

Japan Clinical Oncology Group
婦人科腫瘍グループ

厚生労働科学研究費
「進行卵巣癌の予後改善を目指した集学的治療の研究」班(主任研究者：吉川裕之)
厚生労働省がん研究助成金
指定研究 4(14 指-4) 主任研究者：福田治彦(国立がんセンター研究所)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」
計画研究14-12 主任研究者：嘉村敏治(久留米大学産婦人科)
「婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究」

JCOG0206-MF
OVCA-NAC-P2

III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法 Feasibility study
の実施計画書

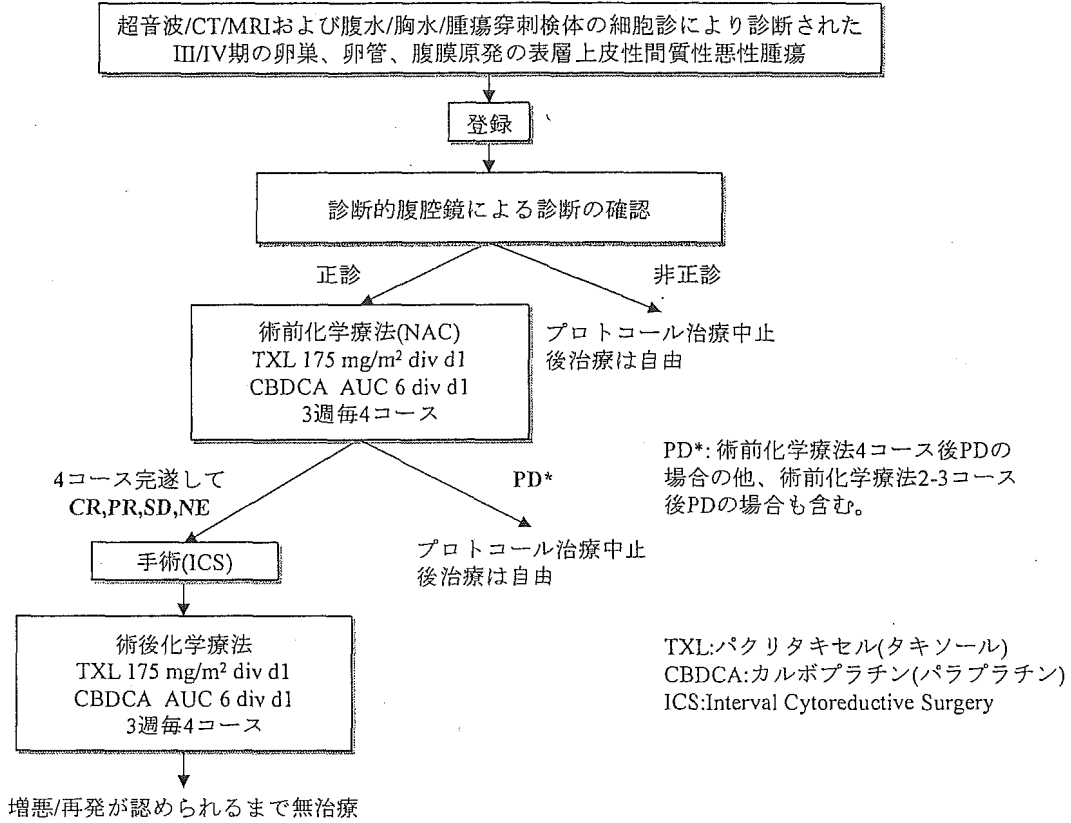
研究代表者： 吉川 裕之(筑波大学臨床医学系産科婦人科)
〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
筑波大学臨床医学系産科婦人科
TEL：0298-53-3065 or 3210
FAX：0298-53-3072
E-mail：hyoshi@md.tsukuba.ac.jp

研究事務局： 恩田 貴志(国立がんセンター中央病院婦人科)
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院
TEL：03-3542-2511(内線 2429)
FAX：03-3542-3815
E-mail：taonda@ncc.go.jp

2001年10月13日： JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト(PC108)承認
2002年02月22日： 計画書案第1版作成
2002年07月16日： 計画書案第2版作成
2002年10月15日： 計画書案第3版作成
2002年12月03日： 計画書案第4版作成
2002年12月06日： JCOG 臨床試験審査委員会承認
2002年12月26日： 第1回改訂婦人科腫瘍グループ代表者承認
2002年12月27日： 第1回改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 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、術前化学療法後に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後に術後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法が、第III相の試験治療として適切かどうかを判断し、かつ第III相試験を行なう場合、試験治療群において診断的腹腔鏡が必須かどうかを決定することである。

