

iPocc Trial

IntraPeritoneal therapy for Ovarian Cancer with Carboplatin



北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム
婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

(GOTIC-001 / JGOG3019)

上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する

Paclitaxel毎週点滴静注 + Carboplatin 3週毎点滴静注投与

対

Paclitaxel毎週点滴静注 + Carboplatin 3週毎腹腔内投与

のランダム化第II / III相試験

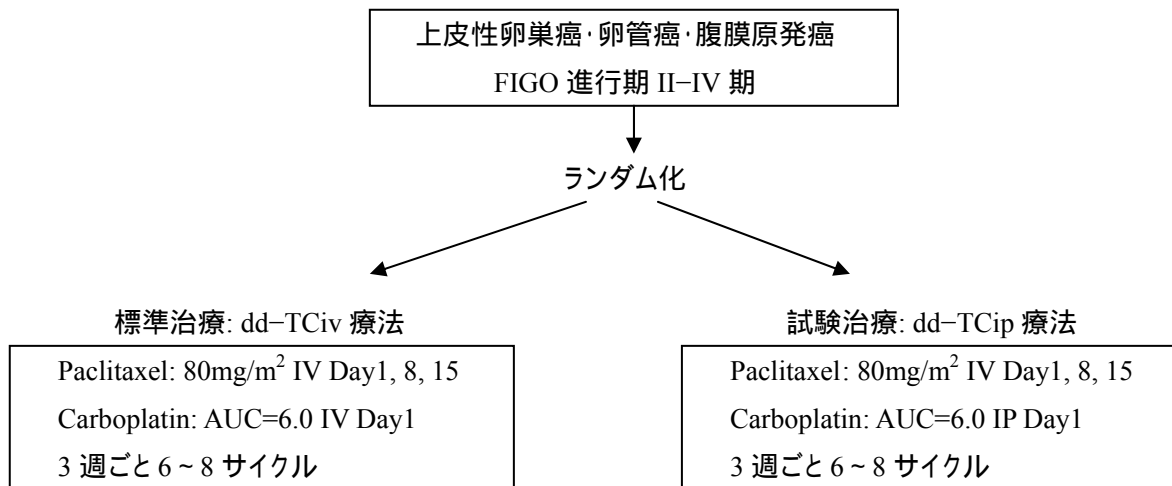
試験実施計画書

Version1.0 : 2010年4月26日

Version1.1 : 2010年5月26日

0. 試験概要

0.1. 治療シエーマ



0.2. 目的

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 毎週点滴静注(IV)投与および Carboplatin3 週毎 IV 投与の併用療法(dd-TCiv 療法)と Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin3 週毎腹腔内(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ことである。なお、試験の Phase A 部分では併せて dd-TCip 療法の Feasibility を確認する。

0.3. Phase、目標症例数、エンドポイント

0.3.1. phase A (第 II 相試験) 症例数: 各群 60 例

Phase A から Phase B への移行の判断は、両群の治療完遂率、血液毒性、非血液毒性、奏功率(測定可能病変を有するもの)などの feasibility について、効果・安全性評価委員会が総合的かつ第三者的に判断する。

効果・安全性評価委員会は、Phase A の全症例の CRF 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。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効果・安全性評価委員会のみが閲覧し、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 Phase B への移行には患者登録中断期間を設けず、評価期間中も症例登録は続行する。

0.3.2. phase B(第 III 相試験) 症例数:各群 313 例 予定症例数 746 例
解析では第 II 相試験部分の各群 60 例を含める
イベント数 510 例

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
費用効用分析

0.4. 患者選択規準

0.4.1. 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 ³ 以上
血小板数	100,000 /mm ³ 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	CTCAE Grade1以下(知覚性、運動性)

- 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。

0.4.2 除外規準

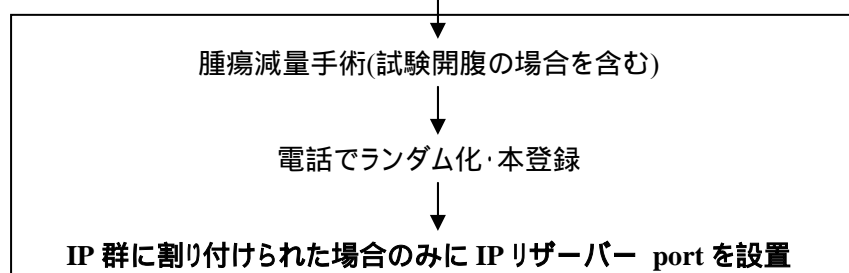
- 1) 組織型が卵巣境界悪性腫瘍であると予測される患者。
- 2) 当該疾患に対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われている患者。
- 3) 全ての活動性の重複癌患者。(同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし皮膚の基底細胞癌と扁平上皮癌、並びに局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。)
- 4) 重篤な合併症を有する患者。
例：重篤な心疾患又は脳血管障害、コントロール困難な糖尿病又は高血圧症、肺線維症、間質性肺炎、出血、活動性の消化性潰瘍又、重篤な神経疾患を有するものは除外する。
- 5) ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモールELR)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) 抗生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、または担当医が不適當と判断した患者。

0.5 登録とランダム化の流れ

術前

試験内容の説明
↓
文書同意取得
↓
Webにて仮登録

術中



術後

病理組織検査結果にて当該試験該当症例であることを確認
↓
試験治療開始

*) 本登録またはプロトコル治療を開始できなかった場合は、試験中止に関する症例報告書 (FormC)を iPocc Trial コーディネーティングセンター宛に FAX 送付

0.6. 試験期間

目標症例数および症例集積期間

目標症例数 : PhaseA(各群 60 例)

PhaseB(イベント数 510 例(予定症例数 746 例、解析では第 II 相試験部分の各群 60 例を含める))

症例集積期間 : 2010 年 5 月 ~ 2013 年 4 月(予定)

追跡期間 : 追跡調査は、上記の必要イベント数が観察されるか、最後の患者が登録後 3 年間観察されるまで全患者に対して継続される。従って、追跡調査はおおよそ 2016 年 4 月に完了する予定である。

- ・ 患者はいかなる時でも本試験による治療を拒否できる。
- ・ 同意が取り消されなければ追跡期間中は追跡調査が行われる。

0.7. 問合せ先

適格規準、治療変更規準等、医学的判断を要するもの

研究事務局

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 長尾 昌二

住 所 : 〒350-0197 埼玉県日高市山根1397-1

TEL : 042-984-4531または4115 (時間外 042-984-4473)

FAX : 042-984-4741

E-mail : s_nagao@saitama-med.ac.jp

登録手順、CRF記入、有害事象報告等に関するお問い合わせ

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門

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

目次

0. 試験概要	2
1. 目的とエンドポイント	10
1.1. 目的	10
1.2. エンドポイント	10
2. 背景と意義	11
2.1. 本試験の背景と意義	11
2.2. 試験デザイン	15
3. 本試験で用いる規準・定義	15
4. 患者選択規準	15
4.1 適格規準	15
4.2 除外規準	16
5. 薬剤情報	17
5.1. Paclitaxel	17
5.2. Carboplatin	21
5.3. Paclitaxel IV 投与および Carboplatin IP 投与併用時の主な有害反応	24
6. 試験開始までの準備	26
6.1. 手術手技に関する準備	26
6.2. 試験参加手続き	26
6.3. 患者登録	27
7. 治療計画と治療変更規準	31
7.1. プロトコル治療群の割り付け	31
7.2. 薬剤投与量の計算方法	31
7.3. 標準治療の方法	32
7.4. 試験治療の方法	33
7.5. 治療開始規準	35
7.6. 投与量減量規準	36
7.7. プロトコル治療終了・中止規準	38
7.8. 併用・支持療法	39
8. 観察・検査項目とスケジュール	41
9. 評価の規準	43
9.1. 有害事象	43
9.2. 腫瘍縮小効果の判定	45
10. データの報告方法	55
11. 有害事象報告	56

