

した<sup>14)</sup>。続いて行われた GOG114 試験では Paclitaxel IV 投与併用下での Cisplatin IP 投与と Cisplatin IV 投与の比較試験を行い、生存期間(中央値 52.2 ヶ月 vs. 63.2 ヶ月)では有意ではないものの無再発生存期間(中央値 22.2 ヶ月 vs. 27.9 ヶ月)において IP 群の方が有意に予後良好であった<sup>17)</sup>。さらに Armstrong ら(GOG172 試験)は IV Paclitaxel および IP Cisplatin に加えて Day 8 に IP Paclitaxel を投与するレジメンが IV 療法に比較して有意に予後が改善したことを報告した(全生存期間中央値 49.7 ヶ月 vs. 65.6 ヶ月)<sup>18)</sup>。

これら 3 つのランダム化比較試験結果を受け米国国立癌研究所(NCI)と Gynecologic Oncology Group(GOG)は他のランダム化比較試験を加えて Meta-analysis を行った。その結果、IP 療法は IV 療法と比較し死亡のリスクを 21.6%減少させることが明らかとなった。そして、「適切な腫瘍減量手術の行われた FIGO stage III の卵巣癌患者に対し Cisplatin IP 投与およびタキサン系薬剤の IV 単独あるいは IP/IV 併用投与について考慮すべきである」との clinical announcement を 2006 年 1 月 5 日付けで発表した<sup>19)</sup>。この結果を受けて上皮性卵巣癌に対する IP 療法が注目されることとなったが、投与法の煩雑さやカテーテルトラブルを含む毒性への懸念、完遂率の低さから広く用いられるには至っていない。例えば GOG172 試験では毒性のために予定されていた 6 コースの化学療法が完遂できたのは IP 投与群ではわずか 42%であり、より毒性の軽いレジメンの開発が望まれている。

#### 2.1.4 Cisplatin IP 投与を Carboplatin IP 投与に変更する意義

IV 投与において Cisplatin を Carboplatin に置き換えることで同等の有用性を確保しつつ毒性を軽減することはよく知られており、上皮性卵巣癌に対して主に用いられるプラチナ製剤は Carboplatin である。一方、IP 投与においては Carboplatin は Cisplatin よりも有効性が劣るという動物実験と小規模な後方視的臨床報告をもとに専ら Cisplatin が用いられてきた。しかし、これらの研究では Cisplatin と Carboplatin の有効投与量が無視されており、Carboplatin を十分量 IP 投与した際の有効性を見直す必要性が論じられてきた。近年、IP 投与においても Carboplatin が Cisplatin に代わる有力な薬剤であることを示すデータが蓄積しつつある。Fujiwara らは多数例の後方視的検討から 400 mg/m<sup>2</sup> 以上の十分量の Carboplatin を IP 投与した場合には良好な予後が得られることを報告した<sup>20)</sup>。また、Miyagi らは数学モデルを使用した薬理的解析を行い Carboplatin IP 投与において IV 投与と同等の血中 Platinum AUC が得られると同時に腹腔内 Platinum AUC は 17 倍に達することを報告し、Carboplatin は IV 投与するよりも IP 投与の方が薬理的により有効性が高い可能性を示した<sup>21)</sup>。これらのことから IP 投与においても Cisplatin を Carboplatin に置き換えることで同等の有効性が期待でき、また副作用の軽減も可能になると考えられる。よって Carboplatin IP 投与の有効性を第 III 相試験で検討することは化学療法中の患者の QOL の改善において非常に大きな意義を有すると考えられる。

GOG172 試験では、血液毒性、非血液毒性のいずれも IP 群のほうが IV 群よりも優位に多く、IP 群で 6 サイクルの治療が完遂できたのは 42%にとどまっていた。しかし GOG172 試験の複雑なデザインのために、これが Cisplatin を IP 投与したために起こったのか、Day8 に投与された Paclitaxel

によるものか、PaclitaxelをIPしたためかは不明である。いずれにせよ、治療が完遂できなかった症例の34%がカテーテルの問題であった。

一方、IP CarboplatinとIV Paclitaxelの第II相試験では、IPカテーテルの問題による治療中止は10%以下にとどまっており、認容性が高いことが示されている。<sup>24)</sup>しかし、シリコン製のカテーテルを用いるために起こりうる有害事象(例えば、ポートの感染、閉塞、腸管癒着、腸管穿孔など)には十分注意しながら、試験を遂行する必要がある。