Primary endpointは完全腫瘍消失割合、secondary endpointsは、腹腔鏡前診断の総合正診割合、細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診割合、画像診断による進行期診断の正診割合、術前化学療法の奏効割合、手術(ICS)施行割合、薬物有害反応、手術合併症割合、生存期間、無増悪生存期間とする。

0.3. 対象

0.3.1. 適格規準

- 1) 上腹部～骨盤の画像(超音波、CT、MRI のいずれか)所見により、卵巣、卵管、腹膜いずれかの原発の悪性腫瘍と診断される。
- 2) 腹水、胸水または腫瘍穿刺検体の細胞診所見により、卵巣の表層上皮性間質性の悪性腫瘍に相当する組織型が推定される。
- 3) 上腹部～骨盤の画像(上記のもの)、胸部のXP/CTおよびシンチグラムなどの画像所見により、あるいは細胞診で癌性胸水を証明することにより、進行期 III 期または IV 期と診断し得る。
- 4) 腫瘍縮小手術(Debulking surgery)の対象となりうる。(脳転移、骨髄転移、骨転移、多発性肺実質転移、多発性肝実質転移が存在し、化学療法後に摘出できる見込みがない場合は対象外とするが、腹腔内腫瘍の optimal debulking が可能かどうかは問わない。)
- 5) CA125>200U/ml かつ CEA<20ng/ml
- 6) 測定可能病変を有する
- 7) 初回治療例。(当該疾患に対して、手術、化学療法、放射線療法の既往がなく、他の癌腫、疾患に対しても化学療法、放射線療法の既往のない症例。)
- 8) 年齢：20 才以上 75 才以下
- 9) PS (ECOG) 0-3
- 10) 以下にあげる諸臓器機能が保たれている。(登録前 14 日以内の最新の検査による。)
 - ・ 骨髄機能 $WBC \geq 4,000/mm^3$ 、 $ANC(好中球：分節核球+桿状核球) \geq 2,000/mm^3$
 $Plt \geq 100,000/mm^3$
 - ・ 肝機能 $AST(GOT) \leq 60IU/L$ 、 $ALT(GPT) \leq 60IU/L$ 、 $Total\ serum\ bilirubin \leq 1.5mg/dl$
 - ・ 腎機能 $Serum\ creatinine \leq 1.5mg/dl$ 、 $Calculated\ creatinine\ clearance \geq 50ml/min$
 $Ccr(ml/分) = 0.85 \times \frac{(140-Age) \times Body\ Weight(Kg)}{72 \times Serum\ Cr}$
 - ・ 心機能 正常または治療を必要としない程度の心電図変化
 - ・ 呼吸機能 血液ガスにて $PaO_2 \geq 70$
胸水貯留例では、胸水穿刺を行った上で測定して良い。
- 11) 本人より文書による同意(インフォームド・コンセント)が得られた症例

0.4. 治療

診断的腹腔鏡+術前化学療法(NAC)+腫瘍縮小手術(ICS)+術後化学療法

術前/術後化学療法：以下の TJ 療法を 3 週 1 コースとして術前/術後とも 4 コース行なう。

TXL 175mg/m² div day 1

CBDCA AUC 6 div day 1

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録症例数：56 例

登録期間：1 年、追跡期間：登録終了後 3 年、総研究期間：4 年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの：研究事務局(表紙、6.1.、7.3.6.、17.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入等：JCOG データセンター(6.1.、10.2.、17.10.)

有害事象報告：JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(17.9.)

