

1. 目的

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の進行症例の予後改善を目的として、化学療法を先行して手術を行なう治療法の有用性を、従来の標準治療である手術を先行して化学療法を行なう治療法を対照とした、大規模第 III 相比較試験により検証することを予定している。本試験の目的は、術前/術後化学療法と腫瘍縮小手術からなる治療 arm が、Phase III の試験 arm として適切かどうかを判断し、かつ Phase III を行なう場合、試験 arm において診断的腹腔鏡手術が必須かどうかを決定することである。第一の確認点は、この新治療体系(術前化学療法)が完遂され、高率に完全腫瘍消失[*1]に成功することである。第二の確認点は、診断的腹腔鏡手術を省略した場合でも、原発診断、組織学的診断、進行期診断について、診断的腹腔鏡手術を行なった場合の診断と比べて、それに近い正確な診断が得られることである。具体的には診断的腹腔鏡手術前に登録された症例が診断的腹腔鏡手術後に適格とされる割合を検討する。Primary endpoint は完全腫瘍消失割合、secondary endpoints は、診断的腹腔鏡手術後適格割合、細胞診/画像(超音波、CT または MRI)による原発臓器/組織診断の positive predictive value、画像(超音波、CT または MRI)による進行期診断の positive predictive value、手術(ICS)施行割合、生存期間、無増悪生存期間とする。

*1：完全腫瘍消失とはプロトコール治療終了時点で、CT または MRI ですべての病変が消失し、異常な胸水/腹水貯留がなく、CA125<20 と定義する。

2. 背景

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

我が国における卵巣癌は、欧米に比べその頻度は少ないものの、発症頻度は年々増加傾向にあり、年齢調整罹患率は1975年の4.5人から1996年には7.9人に増加し、1996年には6,194人が新たに卵巣癌と診断された。また卵巣癌は婦人科性器癌の中で最も予後不良であり、1999年の統計では、婦人科性器癌の中で最も多く、女性死亡数の3.55%にあたる、4,076人が卵巣癌のため死亡している^{ID118, がんの統計'01}。その原因として、卵巣癌は、症状が出にくく、また適当な検診法もないため、診断がついた時点では多くの症例がすでに進行した状態であることが挙げられる(Stage III/IV 症例は全体の約60%^{ID119, FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer: Statements of results obtained in patients treated in 1993-95, inclusive overall survival up to 2000.})。上皮性卵巣癌の治療成績は cisplatin(CDDP)の登場により、奏効率、生存率ともに向上したものの、進行卵巣癌(III/IV 期)では3年生存率25%、5年生存率で約20%しかない^{ID54, Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group.}^{ID158, Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors.}。

卵管癌は、卵巣癌に比べてまれであり、FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)の統計では、1993年から1995年の間に(参加施設で)治療された症例は、卵巣癌の3409例に対して、卵管癌は118例のみであった^{ID119, FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer: Statements of results obtained in patients treated in 1993-95, inclusive overall survival up to 2000.}。卵巣癌同様、60%が進行癌であった^{ID234, Primary carcinoma of the fallopian tube. A retrospective analysis of 47 patients.}という報告もあるが、一般には、卵巣癌に比して初期癌の割合が多いと考えられている。ただし、進行卵管癌(III-IV 期)の予後は、5年生存率で約20%で卵巣癌同様、予後不良であるとされている^{ID119, FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer: Statements of results obtained in patients treated in 1993-95, inclusive overall survival up to 2000.}^{ID245, Primary carcinoma of the fallopian tube—a retrospective analysis of 115 patients. Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma.}。

腹膜癌は、卵巣癌の10%程度の頻度であるとする報告^{ID233, Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases.}^{ID242, Serous surface papillary carcinoma of the ovary: a clinical, pathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 11 cases.}^{ID243, Peritoneal papillary carcinoma.}もあるが、一般には、卵管癌よりも更にまれな疾患であるとされ、FIGOにおいても統計の対象となっていない。報告によれば、ほとんどの症例が、III/IV 期癌であり、進行癌の生存率は、進行卵巣癌と差がないといわれている^{ID233, Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases.}。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

卵巣に発生する悪性腫瘍には、大きく分けて、上皮性卵巣癌(厳密には表層上皮性間質性卵巣悪性腫瘍というべきで、最も頻度が高く、単に卵巣癌というと本腫瘍をさす)、胚細胞性卵巣腫瘍(未分化胚細胞腫など、卵子から発生し、20代までの若年者に好発する腫瘍)、性索間質性腫瘍(顆粒膜細胞腫などホルモン産生腫瘍が多い)、その他の4つに分類され^{ID109, 卵巣腫瘍取り扱い規約第1部第1版}、それぞれに対する標準化学療法は異なる。また、上皮性卵巣癌以外は早期のものが多くNACの対象となることは少ない。したがって、対象とする組織型としては、上皮性卵巣癌に属するものに限定した。

卵管癌、腹膜癌の組織型のほぼすべては、進行上皮性卵巣癌の60%以上^{{ID119, FIGO Annual Report}

on the Results of Treatment in Gynecological Cancer: Statements of results obtained in patients treated in 1993-95, inclusive overall survival up to 2000.)を占める漿液性腺癌と同一であり、卵管癌、腹膜癌が卵巣に進展した場合、摘出標本において卵巣癌であることが明らかに否定されないかぎり、卵巣癌に分類する定義となっている。診断的腹腔鏡手術で、卵巣・卵管を切除しない場合には、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の鑑別診断は不可能であることが予想される。また、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌は化学療法の感受性、生存率などに差がないとされており{ID244,Results of chemotherapy in advanced carcinoma of the fallopian tube.}{ID243,Peritoneal papillary carcinoma.}、近年 müllerian carcinoma として、一つの疾患概念で考えられつつある。以上より、対象として卵管癌、腹膜癌も含めた。これ以降、頻度が少なく、固有のデータが不足している卵管癌・腹膜癌については、卵巣癌と同様と考えられる限りにおいて、特に記述しない。

進行期 I/II 期卵巣癌は、肉眼的残存腫瘍のない、いわゆる完全手術が可能な症例であり、初回手術で腫瘍を摘出する現在の標準治療で、良好な生存率が得られており(5 年生存率; I 期 80-90%、II 期 60-70%)(2.1.6. 表 1.参照)、NAC の検討の対象外と考えられ、対象の進行期は III/IV 期に限定した。卵管癌、腹膜癌も同様である。

