

10	データの報告方法	58
10.1	同意書	58
10.2	eCRF（電子症例報告書）	58
11	有害事象報告	60
11.1	報告義務のある有害事象	60
11.2	報告期限	60
11.3	報告期間	61
11.4	重篤な有害事象報告の手順	61
11.5	重篤な有害事象等の規制当局への報告	64
11.6	Study web への掲載	66
11.7	健康被害への補償について	66
11.8	臨床試験賠償保険について	66
12	試験期間	67
13	統計学的事項	67
13.1	症例数	67
13.2	無作為化と層別因子	68
13.3	解析手法	68
14	倫理的事項	71
14.1	遵守すべき諸規則	71
14.2	患者の保護	71
14.3	患者への説明	71
14.4	患者の同意	72
14.5	プライバシーの保護と患者識別	72
14.6	プロトコルの遵守	72
14.7	施設倫理審査委員会 (IRB) の承認	73
14.8	施設倫理審査委員会 (IRB) の年次更新	73
14.9	プロトコルの内容変更について	73
14.10	本試験の利益相反 (Conflict of Interest :COI) について	74
14.11	本試験の経済的支援	74
15	モニタリングと監査	75
15.1	モニタリング	75
15.2	施設訪問監査	77
16	特記事項	78
16.1	腫瘍縮小効果の中央判定	78
16.2	中央病理判定	78
17	研究の登録と結果の公表	78
17.1	Phase A のデータの公表について	75
17.2	論文発表に関する authorship 等に関する取り決め	77
18	研究組織	79
19	参考文献	81

## Appendix

### 別紙 1:研究組織

#### 1. 本試験独自のマニュアル

- A. IPS 挿入手順、腹腔内投与マニュアル
- B. 重篤な有害事象報告の流れ
- C-①. STUDY WEB-PAGE Procedure Manual
- C-②. EDC System Procedure Manual
- C-③. iPocc Trial Patient Registration Procedure Manual
- D. 薬剤オーダー・配布・管理方法
- E. QOL 調査担当者へのご協力をお願い

#### 2. Form(見本)

- ①. 同意説明文書・同意書
- ②. FormA、FormC (REQUEST FORM for Rave USER ADMINISTRATION)
- ③. 症例登録票(緊急時のみ)
- ④. eCRF、iPocc Trial eCRF Completion Manual
- ⑤. SAE REPORT、重篤な有害事象報告に関する手順
- ⑥. QOL 調査票
- ⑦. 患者さんの治療に関連する費用調査用紙

#### 3. ガイドライン

- I. ヘルシンキ宣言
- II. ECOG の PS
- III. CTCAE version4.0
- IV. RECIST ガイドライン version1.1
- V. 薬剤添付文書
- VI. 過敏症反応時の処置方法
- VII. G-CSF 使用に関する ASCO ガイドライン

# 1 目的とエンドポイント

## 1.1 目的

Phase A: Paclitaxel 毎週点滴静注 (IV) 投与および Carboplatin 3 週毎腹腔内 (IP) 投与の併用療法 (dd-TCip 療法) の Feasibility を確認する。

Phase B: 上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌患者に対する first-line 化学療法としての Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin 3 週毎 IV 投与の併用療法 (dd-TCiv 療法) と Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin 3 週毎 IP 投与の併用療法 (dd-TCip 療法) の有効性および安全性を比較し、Carboplatin IP 投与の意義を検討する。

### 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。

### 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。

## 1.2 エンドポイント

### 1.2.1 Phase A (第 II 相試験)

Phase A では、両群の治療完遂率、血液毒性、非血液毒性、奏効率 (測定可能病変を有するもの) などの feasibility について、International Independent Data Monitoring Committee (IIDMC) が総合的かつ第三者的に判断する。

IIDMC は、Phase A の全症例の eCRF 回収が終了した時点で開催審議され、試験継続の妥当性について研究代表者へ提言する。

IIDMC は、以下の判断基準によって Phase A から Phase B への移行に関する可否を判断する。

- 1) dd-TCip 療法の Grade 3 以上の血液毒性、非血液毒性の発現率が dd-TCiv 療法に対して予想外に強い場合
- 2) dd-TCip 療法の奏効率が dd-TCiv 療法に対して予想外に劣る場合
- 3) dd-TCip 療法の治療完遂率が dd-TCiv 療法に対して予想外に劣る場合

各基準はオッズ比の 95% 信頼区間に基づく統計的な検討、および III 相への移行に関する可否の臨床的な検討に基づいて判断される。基準 (1)、(2)、(3) に全て該当するときは、IIDMC の審議をもって Phase B への移行を中止する。また、いずれかの基準に該当するときは、IIDMC は他の