目次

| | |
|----------------------------|----|
| 0. 概要 | 1 |
| 0.1. シェーマ | 1 |
| 0.2. 目的 | 1 |
| 0.3. 対象 | 2 |
| 0.4. 治療 | 2 |
| 0.5. 予定登録数と研究期間 | 2 |
| 0.6. 問い合わせ先 | 2 |
| 1. 目的 | 6 |
| 2. 背景 | 7 |
| 2.1. 対象 | 7 |
| 2.2. 対象に対する標準治療 | 12 |
| 2.3. 治療計画設定の根拠 | 13 |
| 2.4. 試験デザイン | 17 |
| 2.5. 試験参加患者に予想される利益と不利益の要約 | 19 |
| 2.6. 本試験の意義 | 20 |
| 2.7. 付随研究 | 20 |
| 3. 薬剤情報 | 21 |
| 3.1. PACLITAXEL(TXL) | 21 |
| 3.2. CARBOPLATIN(CBDCA) | 25 |
| 4. 本試験で用いる規準や定義 | 27 |
| 4.1. 病期分類規準 | 27 |
| 4.2. 表層上皮性間質性悪性腫瘍の分類 | 28 |
| 4.3. 外科切除に関する定義 | 28 |
| 4.4. CALVERT の式 | 28 |
| 4.5. COCKCROFT-GAULT の式 | 28 |
| 5. 症例選択規準 | 29 |
| 5.1. 適格規準 | 29 |
| 5.2. 除外規準 | 30 |
| 6. 登録・割付 | 31 |
| 6.1. 登録の手順 | 31 |
| 6.2. ランダム割付と割付調整因子 | 31 |
| 7. 治療計画と治療変更規準 | 32 |
| 7.1. プロトコール治療 | 32 |
| 7.2. プロトコール治療中止・完了の規準 | 35 |
| 7.3. 治療変更規準 | 36 |
| 7.4. 併用療法・支持療法 | 38 |
| 7.5. 後治療 | 38 |
| 8. 予期される有害反応 | 39 |
| 8.1. 有害事象/有害反応の評価 | 39 |
| 8.2. 予期される有害反応 | 39 |

| | | |
|-------|----------------------------|----|
| 9. | 評価項目・臨床検査・評価スケジュール | 41 |
| 9.1. | 登録前および化学療法開始前検査・観察項目 | 41 |
| 9.2. | 術前、術後化学療法中の検査と有害反応の評価 | 42 |
| 9.3. | 腫瘍縮小手術(ICS)前後の検査 | 42 |
| 9.4. | プロトコール治療終了後の検査と評価 | 43 |
| 9.5. | スタディカレンダー(1) | 44 |
| 9.6. | スタディカレンダー(2) | 45 |
| 10. | データ収集 | 46 |
| 10.1. | 記録用紙(CRF)の種類と提出期限 | 46 |
| 10.2. | 記録用紙の送付方法 | 46 |
| 11. | 有害事象の報告 | 47 |
| 11.1. | 報告義務のある有害事象 | 47 |
| 11.2. | 施設研究責任者の報告義務と報告手順 | 48 |
| 11.3. | 研究代表者/研究事務局の責務 | 49 |
| 11.4. | 効果・安全性評価委員会での検討 | 49 |
| 12. | 効果判定とエンドポイントの定義 | 50 |
| 12.1. | 効果判定(術前化学療法) | 50 |
| 12.2. | 解析対象集団の定義 | 52 |
| 12.3. | エンドポイントの定義 | 53 |
| 13. | 統計的事項 | 55 |
| 13.1. | 主たる解析における判断規準 | 55 |
| 13.2. | 予定登録症例数・登録期間・追跡期間 | 56 |
| 13.3. | 中間解析と試験の早期中止 | 57 |
| 13.4. | SECONDARY ENDPOINTS の解析 | 57 |
| 13.5. | 最終解析 | 57 |
| 14. | 倫理的事項 | 58 |
| 14.1. | 患者の保護 | 58 |
| 14.2. | インフォームド・コンセント | 58 |
| 14.3. | プライバシーの保護と患者識別 | 59 |
| 14.4. | プロトコールの遵守 | 59 |
| 14.5. | 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認 IRB | 59 |
| 14.6. | プロトコールの内容変更について | 59 |
| 15. | モニタリングと監査 | 61 |
| 15.1. | 定期モニタリング | 61 |
| 15.2. | 施設訪問監査 | 62 |
| 16. | 特記事項 | 63 |
| 16.1. | 中央病理診断 | 63 |
| 16.2. | 腫瘍縮小効果の中央判定 | 63 |
| 16.3. | 付随研究 | 63 |
| 16.4. | 登録状況の確認 | 63 |

