

## 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 eCRF にて報告する。

### 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は、たとえ 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、eCRFも同様に提出すること。

## 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  $1000/\text{mm}^3$  (grade3)未満で発熱( $38^\circ\text{C}$ 以上)が認められた場合。
    - ② 好中球数  $500/\text{mm}^3$ (grade4)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 貧血に対する治療

貧血の治療上必要な場合は、エリスロポエチン(EPO、但し国内では未承認)、鉄剤、輸血を行う。

### 7.8.3 制吐剤

悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT<sub>3</sub> antagonist および他の制吐剤の予防的投与が推奨される。

### 7.8.4 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。

### 7.8.5 Premedication

- 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<sup>28)</sup>。
- 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。

### 7.8.6 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。

#### 7.8.7 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) 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。

#### 7.8.8 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、投与レジメン、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/検査を規定されたスケジュールに従い実施し、eCRFへ入力すること

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)	●	● <sup>2)</sup>		●			●	● <sup>13)</sup>
末梢血・白血球分画・ 血小板	● <sup>1)</sup>	● <sup>2)</sup>	● <sup>4)5)</sup>	● <sup>5)</sup>			●	
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)	● <sup>1)</sup>	● <sup>2)</sup>		● <sup>5)</sup>			●	
総ビリルビン・ALT・AST・ ALP・LDH	● <sup>1)</sup>	● <sup>2)</sup>		● <sup>5)</sup>			● <sup>10)</sup>	
胸部単純X-p写真	● <sup>1)</sup>	● <sup>2)</sup>			● <sup>7)</sup>		● <sup>(11)</sup>	
心電図	● <sup>1)</sup>	● <sup>2)</sup>					● <sup>(11)</sup>	
画像による腫瘍の計測		● <sup>3)</sup>			● <sup>8)</sup>		● <sup>(12)</sup>	● <sup>(13)</sup>
有害事象評価		● <sup>2)</sup>		●			● <sup>(9)</sup>	● <sup>(9)</sup>
重篤な有害事象の報告			● <sup>6)</sup>	→				
QOL評価		● <sup>14)</sup>				● <sup>14)</sup>	● <sup>(14)</sup>	● <sup>(14)</sup>
費用対効果の評価		● <sup>15)</sup>	→				● <sup>(15)</sup>	● <sup>(15)</sup>

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。【Appendix 2-⑤ 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eCRFにて入力する。

担当医師は、試験薬との因果関係を以下の分類に従って評価する。「試験薬との因果関係が妥当である可能性」について、Yes もしくはNo のいずれかで評価する。因果関係を示唆するなんらかの証拠がある場合は、eCRFに「Yes」と入力する。いかなる因果関係の証拠もほとんどなく且つ他の要因の影響が有害事象の原因になっていた可能性がある場合は、eCRFに「No」と入力する。「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eCRF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的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eCRF に記載する。

#### 9.1.3 予期されるAE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 eCRF に入力する。

### 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 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。初回投与前には ECG モニターによる観察をする。

#### 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、紅潮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。【7.6 および 7.8 参照】

#### ⑨ 感染症

感染症が疑われた場合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eCRFに入力する。

### 9.2.1 標的病変の定義と Baseline

すべての測定可能病変のうち、1臓器につき最大2箇所、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 eCRF に入力する。

#### 9.2.1 Disease Parameters

##### 測定可能病変(Measurable disease):

測定可能病変は、少なくとも1方向で正確な測定が可能であるもの(測定断面における最大径(長径)を記録する)と定義し、CTで10 mm以上、胸部X線写真で20 mm以上、臨床的評価としての測径器(caliper)による測定で10 mm以上のもの。腫瘍に関する全測定値をセンチメートル単位の小数以記録しなければならない。

##### リンパ節病変(Malignant lymph nodes):

病的な腫大と判断され、かつ測定可能なリンパ節は、CTで評価した短軸の径(短径)が15 mm以上(CTのスライス厚は5 mm 以下を推奨)。ベースライン及び経過中は、短径のみを測定して評価する。

##### 測定不能病変(Non-measurable disease):

小病変(長径が10 mm未満の腫瘍病変または短径が10 mm以上15 mm未満であるリンパ節病変)を含む、上記以外の全ての病変(または病変部位)は測定不能病変と考える。軟膜髄膜病変、腹水、胸水/心嚢水、皮膚/肺のリンパ管炎、炎症性乳がん、腹部/骨盤内の腫瘍(視触診では認識できるがCTやMRIでは認識できないもの)は測定不能病変と考える。