11.1.	報告義務のある有害事象	56
11.2.	SAE 報告手順	57
11.3.	報告のタイムライン	58
11.4.	SUSAR 報告手順	58
11.6.	効果・安全性評価委員会への報告	59
11.7.	効果・安全性評価委員会での審議	59
11.8.	参加施設への連絡	59
11.9.	健康被害への補償について	59
12.	試験期間	60
13.	統計学的事項	60
13.1.	症例数	60
13.2.	無作為化と層別因子	61
13.3.	解析手法	61
14.	倫理的事項	64
15.	モニタリングと監査	68
15.1.	モニタリング	68
15.2.	施設訪問監査	70
16.	特記事項	71
16.1.	腫瘍縮小効果の中央判定	71
16.2.	中央病理判定	71
17.	研究の登録と結果の公表	71
18.	研究組織	72
19.	参考文献	74

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. WEB 使用マニュアル
- 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)

- . 同意説明文書・同意書
- . 参加施設登録用紙(Institution Registration Form)
- . 症例登録票(緊急時のみ)(Patient Registration Form:Emergency Use Only)
- . 症例報告書、記載マニュアル
- . SAE 報告書、記載マニュアル
- . QOL 調査票
- . 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

- . ヘルシンキ宣言
- . ECOG の PS
- . CTCAE version4.0
- . RECIST ガイドライン version1.1
- . 薬剤添付文書
- . 過敏症反応時の処置方法
- . 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

本試験の主要な目的は上皮性卵巣癌・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 毎週点滴静注(IV)投与および Carboplatin3 週毎 IV 投与の併用療法(dd-TCiv 療法)と Paclitaxel 毎週 IV 投与および Carboplatin3 週毎腹腔内(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ことである。なお、試験の Phase A 部分では併せて dd-TCip 療法の Feasibility を確認する。

標準治療

レジメン I: 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。

試験治療

レジメン II: 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。

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、効果・安全性評価委員会が総合的かつ第三者的に判断する。

効果・安全性評価委員会は、Phase A の全症例の CRF 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。

効果・安全性評価委員会は、以下の判断基準によって第 II 相試験から第 III 相試験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、効果・安全性評価委員会の審議をもって III 相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、効果・安全性評価委員会は他の基準も含めて総合的な検討を行い、III相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、効果・安全性評価委員会の審議をもってIII相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効果・安全性評価委員会のみが閲覧し、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 Phase B 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¹⁾。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、 期の進行癌の状態です。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²⁾。

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^{3),4)}。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)^{5),6)}。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^{7),8)}。その結果、日本では Paclitaxel 175 ~ 180mg/m² 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¹⁾。

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⁹⁾。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¹⁰⁾。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/m² 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限局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¹¹⁾。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¹²⁻¹⁴⁾。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¹⁶⁾。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 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¹⁴⁾。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¹⁷⁾。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)¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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/m² 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²⁰⁾。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²¹⁾。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 Ⅰ 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。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く数 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き場合にはこれまで IP 投与の対象にはされてこなかった²²⁾。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²³⁾。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²⁴⁾。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²⁵⁾、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/m² との併用での carboplatin IP の推奨用量は AUC6 ~ 7 であり²⁵⁾、IV paclitaxel 175 mg/m² と carboplatin AUC6 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²⁴⁾。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 IP 群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

多施設共同試験

ランダム化第 II/III 相試験

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 ³ 以上
血小板数	100,000 /mm ³ 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	CTCAE Grade1以下(知覚性、運動性)

- 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(クレモホルール^R)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がある患者。
- 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。

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80mg/m²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2.0m²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)、ビルビリリン上昇(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Ⅲ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(IV群)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(IP群)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：6.3.2および6.4.2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. CD-ROM による事前学習(必須)

本試験への参加を希望する施設は、事前に iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡し、IPS(IP リバーザーポートシステム)設置手術手技が入っている CD-ROM を入手する。
試験への参加を希望する医師は本 CD-ROM を見て手術手技の事前学習を必ず行なう。

6.1.2. IPS 設置術を行なったことがない医師は、以下の 2 つのオプションを選択する。

手術手技の見学を依頼

実地指導を依頼

選択したオプション内容を GOTIC 事務局宛に連絡し、試験参加前までに必ず実施すること。

【連絡先】

GOTIC 事務局

住所 : 〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷5番地 グランビル 401

TEL : 049-292-9043

FAX : 049-292-9048

E-mail : gotic@gotic.jp

6.2. 試験参加手続き

本試験の患者登録を開始する前には、所定の手続きが必要である。まず、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することにより、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) 「**Institution Registration Form**」参加施設登録用紙（施設名、科名、住所、電話 / FAX 番号、試験責任医師および分担医師名、試験協力者名および Email アドレス等を記載したものの）【Appendix 2- 参照】

iPocc Trial コーディネーティングセンターは、書類を確認した後、ログイン ID & パスワードを Email にて発行する。医師または試験協力者は「**Institution Registration Form**」と ID & パスワード発行メールを保管する。

医師または試験協力者は WEB 登録システムにアクセスし、本試験に関するクイズを受けて「Certificate」を得なければならない。患者登録を行なう予定のある担当医師は「Certificate」を印刷して保管しなければならない。

iPocc Trial コーディネーティングセンターにおける Certificate 発行確認の過程をもって、本試験の参加施設選定および試験分担医師または試験協力者選定の確認作業の代わりとする。また、IRB 承認通知書の提出および“Certificate”を取得した医師に限り、WEB 登録用 ID とパスワードが有効化され、WEB 登録が可能な状態となる。

WEB 使用に関してはマニュアル参照(Appendix1-C)

【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門	
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

WEB を用いた中央登録方式による仮登録(術前)

電話によるランダム化の確認および本登録(術中)

の 2 段階の手順で登録する。

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判断された場合には、すみやかに iPocc Trial コーディネーティングセンターまで症例報告書(FormC)を FAX 送付する。

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本人より文書による同意を取得し、「4.患者選択規準」を確認する。
- 2) 原則手術 2 日前*)までに WEB にて仮登録を実施する。

*) 2 日前とは iPocc Trial コーディネーティングセンターにおける 2 営業日前を指す。例えば月曜日が手術予定の場合は前週の木曜日を指す。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に電話連絡をする。

本システムは原則 24 時間 365 日利用可能である。

<http://www.kitasato-ctcc.jp>

- 3) WEB システムにて適格性の確認を行った後、適格症例のみ仮登録が完了する。
- 4) FAX 登録 (緊急時のみ) [Appendix 2- 参照]

WEB システムの不具合等により WEB 登録が使用できない場合には、緊急対応策として、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。(祝祭日、土曜・日曜は FAX への対応はできない。) 時間外に送付された登録票については、翌営業日の登録対応となることがある。オフィス休業日は事前に Email もしくは WEB システムで知らせる。

WEB 登録が不可能な場合は次の手順にて、FAX 登録を行う。

本人から文書でインフォームドコンセントを得る。

患者選択規準をすべて満たしていることを確認する。

「症例登録票(緊急用)」に必要事項をすべて記入の上、iPocc コーディネーティングセンターに電話を入れ、その後 FAX 送信する。

TEL:03-5791-6419 または 6398

FAX:03-5791-6399

iPocc Trial コーディネーティングセンターは登録医師に代わって仮登録を実施する。

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例外なく許容されない。
- 2) iPocc Trial コーディネーティングセンターからの「仮登録完了メール」をもって仮登録完了とする。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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. 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ことが望ましい。
- 3) すべての腹腔内操作が終了した時点で 6.3.2.2 の手順に従って本登録の手続きを行う。
- 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 IPS を設置する。IPS の設置

手順は Appendix 1-A にその一例を示しているが、各施設で慣れた方法で行って構わない。

- 5) IPS は Bard Titanium Implanted Port (Reorder Number 0603006)の 14Fr 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。(ポートの違いによる有害事象のばらつきを防止するため)
- 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。

6.3.2.2 本登録手順

- 1) iPocc Trial コーディネーティングセンターは、仮登録が完了した症例の施設宛に、手術予定日前日までに手術開始予定日時の確認電話を入れる。
- 2) 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で iPocc コーディネーティングセンターに施設名、登録医師名、患者生年月日、仮登録番号、残存腫瘍のサイズ、FIGO 進行期(術中所見)を電話連絡する。
- 3) 本登録の電話受付時間は原則として日本時間の平日 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宛に連絡を入れる。
- 4) iPocc Trial コーディネーティングセンターは、担当医師の代理で層別因子(6.3.2.3 参照)を WEB 入力することでランダム割付けを実施する。ランダム化割付け作業には約 3 分要する。
- 5) 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群を確認する。
- 6) 割付け結果は手術記録に記載する。
- 7) 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 IPS を設置する。
- 8) 本登録の結果は、iPocc Trial コーディネーティングセンター WEB システムより、本登録完了メールと共に担当医師宛に自動配信される。本登録番号と割付治療群については本登録後に WEB 上で確認することができる。