| | |
|---|----|
| 17. 研究組織..... | 64 |
| 17.1. JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP:日本臨床腫瘍研究グループ)..... | 64 |
| 17.2. 指定研究以外の研究班..... | 64 |
| 17.3. JCOG 代表者..... | 64 |
| 17.4. 研究グループとグループ代表者..... | 65 |
| 17.5. 研究代表者..... | 65 |
| 17.6. 研究事務局..... | 65 |
| 17.7. 参加施設..... | 66 |
| 17.8. JCOG 臨床試験審査委員会..... | 67 |
| 17.9. JCOG 効果・安全性評価委員会..... | 68 |
| 17.10. データセンター..... | 69 |
| 18. 研究結果の発表..... | 70 |
| 19. 参考文献..... | 71 |
| 20. 付表..... | 77 |
| 表 1. 卵巣癌進行期と予後..... | 10 |
| 表 2. 進行卵巣癌における optimal surgery と予後..... | 10 |
| 表 3. 進行卵巣癌における予後因子..... | 11 |
| 表 4. 卵巣癌初回治療における TJ 療法の Dose finding study..... | 13 |
| 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..... | 14 |
| 表 6. 進行卵巣癌に対する、NAC 療法と標準療法の比較..... | 16 |
| 表 7. 卵巣癌標準的治療における、臨床的 CR(cCR)、病理学的 CR(pCR)達成率..... | 19 |
| 表 8. 卵巣癌初回治療における TJ 療法の安全性に関する data..... | 40 |
| 表 9. プロトコール治療終了後の検査スケジュール..... | 43 |
| 表 10. 検査のスケジュール(ICS 前まで)..... | 44 |
| 表 11. 検査のスケジュール(ICS 後)..... | 45 |
| 表 12. 腹腔鏡前診断の総合正診割合が 90%を下回ると推定される確率..... | 56 |
| 表 13. NAC 療法および標準治療における治療関連死亡率..... | 61 |

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、術前化学療法の後に行なう治療の有用性を、従来の標準治療である手術の後に術後化学療法を行なう治療を対照とした、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法が、第 III 相の試験治療として適切かどうかを判断し、かつ第 III 相試験を行なう場合、試験治療群において診断的腹腔鏡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を得ることである。第二の確認点は、診断的腹腔鏡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。具体的には腹腔鏡前の原発診断、組織学的診断、進行期診断の全てが、診断的腹腔鏡による判断で正診とされる割合(総合正診割合)を検討する。

Primary endpoint は完全腫瘍消失割合、secondary endpoints は、腹腔鏡前診断の総合正診割合、細胞診/画像診断による原発臓器/組織診断の正診割合、画像診断による進行期診断の正診割合、術前化学療法の奏効割合、手術(ICS)施行割合、薬物有害反応、手術合併症割合、生存期間、無増悪生存期間とする。

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^[1]。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%^[2])。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^[3,4]。

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^[2]。卵巣癌同様、60%が進行癌であった^[5]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^[2,6]。

腹膜癌は、卵巣癌の10%程度の頻度であるとする報告^[7-9]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^[7]。

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^[10]、それぞれに対する標準化学療法は異なる。このなかで、上皮性卵巣癌は、化学療法に対する感受性が高いこと、進行した症例が多いことから、術前化学療法(以下、NAC)の有用性を検討する対象として選択した。

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^[2]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^[9,11]、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、NACを行わなくても、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いる(5年生存率; I 期 80-90%、II 期 60-70%、2.1.6. 表 1. 参照)。これらの症例に、NAC 療法を行った場合、その benefit よりも NAC が奏効しない場合の完全切除不能となる risk が懸念される。従って、NAC 療法の検討の対象としては、I/II 期は除外し、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^[12]。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療法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療法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^[12-14]。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^[15]、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^[16]。今回、画像診断/細胞診に加えて、CA125>200U/ml、CEA<20ng/ml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療法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(stage)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: 婦人科領域では“進行期”と呼ぶ)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(腹腔内病変)の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、初回治療として行われる。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。I/II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)または兎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。

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、進行卵巣癌では腹膜癌腫症(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、単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^[17,18]。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期卵巣癌では残存腫瘍のない完全切除は稀で、根治には化学療法の奏効が必要である。ただし、直径1cmを超える腫瘍を化学療法で消滅させることは不可能なことが多く、進行卵巣癌の根治には残存腫瘍が1cm未満の可及的切除と有効な化学療法の両者が必要条件であると考えられている。初回の腫瘍縮小手術において、optimal surgery(残存腫瘍<0.5cm~残存腫瘍<3cmと様々な定義が用いられるが、本試験で使用する残存腫瘍<1cmが最も一般的)が可能であれば、予後の改善が期待されるが、一般には、30~40%程度の症例にしか達成できない(表 2.参照)。進行期、残存腫瘍以外の進行卵巣癌の予後不良因子としては、組織型は明細胞腺癌、粘液性腺癌であること^[19,20](漿液性腺癌、類内膜型腺癌に比べて)、高齢であること^[19,21,22]、PSが不良であること^[22,23]などが知られている。GOG(Gynecologic Oncology Group)が進行卵巣癌726例の解析から報告した進行卵巣癌の予後因子を表にまとめた(表 3.参照)^[24]。