卵巣癌、特に今回の study の対象となる進行卵巣癌においては、80-90%以上が CA125 が陽性(カットオフ値 35U/ml)となると言われている{ID146,A prospective study of tumor markers (CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas.}。一方で、CA125 は、卵巣癌のように高値を示すことは稀なものの、子宮内膜症や、骨盤内炎症性疾患、肝硬変、腹水・胸水(他臓器原発の癌による場合も含めて)などでも陽性となることが知られている。また、卵巣癌においては、NAC に適していると考えられる漿液性腺癌や類内膜腺癌においては陽性率および平均値が高く、200U/ml 以上の高値陽性の割合が高いのに対して、NAC にはあまり適しているとはいえない明細胞腺癌や粘液性腺癌においては陽性率、平均値とも比較的低く、200U/ml 以上の高値陽性例の割合が少ないことが知られている{ID146,A prospective study of tumor markers (CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas.}{ID152,卵巣癌治療における腫瘍マーカーの臨床的意義 初回治療時における腫瘍マーカーの推移 CA 125 についての解析}{ID153,上皮性卵巣癌の初回治療時における CA 125 の推移とその問題点}。CEA については、消化管原発癌において陽性率が高いことが知られている。卵巣癌においては、粘液性腺癌で比較的陽性(カットオフ値 5ng/ml)となる率が高いものの{ID148,Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma.}、高値陽性となることは稀である。下腹部腫瘍を認めた場合、CEA>20ng/ml では卵巣癌よりもむしろ大腸癌の可能性が高いと考えられている{ID127,Carcinoembryonic antigen levels in the diagnosis of malignant lesions of the abdominopelvic region.}。今回、画像診断/細胞診に加えて、CA125>200、CEA<20 と設定したことにより、より確実に他臓器原発疾患を除外し、卵巣癌においても NAC に適した漿液性腺癌、類内膜癌の割合が高くなるものと考えられる。

ただし、閉経後や卵巣摘出後では CA125 のカットオフ値は、20U/ml 程度になることが知られており、完全腫瘍消失の条件としての CA125 値にはこの数値を用いる。

2.1.3. 原発診断および進行期診断

卵巣癌の診断すなわち、卵巣癌であることの診断、卵巣癌である場合の組織型の診断および病変の拡がり(stage)の診断は、開腹手術による観察と摘出標本による組織診断によって行なわれるのが原則である。IV 期であることの診断は、胸水穿刺細胞診や Virchow リンパ節の生検でも可能であるが、その場合にも卵巣癌であることの診断や、正確な病変の広がり診断に必要な腹腔内病変の拡がりおよび後腹膜リンパ節(骨盤・大動脈リンパ節)転移の評価には、開腹手術が必要である。卵巣癌の診断および進行期診断を目的としたこの手術は staging laparotomy と呼ばれ、初回治療開始時に行なわれる。この手術には、全腹腔内の十分な視診、触診とともに腹腔内貯留液あるいは洗浄液の細胞診、転移が疑われる部位(横隔膜、腹膜など)の生検と子宮、付属器の切除、大網の部分切除、後腹膜リンパ節の生検(郭

清)などが含まれる。Ⅲ/Ⅳ期の卵巣癌であれば、以上の操作により、病変をほぼ完全に摘出することが可能である。Ⅲ/Ⅳ期の卵巣癌では、治療的には可能な限りの転移巣の切除(maximal debulking)が同時に行われる。

原発臓器が、卵巣、卵管、腹膜であると確認されている場合、進行期がⅢ/Ⅳ期であるといえる条件を列挙すると、

1) Ⅲ期の条件

- 腹腔内の、小骨盤を越えた部位に、転移を認める場合。
大網などの摘出標本中に肉眼では分からない顕微鏡的転移を認める場合も含む。
S 状結腸や小腸に病変を認める場合、小骨盤内に存在していてもⅢ期となる。後腹膜リンパ節(傍大動脈、骨盤リンパ節)または鼠径リンパ節に転移を認める場合。

2) Ⅳ期の条件

- 遠隔転移を認める場合(肝実質転移を認める場合を含む)。
肝表面の播種はⅢ期である。
- 癌性胸水を認める場合。
細胞診にて、胸水中に癌細胞の存在が確認された場合のみ。

2.1.4. 腫瘍関連合併症

卵巣癌の進展様式は、腹腔内進展が主体であり、次いでリンパ行性進展であり、血行性進展は比較的少ない。したがって、進行卵巣癌では癌性腹膜炎(peritoneal carcinomatosis)はほぼ必発である。この症状としては、腹部膨満、腹痛、低タンパク血症、貧血が起こりやすい。また、原発腫瘍自体による圧迫症状として、摂食不良、嘔吐などの症状が出現することもある。卵巣癌においては、骨盤リンパ節、傍大動脈リンパ節、鼠径リンパ節が所属リンパ節であり、Ⅲ/Ⅳ期癌では70%程度にリンパ節転移を認める{ID113,Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy.}{ID10,Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer.}。傍大動脈リンパ節転移を介したVirchow節(左鎖骨上リンパ節)転移も進行例や再発例では稀に認められる。但し、これらのリンパ節転移による圧迫症状が出現することは少ない。遠隔転移としては、胸水を伴う胸膜転移が多いのが特徴である。この場合、多量胸水による呼吸困難が起こりやすい。稀な血行性転移の中では、脳転移、骨転移は初発例では特に稀であるが、再発例では時として見られ、麻痺や、頭痛、疼痛などの原因となりうる。腸管への転移を介した肝実質転移は、特に再発例では比較的多く見られるが、進行すれば、肝機能障害や黄疸などの症状を起こしうる。

2.1.5. 再発/増悪形式

進行卵巣癌の治療中、治療後早期の再発/増悪は、治療開始時に存在した部位におけるものが大部分であり、Ⅲ/Ⅳ期共通して、腹腔内再発が最も多く、Ⅳ期では初回治療時に遠隔転移があった部位にも再発しやすい。次いで、進展様式からみて次の転移部位(腸管転移がある場合の肝実質転移、傍大動脈リンパ節転移がある場合のVirchow節転移など)には、もともと病変が認められていなかった場合でも再発が起こりやすい。極めてaggressiveな腫瘍の早期再発や、それ以外の腫瘍の後期再発や再々発では、脳転移、骨転移なども起こりうる。

2.1.6. 予後因子/予測因子

卵巣癌において、進行期は最も重要な予後因子である。5年生存率は、Stage Iで80-90%、Stage IIで60-70%、Stage IIIで20-30%程度、Stage IVでは20%未満でしかない(表1参照)。

進行卵巣癌(Ⅲ/Ⅳ期)においても、進行期(Ⅳ期であること)は重要な予後因子であるが、進行期以外の予後因子としては、特に初回のcytoreductive surgery後の残存腫瘍が重要と考えられている。Ⅲ/Ⅳ期

表 3. 進行卵巣癌における予後因子

-GOG の報告より- {ID162,Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience.}

予後因子	Category	Univariate	Multivariate[*1]
PS	0, 1, 2, 3	<0.001	<0.001
Age	<40, 40-50, 50-60, 60-70, 70<	<0.001	<0.001
Cell type	Serous, Endometrioid, Undifferentiated, Mixed, Mucinous, Clear cell	<0.001	Not assessed
FIGO stage	III, IV	<0.001	0.036
測定可能病変	No, Yes	0.009	0.005
残存腫瘍	0, <5cm, >5cm	<0.001	0.008
Ascites	No, Yes	0.015	0.007

*1 : Mucinous、clear cell が、他の組織型に比して明らかに予後不良であるため、Mucinous+clear cell と他の組織型で層別化して多変量解析を行った。