[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門

TEL : 03-5791-6419 または 6398

受付時間: 原則として日本時間の平日 9~17 時に限定する。

(祝祭日、土曜・日曜の対応はできない。)

6.3.2.3. 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。

残存腫瘍径

(肉眼腫瘍なし 対 1cm 未満 対 1cm 以上 2cm 以下 対 2cm を超える)

FIGO 進行期(術中所見)(II 期 対 III 期 対 IV 期)

登録施設

6.3.2.4. 本登録に際しての注意点

- 1) iPocc Trial コーディネーティングセンターが担当医師の代理で層別因子を WEB 入力する作業をもって本登録とする。
- 2) 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。
- 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。

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なう。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なう。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。

< 標準治療 >

レジメン I	: 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。

< 試験治療 >

レジメン II	: 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 iPocc Trial コーディネーティングセンターの WEB サイトに掲載されている。

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 (m)

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. 標準治療の方法

レジメン I : 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

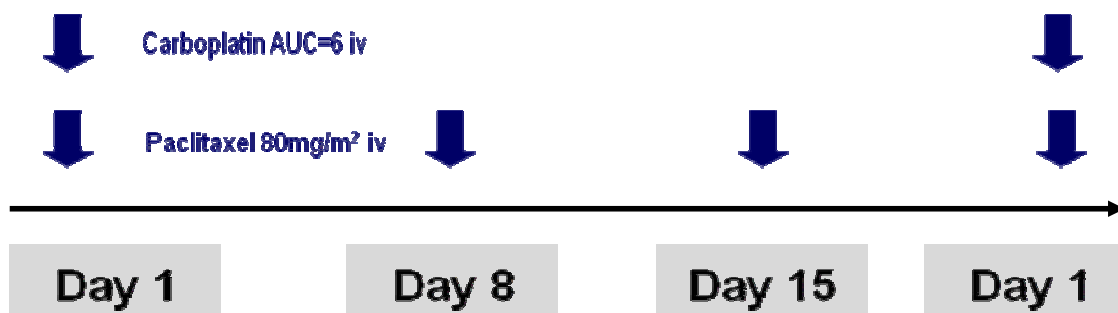
- 1) 前投薬実施の後、規定の投与量を 250ml の 5%ブドウ糖液または生理食塩水に溶解し、専用ラインを用いて 1 時間で点滴静注する。
- 2) 各サイクルの Day1, 8, 15 に投与する。

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(60 分で)
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. 試験治療の方法

レジメン II : 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(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

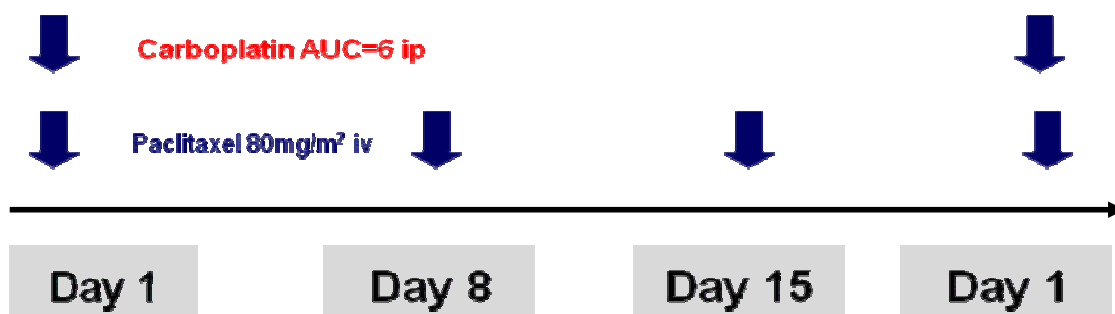
- 1) Paclitaxel 静注を行っている間に IP ポートを専用ニードルで穿刺し生食 1000mL ~ 1500mL を腹腔内に注入する。
- 2) Paclitaxel 投与が終了したら、注射器に用意した規定量の Carboplatin を腹腔内に one shot で注入する。
- 3) Carboplatin 全量を注入した後にヘパリン生食 10ml を注入して穿刺針を抜去する。
- 4) 各サイクルの Day1 に投与する。

7.4.3. IP 投与に当たっての注意点(操作の詳細は Appendix 1-A を参照のこと)

- 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) 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。

7.4.4. 具体的な投与方法(例)

Day1	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 注入後穿刺針を抜去
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)



7.5. 治療開始規準

7.5.1. Day1 投与開始規準

7.5.1.1. 1 サイクル目 Day1 開始規準

- 1) 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. 2 サイクル目以降の Day1 の投与開始規準は以下の表 1 の通りとする。

- 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 1.2 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. Day8, Day15 の投与開始規準は以下の表 2 の通りとする。

- 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 2. 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

7.6. 投与量減量規準

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には研究事務局または iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡する。

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(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 のように定義する。

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。

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 のように定義する。

Grade4(10,000/mm³ 未満)の血小板減少。

出血傾向を伴う血小板減少(10,000 以上 5,0000/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。
- 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症例報告書に記載して報告する。

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。
3 週間を超える遅延が発生した場合^{*}。
Grade4 の非血液毒性(疲労、悪心、便秘を除く)が発生した場合。
Level-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)

この場合には 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には、たとえば 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、症例報告書も同様に提出すること。この場合はプロトコル治療中止終了報告書(FormC)の提出は、6 サイクル終了後に行なう。

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

好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満で発熱(38°C 以上)が認められた場合。

好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満の場合。

前サイクルで 好中球数が観察され、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

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。

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. 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。

7.8.3. 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。

7.8.4. Premedication の具体例

- 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 20mg 8mg 4mg 2mg 1mg まで漸減してもよい。

7.8.5. 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。

7.8.6. 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) 悪性腫瘍の治療を目的としない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。

7.8.7. 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、治療薬剤、投与量、投与方法、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 以下の観察と検査を規定されたスケジュールに沿って実施し、調査票に記載すること。

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)		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)	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. 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。(1-C 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 Protokol 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. Protokol 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. Protokol 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 Protokol 治療中止の場合はこの限りではない。
13. 追跡調査は Protokol 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-)を用いて、同意取得後かつ治療開始前、Protokol 治療 3 サイクル後(または治療開始日から 9 週後)、Protokol 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-)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、 は「同意取得後かつ治療開始前」の 1 回、 はそれ以降の QOL 調査と同時期の 5 回、 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症例報告書に記入する。試験薬との因果関係については「Yes」もしくは「No」のいずれかで評価する。いかなる因果関係の証拠もほとんどなくかつ他の要因の影響がAE・ARの原因になっていた可能性があるかと判定した場合は「No」と記載する。その他の場合は「あり」と記載する。

「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”、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症例報告書に記録される。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CRFに記載する。

9.1.3. 予期されるAE・AR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、使用量等の内容を症例報告書に記載する。

9.1.3.2. 非血液毒性

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(7.8.4 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。

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。(7.6 および 7.7 参照)

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。(7.5 および 7.6 参照)

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。(7.6 および 7.7 参照)

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。少なくとも初回投与時には ECG モニターによる観察が望ましい。

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。

皮膚症状

脱毛、皮疹、潮紅などが認められることがある。これらが発現した場合には主治医の判断で適切な処置を行う。

発熱

発熱が認められた場合に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。次コース以降は薬剤の減量を考慮する。(7.6 参照)

感染症

感染症が疑われた場合に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症例報告書に記録する。

9.2.1. 標的病変の定義とベースライン

すべての測定可能病変のうち、1臓器につき最大2ヵ所、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症例報告書に記録する。

9.2.1.1. 測定可能病変の定義

原発巣、リンパ節、その他転移巣を問わず、以下に該当する病変を測定可能病変とする。

- 1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)
 - 5mm 以下のスライス厚の CT または MRI にて腫瘍最大径(以下最大径と略記する)の長さが 10mm 以上
 - 5mm を超えるスライス厚の CT や MRI にて最大径がスライス厚の 2 倍以上の病変 または を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
 - 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、 または を満たす嚢胞性転移病変
- 2) 5mm 以下のスライス厚の CT にて短径 15mm 以上のリンパ節病変
- 3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている(縦隔や胸壁に接していない)
- 4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の表在性病変(皮膚転移など)