表 1. 卵巣癌進行期と予後

| Stage | 5 year survival rate | | | |
|------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | FIGO ^[21] (2000) | US ^[25] (1993) | Sweden ^[26] (1993) | Canada ^[27] (1985) |
| Stage I | 85% | 89% | 81% | 80% |
| Stage II | 66% | 57% | 63% | 61% |
| Stage III | 32% | 24% | 18% | 16% |
| Stage IIIA | 59% | 39% | 50% | |
| Stage IIIB | 40% | 26% | 13% | |
| Stage IIIC | 29% | 17% | 16% | |
| Stage IV | 17% | 12% | 17% | 2% |

表 2. 進行卵巣癌における optimal surgery と予後

| Author | Year | Optimal debulking | | Median Survival(Months) | |
|----------------------------|------|-------------------|-------------|-------------------------|------------|
| | | Definition | Rate | Optimal | Suboptimal |
| Vogl ^[28] | 1983 | <2cm | 32%(12/38) | >40 | 15 |
| Delgado ^[29] | 1984 | <2cm | 28%(21/75) | 45 | 16 |
| Conte ^[30] | 1985 | <2cm | 27%(7/27) | >24 | 11 |
| Louie ^[31] | 1986 | <2cm | 24%(15/62) | 24 | 15 |
| Neijt ^[32] | 1987 | <1cm | 33%(62/191) | 40 | 21 |
| Hainsworth ^[33] | 1988 | <3cm | 36%(20/55) | 72 | 13 |
| Sutton ^[34] | 1989 | <3cm | 30%(17/56) | 45 | 23 |
| DACOVA[*1] ^[35] | 1989 | <1cm | 26%(89/349) | 50 | <21 |
| Del Campo ^[36] | 1994 | <2cm | 27%(25/91) | 47 | 22 |

*1 : DACOVA(Danish Ovarian Cancer Group)

表 3. 進行卵巣癌における予後因子

-GOG の報告より¹²⁴⁾

| 予後因子 | Category | Univariate | Multivariate[*1] | |
|------------------|-----------|------------|------------------|---------|
| | | P value | Relative risk | P value |
| PS | 0 | | 1.00 | |
| | 1 | <0.001 | 1.37 | <0.001 |
| | 2 | | 1.76 | |
| | 3 | | 2.49 | |
| Age | <50 | | 1.00 | |
| Age | 50-59 | <0.001 | 1.28 | <0.001 |
| | 60-69 | | 1.48 | |
| | ≥70 | | 1.75 | |
| | Cell type | | Serous | |
| Endometrioid | | | | |
| Undifferentiated | | | | |
| Mixed | | | | |
| Mucinous | | | | |
| Clear cell | | | | |
| FIGO stage | III | <0.001 | 1.00 | 0.036 |
| | IV | | 1.20 | |
| 測定可能病変 | No | 0.009 | 1.00 | 0.005 |
| | Yes | | 1.26 | |
| 残存腫瘍 | 0 | <0.001 | 1.00 | 0.008 |
| | <5cm | | 1.64 | |
| | >5cm | | 1.73 | |
| Ascites | No | 0.015 | 1.00 | 0.007 |
| | Yes | | 1.46 | |

*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(primary cytoreductive surgery : PCS)を行い、術後に化学療法を行なう方法である^[37,38]。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、この場合も術後の化学療法は同様に行い、これも標準治療に含まれる。現時点で卵巣癌に対する標準化学療法は paclitaxel(TXL) + carboplatin(CBDCA) : TJ 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 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 complete response(CR)率(31% vs. 51%)、median survival time(MST, 24 mos. vs. 38 mos.)で有意に優れているという結果が報告された^[39]。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、response rate(RR, 45% vs. 59%)、progression-free survival(PFS, median; 12 mos. vs. 16 mos.)、MST(26 mos. vs. 36 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^[40]。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^[41,42]。また、TXL とプラチナ製剤との併用では、GOG158^[43]、Danish-Dutch study^[44]および AGO(German Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)の Ovar3 study^[45]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、RR および PFS 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^[46]、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(2.3.1. 薬剤の項参照)、TXL の dose-response relationship は、証明されておらず^[47,48]、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 に関しても dose-response relationship は証明されておらず^[49,50]、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^[51]。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