2.2. 対象に対する標準治療

進行卵巣癌に対する現在の標準治療は、初回に可能な限り病巣を取り除く手術(cytoreductive surgery)を行い、術後に化学療法(adjuvant chemotherapy)を行なう方法である{ID166,Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer.}{ID154,Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements.}。ただし、可及的切除する方針で開腹し、切除不能と判断され、結果として試験開腹かそれに近い状態で終わることが稀にあるが、これも標準治療に含まれる。Cytoreductive surgery としての標準術式は、単純子宮全摘+両側付属器切除+部分大網切除術+可能な限りの病巣切除である。可能な限りの病巣切除のために施行される術式は腫瘍の局在によって異なるが、直腸低位前方切除、結腸切除、脾摘、腹膜切除、虫垂切除、全大網切除、骨盤および大動脈リンパ節郭清などである{ID197,Primary cytoreductive surgery with resectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma.}{ID198,Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival.}{ID212,Splenectomy as part of cytoreductive surgery for ovarian carcinoma.}{ID211,Modified posterior exenteration for ovarian cancer.}{ID219,The role of appendectomy in surgical procedures for ovarian cancer.}

現時点で卵巣癌に対する標準化学療法は paclitaxel(TXL) + carboplatin(CBDCA) : T1 療法である。その経緯としては、それまでの標準化学療法であった、CP 療法(CPA+CDDP)に対して、米国の GOG(Gynecologic Oncology Group)が行った進行期卵巣癌(suboptimal stage III, IV 期)を対象とした CP(CPA 750mg/m²+CDDP 75mg/m²)療法と TP 療法(TXL 135mg/m² 24 時間投与+CDDP 75mg/m²)との比較試験(GOG111)において、TP 療法 が CR 率(31% vs. 51%)、生存率(MST 24 mos. vs. 38 mos.)で有意に優っているという結果が報告された{ID55,Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.}。また、1998 年の EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)と Canada の共同研究でも、CP 療法(CPA 750mg/m²+CDDP 75mg/m²)と TP 療法(TXL 175-200mg/m² 3 時間投与+CDDP 75mg/m²)の比較試験(OV10)で、clinical response(66% vs. 77%)、progression-free survival(median; 12 mos. vs. 16 mos.), MST(25 mos. vs. 35 mos.)と全てにおいて TP 療法が CP 療法を優っていたという報告がなされた{ID56,Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results.}。プラチナ製剤と他の薬剤の併用化学療法において、プラチナ製剤として CBDCA と CDDP の比較では、メタアナリシスの結果から両者はほぼ同等であるとされている{ID76,Meta-analysis of the role of platinum compounds in advanced ovarian carcinoma. The

Advanced Ovarian Cancer Trialists Group.}{ID133,Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group.}.また、TXL とプラチナ製剤との併用では、GOG158{ID57,Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer.}, Danish-Dutch study{ID59,Paclitaxel (175 mg/m² over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis.}および AGO(German Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)の Ovar3 study{ID79,Carboplatin/paclitaxel versus cisplatin/paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer: an interim analysis of a randomized phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group.}の TP 療法 vs. TJ 療法の比較試験では、長期予後に関する結果は未だ発表されていないが、clinical response および progression-free survival では両者には差がなく、悪心・嘔吐、神経毒性、腎毒性が TJ 療法で少ない傾向にあり、TJ 療法が現在の標準化学療法と考えられている。TXL の投与方法では、3 時間投与方法と 24 時間投与方法が検討されたが、response および survival において、両者に差は認められず{ID106,European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion}, 簡便性の点から、3 時間法が好まれている。TJ 療法における、TXL および CBDCA の至適投与量は、dose finding study の結果からは、TXL 175-185mg/m² 3h 投与 + CBDCA AUC 5-7.5 程度と考えられるが(2.3.3. 本試験の治療レジメンの項参照)、TXL の dose-response relationship は、証明されておらず{ID108,Meta analysis of paclitaxel dose-response and dose-intensity in recurrent or refractory ovarian cancer.}{ID107,A randomized trial of paclitaxel at 2 dose levels and filgrastim at 2 doses in platinum pretreated epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group, SWOG, NCCTG and ECOG study.}, TJ 療法における、現時点での至適投与方法は TXL 175mg/m² 3 時間投与であると考えられている。また CBDCA についても dose-response relationship は証明されておらず{ID61,Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group.}{ID62,Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a Danish Ovarian Cancer Group study.}, TJ 療法における CBDCA の至適投与量は AUC 5-6 とされている。進行卵巣癌に対する化学療法投与コース数に関しては、6-9 コース(3 週毎)が標準と考えられている{ID135,New therapy for ovarian cancer.}。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

本試験で用いる薬剤は、Paclitaxel(TXL)と Carboplatin(CBDCA)の 2 剤である。いずれの薬剤も卵巣癌に対する保険適応が承認されている。

1) Paclitaxel

- 特徴

卵巣癌に対する key drug であった、Cisplatin(CDDP)や CBDCA などのプラチナ製剤との交差耐性が少ない。

- 卵巣癌に対する有効性

プラチナ製剤に対する耐性症例を含む、卵巣癌再発例に対して行なわれた 4 つの Phase II study において、TXL 単剤で 20-48%の良好な overall response rate を示した{ID222,Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma.}{ID223,Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer.}{ID224,Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms.}{ID225,Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study.}。その後、GOG 111 や OV10 などの Phase III study で、CDDP との

併用で first line chemotherapy として検討され(0)

対象に対する標準治療の項参照)、プラチナ製剤とともに卵巣癌に対する key drug と考えられている。

- 保険適応の用量用法
通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜減量する。
- 主な薬物有害反応(主な副作用)
日本国内の第Ⅱ相試験において、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が5例(脳出血1例、循環不全1例、腎不全・心不全1例、DIC症候群による腎不全1例、DIC症候群1例)に認められた。本剤投与による安全性評価症例447例中、主な副作用は末梢神経障害(65.1%)、関節痛(40.3%)、筋肉痛(36.3%)及び悪心・嘔吐(36.9%)、下痢(14.0%)、口内炎(12.4%)等の消化器症状であり、その他脱毛(83.6%)、発熱(42.3%)等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少(91.8%)、好中球減少(94.5%)、ヘモグロビン減少(76.1%)、血小板減少(11.1%)等の骨髓抑制が主であり、AST(GOT)上昇(35.6%)、ALT(GPT)上昇(40.7%)等の肝機能検査値異常、BUN 上昇(9.9%)等の腎機能検査値異常が認められた。

2) Carboplatin

- 特徴
卵巣癌に対する key drug であった、CDDP に比して骨髓抑制は強いものの、腎機能障害、末梢神経障害、消化器症状が少ない。CDDP とは交差耐性を示す。
- 卵巣癌に対する有効性
進行卵巣癌に対する、first line chemotherapy として単剤の CBDCA と CDDP の有効性を比較した、3つの study の meta-analysis では、CBDCA と CDDP の間に、CR rate(23% vs 22%)、CR 持続期間(30M vs 24M)、無増悪生存期間(14M vs 14M)、生存期間(22M vs 23M)において差を認めなかった{ID227,New developments with carboplatin in the treatment of ovarian cancer.}。また、他剤との併用療法も含めた12の study の meta-analysis においても、CBDCA と CDDP に差は認められず{ID133,Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group.}、卵巣癌治療において CBDCA は、key drug であった、CDDP とほぼ同等の有効性と考えられている。
- 保険適応の用量用法
通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300-400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
- 薬物有害反応(副作用)の概要
総症例6,218例(承認時620例及び使用成績調査5,598例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.0%であり、主なものは嘔気・嘔吐(50.5%)、食欲不振(45.4%)、全身倦怠感(18.6%)、脱毛(18.3%)、発熱(5.7%)、白血球減少(56.4%)、血小板減少(42.7%)、ヘモグロビン減少(40.1%)、赤血球減少(36.1%)、ヘマトクリット値減少(31.7%)、ALT(GPT)上昇(10.2%)、AST(GOT)上昇(9.2%)、好中球減少(7.4%)、BUN 上昇(5.1%)、クレアチニン・クリアランス値低下(3.6%)、血清クレアチニン上昇(2.6%)等であった。