ただし、以下の病変は検査法や病変の大きさに関わらず非標的病変となる。

標的病変として5病変に選択できなかった測定可能病変
真に測定不能な病変(骨病変、髄膜病変、胸水・腹水、心膜液、炎症性乳房病変、リンパ管炎、画像で確認できない腹部腫瘍、嚢胞性病変)

9.2.2. 非標的病変の定義とベースライン

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて「非標的病変 (non-target lesion)」として部位、検査法、検査日のみを症例報告書に記録する。

測定の必要はなく、「有り」「無し」で評価する。同一臓器や同一部位に同様の病変を多数認める場合、1つの非標的病変として記録してよい。(例:多発性骨盤リンパ節腫大、多発性肝転移)

なお、リンパ節の最短径が 10mm 未満の場合は正常とし非標的病変にも含まない。

9.2.3. 腫瘍縮小効果の判定

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。測定可能病変については、治療前に測定を行った方法と同じ方法を用い、治療中に病変ごとに径の長さを測定し、それらの長さの和および判定結果をプロトコル症例報告書に記録する。

非標的病変についてはCR、Non-CR/Non-PD、PDもしくはNEの評価を行い、症例報告書に記録する。

効果判定についての規準については以下(標的病変の効果判定規準、非標的病変の効果判定規準)に従う。有効症例(CR・PR)については、IDSの場合を除き、最良総合効果確定のために4週間後ないし1ヶ月後に判定する。

9.2.4. 標的病変の効果判定規準

CR: Complete Response

すべての非リンパ節標的病変が消失し、全てのリンパ節標的病変の短径が 10mm未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。

【CRの判定に PET 陰性を用いる場合】

CT で標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

PR: Partial Response

標的病変の径の和が、治療開始前に比し、30%以上縮小した場合。

SD: Stable Disease

標的病変の径の和が PR、PD のいずれにも該当しない場合。

PD: Progressive Disease

標的病変の径の和が、最も小さい径の和に比し 20%以上の増大、または明らかな新病変の出現かつ径の和が最小値から 5mm以上増大がある場合。

NE: Not Evaluable

検査が実施できなかったもの、または上記 CR、PR、SD、PD の判定が不可能な場合。

なお、径の和の縮小/増大率については以下のように算出する。

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

$$\text{径和の増大率} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100 \%$$

標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5 mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CT のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。

9.2.5 非標的病変の効果判定規準

CR: Complete Response

すべての非リンパ節非標的病変の腫瘍所見が完全に消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10mm 未満となった場合。治療前に CA125 が上昇していればその正常化が必要である。

Non-CR / Non-PD

1 つ以上の非リンパ節標的病変が消失しない、または 1 つ以上のリンパ節非標的病変の短径が 10mm 以上、または腫瘍マーカーが施設規準値上限を超える場合。

PD: Progressive Disease

非標的病変の明らかな増大、または明らかな新病変の出現のある場合。

細胞診で癌性と証明されていない胸水以外の非標的病変の明らかな進行は試験担当医の判断で進行とみなす。

NE: Not Evaluable

検査が実施できなかったもの、または上記 CR、Non-CR/Non-PD、PD の判定が不可能な場合。

9.2.6. 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¹⁾。

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²⁾。

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³⁾。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⁴⁾。

- 1) 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に認められた病変を新病変とするか否かは、試験毎にプロトコルに明記すること(例:脳 CT や脳 MRI を必須としていない試験において治療開始後の CT や MRI で認められた脳転移を新病変とするかどうかを明記する)。
- 2) RECISTv1.1 原著論文では、PD 判定日は、再検した画像検査で新病変とした場合に、最初に新病変を疑った検査日まで遡ることとしているが、JCOG 標準での PD 判定日は、無増悪生存期間における増悪日と同様、新病変を疑った日ではなく、確定した検査日とする。
- 3) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていた場合にこの記述を用いる。
- 4) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていなかった場合に、3)とともにこの記述を用いる。

9.2.7. 総合効果(Overall Response)

総合評価は標的病変および非標的病変に対する効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。ただし、標的病変・非標的病変のいずれかでもNEの場合は総合評価をNEとする。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/Non-PD	No	PR
CR	NE	No	PR
PR	Non-PD <u>or</u> not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD <u>or</u> not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Any	PD
Any	PD	Any	PD
Any	Any	Yes	PD

非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
NE	なし	NE
PD	問わない	PD
問わない	あり	PD

9.2.8. 最良総合効果(Best Overall Response)

経過観察には各々の病変の最大径の計測(リンパ節は最短径)が必要である。これらの径の総和の変化は腫瘍サイズの変化を示し、従って治療効果を示す。総ての病変は治療開始前と同じ方法を用いて評価されなければならない。各々の症例においてこの変化は本試験に登録してから達成された最良効果に関して報告する。

1) 完全奏効(Complete Response; CR)

4週間以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合*。

2) 部分奏効(partial response; PR)

4週間以上の間隔で連続2回以上の総合効果PR以上(CRまたはPR)が得られた場合*。

3) 増悪(Progressive disease; PD)

最良総合効果がCR、PR、SDのいずれにも該当せずに、総合効果がPDとなった場合。

4) 不変病変(stable disease:SD)

上記の基準を満たさないすべての状態とする。プロトコル治療開始後の6 週を超えて、少なくとも1 度は測定値がSD 規準を満たしていること。

5) 評価不能 (unevaluable for response:NE)

本試験の治療開始以降病状に関係しない理由で腫瘍の評価がなされていないものとする。

*) IDSの場合はConfirmationを必須としない。

9.2.9. 進行 (測定可能病変のある場合):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) 標的病変が画像では計測できず、診察で計測できる孤立した骨盤内腫瘍の場合、腫瘍最大径が試験登録以降の最小の長径和に比べて50%以上の増大が必要である。
- 3) 1 つ以上の新病変の出現。
- 4) 以前に病変の進行を示す明らかな証拠の無い原病死。
- 5) 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行。

9.2.10 再発

(評価可能病変が完全消失した場合)

標的、非標的病変が完全消失後に、臨床的、画像や病理学的な検査結果に基づく病変が出現したもの。

(評価可能病変無しの場合、または完全摘出症例の場合)

本登録後に臨床的、画像や病理学的な検査結果に基づく新病変が出現したもの。

9.2.11 血中CA125値の評価

進行および再発の判定はCA125 値単独では行わない。

9.3. 全生存期間(OS)

本登録日を起算日として、死亡あるいは最終生存確認日までの観察期間とする。

9.4. 無増悪生存期間(PFS)

本登録日を起算日として、臨床的あるいは画像により病変の進行あるいは再発が診断された日、死亡日のうち早い日までの観察期間とする。最終生存確認日についてもあわせて情報収集する。

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)特異的な症状、副作用などの主観的なパラメーターのgrade 付けはCTCAE version4.0(Appendix 3-III参照)に基づく。

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 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)³²⁾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-)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-)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実際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-)を用いて調査を行う。費用調査用紙には3種類あり、 は「同意取得後治療開始前」の1回、 はそれ以降の QOL 調査実施時の5回、 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回をめぐりに調査を継続する。
- 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- 参照】

10.2. 症例報告書

本登録された症例においては、以下のスケジュールで症例報告書を提出する。症例報告書(CRF)は、WEB登録システムからダウンロードすることができる。【Appendix 2- 参照】