基準も含めて総合的な検討を行い、PhaseB への移行の可否を判断する。基準(1)、(2)、(3)に全て該当しないときは、IIDMC の審議をもって PhaseB への移行を決定する。

試験の継続可と判断された場合には、有効性のデータについては IIDMC のみが閲覧し、公表は行わない。試験の継続不可と判断された場合には、有効性・安全性データを含むすべてのデータをすみやかに公開する。

Phase A から PhaseB への移行には患者登録中断期間を設けなくて、評価期間中も症例登録は続行する。

### 1.2.2 Phase B(第 III 相試験)

Primary Endpoint:	無増悪生存期間 (PFS)
Secondary Endpoints:	全生存期間 (OS)
	腫瘍縮小効果(評価可能病変のある症例のみ)
	有害事象の発現率
	治療完遂率
	Quality of Life (QOL) 評価
	費用効果分析・費用効用分析

## 2 背景と意義

### 2.1 本試験の背景と意義

#### 2.1.1 背景

本邦の上皮性卵巣癌の罹患数は最近では年間約 8000 人と推計され、1996 年には 4006 人、2005 年には 4467 人が死亡しており、非常に予後不良な疾患である<sup>1)</sup>。現在のところ卵巣癌に対する効果的なスクリーニング法は確立されておらず、その約 70% が III、IV 期の進行癌の状態であって初めて診断される。罹患数は近年増加傾向にあり、卵巣癌の年齢訂正死亡率は 1970 年には婦人口 10 万対 2.5 であったのが、1994 年には 4.7 と 25 年間で 1.9 倍の増加を示している。2015 年には 7.4 になる事が予想され、女性の悪性腫瘍による死亡原因において乳癌に次ぐ第 2 位になる可能性がある<sup>2)</sup>。

他の多くの固形腫瘍とは異なり、上皮性卵巣癌では適切な腫瘍減量手術が生存率の改善をもたらすことが知られている。その治療においては最大限の腫瘍の減量を目的とした初回手術とそれに引き続く化学療法が推奨されている<sup>3),4)</sup>。従来、上皮性卵巣癌の標準化学療法はプラチナ製剤を中心とした CAP 療法あるいは CP 療法であった。その後、タキサン系薬剤の Paclitaxel が開発され、Paclitaxel を含むレジメンに関する大規模な比較試験が行われた (GOG111 試験および OV-10 試験)<sup>5),6)</sup>。残存腫瘍を有する III-IV 期卵巣癌 410 例を対象に Cisplatin + Paclitaxel 併用療法と Cisplatin + Cyclophosphamide 併用療法の比較の結果、奏効率 (73% vs. 60%)、全生存期間 (38 ヶ月 vs. 24 ヶ月) いずれにおいても Paclitaxel 併用群のほうが有意に良好な成績であった。

この結果を受けて Paclitaxel + Cisplatin 併用化学療法が上皮性卵巣癌に対する新しい標準化学療法となった。次いで Cisplatin による腎毒性および消化器毒性の軽減を目的に Cisplatin を Carboplatin に置き換えた併用療法に関する臨床試験が行われた (AGO 試験および GOG158 試験)。その結果、Paclitaxel + Carboplatin 併用療法の有効性は Paclitaxel + Cisplatin 併用療法と同等であるにもかかわらず毒性が軽減されることが明らかになった。また、投与方法も簡便であったことから Paclitaxel + Carboplatin 併用療法が新しい標準療法として認識されるようになった<sup>7),8)</sup>。その結果、日本では Paclitaxel 175~180mg/m<sup>2</sup> 3 時間点滴静注と Carboplatin AUC=5~6 1 時間点滴静注 (TC 療法) が上皮性卵巣癌に対する標準的化学療法となった<sup>1)</sup>。

