、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。

肝機能障害、黄疸

肝機能障害(4.0%)、黄疸(0.1%未満)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すること。

膵炎

膵炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に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うこと。

急性腎不全

急性腎不全(0.2%)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するなど適切な処置を行うこと。

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)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。

播種性血管内凝固症候群(DIC)

播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)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。

5.2 Carboplatin

5.2.1 Carboplatinの概要

CarboplatinはCisplatinと同様にプラチナ製剤に分類される薬剤の一つで、DNAに対する作用は二価のアルキル化剤に類似している。Cisplatinと異なり、消化管、腎、神経に対する毒性はまれであり、骨髄毒性(好中球減少と血小板減少)がカルボプラチンの用量規制因子である。水分付加も必要ないので投与が簡便であり、外来投与も可能である。Carboplatinは腎から排泄されるので、腎機能によって副作用の重篤度が異なってくる。そのためほとんどの症例で本剤の投与量は腎糸球体濾過率とターゲットAUCをもとにカルバートの計算式を用いて決定されている。本試験ではこの計算式を用いることにより患者間の薬剤曝露量の均一化を図り、毒性の予測可能性を向上させている。AUC は 4-7 が標準的投与量と考えられている。

*追加情報については、薬剤添付文書参照のこと。

*薬剤オーダー:

静脈内投与群(dd-TCiv療法)については、市販薬(ジェネリック使用可)を使用すること(保険請求) 腹腔内投与群(dd-TCip療法)については、Carboplatinは製薬企業から研究班へ無償提供され、研究班より参加施設に対して無償配布される「試験薬」を使用すること。保険請求はできないので注意すること。

(試験薬オーダー・配布・管理の方法については、Appendix 1-D を参照)

市販薬と「試験薬」を明確に区別して使用・管理するよう注意を要する。

*投与方法:7.3および7.4に記載されている方法で投与する。

*最大投与量は1000mg とする。

5.2.2 薬剤添付文書の抜粋情報

- 1) 製品名 :パラプラチン注射液50mg/パラプラチン注射液150mg/
パラプラチン注射液450mg
カルボプラチン点滴静注液50mg「サンド」/カルボプラチン点滴静注液
150mg「サンド」/カルボプラチン点滴静注液450mg「サンド」

- 2) 成分・含量 :1 バイアル5、15、45mL 中に各々CBDCA 50、150、450mg を含有する。

- 3) 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、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)

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 1³¹⁾

	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%	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 2²⁴⁾

	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 3²³⁾

	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. 全ての担当医師対象(必須)

- ① 本試験への参加を希望する施設医師は、事前に iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡し、IP ポートシステム設置手術手技についての動画が入っている CD-ROM を入手する。医師は動画にて IP ポートシステム設置手術手技を確認する。
- ② 本試験への参加を希望する施設医師は【Appendix1-A:IPS 挿入手順、腹腔内投与マニュアル参照】を読み確認する。

6.1.2 IPS 設置術経験のない医師対象(必須)

以下のオプションから選択し、iPocc Trial コーディネーティングセンター宛に連絡のうえ、試験参加前までに必ず実施すること。

- ① 埼玉医科大学国際医療センターにて手術手技の見学を依頼
- ② IP ポートシステム設置手術手技についての電話相談を依頼
- ③ 実地指導を依頼

【連絡先】

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
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
E-mail : iPocc@insti.kitasato-u.ac.jp

6.2 試験参加手続き

本試験では、以下のシステムを用いる。

試験情報の配信／受信

The iPocc STUDY WEB PAGE (<http://www.kitasato-ctcc.jp/>)

症例登録／データ入力

The Rave system (<http://kitasato-ctcc.mdsol.com>)

本試験の症例登録を開始する前に、以下の手続きが必要である。

- 1) 以下の書類を iPocc Trial コーディネーティングセンターへ送付し、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 「FormA」*）および「FormC」 (REQUEST FORM for Rave USER ADMINISTRATION)
【Appendix 2-②参照】
*）既に他試験にて北里大学より Rave ユーザーアカウントを付与されている場合は「FormC」のみ提出する。また、北里以外より Rave ユーザーアカウントを付与されている場合は、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ連絡する。
 - ③ 高度医療評価制度受領通知書
- 2) iPocc 試験 Rave システムへのアクセス権限取得
Rave システムのユーザーアカウントの有効化を行う。【Appendix 1-C-③参照】
上記 FormA を提出した医師および臨床試験コーディネーター(CRC)は Rave システムの“アカウントの有効化メール”を受信し、メールに記載された手順に従ってユーザーアカウントの有効化を行う。
 - 3) STUDY WEB-PAGE にアクセスし、本試験に関するクイズに全て回答する。
【Appendix 1-C-①参照】