なお、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、サイクルごとに報告書を記載し提出する。

症例報告書	提出期限		備考
	週	イベント	
Patient Registration Form	n/a	WEB登録	
Patient Background Form(Form B)	8	本登録日より	
Pre-treatment Summary(Form P1-3)	8	本登録日より	
Surgical Form(Form S)	8	本登録日より	
Pathology Form(Form F)	8	本登録日より	病理スライドの送付状 下記参照 ^{1),2)} 原本のコピーを提出 ³⁾
病理スライド(腫瘍組織)	8	本登録日より	
施設における病理報告書	8	本登録日より	
Drug Dose Form(Form D) D1-D2	6	化学療法サイクル開始時	前サイクルの有害事象を報告
Solid Tumor Evaluation Form(Form E)	3	抗腫瘍効果を判定した時	
Toxicity Form(Form T)	6	化学療法の次サイクル開始時、および最終サイクルでは最終投与日から3週間後	
Treatment Completion Form(Form C)	3	プロトコル治療の中止/終了時	
Follow-up Form(Form Q)		病勢の進行、死亡、および治療法の変更、プロトコル治療後の後治療の状況	Follow-up Form 提出: 2年間は3ヵ月毎、その後の2年間は6ヵ月毎、その後は1年に1回 FormQを提出

- 1) 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。

【プレパラート送付先、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門 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
--

- 2) 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。スライドには施設 number、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。
- 3) 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。

11. 有害事象報告

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

- 1) プロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から30 日以内のすべての死亡。プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30 日以内であれば急送報告の対象となる。(「30 日」とは、最終プロトコル治療日を起算日として、翌日から30 日を指す)
- 2) 予期されないGrade4 の非血液毒性(NCI-CTCAE における血液・骨髄区分以外の有害象)
最新版薬剤添付文書に記載されていないGrade4の非血液毒性。

11.1.2. 通常報告

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- 1) 最終プロトコル治療日を起算日として、翌日から30 日目以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。
- 2) 予期されるGrade4 の非血液毒性(NCI-CTCAE における血液・骨髄区分以外の有害事象)。

最新版薬剤添付文書に記載されているGrade4 の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意すること。

- 3) 予期されないGrade2～3 の有害事象。Section 4または最新版薬剤添付文書のいずれにも記載されていないGrade2～3 相当の有害事象。
- 4) 永続的または顕著な障害。再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等。
- 5) その他重大な医学的事象。「4.2」のいずれにも該当しないが、研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

11.1.3. 報告義務のある重篤な有害事象

重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、および予期されない重篤な有害反応(SUSAR)の定義

- 1) 重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、もしくは予期されない重篤な有害反応(SUSAR)とは、それぞれ、以下に記す有害事象、有害反応、もしくは予期されない有害反応を意味する：

- 死に至る
- 生命を脅かす
- 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる
- 永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る
- 先天異常もしくは生まれながらの欠陥がある
- 試験責任医師が医学的に重篤な事象と判断する

11.2. SAE 報告手順

担当医師は初回報告として、重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、および予期されない重篤な有害反応(SUSAR)を「SERIOUS ADVERSE EVENT FORM」(Appendix 2- 参照)に記載し、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ FAX または E-mail にて報告する。後日、重篤な有害事象、重篤な有害反応、および予期されない重篤な有害反応が消失した時点でもしくは追加情報を入手した時点で、事象をより詳細に記述する追加報告を提出する。例えば、患者の症状が悪化した場合もしくは有害事象と試験薬との因果関係の判断を変更した場合は、追加報告として報告しなければならない。

iPocc Trial コーディネーティングセンターはすべての重篤な有害事象を主任研究者に報告し、必要に応じてさらなる措置を検討する。

11.3. 報告のタイムライン

重篤な有害事象(SAE)、重篤な有害反応(SAR)、および予期されない重篤な有害反応(SUSAR)の iPocc Trial コーディネーティングセンターへの初回報告は、可能な限り、試験責任医師が事象発生を知ってから24時間以内に行わなければならない。

11.4. SUSAR 報告手順

本試験の範囲内で発生したすべての予期されない重篤な有害反応に関する報告は、セキュリティ保護されたウェブサイト、iPocc Trial ホームページ(<http://www.kitasato-ctcc.jp>)「Safety Reports」セクションに掲載される。事象の追加報告もこのホームページに掲載される。

登録されたすべての試験責任医師 / CRC は、ホームページに新たな重篤な有害事象報告が掲載された時点で、Email による通知を受ける。

薬剤の安全性に関する追加情報は、各国の流通業者である製薬企業より各試験グループに対して提供される可能性がある。

ホームページに掲載された予期されない重篤な有害反応に関する報告書へアクセス、それらをダウンロード、並びに各規制当局および各 IRB の方針および手順に則って報告することは、各試験グループ / 各施設の試験責任医師の責任で行う。

予期されない重篤な有害事象の報告の流れは、Appendix 1-B にフロー図としてまとめる。

11.5. 規制当局(国内)への報告義務

本試験は、カルボプラチン IP およびタキソール毎週投与の部分について、高度医療評価制度を用いて実施する。この厚生労働省に対する定期報告については、半年に一度 iPocc Trial コーディネーティングセンターが作成するモニタリングレポートを資料として、研究代表者が実施するものとする。

薬事法による承認を受けて製造販売された医薬品(本試験においては、カルボプラチン IV 投与)について副作用が発生した場合は、薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)第 77 条の 4 の 2 第 2 項の規定に留意し、各施設の施設長の責任において適切に対応する。

なお、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、各施設の長には、本臨床試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、施設内におけるしかるべき対応(IRB 報告、対応の検討、結果の公表、厚生労働大臣への報告)の責任を有する。同時に、施設長には他の試験参加施設 / 参加医師に対する速やかな報告義務があるが、本件については、iPocc 試験ウェブサイトより、研究代表者の責任において、事象が発生した施設を含むすべての施設へ一斉連絡する。

また、参加全医療機関による厚生労働大臣への報告については、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ報告書のコピーを FAX することとし、各施設における予期されない重篤な有害事象の伝達・管理・報告体制を確認する体制をとる。(Appendix 1-B にフロー図参照)。

* 臨床研究に関する倫理指針に関する重大な適合違反が判明した場合にも、前述の「予期できない重篤な有害事象が発生した場合」と同様に、当該施設の IRB の意見を聴き、必要な対応をし

た上で、その対応・結果について、施設長名で作成された厚生労働大臣への報告書を作成するとともに、iPocc Trial コーディネーティングセンターへ報告書のコピーをFAXしなければならない。その後の取り扱い(他の参加施設への公表の有無)については、効果安全性委員会にて検討の後、重大な倫理指針違反は、他の参加施設に対しても公表することを原則とする。

11.6. 効果・安全性評価委員会への報告

主任研究者は施設から報告された重篤な有害事象が効果・安全性評価委員会への報告が必要と判断した場合は、速やかに文書にて報告を行なう。同時に当該有害事象に対する主任研究者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

11.7. 効果・安全性評価委員会での審議

効果・安全性評価委員会は、「GOTIC / JGOG効果・安全性評価委員会規定」に従い、主任研究者から報告された内容を審議・検討する。登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む審議結果については、効果・安全性評価委員長より「審議結果報告書」をもって主任研究者に報告する。

11.8. 参加施設への連絡

報告された有害事象に対し、効果・安全性評価委員会から何らかの対応が必要と指示を受けた場合、主任研究者は緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・E-Mail等)による連絡も行う。

11.9. 健康被害への補償について

本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される。本試験への参加により発生する医療費は、通常医療費に準ずる形で行われる(日本においては保険診療)。本試験の実施中になんらかの健康被害が発生した場合においては、本研究組織自体(GOTIC / JGOG)、健康被害が起きた当該施設、担当医師、および薬剤メーカーはこれを補償しない。しかしながら、健康被害が発生した当該施設において、十分な医療が提供される。これをもって補償に当てるものである。

11.10. 臨床試験賠償保険について

本試験は、プロトコルの内容に不備があった場合の過失責任に限定して金銭的補償を行う「臨床試験保険」に加入する。

12. 試験期間

目標症例数および症例集積期間

目標症例数 : Phase A(各群 60 例)

Phase B(イベント数 510 例(予定症例数 746 例、解析では第 II 相試験部分の各群 60 例を含める))

症例集積期間 : 2010 年 5 月 ~ 2013 年 4 月(予定)

追跡期間 : 追跡調査は、上記の必要イベント数が観察されるか、最後の患者が登録後 3 年間観察されるまで全患者に対して継続される。従って、追跡調査はおおよそ 2016 年 4 月に完了する予定である。