2.3.2. 外科切除術

NAC 後に行う外科切除は、Interval cytoreductive surgery (ICS)と一般に称される。Cytoreduction の内容を表す個々の術式名自体は初回手術で行われるものと基本的には同様であるが、腫瘍の縮小・消失に伴い、以下に述べる「可能な限りの病巣切除」に要する切除範囲が縮小されるか、一部の病巣切除が

省略されることが予想される。標準術式は、単純子宮全摘+両側付属器切除+部分大網切除術+可能な限りの病巣切除である。可能な限りの病巣切除のために施行される術式は腫瘍の局在によって異なるが、直腸低位前方切除、結腸切除、脾摘、腹膜切除、虫垂切除、全大網切除、骨盤および大動脈リンパ節郭清などから必要なものを選択する。初回手術で行う場合と最も異なるのは次の点である。初回の cytoreduction と比べて期待できる有利な点としては、1)腹水が消失しているか、極端に減少していることにより、PS が良好であり、長時間の手術に耐えられること。2)大きな腫瘍の縮小、浸潤の軽減、播種病巣の縮小・消失により、切除範囲(例えば切除する腸管の長さ、腹膜の面積)を小さくできるか、切除を省略できるか、各部位の切除に要する時間を短くできる。3)1)2)の結果として最大残存腫瘍径を小さくできる。初回の cytoreduction と比べて不利な点としては、1)術後行う化学療法の回数が少なくなることに加え、耐性の出現を予想し、より完全な切除が要求される点である。

2.3.3. 本試験の治療レジメン

化学療法レジメンとしては、卵巣癌に対する標準化学療法レジメンと考えられている TJ 療法を選択した。この療法は、卵巣癌に対して現在最も高い奏効率が期待でき、また我が国で最も広く用いられているレジメンである。本試験では、入院して TJ 療法を行うことを原則とするが、可能な施設では外来治療も可とする。その場合、最低限 1 週間に 1 回の外来通院を必要とする。以下に、TJ 療法の至適投与量、および有効性に関する data をまとめた。

1) 卵巣癌初回治療における TJ 療法の至適投与量の検討

TJ 療法の dose finding study としては、種々の報告がなされているが、ここでは卵巣癌初回治療例を対象として、TXL は 3h 投与を行なった study に限定した。

AGO では、TXL、CBDCA とも投与量を増量していく design で試験を行ない、TXL 185mg/m² + CBDCA AUC 6 を最大耐容量(MTD)とし、第三相試験への推奨容量(RD)としている。容量制限毒性(DLT)は、好中球減少、血小板減少、神経障害であった。GOG では、まず始めに、24hr 投与の TXL 135mg/m² を固定して、CBDCA を AUC 5 から増量、CBDCA の至適投与量を 7.5 に設定、その後 CBDCA を AUC 7.5 に固定し、3hr 投与の TXL を 175mg/m² から増量していく design で試験を行ない、TXL 175mg/m² + CBDCA AUC 7.5 が、MTD とし、外来投与可能な RD とした。DLT は血液毒性で、主として好中球減少であった。その他、CBDCA の投与量を体表面積で計算した Netherlands の study では、TXL 200mg/m² + CBDCA 550mg/m² を MTD としている。

以上より、卵巣癌初回治療例を対象とした 3 週間隔の TJ 療法では CBDCA の投与量を AUC で表現する場合、TXL 175-185mg/m² 3h 投与 + CBDCA AUC 5-7.5 程度が至適投与量と考えられており、以後の AGO{ID74, Carboplatin/paclitaxel versus cisplatin/paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer: an interim analysis of a randomized phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group.}や GOG{ID57, Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer.}, Danish-Dutch group{ID59, Paclitaxel (175 mg/m² over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis.}の TP vs. TJ の第三相試験では、TJ 療法として TXL 175-185mg/m² + CBDCA AUC 5-7.5 の投与が行なわれた。

表 4. 卵巣癌初回治療における TJ 療法の Dose finding study

Study Group	No. of Pt.	Evaluated dose and schedule			MTD or Highest Dose [#]	
		TXL (mg/m ²)	CBDCA	Interval	TXL (mg/m ²)	CBDCA
AGO{ID74}	38	135-210	AUC 5-7.5	21days	185	AUC 6
GOG{ID138}	13	175-225	AUC 7.5	21days	175	AUC 7.5

未完成

UK{ID142}	12	150-225	AUC 7	28days	225 [#]	AUC 7
Italy{ID141}	27	150-250	300(mg/m ²)	28days	250 [#]	300(mg/m ²)
France{ID143}	16	175-225	400(mg/m ²)	21days	225 [#]	400(mg/m ²)
Netherlands{ID139}	11	200	500-550(mg/m ²)	21days	200	550(mg/m ²)

2) 卵巣癌初回治療における TJ 療法の有効性

TJ 療法と TP 療法の第三相試験における長期予後に関する最終結果は、未だ報告されていない。ここでは、卵巣癌初回治療における、TJ 療法の有効性(Response)に関する data をまとめた。Response rate は、70-100%で、7つの報告全体では 79%(134/169)であった。Complete response は、24-83%に認められ、全体では 57%(97/169)であった。

表 5. 卵巣癌初回治療における TJ 療法の有効性に関する data

Study Group	TXL	CBDCA	Response rate	CR rate
Austria{ID77} (Phase II)2000	175mg/m ² (3hr)	AUC 6	81%(30/37)	70%(26/37)
AGO{ID74} (Phase I/II)1997	135-210mg/m ² (3hr)	AUC 5-7.5	70%(23/33)	24%(8/33)
GOG{ID138} (Phase I)1996	175-225mg/m ² (3-96hr)	AUC 5-10	75%(18/24)	67%(16/24)
UK{ID142} (Phase I)1997	150-225mg/m ² (3hr)	AUC 7	83%(5/6)	83%(5/6)
Italy{ID141} (Phase I)1997	150-250mg/m ² (3hr)	300mg/m ²	81%(17/21)	67%(14/21)
Netherlands{ID139} (Phase I)1997	125-225mg/m ² (3hr)	300-600mg/m ²	78%(26/33)	61%(20/33)
Netherlands{ID140} (Phase II)1997	200mg/m ² (3hr)	550mg/m ²	100%(15/15)	53%(8/15)

