

4. 杉山徹、井筒俊彦、駒井幹、他：局所
進行子宮頸癌に対する neoadjuvant
chemotherapy の効果. 第 40 回日
本癌治療学会（ワークショップ）東
京.2002/10
5. 杉山徹、落合和徳、波多江正紀、：
婦人科癌における臨床試験推進のた
めのシステム構築. 第 1 回日本臨床
腫瘍学会（シンポジウム）福岡、
2003/ 2
6. 杉山徹：子宮癌（頸癌・体癌）：日
本臨床腫瘍学会（教育セミナー）東
京.2004/3

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定
含）

なし

Japan Clinical Oncology Group

婦人科腫瘍グループ

厚生労働科学研究費

「子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法的确立に関する研究」班

厚生労働省がん研究助成金

指定研究 4(14 指一4) 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」班

計画研究 14-12 主任研究者：嘉村敏治(久留米大学医学部産婦人科学講座)

「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」

JCOG 03XX

IVb 期・再発子宮頸がんに対する

Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs.

Paclitaxel/Carboplatin 併用療法

のランダム化比較試験 実施計画書

コンセプトシート

婦人科腫瘍グループ代表者

吉川 裕之 (筑波大学 臨床医学系産科婦人科)

研究代表者

嘉村 敏治 (久留米大学医学部 産婦人科学講座)

〒830-0011 久留米市旭町 67

TEL : 0942-31-7573

FAX : 0942-35-0238

E-mail : tokamura@med.kurume-u.ac.jp

研究事務局

喜多川 亮 (静岡県立静岡がんセンター 女性内科)

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007番地

直通TEL : 055-989-5222 or 5963 (内線6221)

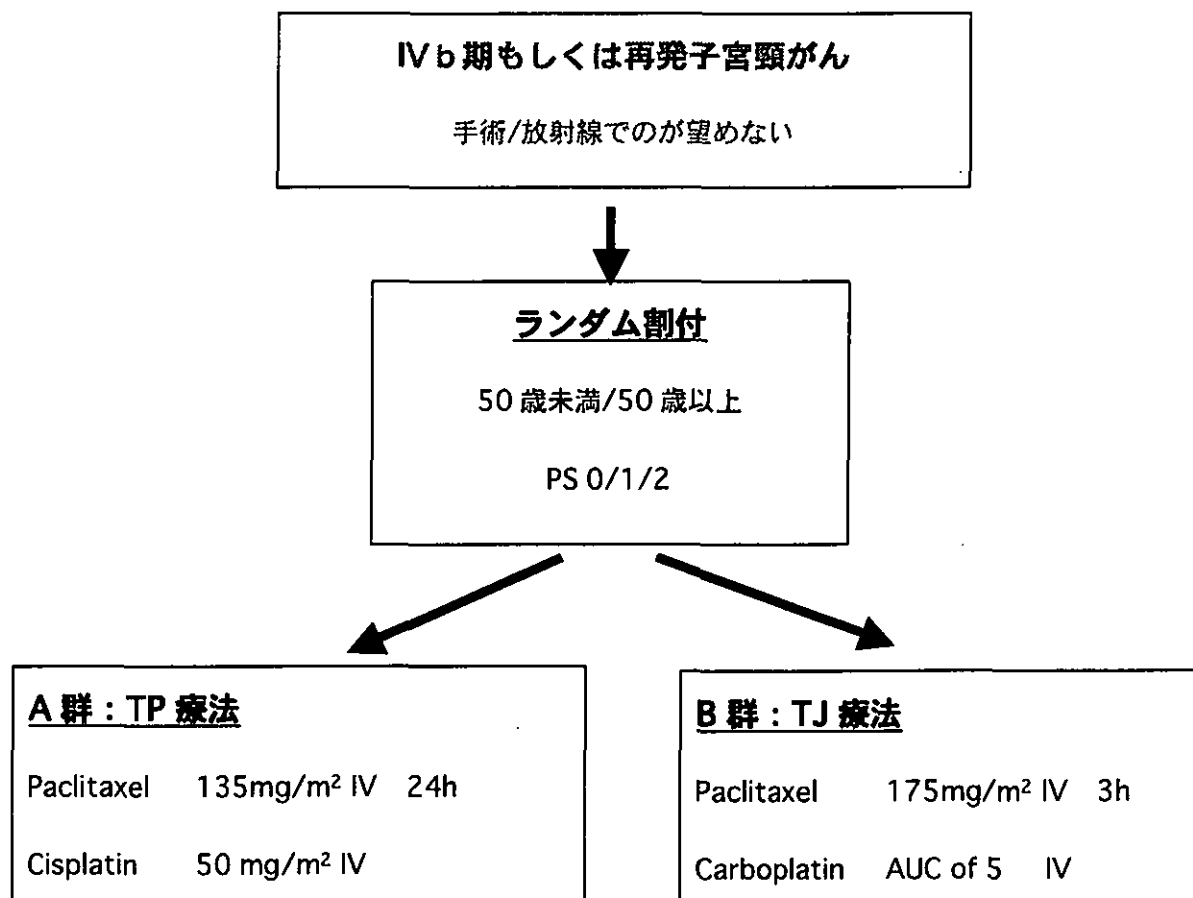
FAX : 055-989-5783

E-mail : r.kitagawa@scchr.jp / JCOG.TP.TJ@scchr.jp

2003年9月22日 : プロトコールコンセプト原案作成

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

0. シェーマ



1. 目的 PDとならない限り6コース施行

PDとならない限り6コース施行

手術や放射線治療による根治が期待できない初発子宮頸がん(IVb 期)もしくは再発子宮頸がん患者に対し、Paclitaxel/Carboplatin 併用療法が欧米で標準治療として行われている Paclitaxel/Cisplatin 併用療法とのランダム化比較により臨床的有用性において劣っていないことを検討する。