##### 骨病変(Bone lesions):

同定可能な軟部組織成分を含み、CTやMRIにより評価できる溶骨性骨病変や溶骨性造骨性混合骨病変は、軟部組織成分が上述した測定可能な定義を満たす場合には、測定可能病変とすることができる。造骨性骨病変は測定不能である。

##### 嚢胞性病変(Cystic lesions):

画像診断所見により定義される単純嚢胞の規準を満たす病変は、その定義上、当然単純嚢胞で



あることから腫瘍病変とみなすべきではない(測定可能病変・測定不能病変のいずれでもない)。嚢胞性転移によると思われる「嚢胞性病変」が、上述の測定可能の定義を満たす場合には、測定可能病変とすることができる。しかし、同一患者で他に非嚢胞性病変が認められる場合は、非嚢胞性病変を標的病変に選択することが望ましい。

#### 標的病変(Target lesions):

すべての浸潤臓器を代表する、最大各臓器2 病変、合計5 個までのすべての測定可能病変を標的病変として選択し、これらについてベースライン評価での測定値を記録する。標的病変は、病変のサイズ(最大径が測定可能な病変)に基づいて選択され、すべての浸潤臓器を代表するものであるべきである。さらにこれに加えて、再現性をもった繰り返し測定が可能な病変でなければならない。

時には、最大の病変が再現性のある測定に適さない場合もあるが、その場合は、再現性のある測定が可能な、次に大きな病変を選択すべきである。ベースライン評価時の全標的病変の径の和(以下、径和。非リンパ節病変では長径、リンパ節病変では短径)を、ベースライン径和として算出し報告する。リンパ節の径を径和に含める場合は短径のみを加える。ベースライン径和は、その後の客観的な腫瘍縮小効果における比較対照(基準)として用いられる。

#### 非標的病変(Non-target lesions):

標的病変の5 つ目以上の病変を含め、他のすべての病変(または病変部位)は非標的病変とし、これもベースライン評価時に記録する。これらの非標的病変は測定の必要はないが、「あり」「なし」の別、またまれに「明らかな増悪」の有無についてもフォローアップまでの間、留意しなければならない。

### 9.2.2 腫瘍病変の評価方法

測定には定規または caliper を使用して、全ての測定値はメートル法によって記録すること。ベースライン時の評価は必ず、投与開始前4週間以内で可能な限り治療開始に近い時期に実施すること。

ベースライン時及び追跡期間中に特定された報告対象である病変を記述する際は、一貫して同じ評価方法及び同じ手技を用いること。追跡している病変を画像化できないが診察所見によって評価できる場合を除き、診察所見による評価よりも画像による評価を行うことが望ましい。

#### 臨床的病変:

臨床的病変(皮膚小結節、触知可能なリンパ節など)は表在性であり、caliper を用いて(皮膚小結節などを)評価した際に $\geq 10$  mm 径の病変に限り、測定可能であると考え。皮膚病変の場合、病変の大きさを推定できるように定規を写し入れたカラー写真による記録を推奨する。

#### 胸部 X 線写真:

胸部 X 線で描出した病変は、輪郭が明瞭であり 肺野(空気を含む肺)に囲まれていれば測定可

能病変として認められる。ただし、CTの方が望ましい。

#### 従来型の CT 及び MRI:

このガイドラインでは、CTスライス厚が5 mm以下であるという前提のもとにCTスキャンによる病変の測定可能性を定義している。CTスライス厚が5 mm以上であれば、測定可能病変の大きさは最小値をスライス厚の2倍とする。MRIについては、特定の状況(体幹部撮影用など)では使用も認めているが、肺は不可とする。

MRIを用いる際にはCTと同じく、評価対象の病変の種類及び部位に合わせてスキャンシーケンスの技術仕様を最適化すること。さらに、CTと同じく、追跡調査時の診断方法はベースライン時と同じ方法とし、同じパルスシーケンスで病変を測定または評価すること。

#### PET-CT:

現在、一体化型PET-CTの低線量CTまたはCT吸収補正法は、RECIST測定に使用するには診断用CT画質が必ずしも最適であるとは限らない。PET-CTスキャンが必ずしも経口・経静脈性造影によって施行されるとは限らない。さらに、PET-CT装置のPET検査は定期的または連続的に実施しなければ、試験担当医師に先入観を与える可能性のある付加データを生成する。上記の理由から、GOGはRECIST 1.1版効果判定規準にPET-CTを使用することを許可しない。