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。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。

本試験では、最低限 1 週間に 1 回の検査・評価(9.2.1. 週 1 回以上行う検査・評価の項参照)が可能であれば、化学療法に際して入院の有無を問わない。

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 III 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、dose finding study の結果からは、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^[45] や GOG^[43]、Danish-Dutch group^[44] の TP vs. TJ の第 III 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。今回の試験では、現在本邦において標準投与量として広く用いられており、また近年の GOG の試験(GOG182)^[52] においても標準治療群の投与量として採用されている、TXL 175mg/m² + CBDCA AUC 6 を採用した。

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 ^[53] | 38 | 135-210 | AUC 5-7.5 | 21days | 185 | AUC 6 |
| GOG ^[54] | 13 | 175-225 | AUC 7.5 | 21days | 175 | AUC 7.5 |
| UK ^[55] | 12 | 150-225 | AUC 7 | 28days | 225 [#] | AUC 7 |
| Italy ^[56] | 27 | 150-250 | 300(mg/m ²) | 28days | 250 [#] | 300(mg/m ²) |
| France ^[57] | 16 | 175-225 | 400(mg/m ²) | 21days | 225 [#] | 400(mg/m ²) |
| Netherlands ^[58] | 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III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(RR)は、70-100%で、7つの報告全体では79%(134/169)であった。Complete response(CR)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 | RR | CR rate |
|---|--------------------------------------|--------------------------|-------------|------------|
| Austria ^[59] (Phase II)2000 | 175mg/m ² (3hr) | AUC 6 | 81%(30/37) | 70%(26/37) |
| AGO ^[53] (Phase I/II)1997 | 135-210mg/m ² (3hr) | AUC 5-7.5 | 70%(23/33) | 24%(8/33) |
| GOG ^[54] (Phase I)1996 | 175-225mg/m ² (3-96hr) | AUC 5-10 | 75%(18/24) | 67%(16/24) |
| UK ^[55] (Phase I)1997 | 150-225mg/m ² (3hr) | AUC 7 | 83%(5/6) | 83%(5/6) |
| Italy ^[56] (Phase I)1997 | 150-250mg/m ² (3hr) | 300mg/m ² | 81%(17/21) | 67%(14/21) |
| Netherlands ^[58] (Phase I)1997 | 125-225mg/m ² (3hr) | 300-600mg/m ² | 78%(26/33) | 61%(20/33) |
| Netherlands ^[60] (Phase II)1997 | 200mg/m ² (3hr) | 550mg/m ² | 100%(15/15) | 53%(8/15) |

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^[61-65]。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、化学療法が期待通り奏効した場合には、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 6 に、これまでの NAC 療法と標準療法を比較した成績をまとめた。

Jacob ら¹⁶⁶⁾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 療法群において有意に optimal surgery の割合が高かったと報告している。Onnis ら¹⁶⁷⁾の報告でも、NAC 療法群と標準療法群において、生存率に差は認められず、NAC 療法群において高率に optimal surgery が可能であった。Schwartz ら¹⁶⁸⁾は、NAC 療法群と標準療法群において生存率に有意な差は認められず、NAC 療法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標準療法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 療法群が標準療法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 療法群として標準療法群と比較しており、明らかに手術時に selection bias がかかり、NAC 療法群は 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、速やかに全体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 婦人科腫瘍グループの 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^{169,70)}。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¹⁷¹⁾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 を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 6.参照)。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 III 相ランダム化比較試験として EORTC55971 が開始された¹⁷²⁾。卵巣癌(+卵管癌・腹膜癌)III/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 療法が標準療法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 療法群では、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、標準療法群では、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 療法では化学療法早期開始という利点を半減させ、標準療法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える。