※参加施設は「FormA」および「FormC」、ユーザー名と有効化コードが記載された“アカウントの有効化メール”を保管する。

※上記手順 1) 2) 3) が全て終了すると症例登録が可能となる。

※iPocc Trial コーディネーティングセンターは上記手順 1) 2) 3) をもって本試験の参加施設選定を行うものとする。

【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
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
E-mail : iPocc@insti.kitasato-u.ac.jp

6.3 患者登録

患者登録は以下の2段階の手順に従い行われる。

- ①Rave システムを使用した中央登録方式による仮登録(術前)
- ②Rave システムを使用したランダム化の確認および本登録(術中)

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、規定の情報を Rave システムにて入力する。

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患者が「4.患者選択規準」を満たしていることを確認し、本人より文書による同意を取得する。
- 2) Rave システムにて自動的に適格性の確認が行われ、適格症例のみ仮登録が完了する。
- 3) 原則として、手術の 2 営業日前*¹) までに Rave システムにて仮登録を行う。

*¹) 2 日前までに仮登録ができない場合(緊急手術等)は iPocc Trial コーディネーティングセンターへ電話にて連絡をする。

本システムは原則 24 時間 365 日利用可能である。

<http://kitasato-ctcc.mdsol.com>

※仮登録手順の詳細については【Appendix 1-C-③】を参照すること。

4) FAX 登録 (緊急時のみ) **FAX: +81-3-5791-6399**

WEB システムの不具合等により Rave システムにて症例登録が実施できない場合は、緊急時の対応策として、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。(土曜、日曜、祝祭日は FAX への対応はできない。) iPocc コーディネーティングセンターのオフィス休業日は事前に Email もしくは STUDY WEB-PAGE にて知らせる。

緊急時の FAX による仮登録は次の手順で行う。

- ① iPocc コーディネーティングセンターへ緊急時の FAX による仮登録を行う旨を電話にて連絡する。 **TEL:03-5791-6419 または 6398**
- ② 「症例登録票(緊急用)【Appendix 2-③】」に必要事項を全て記入し、FAX にて iPocc コーディネーティングセンターへ送信する。
- ③ iPocc Trial コーディネーティングセンターは登録医師に代わり、Rave システムにて仮登録を実施する。

[日本の祝祭日]

January 1-3,
The second Monday of January,
February 11,
March 20, 21,
April 29,
May 3-5,
The third Monday of July

The third Monday of September,
September 23
The Second Monday of October,
November 3,
November 23,
December 23,
December 29-31.

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許容されない。
(ただし海外施設においては許容されることもある【6.3.3 参照】)
- 2) 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。
- 3) 誤登録、重複登録が判明した場合には速やかに iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡すること。
- 4) 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。
- 5) 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 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
[0cm (残存腫瘍なし) 対 0cm < 残存腫瘍 < 1cm 対 1cm ≤ 残存腫瘍 ≤ 2cm 対 >2cm]
- ② FIGO 進行期(術中所見)(II 期 対 III 期 対 IV 期)
- ③ 登録施設

6.3.2.2 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のが望ましい。
- 3) すべての腹腔内操作が終了した時点で 6.3.2.3 の手順に従って本登録を行う。
- 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 IP ポートシステムを設置する。

IP ポートシステムの設置手順は原則として、Appendix 1-A に示している手順に従う。

- 5) IP ポートシステムは Bard Titanium Implanted Port (Reorder Number 0603006)の 14.3Fr 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。
- 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。

6.3.2.3 本登録手順

(1)WEB 登録

本登録は Rave システムにて実施される。本システムは、24 時間 365 日利用可能である。

<http://kitasato-ctcc.mdsol.com>

※本登録手順の詳細については【Appendix 1-C-③】を参照すること。

(2)電話による本登録(緊急時のみ)