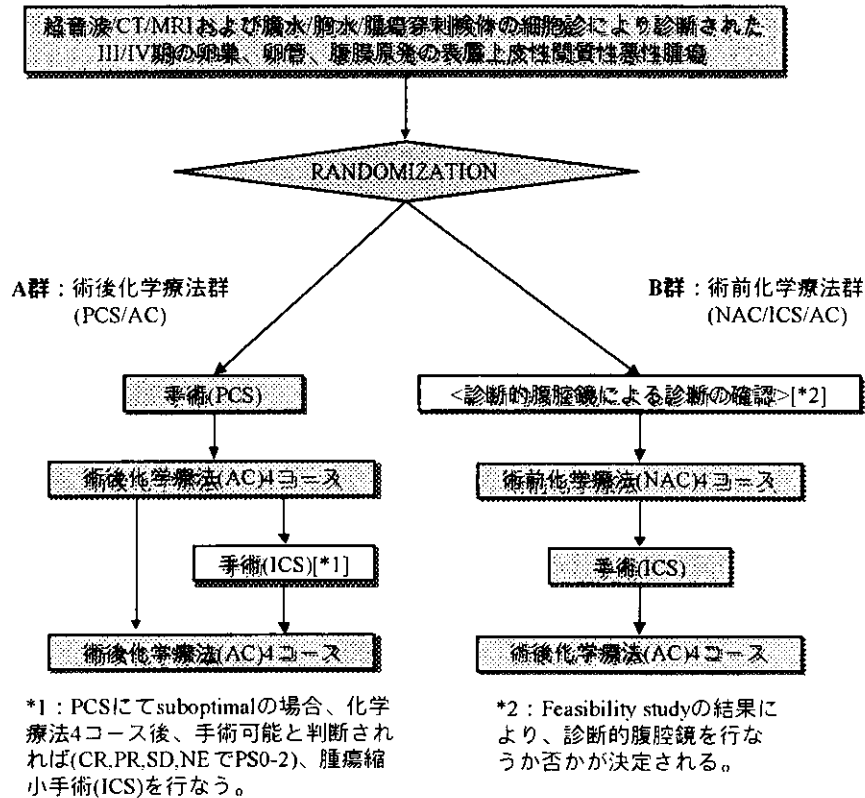
2.3.4. 後治療

プロトコール治療完了後、完全腫瘍消失に至った場合、増悪や再発を認めるまで無治療で経過観察する。プロトコール治療中止後の治療、および完了後完全腫瘍消失に至らない場合や、増悪・再発後の治療は規定しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザイン

Primary endpoint を生存期間として、以下のシェーマに示す第 III 相ランダム化比較試験を計画している。(NAC 群が、標準治療群より優れていることを検証する優越性試験。)



2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験は第 III 相試験を行なう前段階として、試験 arm である術前化学療法群の実施可能性を考慮した、術前化学療法の feasibility study である。日本の現状として、術前化学療法を積極的に取り入れている施設から、ほとんど行っていない施設まで様々である。第 III 相試験を行なう上で、各施設が比較試験を行なう必要性を認識できるステップが必要と考える。そこで、第一の確認点はこの新治療体系(試験 arm)が全体として完遂され、高率に完全腫瘍消失(完全腫瘍消失とは CT または MRI で病変が消失し、異常な胸水/腹水貯留がなく、CA125<20 と定義する)に成功することである。次に術前化学療法の利点である早期治療開始をさらに早めるには、診断的膈腔鏡手術の省略について検討することである。そこで、第二の確認点診断的膈腔鏡手術を省略した場合でも、原発診断、組織学的診断、進行期診断について、診断的膈腔鏡手術を行なった場合の診断と比べて、それに近い正確な診断が得られることである。対象は第 III 相試験と同一、治療は第 III 相試験の試験 arm である術前化学療法群と同一とし、完全腫瘍消失割合を primary endpoint、診断的膈腔鏡手術後適格とされた症例の割合を secondary endpoint とする。

2.4.3. 症例集積見込み

NAC の臨床試験を行なうための予備研究として、卵巣癌 IV 期の初回治療内容と予後についての調査を行った。24 施設から 1990-97 年の計 360 例が集積された(年間症例数 45 例)。進行卵巣癌の中では III 期は IV 期の 3~4 倍以上の頻度(3D119, FIGO Annual Report on the Results of Treatment in

Gynecological Cancer: Statements of results obtained in patients treated in 1993-95, inclusive overall survival up to 2000.）、近年の卵巣癌の増加傾向、卵管癌、腹膜癌を対象に加えることを考慮すると、参加 26 施設で、III,IV 期症例は年間 225 例程度と考えられる。そのうち、画像で III,IV 期と診断しづらい IIIA 期、IIIB 期を除いた症例数は約 180 例であり、さらに、約 20%を占める(III247, Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study.)明細胞腺癌、粘液性腺癌(化学療法抵抗性)が登録されにくいことを考慮すると、年間約 140 例となる。その他、他臓器原発癌と鑑別が困難な症例、同意の得られない症例などがあるとしても、12 ヶ月間で、55 例以上の登録症例が見込まれる。

2.4.4. 臨床的仮説と必要症例数算出の根拠

本 feasibility study で行なう術前化学療法と、初回手術で可及的な腫瘍縮小手術を行なった後に化学療法を行なう現在の標準治療とのランダム化比較試験(第 III 相試験)を予定しているが、その必要条件は 4)の完全腫瘍消失割合(分母は診断的腹腔鏡手術後適格症例のすべて)である。

卵巣癌 III,IV 期の初回手術後に測定可能病変を有する症例の化学療法に対する臨床的 CR(Complete response)率は、約 30-50%である。また、病理学的に確認された CR 率は III/IV 期を対象とした study でも 20%以上が報告されている。特に GOG の study では、残存腫瘍>1cm を対象として、TP 療法で 26%の病理学的 CR 率を報告している(表 6.参照)。本試験では画像で III,IV 期と診断される症例を対象としているので、III 期のうち IIIA 期(顕微鏡的骨盤外転移を有する)、IIIB 期(骨盤外転移巣が径 2cm 未満)は含まれ難いことが予想される。したがって IIIC/IV 期の症例が中心であり、初回到腫瘍縮小手術を行なえば、残存腫瘍を残す可能性が高い対象と考えられる。この study で用いる完全腫瘍消失を達成するには、臨床的 CR を達成し、かつ CA125<20 を達成する必要があるため、完全腫瘍消失は臨床的 CR よりは厳しく、病理学的 CR よりはやや緩やかな規準と考えられる。従って、第 III 相試験を行なうに値すると判断には、完全腫瘍消失割合が最低限(これまでの)標準治療での病理学的 CR 率を上回る必要がある。従って、完全腫瘍消失の閾値割合を 20%と設定する。また、期待割合としては、標準的治療の臨床的 CR 率よりもやや低い割合で 40%を設定する。診断的腹腔鏡手術を省略した第 III 相試験を行なうためには以下の 3)および 4)を満たすことであるが、3)を満たさず、4)を満たす場合は、第 III 相試験において、NAC 群に randomize された場合、診断的腹腔鏡手術を行って、適格性を確認した後 NAC を開始するデザインで、第 III 相試験を行なう(2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザインの項参照)。

正診率の設定はどの程度であれば、開腹を省略しても、卵巣癌の研究として認められるかという重要な問題と関係している。開腹を省略できれば、NAC を行う場合、早期治療開始という利点を活かしやすくなるが、卵巣癌の診断があやしいとなってしまうと、この第 III 相試験は根底から否定されることになる。また、低い正診率では、第 III 相試験で診断的腹腔鏡の省略の正当性が問題となりかねない。以上より、目標値として正診率 90%と設定した。