表 6. 進行卵巣癌に対する、NAC 療法と標準療法と比較

| Author Treatment | Comparison of Survival | | Comparison of Debulking surgery | | |
|--|---------------------------|--------|------------------------------------|----------|----------|
| Jacob(1991) ^[66] | Median | | Optimal | | |
| 標準療法(n=18)*1] | 18M | | 39% | | |
| NAC 療法(n=22) | 16M | | 77%(100%ICS) | | |
| | NS | | p=0.02 | | |
| *1: 標準療法群は、進行期、組織型、分化度、年齢を match させた control | | | | | |
| Onnis(1996) ^[67] | 3 year | 5 year | Optimal | | |
| 標準療法(n=284) | 31% | 21% | 29% | | |
| NAC 療法(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 療法群を決定。NAC 療法群はより進行した症例が多い。 | | | | | |
| Schwartz(1999) ^[68] | Median | | 出血量 | ICU 滞在 | 入院期間 |
| 標準療法(n=206) | 2.18Y | | 1000ml | 1.26days | 11days |
| NAC 療法(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 療法群を決定。NAC 療法群は有意に高齢、PS 不良の症例が多い。 | | | | | |
| Vergote(1998) ^[71] | 3 year | | Mortality | | |
| NAC 導入前(n=112) | 26% | | 6% | | |
| NAC 導入後(n=173)*4] | 42% | | 0% | | |
| | p=0.0001 | | NA | | |
| *4: 試験開腹/腹腔鏡による切除可能性の評価により NAC 療法群を決定。 | | | | | |

2.3.4. 後治療

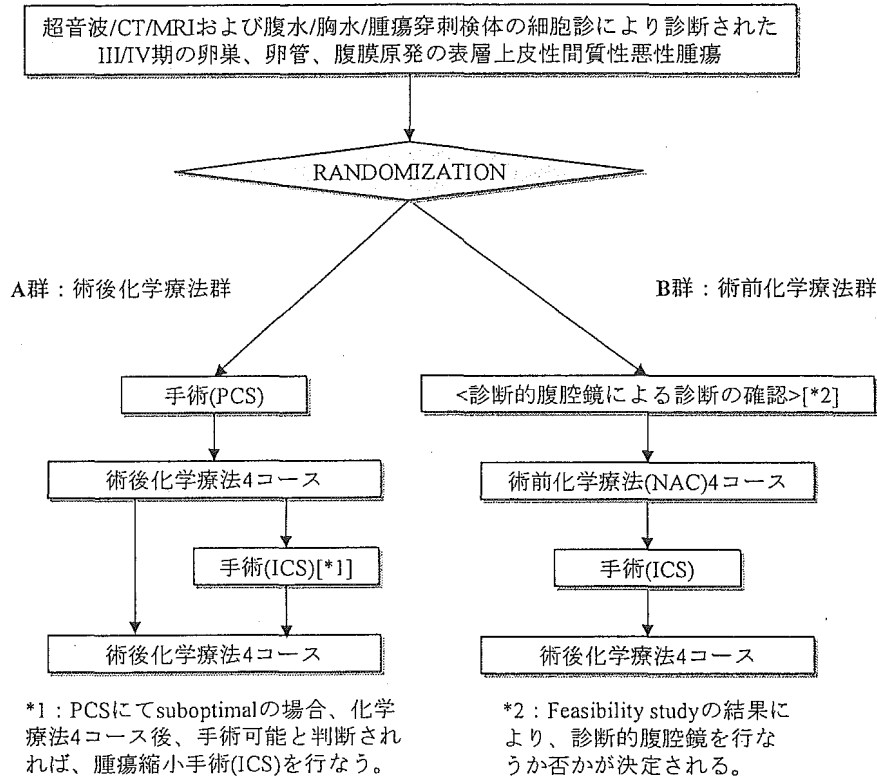
進行卵巣癌初回治療後、寛解に至った場合の維持療法の有用性に関しては、未だ確立されていない。化学療法の蓄積毒性や患者の QOL を考慮し、本試験では、プロトコール治療完了後、完全腫瘍消失に至った場合、増悪や再発を認めるまで無治療で経過観察することとする。

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、本試験の主要評価項目である完全腫瘍消失割合や、腹腔鏡前診断の総合正診割合には影響しないため、特に規定しない。

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、以下のシエーマに示す第 III 相ランダム化比較試験を計画している。