- ・ 患者はいかなる時でも本試験による治療を拒否できる。
- ・ 同意が取り消されなければ追跡期間中は追跡調査が行われる。

13. 統計学的事項

13.1. 症例数

13.1.1. 第 相部分

本試験の primary endpoint は無増悪生存期間(PFS)である。JGOG3016 試験の成績では、dd-TC 群の PFS 中央値は約 28 ヶ月であった¹⁰⁾。また、米国国立癌研究所(NCI)と Gynecologic Oncology Group(GOG)が実施した Meta-analysis では IV 群に対する IP 群の PFS のハザード比が 0.784 であり、IP 群において 21.6%のハザード低減が示された¹⁹⁾。

上記のエビデンスに基づいて、本試験では dd-TCiv 群の PFS 中央値を 28 カ月、dd-TCiv 群に対する dd-TCip 群の PFS のハザード比を 0.78 と仮定した。dd-TCip を新しい標準治療として許容するためには 22%のハザード低減が必要であると考えられる。3 年間の登録期間および 3 年間の追跡期間を予定したとき、両側有意水準 5%、検出力 80%でこのハザード比を log-rank 検定で検出するために必要な症例数とイベント数は 746 例(一群 373 例)および 510 イベント(dd-TCip 群で 239 イベント)であった。最終解析は、上記の必要イベント数が観察された後か、あるいは予定の追跡期間が終了した後のうち、早い方の時点に実施する。なお、予定の追跡期間が終了した時点で十分なイベント数が観察されていない場合には、追跡期間の延長について検討する。

13.1.2. 第 相部分

JGOG が実施し、2009 年 8 月に論文公表された JGOG3016 試験の成績では、dd-TC 群における治療完遂率は 47.0%であり、Grade3 以上(最悪 Grade)の有害事象発現率は、好中球減少で 91.7%、白血球減少で 80.4%、Hb 低下で 68.6%、および血小板減少で 43.6%であったほか、奏効率は 55.8%であった。上記のエビデンスに基づき、正確な 95%信頼区間を精度 15%で構成するための必要症例数をシミュレーションにより計算した結果、一群あたり 46 例が必要であると算出され

た。dd-TCip 群では、上記の結果よりも治療完遂率が低い、または有害事象発現率が高い可能性があること、および奏効率の評価において評価可能病変を有さない症例を考慮する必要があることから、第 II 相部分の必要症例数を計 120 例(一群 60 例)とした。

13.2. 無作為化と層別因子

症例は中央登録され、最小化法を用いて無作為化される。無作為化時の層別因子は、登録施設、FIGO 進行期(術中所見)(II 期 対 III 期 対 IV 期)および残存腫瘍径(肉眼腫瘍なし対 1cm 未満 対 1cm 以上 2cm 以下 対 2cm を超える)とする。

13.3. 解析手法

13.3.1. 第 相部分

13.3.1.1. 解析対象集団

原則として、有効性に関する解析は、ITT の原則に従い、割り付けを受けた全症例に対して実施する。安全性に関する解析は、試験治療が一度でも実施されたすべての症例に対して実施する。

13.3.1.2. 有効性の主解析

Kaplan-Meier 法を用いて PFS を推定する。PFS の中央値とそのノンパラメトリックな 95% 信頼区間を計算し、その違いを log-rank 検定で比較する。検定の有意水準は中間解析の章に別途記載する。

13.3.1.3. 有効性の副次解析

全生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、ログランク検定で比較する。評価可能病変を有する症例を対象に奏効率を推定する。また、6 サイクル投与例を治療完遂例と定義し、各群の治療完遂率を推定する。各群の奏効率および治療完遂率に対する正確な 95% 信頼区間を算出する。群間における腫瘍縮小効果および治療完遂の違いを Fisher の直接確率法、および正規近似したオッズ比の 95% 信頼区間を用いて比較する。安全性、Quality of Life(QOL)および費用対効果の解析については以下の章に別途記載する。

13.3.1.4. 中間解析

比例ハザード性、対立仮説、および症例集積速度の一様性を仮定すると、登録開始から約 3.2 年後に必要なイベント数の半数である 255 イベントが観察される見込みである。そのため、有効性に関する中間解析は、登録開始から 3.5 年後か、もしくは目標イベント数の半数である 255 イベントが確認された時点のうち、早い方の時点において 1 回実施する。試験全体の有意水準を 5% に保つために、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて、1 回目の中間解析の有意水準を 0.3%、最終解析の有意水準を 4.7% と設定する。

また、治療効果を認めにくい、という結果が示唆されるデータに際して、試験の継続に関する効果・安全性評価委員会の決定を助けるために、試験開始 2 年後から 1 年毎に条件付き検出力³⁰⁾を計算する。特に、観察データおよび対立仮説を与えたときに、最終解析時点において帰無仮説が棄却される条件付き確率を推定する。この条件付き確率が 10% 未満であるときに、futility による試験の早期中止が効果・安全性評価委員会によって検討される。

13.3.1.5. 部分集団解析

主要評価項目および副次評価項目の解析結果の頑健性を検討するために、すべての推定値および比較結果に対して、無作為化時の層別因子および他の患者背景因子による層別解析を実施する。

13.3.1.6. 探索的解析

統計モデル(Cox の比例ハザードモデルおよびロジスティックモデルなど)を用いて、探索的解析を実施する。

13.3.1.7. 安全性の解析

各群の有害事象発現例数を群別に計算する。また、有害事象発現率とそのオッズ比を計算し、正規近似による 95% 信頼区間を用いてこれを比較する。

13.3.1.8. QOL および費用効果の解析

dd-TCip 療法の Quality of Life(QOL)を dd-TCiv 療法と比較し、その結果を他の試験結果と対照することで、IP 療法による QOL への影響および Carboplatin による QOL の改善について検討する。症例集積速度の一様性を仮定すると、試験開始 2 年後には 300 例以上の QOL データが得られる見込みであることから、試験開始 2 年後に QOL に関する解析を実施する。また、各治療の医療費についても同時期に集計する。試験終了または中止後には、QOL の解析とともに、有効性の評価項目、QOL および医療費を考慮した費用対効果の解析を実施する。

ベースライン時の QOL は Armstrong ら(GOG172 試験)¹⁸⁾の解析に準じて、年齢および

登録前 ECOG Performance Status (PS)で調整した線形モデルを用いて解析する。ベースライン時以外の QOL は、年齢、登録前 PS およびベースライン時の QOL スコアで調整した線形混合効果モデルを用いて解析する。また、結果の頑健性を検討するために、施設を調整因子に加えた解析も実施する。各群の医療費は、試験開始 2 年後には各群の集計および分析を行い、試験終了または中止後には有効性の評価項目、QOL および医療費を考慮した Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)を計算する。QOL および費用対効果の解析に関する詳細は統計解析計画書に別途記載する。

QOL 評価については、試験開始から 2 年間で集積される約 300 症例の結果をまとめて公表する。費用効果分析については、同意の得られた全登録症例を対象として実施し、また、PFS および OS に関するデータを要するため、結果公表は、プライマリーエンドポイントに関する主たる解析が終了した後に行うものとする。

13.3.2. 第 相部分

13.3.2.1. 解析対象集団

試験治療が一度でも実施された症例に対して、試験治療の feasibility に関する解析を実施する。

13.3.2.2. Feasibility の解析

治療完遂、血液毒性および非血液毒性の例数を群別に集計し、その発現率を推定する。また、有害事象発現率、および評価可能病変を有する症例を対象に奏効率を群別に集計する。個々の率に対して正確な 95%信頼区間を算出する。試験継続の可否に関する効果・安全性評価委員会の決定に対する補助資料として、治療群間でオッズ比を算出し、Fisher の正確検定による p 値、および正規近似に基づくオッズ比の 95%信頼区間を計算する。

14. 倫理的事項

14.1. 遵守すべき諸規則

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言[→Appendix 3-I 参照]に従って本試験を実施する。

また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を尊重し、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)に従って実施する。

14.2. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し試験を実施する。

14.3. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に Appendix 2- の説明文書もしくは施設の IRB 承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名と病状
- 2) 本試験が臨床試験であること。臨床試験(clinical trial)と一般診療(clinical practice)との違い。
- 3) 本試験の根拠(rationale)、意義、必要性、目的
- 4) プロトコル治療の内容
- 5) 薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 6) 試験のデザイン 第2・3相試験であること
- 7) プロトコル治療により期待できる効果
- 8) 予期される毒性(有害事象):特に IP 療法の予期される副作用について
- 9) 治療関連死、後遺症の可能性も含む
- 10) 現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性等
- 11) 試験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益
- 12) 代替治療法
- 13) 代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 14) 試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 15) 参加後の同意撤回は自由であり不利益を受けないこと
- 16) 人権が保護されること
- 17) 氏名や個人情報を守秘されること
- 18) 担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、研究代表者(もしくは研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明すること
- 19) 参加予定の被験者数