#### 超音波:

超音波は病変の大きさの評価には有用性がなく、測定法として使用しないこと。超音波検査は後日実施する第三者判定で検査を完全に再現することが不可能であり、操作者に依存するため評価ごとに同じ手技と測定値が得られるという保証がない。試験期間中に超音波によって新病変が認められれば、CTまたはMRIによって確認することを推奨する。

#### 内視鏡、腹腔鏡:

この手技を客観的な腫瘍縮小効果判定のために用いることは推奨しない。ただし、生検が可能な際に病理学的完全奏効を確認するためや、完全奏効(CR)後または外科的切除後の再発を評価項目とする臨床試験で再発を確認するために、このような手技が有用となることがある。

#### CA-125(卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌の臨床試験):

効果を評価するためにCA-125を単独で使用することはできない。

### **9.2.3 効果判定規準**

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サイクル終了後(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。

効果の判定には、あらゆる標的病変と非標的病変、さらに適切であればバイオマーカーを考慮すること。

#### **9.2.3.1 標的病変の評価**

##### 完全奏功 (CR):

すべての標的病変の消失。標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で10 mm未

満に縮小していなくてはならない。

部分奏功 (PR):

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30% 以上減少。

進行 (PD):

試験中の最小の径和(ベースライン径和が試験中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が 20% 以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加。(注:1 つ以上の新病変の出現も進行とする。)

安定 (SD):

試験中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。

評価不能 (NE):

ある時点で 1 箇所でも標的病変が評価されていない場合。

$$\begin{aligned} \text{径和の縮小率} &= \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100 \% \\ \text{径和の増大率} &= \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100 \% \end{aligned}$$

### 9.2.3.2 非標的病変の評価

完全奏功 (CR):

すべての非標的病変の消失。すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ(短径が 10 mm 未満)とならなければならない。

注:CA-125 の初回測定値が施設基準値上限を超えている場合、患者が完全奏功 (CR) を示したと考えるには正常化していなければならない。

非 CR/非 PD(Non-CR/Non-PD):

一つ以上の非標的病変の残存。

進行 (PD):

新病変が 1 箇所以上出現するか、既存の非標的病変に明らかな増悪がみられる場合。通常、明らかな増悪は標的病変の状態に勝るものではない。病変 1 箇所の増大ではなく、病勢全体の状態変化を表すものでなければならない。

評価不能 (NE):

ある時点で少なくとも 1 箇所でも非標的病変が評価されていない場合。

「非標的」病変に限って明らかな増悪がみられるのは稀であるが、そのような状況では治療担当医の意見を優先させること。また後日、判定パネル(または試験責任医師)が増悪の状態を確認する

こと。

#### 9.2.3.3 バイオマーカーの評価

バイオマーカーによって増悪または再発を判定する際、患者の CA-125 値の経過を評価する。効果を評価するために CA-125 を単独で使用することはできない。もし、CA-125 の上昇がみられた場合は、放射線画像を撮らなければならない。

#### 9.2.3.4 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。

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。

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。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。

#### 9.2.3.5 総合(未確定)効果の評価

最良総合効果とは、治療開始から(ベースライン以降に記録された最小径和を進行の比較対照として)腫瘍の増悪または再発までに記録された効果の最良時点の効果のことである。患者の最良効果の割り当ては、場合によっては測定値と確定規準の両方を満たしているかどうかによる。

ベースラインで測定可能病変(標的病変)がある患者の各時点での効果

標的病変	非標的病変	バイオマーカー CA-125	新病変*	各時点での 効果
CR	CR	基準値内	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	問わない	なし	PR
CR	評価なし	問わない	なし	PR
PR	Non-PD or NE	問わない	なし	PR
SD	Non-PD or NE	問わない	なし	SD
NE	Non-PD	問わない	なし	NE
PD	問わない	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD**	問わない	あり or なし	PD
問わない	問わない	PD	なし	PD
問わない	問わない	問わない	あり	PD