### 2.1.2 Paclitaxel 毎週投与を標準治療とする妥当性

Dose-dense の概念に基づいて Paclitaxel の投与間隔を 3 週から 1 週に変更し、抗腫瘍効果を高めようとする試みが複数の固形腫瘍において行われている。最近、乳癌に対する術後 adjuvant 療法の第 III 相試験において Paclitaxel 毎週投与が 3 週毎投与と比較し有意な予後の改善を示すことが報告された<sup>9)</sup>。上皮性卵巣癌においては婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) が行った Paclitaxel の Dose-dense therapy に関するランダム化比較試験 (JGOG3016 試験) の結果が 2008 年の米国臨床腫瘍学会で報告された<sup>10)</sup>。この第 III 相試験では標準的な 3 週毎投与の TC 療法と Carboplatin の 3 週毎投与 + Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> の毎週投与の併用療法 (dd-TC 療法) が比較された。その結果、dd-TC 療法において無増悪生存期間の有意な延長 (17.2 ヶ月 vs 28.0 ヶ月) を認め、3 年全生存率でも 65.1% 対 72.1% と dose dense 群が有意に優っていた (HR 0.75, 0.57-0.98; p=0.03) (Lancet 2009 in Press)。一方、末梢神経毒性には差はなかったが、dd-TC 療法において有意に高頻度の血液毒性を認め、治療完遂度も低かった (63% vs 48%)。本邦から発信されたこの知見は世界的に非常に大きなインパクトを持って受け止められており、今後 TC 療法において Paclitaxel の毎週投与が従来の投与方法に取って代わりうるものと考えられる。よって今後計画される第 III 相試験において dd-TC 療法を標準治療に据えることは十分な妥当性を有すると考えられる。

### 2.1.3 卵巣癌における腹腔内化学療法の歴史と現状

卵巣癌はしばしば直接浸潤あるいは播種により早期から腹腔内各所に進展する。そこで、初回手術後の遺残あるいは再発病巣が腹腔内に局限している例に対し抗癌剤の腹腔内投与 (IP) が数十年前に提唱された<sup>11)</sup>。Cisplatin や Paclitaxel などの薬剤は腹腔内投与された場合、明らかな薬物動態学的な優位性を有する<sup>12-14)</sup>。すなわち経静脈投与 (IV) された場合に比べより高濃度の薬剤がより長時間にわたって腹腔内で維持される<sup>16)</sup>。例えば Cisplatin では IP により IV の 10-20 倍の濃度の薬剤が腹腔内に曝露されることが報告されている。このように高濃度の薬剤が長時間にわたって腹腔内で維持される抗癌剤の IP 投与は理論的には腹腔内病変に対し IV 投与よりも優れた効果が期待できる。Alberts らは卵巣癌 III 期症例に対し、Cyclophosphamide 併用時の Cisplatin の IP 投与と IV 投与の無作為比較試験を行い (GOG104 試験)、IV 投与に比べて IP 投

与で有意な予後の改善(生存期間中央値 41 ヶ月 vs. 49 ヶ月)と副作用の軽減を認めることを報告した<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は妥当であり、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 Paclitaxel 3 週ごと IV 投与を併用した Carboplatin IP 投与の有効性および安全性が検討されている。その結果、IV paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> との併用での carboplatin IP の推奨用量は AUC<sub>6</sub>~7 であり<sup>25)</sup>、IV paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> と carboplatin AUC<sub>6</sub> 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>。IP port 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-TCip 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-TCip 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-TCip 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 ver4.0(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	Grade I以下 (CTCAE ver.4.0)
(運動ニューロパチー、感覚ニューロパチー)	

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) ポリオキシエチレンヒマシ油(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) 脳転移または脳腫瘍の身体所見がある患者。

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:

レジメンI(標準治療: dd-TCiv療法)および、レジメンII(試験治療: dd-TCip療法)ともに市販薬(ジェネリック使用可)を使用し保険請求すること。

※投与方法:

本試験においてPaclitaxelは80mg/m<sup>2</sup>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2.0m<sup>2</sup>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)、ビリルビン上昇(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、酩酊感、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Carboplatin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:

レジメンI(標準治療: dd-TCiv療法)については、市販薬(ジェネリック使用可)を使用し保険請求すること。レジメンII(試験治療: 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、 $\gamma$ -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。

### 5) 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

Paclitaxel IV 投与および Carboplatin 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%

#### その他の有害事象

膣吻合部漏出(0~18%)<sup>32) 33) 34)</sup>

膣吻合部漏出の頻度に関しては報告によってかなりばらつきがあり、0~18%まで幅がある。最新の論文<sup>32)</sup>では IP 投与中止の原因の 6.7%と報告されている。症例数の多い GOG172 試験<sup>33)</sup>での膣吻合部漏出の発生頻度は 2.5% (5/205) であった。

## 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【Appendix 1-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 (<https://studyweb.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」\*<sup>1)</sup>および「FormC」 (REQUEST FORM for Rave USER ADMINISTRATION)  
【Appendix 2-②参照】  
\*<sup>1)</sup> 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 先進医療届出受理通知書
- 2) 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】
  - 3) 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研究コーディネーターは Rave システムより “《重要》Clinical Trial-R ID & アカウント有効化のお知らせ” メールを受信し、メールに記載された手順に従いユーザーアカウントの有効化を行う。
  - 4) Rave システムにて E-learning を受講して Certificate を得る。

※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)、4) 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)、4)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。