### 2.1.5 Suboptimal residual disease を持った症例を組み込む意義

腹腔内に投与された抗癌剤の腫瘍への直接の浸透は表面からわずか数mmと考えられている。そのため初回手術後に残存した腫瘍のサイズが大きい場合にはこれまでIP投与の対象にはされてこなかった<sup>22)</sup>。しかし、最近報告された初回腫瘍減量手術でsuboptimalに終わった症例におけるCarboplatinをIP投与したTC療法の後方視的検討で79%の高い奏効率が得られることが示されている<sup>23)</sup>。また、三海婦人科がん研究グループで行われた第II相試験において残存腫瘍を有する症例に対しPaclitaxelのIV投与およびCarboplatinのIP投与の併用療法が良好な奏効率を有することが示された<sup>24)</sup>。さらに前述のMiyagiらの報告による薬物動態のモデルにおいて血中Platinum AUCがIP投与とIV投与で同等であることからCarboplatinのIP投与は全身投与の1ルートと考えられ、suboptimal症例に対してもIV投与と同等以上の効果が期待できることが理論的にも裏付けられている。以上のように対象をSuboptimal residual diseaseを持った症例に広げることが妥当であり、IP投与の恩恵を受けられる患者の拡大につながる可能性が大きい。

### 2.1.6 第II/III相試験を行う意義

JGOG3016試験においてdd-TCiv療法の有効性および安全性についてはすでに検証されている。一方、予備的な毒性解析研究と<sup>25)</sup>、前述の三海婦人科がん研究グループで行われた第II相試験でPaclitaxel3週ごとIV投与を併用したCarboplatinIP投与の有効性および安全性が検討されている。その結果、IVpaclitaxel175mg/m<sup>2</sup>との併用でのcarboplatinIPの推奨用量はAUC6~7であり<sup>25)</sup>、IVpaclitaxel175mg/m<sup>2</sup>とcarboplatinAUC6との併用での奏効率は83%、予定されていた6コースの治療の完遂率は85%と非常に良好であり、毒性はIV投与と同等であった<sup>24)</sup>。IPportに関連した毒性はportの閉塞をきたした1例(4%)のみであった。これらのことからdd-TCiv療法は有効性においてdd-TCiv療法よりも大きく劣ることはなく、また、安全に投与することが可能と推定される。しかし、現在までにdd-TCivの有効性、安全性のデータが欠けており、第III相試験に先立って第II相試験が必要と考えられる。一方、卵巣癌のように限られた症例数の疾患においては第II相試験を行った後に第III相試験を改めて行うことは、化学療法が急速に発展している現在においてはリソースの有効活用の観点から問題である。よって第II相試験部分の症例がIII相試験でも活用可能な第II/III相試験デザインでdd-TCiv療法の評価を行うことは、試験の迅速な遂行が可能となることから、その意義は大きいと考えられる。

本試験は、CarboplatinのIP投与がIV投与よりも優れているという仮説を証明しようとするもので

ある。現時点で Carboplatin IP 投与が試験を行なうまでもなく優れているというエビデンスはない。また、Carboplatin IP 投与の危険性がレジメン II (dd-TCip 療法) に割り付けられた患者に許容範囲以上の危険が及ぶことはないと考えられる。従って、本試験によって得られる社会的利益は、被験者の福利を蹂躪しているとは考えられない。

以上述べたような科学的根拠をもって dd-TC 療法、すなわち Paclitaxel 毎週 IV 投与と Carboplatin3 週毎 IV 投与の併用療法(dd-TCiv 療法)を標準治療とし Paclitaxel 毎週 IV 投与と Carboplatin3 週毎 IP 投与の併用療法(dd-TCip 療法)を試験治療としたランダム化第 II/III 相試験試験を計画した。

## 2.2 試験デザイン

ランダム化 第 II/III 相多施設国際共同試験

## 3 本試験で用いる規準・定義

### 3.1 病期分類

病期分類は FIGO 国際進行期分類(1988 年)を用いる。

### 3.2 有害事象評価

有害事象評価には NCI-CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる(Appendix 3-III 参照)。

### 3.3 腫瘍縮小効果(評価可能病変がある場合のみ)

RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ver1.1 を使用する(Appendix 3-IV 参照)。

## 4 患者選択規準

### 4.1 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) 一般状態(ECOG Performance Status)が0～2である患者(Appendix 3-II参照)。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000 /mm <sup>3</sup> 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 (知覚性、運動性)	Grade1以下 (CTCAE ver.4.0)