\* 新病変に関する詳細は RECIST 1.1 版を参照のこと。

\*\* 非標的病変の明らかな増悪を進行と判断されることも例外的にありうる。

ベースラインで測定不能病変(非標的病変)のみを有する患者の各時点での効果

非標的病変	バイオマーカー CA-125	新病変*	各時点での効果
CR	基準値内	なし	CR
CR	基準値を上回る	なし	Non-CR/non-PD*
Non-CR/non-PD	問わない	なし	Non-CR/non-PD*
NE	問わない	なし	NE
明らかなPD	問わない	ありorなし	PD
問わない	PD	なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

\* 新病変に関する詳細は RECIST 1.1 版を参照のこと。

\*\* 非標的腫瘍に関しては「安定(SD)」よりも「non-CR/non-PD」とすることが望ましい。一部の臨床試験では有効性の評価項目にSDを用いることが多くっており、病変を測定できない際にSDとすることは推奨されない。

9.2.3.6 進行: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) 1 つ以上の新病変の出現。
- 3) 以前に病変の進行を示す明らかな証拠の無い原病死。
- 4) 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

### 9.2.3.7 最良総合確定効果

効果を主要評価項目とする試験には、最良総合効果の決定にCR及びPRの確定を要する。

確定されたCRとPRによる最良総合確定効果

最初の総合効果	その次の時点での総合効果	最良総合確定効果	
CR	CR	CR	
CR	PR	SD, PD or PR*)	
CR	SD	SD	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はPD
CR	PD	SD	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はPD
CR	NE	SD	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はNE
PR	CR	PR	
PR	PR	PR	
PR	SD	SD	
PR	PD	SD	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はPD
PR	NE	SD	SDの最短基準を満たせばSD、それ以外はNE
NE	NE	NE	

\*) 最初の評価時点で真にCRに達していれば、その後に見られるいかなる腫瘍が、たとえベースラインと比較してPR基準を満たす腫瘍であっても、(腫瘍がCRの後に再発したと考えられるため)その時点でPDとなる。しかし、実際に最初の評価以後のスキャンで小病変が未だ存在している可能性が示唆されており、最初の評価時点で患者はCRではなくPRまたはSDであったのに「CR」と判定されていることがある。そのような場合、もとのCRをPRまたはSDに訂正するべきであり、最良効果はPRまたはSDである。

CRまたはPRのいずれかを「最良総合効果」とするためには、それを確定する必要がある。奏功(CR及びPR)とするには、最初に確認してから4週間以上の間隔をおいた時点での確定を要する。本試験では、SD判定の最短基準は6週間とする。

健康状態が全体的に悪化して治療の中止を要する患者またはその時点で客観的な増悪のエビデンスが得られないまま死亡する患者があれば、「臨床症状悪化」による臨床試験治療中止として報告すること。治療中止後も客観的な増悪のエビデンスを確認するためにあらゆる努力を払うこと。

### 9.3 無増悪生存期間(Progression Free Survival)

無増悪生存期間(PFS)とは、試験登録日から増悪と判定された日または死亡日のいずれか最も早い日までの期間と定義する。最終無増悪確認日についてもあわせて情報収集する。

### 9.4 生存期間(Survival)

生存期間とは、試験登録日から死亡日または最後に連絡がとれた日のいずれかの日までの期間と定義する。

## 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】

## 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)<sup>32)</sup>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確実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回をめどに調査を継続する。
- 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 eCRF (電子症例報告書)

eCRF は以下のスケジュールで提出する。【Appendix 2-④参照】 eCRF は iPocc trial コーディネーティングセンターの Rave システムからアクセスできる。

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

※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 eCRF を入力する。

eCRFs	提出時点	提出期限	備考
Background Information	本登録の前	N/A	
Tentative Registration	仮登録時	N/A	
Final Registration	本登録時	N/A	
Pre-Surgery	手術予定日の 28 日前	4 週間以内	
Surgical Report - Pathology <sup>1)</sup> *病理スライド(組織腫瘍) <sup>2)3)</sup> *施設における病理報告書 <sup>4)</sup>	手術後	4 週間以内	下記 1) - 4) を参照
Pre-Chemotherapy	手術後からプロトコル治療開始までの期間	4 週間以内	
CYCLE1-6	各サイクル終了後	4 週間以内	
End of Study	プロトコル治療中止/完了	4 週間以内	
Follow Up	Follow-up 時点	4 週間以内	

- 1) “Pathology” はスライドを郵送する際のカバーレターの代わりとする。
- 2) 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。

【プレパレート送付先、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  
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

- 3) 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、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。
- 4) 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。