1),2),5)は第 III 相試験におけるプロトコール作成のための参考データとする(中央細胞診断、中央画像診断などの導入)。

1) 細胞診/画像(超音波、CT または MRI)による原発臓器/組織診断の正診率[*1]	95%以上
2) 画像(超音波、CT または MRI)による進行期診断の正診率[*2]	90%以上
3) 上記 1 かつ 2 の正診率(診断的腹腔鏡手術後適格割合)	90%以上
4) 化学療法終了後の完全腫瘍消失割合(閾値)	20%
5) 手術(ICS)施行割合	65%以上

表 6. 卵巣癌標準治療における、臨床的 CR (cCR)、病理学的 CR (pCR)達成率

Study Group	対象	Regimen	cCR[*1]	pCR[*2]
GOG{1055}	Stage III/IV	TP	51%(51/100)	26%(42/184)

1996	残存腫瘍>1cm	CP	31%(36/116)	20%(35/202)
EORTC/Canada{ID56}	Stage IIB-IV	TP	41%(66/162)	Not available
2000	(93%は III/IV)	CP	27%(44/161)	Not available
NCI Canada{ID228}	Stage IIB-IV	CP	36%(27/75)	15%(31/210)
1992	(99%は III/IV)	CJ	27%(19/71)	11%(22/207)
SWOG{ID229}	Stage III/IV	CP	30%(18/60)	7%(10/143)
1992		CJ	33%(21/64)	8%(12/148)
DACOVA{ID189}	Stage III/IV	CAP	48%(34/71)	28%(36/128)
1987		CP	39%(28/71)	20%(26/132)
GICOG{ID187}	Stage III/IV	CAP	Not available	26%(44/169)
1987		CP	Not available	21%(36/174)
		P	Not available	20%(35/173)

*1：測定可能病変を有する症例における臨床的 CR 達成率

*2：全適格例における病理学的 CR 達成率

2.5. 試験参加患者に予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

術前化学療法によって、充分な腫瘍縮小が得られた場合、術前化学療法を行なわなかった場合に比べて、腫瘍縮小手術における手術操作を容易にすることにより手術侵襲を少なくできること、同じ切除範囲であっても根治性が高くなることなどが期待できる。また、初回に手術侵襲の大きな、腫瘍縮小手術を行なう場合に比べて、診断的腹腔鏡手術では手術侵襲が軽減され、早期に化学療法を開始することにより(通常 1 週間以内に開始可能)、化学療法開始前に起こりうる転移が抑制されることなどが期待できる。本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

初期治療として化学療法を行うため、化学療法が奏効しなかった場合は、手術のタイミングを逸する可能性がある。術前化学療法を行うことにより、手術時の合併症が逆に助長される可能性も否定できない。また、標準治療に比べて腫瘍体積の大きな状態で化学療法を開始することから、化学療法に対する耐性を誘導しやすいという可能性も考えられる。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5. 症例選択規準」、「7.3. 治療変更規準」、「7.4. 併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。他に、初回手術で debulking を行なえば可能な症例であった場合、標準的治療では 1 回の手術(PCS)のみですむはずが、この試験では診断的腹腔鏡手術および ICS の 2 回の手術が必要となる点が不利益となりうると思われる。

2.6. 本試験の意義

化学療法の進歩に従って、特に化学療法の奏効率が高い卵巣癌では術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy)が期待されている。表 7 に、これまでの NAC 療法と標準療法(PCS)の比較した成績をまとめた。

Jacob ら {ID21, Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer.} は、他院で試験開腹に終わり紹介された患者に対して、NAC を行なった群とすぐに腫瘍縮小手術を行なった群を比較し、症例数は少ないものの、生存率に差がなかったこと、NAC 群において有意に optimal surgery の割合が高かったと報告している。Onnis ら {ID250, Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer.} の報告でも、NAC 群と PCS 群において、生存率に差は認められず、NAC 群において高率に optimal surgery が可能であった。Schwartz ら {ID249, Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival.} は、NAC 群と PCS 群において生存率に有意な差は認められず、NAC 群における腫瘍縮小手術の出血量、入院日数などが有意に PCS 群に比して少ないことを示した。いずれも retrospective study ではあるが、NAC 群が PCS 群に予後において勝っているという証拠もないものの、少なくとも劣っているという結果も認められない。しかし、Onnis ら、Schwartz らの study では、初回に cytoreductive surgery が不能、あるいは全身状態のため surgery 不能で、結果的に術前化学療法となった症例を NAC 群として PCS 群と比較しており、明らかに手術時に selection bias がかかり、NAC 群は III/IV 期症例の中でも、より進行した症例、PS あるいは年齢などの条件が悪い予後不良群を対象としての結果である。術前化学療法により、手術前の患者の状態が悪化する可能性も懸念されるが、術前化学療法により切除腫瘍量が減少し、他臓器合併切除の頻度が減少するため、cytoreductive surgery が施行しやすくなるという点、速やかに全身的化学療法を行なうことができるという点から、NAC 療法によって治療成績の改善が期待され、また、術後合併症を減少させ、患者の quality of life を改善させることも期待される。

JCOG 婦人科グループの 24 施設における過去の症例の調査においても、術前化学療法群のほうが PS、年齢が有意に不利であるにもかかわらず、生存率に差を認めておらず、特に術前の PS が悪化しやすい進行癌症例では、術前化学療法を primary treatment とすることは検討に値すると思われる {ID270, 癌に対する手術適応のパラダイムシフト：上皮性卵巣癌 IV 期症例における初回治療と予後因子} {ID247, Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study.}。つまり、進行卵巣癌治療において、可及的切除で腫瘍を縮小することは必要であるが、手術を先行させるよりも、化学療法を先行させるほうが予後改善に寄与することが十分期待できる。

最近、Vergote ら {ID23, Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients.} は、進行卵巣癌症例を対象として、切除可能性を試験開腹あるいは腹腔鏡により判断し、切除可能例には PCS、不能例には NAC 行なうという方針で治療を行なった治療成績を、NAC 導入以前の、全例に PCS を行なうという治療方針で治療を行っていた時代の治療成績と比較し、NAC 導入後の方が予後良好であったと報告している(表 7 参照)。時代により、化学療法や手術手技などにも違いはあると考えられるが、NAC 療法は進行卵巣癌に対する標準治療として検討に値すると思われる。この結果により、第三相ランダム化比較試験として EORTC55971 が開始された {ID38, Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking?}。卵巣癌 (+ 卵管癌・腹膜癌) IIC/IV 期を対象に、診断的腹腔鏡、試験開腹、穿刺組織診のいずれかの方法で原発診断、組織診断、進行期診断の後、NAC と手術先行に randomize している。卵管癌・腹膜癌は、組織学的所見、化学療法感受性、予後が卵巣癌とほぼ同一であり、卵巣・卵管の摘出なしでは診断困難であることから対象に含めている。試験の目的は、NAC 治療が手術先行治療に対して同等であることを証明することで、4 年間で 704 例の登録を予定している。プロトコール治療は、NAC 群では、3 コースの化学療法の後、ICS を行い、術後 3 コースの化学療法の追加、手術先行群では、腫瘍縮小手術の後、6 コースの化学療法である。化学療法としては、プラチナ製剤(CDDP or CBDCA)+タキサン(Paclitaxel or Docetaxel)いずれの組み合わせでも可としている。本臨床試験の問題点は、診断的腹腔鏡や試験開腹を行なうことが、NAC 群では化学療法早期開始という利点を半減させ、手術先行群では標準治療以外のことを加えることと考えられる。また、卵巣癌手術では、多発性の播種病巣の切除、腸管切除、リンパ節廓清などの点において、国、地域によって積極性に差が認められることが予想され、EORTC と

