

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。*¹

- 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。

*¹ 日本以外の国においても Bard Titanium Implanted Port (Reorder Number 0603006)を使用することを原則とする。入手が困難な場合は、Study Chair と相談の上、他のポートシステムの使用を許可する。

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。

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

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

(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付けを行う。担当医師は割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	Day 1, 8, 15
Carboplatin:	AUC=6.0	1 時間点滴静注	Day 1

※ 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。ただし、治療を継続することで治療ベネフィットを受ける可能性がある場合は、事前に Study Chair と協議を行った上で、8 サイクルを上限に治療継続を許容する場合がある。

レジメン II (試験治療: dd-TCip 療法)

Paclitaxel:	80mg/m ²	1 時間点滴静注	Day 1, 8, 15
Carboplatin:	AUC=6.0	one shot 腹腔内投与	Day 1

※ 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。ただし、治療を継続することで治療ベネフィットを受ける可能性がある場合は、事前に Study Chair と協議を行った上で、8 サイクルを上限に治療継続を許容する場合がある。

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。

$$\text{DuBois の計算式: } \text{BSA} = \text{Body Weight}^{0.425} \times \text{Height}^{0.725} \times 71.84 / 10000$$

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:

$$\text{CCr} = [98 - \{0.8 \times (\text{age} - 20)\}] \times \text{BSA} \times 0.9 / (\text{serum creatinine} \times 1.73)$$

$$\text{Ccr (ml/min), age (years), BSA (m}^2\text{), serum creatinine (mg/dl)}$$

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/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。ただし、治療を継続することで治療ベネフィットを受ける可能性がある場合は、事前に Study Chair と協議を行った上で、8 サイクルを上限に治療継続を許容する場合がある。

7.3.1 Paclitaxel の投与方法

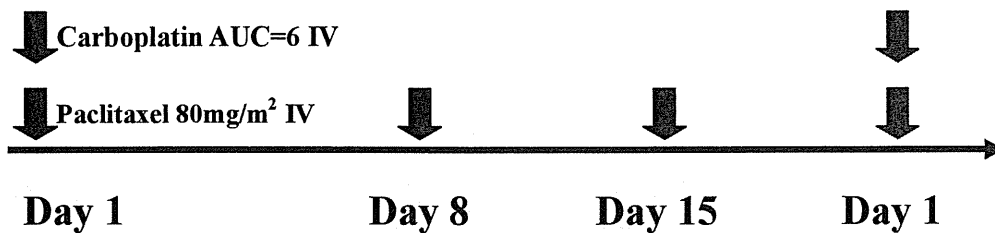
- 1) 前投薬実施の後、規定の投与量を 250ml の 5%ブドウ糖液または生理食塩水に溶解し、専用ラインを用いて 1 時間で点滴静注する。
- 2) 各サイクルの Day1, 8, 15 に投与する。

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/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。ただし、治療を継続することで治療ベネフィットを受ける可能性がある場合は、事前に Study Chair と協議を行った上で、8サイクルを上限に治療継続を許容する場合がある。

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 ヒューバーニードル*¹ 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。

*¹ ヒューバーニードルは、下記 3 種類(皮下脂肪の厚さによって 3 種類の長さを使い分ける)を用いることと規定し、他のニードルを用いることは許容しない。

- ・ ニプロ 植込みポート用医薬品注入器具 コアレスニードルセット(1.5cm) 商品コード 24-270
- ・ ニプロ 植込みポート用医薬品注入器具 コアレスニードルセット(2.5cm) 商品コード 24-257
- ・ ニプロ 植込みポート用医薬品注入器具 コアレスニードルセット(3.5cm) 商品コード 24-258

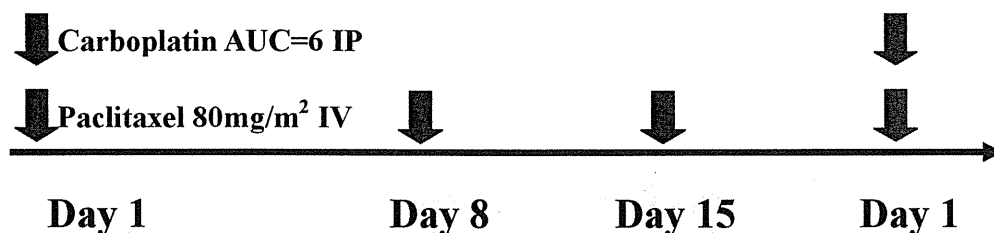
日本以外の国においてもヒューバーニードルを使用することを原則とする。入手が困難な場合は、Study Chair と相談の上、他のニードルの使用を許可する。

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) Carboplatin 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。
- 10) Carboplatin IP 投与に伴う極度の腹痛が発生した場合には、カテーテル周囲の腸管癒着が高度に起こっている可能性を考慮して、次回投与に際してはゆっくりと注入して十分な観察を行う。ゆっくりと注入しても同様に極度の腹痛が発生するようであれば、iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡し Study chair の指示を仰ぐ。
- 11) IP 投与を中止して静脈内投与へ変更を考慮する場合は、iPocc trial コーディネーティングセンターへ連絡すること。

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(15日以上)3週間まで(21日以下)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、末梢神経障害、腹腔内投与時の腹膜刺激症状[腹痛]もしくは膣吻合部漏出を除く)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減少と規定する。
- 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/mm³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/mm³未満)の血小板減少。
- ② 出血傾向を伴う血小板減少(25,000以上 50,000/mm³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

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。^{*1}
- 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。

^{*1} ただし、治療を継続することで治療ベネフィットを受ける可能性がある場合は、事前に Study Chair と協議を行った上で、8サイクルを上限に治療継続を許容する場合がある。

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^{*1}。
 - 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^{*1}。
- 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。

- ^{*1} 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°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-HT₃ 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。

7.8.6 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		
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⁾
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. 当該サイクル Day1 投与日開始の 2 日前までに施行しなければならない。ただし、CA125 ならびにその他の腫瘍マーカー検査は、前サイクル Day15 投与日以降、かつ当該サイクル Day1 投与 28 日以内の実施を許容する。
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。前サイクル中に Grade2 以上の抹消神経毒性を認めた場合は、以降の Paclitaxel の投与量は-1 レベル減量する。

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。Carboplatin IP 投与に伴う極度の腹痛が発生した場合には、カテーテル周囲の腸管癒着が高度に起こっている可能性を考慮して、次回投与に際しては、ゆっくりと注入して十分な観察を行う。ゆっくりと注入しても同様の極度の腹痛が発生するようであれば、iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡し、Study chair の指示を仰ぐ。腹膜刺激症状による腹痛の場合は、必須ではないが、生食を 37℃に保温することが推奨される。

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 (Version 1.1) 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で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。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 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 ≥ 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。

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。

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

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。