- 7) 治療開始後生存期間が3ヶ月以上期待できる患者。
- 8) 仮登録時の年齢が20歳以上の患者(上限は規定しない)。
- 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。

## 4.2 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) ポリオキソエチレンヒマシ油(クレモホールEL<sup>R</sup>)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) 抗菌剤を必要とする活動性の感染症患者。
- 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、または担当医が不相当と判断した患者。
- 11) 間質性肺炎の症状/兆候を有する患者。

## 5 薬剤情報

各薬剤の詳細情報については各々の添付文書で常に最新情報を確認するよう努めること。現時点での最新の添付文書を Appendix に示す(Appendix 3-V 参照)。

なお、本邦における最新の添付文書情報は下記より検索することができる。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 <http://www.info.pmda.go.jp/index.html>

### 5.1 Paclitaxel

#### 5.1.1 Paclitaxelの概要

Paclitaxelは微小管重合の前駆体として作用し、チューブリン二重体サブユニットよりも微小管に対する親和性が強い。微小管の安定化により正常な微小管ネットワークの動的再構築を阻害し細胞死を引き起こす。主な毒性は骨髄抑制(主に好中球減少)、末梢神経毒性、関節痛、筋肉痛、過敏反応などである。過敏反応は適切な前投薬の使用によって軽減される。2.1.1のように現在、上皮性卵巣癌の初回治療の標準的治療薬のひとつとして、また、再発上皮性卵巣に対する治療薬剤の選択肢のひとつとして世界的に広く用いられている。さらに乳癌、子宮体癌、肺癌その他の癌治療薬としても広く用いられている。

\*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:

PaclitaxelはDay 1、Day 8およびDay 15のすべてにおいて、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)

\*投与方法:本試験においてパクリタキセルは $80\text{mg}/\text{m}^2$ を5%のブドウ糖液または生理食塩水に混和して1時間かけて点滴静脈内投与する。アレルギー予防のための前投薬、その他フィルターや点滴チューブ・バッグについての適切な管理が必要である。

\*体表面積は、最大 $2.0\text{m}^2$ として投与量を計算する。

#### 5.1.2 薬剤添付文書の抜粋情報

- 1) 製品名 :パクリタキセル注30mg/5mL「NK」、パクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」  
パクリタキセル注射液30mg「サワイ」、パクリタキセル注射液100mg「サワイ」
- 2) 成分・含量 :1バイアル5 mL、16.7mL 中に各々パクリタキセル30、100mg を含有する。
- 3) 主な有害反応

過敏症

発疹(5%～20%未満)、発赤(5%未満)

循環器

低血圧(5%～20%未満)、不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図

異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症(5%未満)

#### 消化器

悪心・嘔吐(35.1%)、下痢、食欲不振、口内炎、便秘(5%～20%未満)、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、直腸疼痛、嚥下障害、直腸障害、歯肉炎、腹部膨満感、口唇炎、舌苔、歯肉痛(5%未満)

#### 肝臓

AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ALT(GPT)上昇(5%～20%未満)、ビリビリン上昇(5%未満)

#### 泌尿器

電解質異常(5%～20%未満)、BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎(5%未満)

#### 皮膚

脱毛(45.3%)、斑状丘疹性皮疹、掻痒、皮膚疾患、皮膚潰瘍、蕁麻疹、爪の障害、表皮剥離、色素沈着、皮膚腫脹、皮膚炎、皮膚乾燥、爪変色(5%未満)

#### 精神神経系

めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、寡動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔声、気分変動(5%未満)

#### 感覚器

暗点、味覚倒錯、視力異常、眼疾患、結膜炎、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、結膜出血、光視症、味覚喪失、眼痛、耳痛、舌異常感(5%未満)

#### 呼吸器

呼吸困難(5%～20%未満)、低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感(5%未満)

#### 全身症状

無力症、腹痛、倦怠感、頭痛(5%～20%未満)、浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少(5%未満)

#### 筋骨格

関節痛(32.3%)、筋肉痛(28.8%)、骨痛、背部痛(5%～20%未満)、頸部痛、腰痛(5%未満)

#### その他

発熱、潮紅(5%～20%未満)、胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渇、不正出血、無月経、注射部痛、酪酊感、高血糖、低血糖、脱水(5%未満)

#### 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 パイアル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、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -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 1<sup>31)</sup>

	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 2<sup>24)</sup>

	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<sup>23)</sup>

	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<sup>\*)</sup>までに Rave システムにて仮登録を行う。  
<sup>\*)</sup> 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 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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 (m<sup>2</sup>), 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 2.0m<sup>2</sup>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。