は別に NAC 導入に関する臨床試験を行なうことは有意義であると考える。

表 7. 進行卵巣癌に対する、NAC 療法と PCS の比較

Author Treatment	Comparison of Survival		Comparison of Debulking surgery		
Jacob(1991) [1321]	Median		Optimal		
PCS(n=18)[*1]	18M		39%		
NAC(n=22)	16M		77%(100%ICS)		
	NS		p=0.02		
*1 : PCS 群は、進行期、組織型、分化度、年齢を match させた control					
Onnis(1996) [1250]	3 year	5 year	Optimal		
PCS(n=284)	31%	21%	29%		
NAC(n=88)[*2]	27%	19%	42%(100%ICS)		
	NS	NS	NA		
*2 : 胸水/肝転移/試験開腹による切除可能性の評価により NAC 群を決定。NAC 群はより進行した症例が多い。					
Schwartz(1999) [1249]	Median		Blood loss	ICU stay	Hospitalization
PCS(n=206)	2.18Y		1000ml	1.26days	11days
NAC(n=59)[*3]	1.07Y		600ml	1.03days	7days
	NS		p=0.0001	p=0.01	p<0.0001
*3 : 全身状態/合併症による手術可否の評価、CT による切除可能性の評価により NAC 群を決定。NAC 群は有意に高齢、PS 不良の症例が多い。					
Vergote(1998) [123]	3 year		Optimal	Mortality	
PCS(n=112)	26%		84%(63%ICS)	6%	
PCS/NAC(n=173)[*4]	42%		82%	0%	
	p=0.0001		NA	NA	
*4 : 試験開腹/腹腔鏡による切除可能性の評価により NAC 群を決定。					

2.7. 付随研究

本試験では、付随研究は計画されていない。

3. 薬剤情報

本試験では市販薬を用いる。以下に本試験で使用する薬剤に関して記載したが詳細は各薬剤添付文書を参照すること。

0.1. Paclitaxel(TXL)

一般名：パクリタキセル

商品名：タキソール(Taxol：Bristol-Myers)

剤形・容量：液剤、30mg/5ml、100mg/16.7ml

添加物：ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホール EL)、無水エタノール

3.1.1. 特徴・作用機序

TXLは *Taxus brevifolia*(いちい科、米国西部産)の樹皮抽出物である。ピンカアルカロイド、ポドフィロトキシンと異なり、微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、その結果、細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

3.1.2. 適応

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌

3.1.3. 主な薬物動態

主要代謝部位は肝臓で、胆汁中へ排泄される。ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝には P450-CYP2C8、CYP3A4 等の分子種が関与していることが知られている。各種悪性腫瘍患者に本剤 105-270mg/m² を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後75時間までで6-12%であった。

3.1.4. 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

- 1) ショック：ショック(0.1%未満)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。
- 2) 白血球減少等の骨髄抑制：白血球減少(90.8%)、好中球減少(90.5%)、貧血〔ヘモグロビン減少(73.5%)、ヘマトクリット値減少(21.6%)、赤血球減少(20.5%)等〕、血小板減少(14.2%)、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(6.1%)、上気道感染(12.3%)、敗血症(2.1%)、帯状疱疹(2.8%)、肺炎(1.3%)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43.4%(152/350)、76.2%(266/349)であった。
- 3) 末梢神経障害、麻痺：しびれ等の末梢神経障害(61.2%)、麻痺(0.4%)、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。
- 4) 心筋梗塞、うっ血性心不全、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞、うっ血性心不全、肺塞栓(0.3%)、血栓性静脈炎(1.1%)、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。
- 5) 難聴、耳鳴：難聴(0.4%)、耳鳴(0.8%)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。
- 6) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎、肺線維症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。
- 7) 腸管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：腸管穿孔(0.1%)、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するなど適切な処置を行うこと。

- 8) 重篤な腸炎:出血性大腸炎、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。
- 9) 肝機能障害、黄疸:肝機能障害、黄疸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。
- 10) 膵炎: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。
- 11) 急性腎不全:急性腎不全(0.3%)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。
- 12) 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。

3.1.5. その他の薬物有害反応

- 1) 過敏症：発疹(20.0%)：発赤(<5%)
- 2) 循環器：低血圧(20.1%)：徐脈、頻脈、期外収縮、高血圧、心電図異常、不整脈、心房細動、心室細動、心悸亢進、心肥大(<5%)
- 3) 消化器：悪心・嘔吐(46.6%)、下痢(29.2%)、口内炎(23.6%)：食欲不振、便秘、消化不良(5-20%)：腸管閉塞、鼓腸放屁、直腸疼痛、胃炎、嚥下障害、直腸障害、歯肉炎、腸管麻痺、腹部膨満感、舌苔、歯肉痛(<5%)
- 4) 肝臓：LDH 上昇(43.9%)、ALT(GPT)上昇(39.5%)、ALP 上昇(33.6%)、AST(GOT)上昇(31.6%)：ビリルビン上昇(5-20%)：
- 5) 腎臓：BUN 上昇(20.7%)：電解質異常、クレアチニン上昇、蛋白尿(5-20%)：
- 6) 皮膚：脱毛(87.4%)、斑状丘疹性皮膚疹、爪変色、爪の障害：そう痒(5-20%)：皮膚疾患、皮膚潰瘍、表皮剥離、蕁麻疹(<5%)
- 7) 精神神経系：めまい、不眠(5-20%)：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、健忘症、緊張低下、運動失調、寡動、言語障害、意識障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔声(<5%)
- 8) 感覚：暗点：味覚倒錯、視力異常、味覚喪失、眼痛、耳痛、舌異常感(<5%)
- 9) 呼吸器：呼吸困難(5-20%)：
- 10) 全身症状：無力症(44.8%)、腹痛(28.6%)：頭痛、浮腫、疼痛、倦怠感(5-20%)：腹部腫脹、インフルエンザ様症候群、さむけ、体重増加(<5%)
- 11) 筋骨格：筋肉痛・関節痛(55.6%)：骨痛、背部痛(5-20%)：頸部痛、腰痛(<5%)
- 12) その他：発熱(36.1%)、潮紅(26.4%)、脱水：咳増加、胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫(5-20%)：骨盤痛、発汗、排尿困難、血尿、眼疾患、口渇、不正出血、結膜炎、無月経、吃逆、尿失禁、注射部痛、尿閉、酪酐感、低血糖、高血糖(<5%)

3.1.6. 禁忌

- 1) 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。]
- 2) 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
- 3) 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

3.1.7. 主な相互作用

- 1) 併用禁忌：なし
- 2) 併用注意：
 - a) 放射線照射：胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。
 - b) 抗癌性腫瘍剤：併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。
 - c) シスプラチン：併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。
 - d) ドキソルビシン：併用時、本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビシンの後に投与すること。併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。
 - e) ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン：併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。