- 20) 被験者の試験への参加継続に影響する可能性がある情報があった場合、速やかに被験者に伝えられること
- 21) 費用負担と健康障害(補償):両群の患者費用負担のシミュレーション、補償の内容説明と臨床試験保険(賠償保険)の契約に関する情報提供
- 22) 直接閲覧への同意
- 23) 本試験に関する利益相反について
- 24) UMIN-CTR への臨床試験登録

14.4. 患者の同意

試験に関する説明を行い、患者本人(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、代諾人)が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。説明の際には、本試験では特に 1) IP 療法による副作用の可能性、2) 両群の患者負担費用に差が生じること、3) 抗がん剤治療に関連性のある健康被害であっても金銭的な補償は行われないが迅速な医療の提供が行われること、および臨床試験保険契約をしていること、4) 利益相反の管理体制、および 5) UMIN 臨床試験登録が行われていること等について十分な説明を行わなければならない。患者本人が試験参加に同意した場合、Appendix 2- の同意書もしくは施設の IRB 承認が得られた説明文書を用い、説明をした医師と説明を受け同意した患者名と、同意を得た日付を記載し、各々自著により署名する。同意は、必ず文書による同意を得なければならない。

同意文書は 1 部コピーし、患者本人に手渡し、原本は施設において保管する。原本はカルテに保管する。

14.5. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設から iPocc Trial コーディネーティングセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャルを用いて行われる。

14.6. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画を遵守するものとする。

プロトコル不遵守が監査等で明らかになった場合には、その程度により「逸脱」「違反」等の扱いとなる。何らかの理由で実施計画書通りの治療が行なえないと判断した場合には、iPocc Trial コーディネーティングセンターに連絡し、その指示に従うこと。

14.7. 施設倫理審査委員会(IRB)の承認および高度医療評価制度受理に関わる事項

本試験への参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書・同意書が各施設の

倫理委員会(IRB)で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、各施設の試験担当医師は IRB 承認文書を iPocc Trial コーディネーティングセンターに FAX 送付する。また、高度医療評価制度受理通知書も同様に iPocc Trial コーディネーティングセンターに FAX 送付する。IRB 承認文書および高度医療評価制度受領通知書の原本は各施設が保管、FAX は iPocc Trial コーディネーティングセンターが保管する。

【IRB 承認文書および 高度医療評価制度受理通知書 送付先】

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門	
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

本試験の実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会もしくは IRB の審査承認年次更新の有無は各試験参加施設の規定に従う。試験中に本研究の実施計画書もしくは患者への説明文書の変更がなされた場合には、原則として変更された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会(もしくは IRB)で承認されなければならない。ただし、変更内容によっては、各施設の倫理審査委員会(もしくは IRB)の承認審査を要するか否かの判断を各施設の取り決めに委ねる場合もある。

14.8. 施設倫理審査委員会(IRB)の年次更新

本試験の実施計画書および患者への説明文書に関する各施設倫理審査委員会もしくは IRB の審査承認の年次更新の有無は、各参加施設の規定に従う。試験中に本試験の実施計画書および患者への説明文書の変更がなされた場合には、原則として変更された実施計画書および患者への説明文書が各施設の施設倫理審査委員会(IRB で承認されなければならない。IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

14.9. プロトコルの内容変更について

臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更を必要としない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおりとする。

1) 改正(Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、もしくは試験の primary endpoint に影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。

臨床試験審査委員会の承認を必要とし各施設の方針に従って各々の IRB へ報告しなければならない。

カバーページに臨床試験審査委員会の承認日を記載する。

2) 改訂(Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコルの変更。

臨床試験審査委員会の審査は不要だが、報告を要する。

カバーページへの記載は不要。

施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

3) メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、Study Chair から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。臨床試験審査委員会の審査は不要。

14.10. 本試験の利益相反(Conflict of Interest :COI)について

本試験の研究代表者、各施設の試験責任医師および試験担当医師の「本試験に係る利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告書に基づき、所属施設が規定する利益相反審査委員会または倫理審査委員会等において、審査・承認を受ける。データセンター担当者および統計解析担当者についても同様に、所属機関の規定に則り、利益相反に関する審査・承認を受ける。

さらに、本試験の結果公表の際には、学会発表者および論文著者として記載される全ての研究者の「本試験に係る利益相反」の自己申告書を GOTIC / JGOG の COI 委員会に提出して、審査を受けなければならない。GOTIC / JGOG の COI 委員会において、すべての発表者/著者について利益相反に関する承認を得た後でなければ、国内・国外の学会発表または論文紙上発表として結果を公表することはできない。

14.11. 本試験の経済的支援、薬剤提供について

本試験は、厚生労働省科学研究補助金をもとに行なわれる。CRC 支援やミーティング開催等の一部研究費に関しては、一般社団法人北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(GOTIC)より支援を受ける。また、オンサイトモニタリング費用等については、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)より資金提供を受けて実施する。

本試験で用いる治療の一部は健康保険適応外の用法用量を用いるため、その部分に相当する薬剤は、製薬企業から無償提供を受ける。そのため、厚生労働省の定める高度医療評価制度のもとに、健康保険診療と無償診療の混合診療が行なわれる。

15. モニタリングと監査

15.1. モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、iPocc Trial コーディネーティングセンターは、中央モニタリングを行う。また、別途定めるモニタリング計画書に従い、施設訪問モニタリングを実施する。

また、原則として年2回、iPocc Trial コーディネーティングセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて定期モニタリングレポートが作成される。iPocc Trial コーディネーティングセンターが作成する定期モニタリングレポートは、モニタリング委員会および効果・安全性評価委員会へ提出される。

15.1.1. 定期モニタリング

15.1.1.1. モニタリングの手順

- 1) iPocc Trial コーディネーティングセンターは当該試験の症例報告書等の記入データに基づき定期モニタリングレポートを作成し、モニタリング委員会へ報告する。
- 2) モニタリング委員会は、定期モニタリングレポートの内容を検討しモニタリングレポートの内容を確定する。
- 3) モニタリング委員会委員長は効果・安全性評価委員会に定期モニタリングレポートを提出し承認を得る。

15.1.1.2. モニタリングの項目

- 1) 症例集積達成状況
- 2) 適格性
- 3) 治療前背景因子
- 4) プロトコル実施状況、中止理由、減量等
- 5) 有害事象、とくに重篤な有害事象とその報告状況
- 6) プロトコル逸脱(逸脱の可能性のある症例を含む)
- 7) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.1.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予め iPocc Trial コーディネーティングセンターと主任研究者間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、モニタリング委員会の検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

試験のendpoint の評価に影響を及ぼす
施設担当医師/施設に原因がある
故意もしくは系統的
危険もしくは逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に症例ごとの内容を記載する。

(違反の例) ・プロトコル治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用
・大幅な過量投与

2) 逸脱deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

3) 許容範囲acceptable deviation

Study Chair と iPocc Trial コーディネーティングセンター間で、事前にもしくは事後的に試験ごとに設定した許容範囲のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

15.1.1.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は試験を継続、変更もしくは中止するべきか否かの勧告を目的として、試験中何回かにわたって試験の進行状況、安全性データおよび有効性データを評価するために組織される。Phase Aの結果がまとまった時点で効果・安全性評価委員会は試験継続の可否を検討する。試験継続の可否の判断はFeasibilityのみならず有効性も含め総合的に行い、その結果を基に主任研究者に対して試験の継続あるいは試験の中止を勧告する。試験の継続が決定した際には有効性のデータは公表しない。試験の中止を決定した際にはすべてのデータを公表する。