WEB システムの不具合もしくは、手術時に WEB システムを使用できない等の理由で WEB での本登録が実施できない場合は、iPocc Trial コーディネーティングセンターは登録医師に代わり、Rave システムにて本登録を実施する。その際は、下記手順に従って行う。

<手術前>

仮登録完了後、手術予定日および開始予定時間を手術の 2 営業日前までに iPocc Trial コーディネーティングセンターへ電話にて連絡する。

<手術中>

- 1) 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かつ閉腹する前に iPocc Trial コーディネーティングセンターへ、施設名、登録医師名、患者生年月日、仮登録番号、その他の割付け因子(残存腫瘍径、FIGO 期)を電話にて連絡する。
- 2) 本登録の電話受付時間は、原則として日本時間の平日 9 時～17 時までとする。17 時以降になる場合は事前に iPocc Trial コーディネーティングセンターへ連絡を入れる。
- 3) iPocc Trial コーディネーティングセンターは、登録医師に代わり層別因子(6.3.2.3 参照)を入力し Rave システムにてランダム化割付けを実施する。ランダム化割付け作業には約 3～5 分を要する。
- 4) 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レジメンを確認する。
- 5) 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 IP ポートシステムを設置する。

[本登録連絡先(緊急時)]

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

住所 :〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL :03-5791-6419 または 6398

※緊急時の本登録は、原則として日本時間の平日 9 時～17 時までとする。(土曜、日曜、祝祭日は対応不可。)

6.3.2.4 本登録に際しての注意点

- 1) 本登録の結果は、登録を実施した医師宛に自動配信される。
- 2) 担当医師は、Rave システムにて割付けられたレジメンを確認すること。
- 3) 割付け結果はカルテへ記載すること。
- 4) 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。
- 5) 誤登録、重複登録が判明した場合には速やかに iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡すること。

6.3.3 本登録に際しての注意点(海外施設向け)

病理診断取得後にランダム化を希望する施設では、次の手順に従う。仮登録は日本の施設向けの手順と同様である。【6.3.1 参照】 本登録は病理診断取得後に行える。登録方法は 6.3.2.2 と同様である。

IP ポートの設置は患者がレジメン II(dd-TCip 療法)に割り当てられた後に行ってもよい。また、IP ポートの設置を初回手術時にすべての患者に対して行い、患者がレジメン I(dd-TCiv 療法)に割り当てられた場合に抜去してもよい。

どちらのポート挿入手順をとるかについては、各施設の IRB にコンサルトされたい。

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 Trial 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。

レジメン I (標準治療: 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。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。

レジメン II (試験治療: dd-TCip 療法)

Paclitaxel:	80mg/m ²	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 STUDY WEB-PAGE 上に掲載されている。

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 (cm)

- 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)

血清クレアチニンが SI 単位を用いている場合は次の式で mg/dL に変換する。

$\text{Serum creatinine(mg/dL)} = \text{SI unit}(\mu\text{mol/L})/88.4$

- 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。

7.3 レジメン I (標準治療: 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(IDS)を行った際には術後に 3 コースを上限に追加できる。

7.3.1 Paclitaxel の投与方法

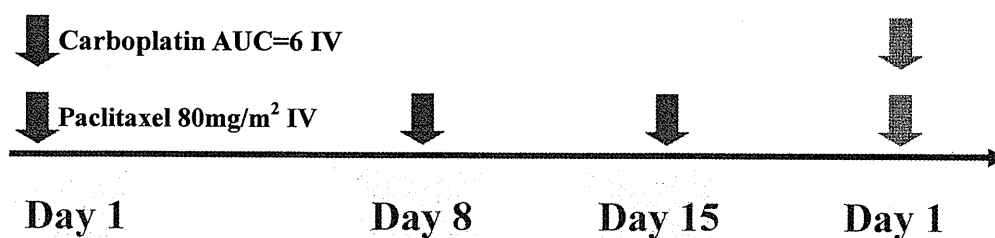
- 1) 前投薬実施の後、規定の投与量を 250ml の 5%ブドウ糖液または生理食塩水に溶解し、専用ラインを用いて 1 時間で点滴静注する。
- 2) 各サイクルの Day1, 8, 15 に投与する。