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、試験治療群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。従来の術前化学療法に関するデータは、retrospective な比較ばかりであり、「術前化学療法+ICS+術後化学療法」という複数のレジメンの組み合わせからなる一連の治療の有効性を prospective に評価したデータはまだない。従って、本試験の第一の目的として、術前/術後化学療法と腫瘍縮小手術からなる治療法が、第 III 相の試験治療として適切かどうかを判断することとした。有効性のエンドポイントとして通常は「腫瘍縮小効果」が用いられるが、本治療法では途中で ICS が入ることにより評価病変が切除されてしまって通常の腫瘍縮小効果ではこの治療全体の有効性は評価できないことから、術後化学療法終了時点での「腫瘍消失」が有効性の評価にはより適切と考えられ、primary endpoint として完全腫瘍消失割合を設定した。また、第二の目的である、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ために、診断的腹腔鏡の省略について検討することに関しては、診断的腹腔鏡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を確認するため、腹腔鏡前診断の総合正診割合を secondary endpoint と設定した。

以上より、対象は第 III 相試験と同一、治療は第 III 相試験の試験治療群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、腹腔鏡前診断の総合正診割合を secondary endpoint とする。

2.4.3. 症例集積見込み

NAC 療法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²⁾、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¹⁷⁰⁾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、56 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(分母は腹腔鏡前診断の総合正診例のすべて)である。

卵巣癌 III/IV 期症例に対する、第 III 相比較試験および本邦での第 II 相試験の臨床的 CR(Complete response)率および病理学的 CR 率について表 7 にまとめた。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 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。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、初回に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<20U/ml を達成する必要があるため、完全腫瘍消失は臨床的 CR より厳しく、病理学的 CR より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するには、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。

腹腔鏡前診断の総合正診割合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 療法を行う場合、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、低い総合正診割合では、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、目標値として総合正診割合 90%と設定した。

完全腫瘍消失割合が閾値割合である 20%を明らかに上回ると判断できた場合に、第 III 相試験を行う。その際、本試験で得られた完全腫瘍消失割合を参考にして、標準療法に対して NAC 療法の優越性試験とするか非劣性試験とするかの判断を行う。また、第 III 相試験を行うと判断された場合、本試験における腹腔鏡前診断の総合正診割合の結果により、NAC 療法群に randomize された症例に対して、診断的腹腔鏡を省略して NAC を開始するか、診断的腹腔鏡を行って診断を確認した後 NAC を開始するかの判断を行う(2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザインの項参照)。

以下の 1),2),5)の endpoints については、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/画像診断による原発臓器/組織診断の正診割合 | 95%以上 |
| 2) 画像診断による進行期診断の正診割合 | 90%以上 |
| 3) 上記1)かつ2)の正診割合(腹腔鏡前診断の総合正診割合) | 90%以上 |
| 4) プロトコール治療完了時の完全腫瘍消失割合 | 20%以上 |
| 5) 手術(ICS)施行割合 | 65%以上 |

表 7. 卵巣癌標準的治療における、臨床的 CR(cCR)、病理学的 CR(pCR)達成率

| Study Group | 対象 | Regimen | cCR[*1] | pCR[*2] |
|------------------------------|---------------|------------------|---------------|---------------|
| GOG ^[39] | 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 ^[40] | Stage IIB-IV | TP | 41%(66/162) | Not available |
| 2000 | (93%は III/IV) | CP | 27%(44/161) | Not available |
| NCI Canada ^[73] | Stage IIB-IV | CP | 36%(27/75) | 15%(31/210) |
| 1992 | (99%は III/IV) | CJ | 27%(19/71) | 11%(22/207) |
| SWOG[*3] ^[74] | Stage III/IV | CP | 30%(18/60) | 7%(10/143) |
| 1992 | | CJ | 33%(21/64) | 8%(12/148) |
| DACOVA ^[75] | Stage III/IV | CAP | 48%(34/71) | 28%(36/128) |
| 1987 | | CP | 39%(28/71) | 20%(26/132) |
| GICOG[*4] ^[76] | Stage III/IV | CAP | Not available | 26%(44/169) |
| 1987 | | CP | Not available | 21%(36/174) |
| | | P | Not available | 20%(35/173) |
| JCOG9412 | Stage III/IV | CAP | 41%(26/63) | 25%(16/63) |
| 2001 | | (dose intensive) | | |

*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

*3 : SWOG(Southwest Oncology Group)

*4 : GICOG(Groupo Interregionale Cooperativo di Oncologia Ginecologica)

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、十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、診断的腹腔鏡では侵襲が軽減され、早期に化学療法を開始できることにより(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