効果・安全性評価委員会は以下のガイドラインに沿って活動する：

- 1) 効果・安全性評価委員会のメンバーには、統計学者が少なくとも1名および臨床試験の経験がある臨床医が少なくとも1名含まれる。その他のメンバーには試験に関連した専門家を加える。効果・安全性評価委員会のメンバーすべては本試験と無関係でなければならない。
- 2) 効果・安全性評価委員会が治療群による有効性データを考慮する際の審議内容は極秘である。これらのデータは効果・安全性評価委員会の承認がなければ委員会メンバー以外のいかなる人物にも公開されることはない。
- 3) 効果・安全性評価委員会は顧問の役割を果たし、文書による勧告を主任研究者に行う。

PhaseA 終了後の解析の実施には公認の正式な統計的手法を用い、一般的に試験継続に関する効果・安全性評価委員会の最終勧告は入手可能なすべての証拠に基づいて行われる。本試験における有効性および futility に基づく試験中止についての正式な統計的基準は 13.統計学的事項に記述する。

15.2. 施設訪問監査

本試験は監査委員会による施設訪問監査の対象となり、監査委員会が指名する監査担当者が本試験参加施設を訪問し、施設IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等をGOTIC / JGOG の定める手順に従って必要時に行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の試験責任医師およびGOTIC / JGOG監査委員会にのみ報告され、それ以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

16. 特記事項

16.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

本試験では中央効果判定委員会による腫瘍縮小効果の判定は行わない。

16.2. 中央病理判定

中央病理判定委員会を一年に一度開催し、1 症例あたり1～3 枚の代表的なプレパラートを一年に一度レビューする。これにより、病理診断が正しく行われているか否かを確認し、症例の適格性に関するクオリティを確保する。レビューにはウェブを用いた画像システムを利用する。中央病理判定委員会にはGOTIC / JGOG中央病理判定委員会のメンバーの他にGOTIC / JGOG以外のスタディグループの病理診断担当者も参加可能とする。中央病理判定後のプレパラートは原則として返却しない。

17. 研究の登録と結果の公表

本臨床試験は、UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR): URLは <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> に登録し、臨床試験計画・実施・結果公表に関する情報公開を行う。

研究結果は、最終解析終了後に学会発表を行い、結果はしかるべき医学雑誌にて公表するものとする。

17.1. 論文発表に関するauthorship 等に関する取り決め

原則として論文発表に関するauthorship は以下の通りとする。試験結果の公表論文の1st author および2nd author は、Study Chair もしくは症例登録数が最も多かった施設の担当医師(該当施設内の筆頭者の選択はその施設の判断による。ただし本臨床試験に最も直接的に貢献した者が原則)とする。症例登録数が最も多かった施設の代表者が1st author を辞退した場合は、1st author はStudy Chair、2nd author は症例登録数が最も多かった施設の代表者となる。3rd author 以降は統計担当者(公表のための解析を行った時点での担当者1名)および症例登録数が多かった施設の担当医師の中から協議の上決定される。

17.2. Phase Aのデータの公表について

Phase Aのデータ解析終了時点で有効性を除くデータについて学会発表を行い、結果は医学雑誌で公表する。ただし、試験の継続を中止した場合には有効性を含むすべてのデータを公表する。

18. 研究組織

本臨床試験は、厚生労働科学研究費補助金を主たる資金源として実施する。また、研究資金の一部は北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(Gynecologic Oncology Trial and Investigation Consortium: GOTIC) およびJGOG(婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構)から援助を受ける。

18.1. 主任代表者

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 藤原 恵一

住所 : 〒350-0197 埼玉県日高市山根1397-1

TEL : 042-984-4637

FAX : 042-984-4741

E-mail : fujiwara@saitama-med.ac.jp

18.2. 研究事務局

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 長尾 昌二

住所 : 〒350-0197 埼玉県日高市山根1397-1

TEL : 042-984-4531または4115 (時間外 042-984-4473)

FAX : 042-984-4741

E-mail : s_nagao@saitama-med.ac.jp

18.3. 統計担当者

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門

濱野 鉄太郎

住所 : 〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL : 03-5791-6400 / FAX: 03-5791-6407

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

北里大学薬学部 臨床薬学研究・教育センター 臨床医学(臨床統計学)

竹内 正弘

住所 : 〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL : 03-5791-6322 / FAX: 03-3444-2546

E-mail : takeuchi@pharm.kitasato-u.ac.jp

18.4. iPocc Trial コーディネーティングセンター

(プロジェクトマネージメント / 症例登録 / データマネージメント)

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門

部門長 青谷 恵利子

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

18.6. 事務管理統括

GOTIC事務局

事務局長 森 麻子

住所 : 〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷5番地 グランビル 401

TEL : 049-292-9043

FAX : 049-292-9048

E-mail : gotic@gotic.jp

JGOG 事務局

事務局長 高橋 幸男

住所 : 〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル 4F

TEL : 03-5206-1982

FAX : 03-5206-1983

E-mail : info@jgog.gr.jp

18.7. 研究支援組織(別紙1参照)

19. 参考文献

1. 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン 2007年版, 金原出版, 東京 2007
2. 富永祐民、大島明、黒石哲生、青木國雄編. がん統計白書、罹患/死亡/予後, 篠原出版, 東京 1999
3. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974-9.
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
5. McGuire WP, et al ; Cyclophosphamide and Cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.; *New Eng. J. Med.* 1996; 334: 1-6.
6. Piccart MJ, et al ; Randomized intergroup trial of Cisplatin Paclitaxel versus Cisplatin Cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results.; *J. Natl. Cancer Inst* 2000; 92: 699-708.
7. Neijt JP, et al ; Exploratory phase study of Paclitaxel and Cisplatin versus Paclitaxel and Carboplatin in advanced ovarian cancer.: *J. Clin. Oncol* 2000; 18: 3084-92.
8. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-200.
9. Sparano JA. Et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2008; 358:1663-71
10. Katsumata N et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase III, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ;374:1331-8
11. Dedrick R, Myers C, Bungay P et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-11.
12. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat Reviews* 1986; 13: 219-43.
13. McClay EF, Howell SB. A review: intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 36: 1-6.
14. Markman M, Francis P, Rowinsky E, Hoskins W. Intraperitoneal paclitaxel: a possible role in the management of ovarian cancer? *Semin Oncol* 1995; 22: 84-7.
15. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97: 845-51.
16. Alberts DS. et al ; Intraperitoneal Cisplatin plus intravenous Cyclophosphamide versus intravenous Cisplatin plus intravenous Cyclophosphamide for stage ovarian cancer.; *N Eng. J Med* 1996; 335: 1950-5.
17. Markman M. et al ; Phase III Trial of Standard-Dose Intravenous Cisplatin Plus Paclitaxel Versus Moderately High-Dose Carboplatin Followed by Intravenous Paclitaxel and Intraperitoneal Cisplatin in Small-Volume Stage III Ovarian Carcinoma: An Intergroup Study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:1001-7.
18. Armstrong D, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
19. National Cancer Institute. NCI Issues clinical announcement for preferred method of treatment for advanced ovarian cancer. Available at: <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/IPchemotherapyrelease>. Accessed November 6, 2006.
20. Fujiwara K. et al ; First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 637-643

21. Miyagi Y. et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin--a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 591-6
22. Fujiwara K. et al. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1–20
23. Nagao S. et al. Combination chemotherapy of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in suboptimally debulked epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1210–4
24. Fujiwara K. et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. A Sankai Gynecologic Cancer Study Group study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19; 384-7
25. Fujiwara K, et al; Preliminary toxicity analysis of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous paclitaxel chemotherapy for patients with carcinoma of the ovary, peritoneum, or fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15,426-431
26. Calvert A.H. et al ; Carboplatin dosage : Prospective evaluation of a simple formula based on renal function.; *J.Clin.Oncol* 1989; 7: 1748-56.
27. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973; 79: 604-5.
28. Nagao S. et al; Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula. *Gynecol Oncol* 2005; 99, 327-33.
29. Bookman M.A; Short-course intravenous prophylaxis for Paclitaxel related hypersensitivity reactions.: *Annals of Oncology* 1997; 8: 611-4.
30. DeMets D.L.. Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees, *Clinical Trials* 2006, 3: 522-529.
31. Fujiwara K, Suzuki S, Ishikawa H, et al. preliminary toxicity analysis of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous paclitaxel chemotherapy for patients with carcinoma of the ovary, peritoneum, or fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:426-31
32. Huang HQ, Brady MF, Cella D, & Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 387–393.