7.3.2 Carboplatin の投与方法

- 1) Paclitaxel の投与に引き続き、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 1 時間で点滴静注する。
- 2) 各サイクルの Day1 に投与する。

7.3.3 具体的な投与方法(例)

Day1	AM 9:00	前投薬	
	AM 9:30	生食 250ml + Paclitaxel 80mg/m ²	点滴静注(60分で)
	AM10:30	生食 250ml + Carboplatin AUC=6	点滴静注(30分以上)
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)



7.4 レジメン II (試験治療: dd-TCip 療法)

Paclitaxel	: 80mg/m ²	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 ポートをヒューバー針で穿刺し生食 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。

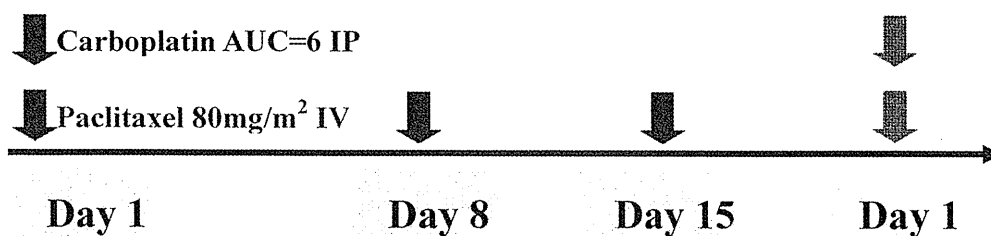
- 3) Carboplatin 全量を注入した後にヘパリン生食 10ml を注入してヒューバーニードルを抜去する。
- 4) 各サイクルの Day1 に投与する。

7.4.3 IP 投与に当たっての注意点 (操作の詳細は【Appendix 1-A】参照)

- 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) 腹腔内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) 多量の腹水を伴っている症例では、必ずしも 1000ml~1500ml の生食を腹腔内投与する必要はなく、担当医の判断で適量の生食をあらかじめ投与し、抵抗なく注入できることを確認する。
- 8) 生食の腹腔内投与が抵抗なく行なわれない場合には、カテーテルの閉塞、カテーテル周辺への腸管癒着などが疑われるため、腹腔内投与は中止し、iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡する。
- 9) カルボプラチンの過敏反応が見られた場合は、投与を中止し iPocc Trial コーディネーティングセンターへ連絡すること。【Appendix3-VI 参照】 Carboplatin (IP 投与)を Cisplatin (IP 投与)で代替することは原則禁止とする。

7.4.4 具体的な投与方法(例)

<u>Day1</u>	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 ヘパリン生食 10ml 注入後ヒューバーニードルを抜去
<u>Day8</u>	AM 9:00	前投薬
	AM 9:30	生食 250ml + Paclitaxel 80mg/m ² 点滴静注 (60 分で)
<u>Day15</u>	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 [レジメン I および II 共通]

7.5.1 1 サイクル目の投与開始規準

7.5.1.1 1 サイクル目 Day1 開始規準

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 1 サイクル目 Day8, Day15 開始規準

- 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1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 1. Day8、Day15 Paclitaxel 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

7.5.2 2 サイクル目以降の投与開始規準

7.5.2.1 2 サイクル目以降 Day1 開始規準

- 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さ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 2.2 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

7.5.2.2 2 サイクル目以降 Day8, Day15 開始規準

2 サイクル目以降の Day8, Day15 開始規準については「7.5.1.2. 1 サイクル目 Day8, Day15 開始規準」と同様。

7.6 投与量減量規準 [レジメン I/II 共通]

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 protocols 治療を中止する。(ただし protocols 治療と同じ治療を続ける場合はを 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は iPocc Trial コーディネーティングセンターへ連絡する。

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	
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	Paclitaxel および Carboplatin の 2 剤を 1Level 減量する
前サイクル中に grade3 の非血液毒性(脱毛、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 v4.0 に規定されているように発熱を伴う好中球数の少と規定する。
- 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 ($<25,000/\text{mm}^3$ 未満)の血小板減少。
- ② 出血傾向を伴う血小板減少($2,5000$ 以上 $50,000/\text{mm}^3$ 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