3.1.8. 前投薬

米国で行われた初期の phase I study でアナフィラキシー様反応の発現が見られたため、次に示す前投薬が必須とされている。

—	デキサメタゾン(デカドロン®)	20mg	静注、投与開始 14～12 及び、6 時間前
—	ジフェンヒドラミン(レスタミン®)	50mg	経口、投与開始 30 分前
—	ラニチジン(ザンタック®)	50mg	静注、投与開始 30 分前

その後、デキサメタゾンの投与もジフェンヒドラミンや、ラニチジン同様 Paclitaxel 投与開始 30 分前に一回のみとする前投薬法の効果が報告されている{ID230,Rapid intravenous premedication with dexamethasone prevents hypersensitivity reactions to paclitaxel.}{ID231,Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions.}{ID232,Simplified regimen for the prevention of paclitaxel-associated hypersensitivity reactions.}。簡便性を考え、この方法に従い以下の前投薬を行うこととする。

—	デキサメタゾン(デカドロン®)	20mg	静注、投与開始 30 分前
—	ジフェンヒドラミン(レスタミン®)	50mg	経口、投与開始 30 分前
—	ラニチジン(ザンタック®)	50mg	静注、投与開始 30 分前

3.1.9. 注射用セット

ポリビニルクロライド(塩ビ)製の器具は可塑剤などが溶出する恐れがあるので使用せず、指定の注射用セットを使用すること。また、希釈時に微小な固体を生じることがあるので投与時は必ずインラインフィルターを用いること。

TXL 24 時間投与ではフィルターがつまりやすいので、輸液ラインとフィルターを 12 時間毎にとり

かえることが望ましい。

24 時間投与では輸液ラインと、フィルターが一緒になったもの(JMS ニトログリセリン用輸液セット、JY-NF232RL01)がつまりにくく使用しやすい。

3.1.10. その他の注意事項

- 1) 溶剤にエタノールを含むので、アルコールに過敏な患者に対しては慎重投与を行う。
- 2) 投与に際しては患者の状態を十分監視し、即時型アレルギー様症状あるいは不整脈が発現する可能性がある点滴開始後最初の 30 分間、血圧低下が発現する可能性がある点滴中及び点滴終了直後は特に注意深く観察する。なお、即時型アレルギー様症状、不整脈あるいは血圧低下が発現した場合の処置法はを付録を参考とする。
- 3) TXL は vesicant drug であるので、少量漏出した場合でも皮膚障害を起こし、皮膚潰瘍をきたすこともあり注意する。従って、可能であれば中心静脈を用いることが望ましい。万が一 TXL が皮下組織に漏れた場合は、次のような処置を施す。特に特定された解毒剤の報告はされていない。
 - 静脈カテーテルを抜く前に漏出部の薬液を可能な限り吸引する。
 - 漏出部は温熱も冷却もしない。
 - 経過観察は慎重に行い、難治性の潰瘍に移行しそうな場合は外科的処置についても早めに考慮する。

3.2. Carboplatin(CBDCA)

一般名：カルボプラチン

商品名：パラプラチン(Paraplatin：Bristol-Myers)

剤形・容量：液剤、50mg/5ml、150mg/15ml、450mg/45ml

3.2.1. 特徴・作用機序

プラチナ系薬剤の一種。癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

3.2.2. 適応

頭頸部癌、肺小細胞癌、睪丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

3.2.3. 主な薬物動態

主要代謝部位は尿中排泄。本剤の癌患者における尿中排泄は、投与後比較的速く、投与後 24 時間に 57-82%が排泄される。

3.2.4. 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

- 1) 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。
- 2) 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、血圧低下等の症状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。
- 3) 脳梗塞(0.1%未満)：脳梗塞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。
- 4) 急性腎不全(0.1%未満)：急性腎不全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みられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 麻痺性イレウス(0.1%未満)：腸管麻痺(食欲不振、悪心・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。

- 6) 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。

3.2.5. その他の薬物有害反応

- 1) 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振(>10%)：下痢、口内炎、腹痛、便秘(1-10%)：口渇(<1%)
- 2) 腎臓：：血尿、蛋白尿(1-10%)：乏尿(<1%)
- 3) 過敏症：：発疹(1-10%)：そう痒感(<1%)
- 4) 精神神経系：：末梢神経障害(しびれ等)、頭痛(1-10%)：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(<1%)
- 5) 肝臓：ALT(GPT)上昇(>10%)：AST(GOT)上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇(1-10%)：
- 6) 循環器：：頻脈、心電図異常(期外収縮)、心悸亢進(<1%)
- 7) 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%)：抗利尿ホルモン分泌異常症候群(<1%)
- 8) 皮膚：脱毛(>10%)：：色素沈着、爪の変色、皮膚疾患(<1%)
- 9) その他：全身倦怠感(>10%)：発熱、浮腫(1-10%)：疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆(<1%)

3.2.6. 禁忌

- 1) 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
- 2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

3.2.7. 主な相互作用

- 1) 併用禁忌：なし
- 2) 併用注意：
 - a) 抗悪性腫瘍剤、放射線照射：骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
 - b) アミノグリコシド系抗生物質：腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には慎重に投与すること。

4. 本試験で用いる規準や定義

4.1. 病期分類規準

4.1.1. 卵巣癌

病期分類(staging)には以下の臨床進行期分類(日産婦 1992 年 {ID110, 卵巣腫瘍取り扱い規約第 2 部 第 1 版}、FIGO 1988 年 {ID116, Revised FIGO staging for gynaecological cancer.})を用いる。

I期 卵巣内限局発育

II期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤内への進展を認めるもの

III期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤外への腹膜播種ならびに/あるいは後腹膜または、鼠径部のリンパ節転移を認めるもの。また腫瘍は小骨盤に限局しているが小腸や大網に組織学的転移を認めるものや、肝表面への転移の認められるものも III 期とする。

IIIa 期 リンパ節転移陰性で腫瘍は肉眼的には小骨盤に限局しているが、腹膜表面に顕微鏡的播種を認めるもの。

IIIb 期 リンパ節転移陰性で、組織学的に確認された直径 2cm 以下の腹腔内播種を認めるもの。

IIIc 期 直径 2cm をこえる腹腔内播種ならびに/あるいは後腹膜または鼠径リンパ節に転移の認められるもの。

IV期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、遠隔転移を伴うもの。

胸水の存在により IV 期とする場合には、胸水中悪性細胞を認めなければならない。また肝実質への転移は IV 期とする。

4.1.2. 卵管癌

卵管癌の病期分類(staging)には、FIGO の 1991 年の分類 {ID221, Staging rules for gestational trophoblastic tumors and fallopian tube cancer.} を用いるが、III 期、IV 期に関しては、卵巣癌 III/IV 期の定義と全く同一である。

4.1.3. 腹膜癌

腹膜癌の III 期、IV 期に関しては、卵巣癌 III/IV 期の定義に従うので、骨盤外、遠隔の腫瘍の拡がりは一である。

4.2. 外科切除に関する定義

Interval Cytoreductive Surgery における optimal surgery

病巣摘出の量・範囲の程度に関わらず、ICS 終了時の残存腫瘍の最大径(複数の残存腫瘍があれば各々の最大径の最大のものをさす)が <1cm であれば optimal surgery、>1cm であれば suboptimal surgery とする。