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints : 無増悪生存期間、有害事象発現割合、非入院生存期間、腫瘍縮小効果、

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

2. 背景

2.1. 疾患の背景

子宮頸がんの発生頻度と死亡率は子宮頸部擦過細胞診による検診の普及とともに先進国でそれぞれこの 50 年間に 75%も減少した。この傾向は老人保健法制定以来の本邦でも同様である。本邦では子宮頸がんだけの罹患率の統計調査は無く、子宮体がんを含む子宮がん全体として調査されており、1996 年度は 17,433 人/年であった。本邦における子宮頸がんの子宮がん全体に占める割合が 65-70%であるという報告からすると、子宮頸がんの罹患率は約 12,000 人/年と推定される。

一方、財団法人がん研究振興財団発行の「がんの統計」2001 年度版によると、本邦の子宮がんは閉経期以降の女性で減少傾向に、若年女性で増加傾向にあり、年齢分布が大きく変わってきていることがわかる。この原因として、検診を受ける割合が多い閉経期以降に比べ若年女性が異常出血や妊娠などの主訴なしに産婦人科を受診することがない、検診のためだけに初めての内診台に上がる女性が極めて少ない、という背景が想定できる。先進国で浸潤子宮頸がんと診断される女性の約 60%は検診を受けたことがない、もしくは 5 年以上検診を受けていない女性であるという報告もある。加えて、性の氾濫に伴い HPV・クラミジアなど子宮頸がん発症の原因となるとされる性感染症の罹患率が増加していることが若年発症例の増加に追い付きをかけているとも言われている。

以上のように、老人保健法制定以来の 20 年間で減少傾向にあった本邦の子宮頸がんもこの 5 年間はほぼ横ばいであり、婦人科悪性腫瘍の中では変わらず最多の罹患率を占めている。さらに元来平均年齢は低かったが、年齢分布に変化が見られ 30 歳台で明らかに増加しそれ以下での発症も珍しくなくなってきており、今後もこの若年化の傾向は続いていくと予想される。このように患者が働き盛りもしくは妊娠・分娩の適齢期に多く、さらにその傾向が強まっていることから、子宮頸がんの治療成績は女性の社会進出により社会経済へ直接的に影響するだけでなく、幼年期の子供を抱え

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

ることも多いため母子保健の観点より次世代へも間接的に大きく影響することが予想される。よって、子宮頸がんに対するより有用な治療体系を確立し、子宮頸がん全体の治療成績を向上させる意義は非常に大きい。

2.2 本邦の子宮頸がんに対する治療

子宮頸がんは IVa 期以下、つまり骨盤内に病巣が留まっているものが大多数である。これに対する従来の標準治療は、手術療法、放射線療法、もしくはそれらの組み合わせで構成されていた。しかしその 5 年生存率は過去 20 年間で改善していないと報告されている。前述の「がんの統計」による 1999 年度の死亡者数は子宮頸がんだけで 2,260 人、部位不明の子宮がんが 1,749 人であり、計 3,000 人を超えると推定される。これは手術と放射線療法といった局所療法のみからなる子宮頸がん治療の限界を示しているといえる。そこで本邦でも、根治的初回治療もしくは術後補助療法として 1999 年以来欧米での標準治療となっている放射線同時併用化学療法(cCRT: Concurrent chemoradiotherapy)、現在 JCOG 0102 trial において有用性が検討されている BOMP (BLM/VCR/MMC/CDDP)療法による術前化学療法(NAC:Neoadjuvant chemotherapy)など、CDDP を含む全身化学療法を加えた集学的治療による治療成績向上が期待されている。

骨盤外への遠隔転移を有する IVb 期もしくは再発例の生存期間の中央値は全体で約 1 年、3 年生存率は 6%とされる。その中でも、症状の原因となっている病巣が照射可能領域であったり再発部位が限局して根切的切除が可能であるなど放射線療法や手術といった局所療法が行える症例の予後は比較的良好である。再発部位として最も頻度の高い骨盤内再発は放射線治療未施行例の場合照射の良い適応である。照射既往例でも骨盤中央に限局し十分な断端をもって切除できるなら骨盤内除腫術などの手術の適応となり、それらの中には根治する症例も認められる。再発の約 3 分の 1 は骨盤外に遠隔転移病巣を認め、その中でも遠隔転移しやすい部位は、肺(21%)、骨(16%)、傍大動脈リンパ節(11%)、腹腔内(8%)、鎖骨上リンパ節(7%)とされる。3ヶ所以内の肺転移例では

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

手術切除が選択され長期予後が得られるという報告もある。

しかし、以上のような手術・放射線治療の適応症例以外の予後は有意に不良で根治は不可能とされる。生存期間の中央値は、リンパ節転移を有するものでは 24 週、臓器転移を有するものでは 12 週と報告されている。治療の目的は症状緩和とそれによる QOL 向上が第一となり、この手段として化学療法が広く用いられている。本邦では BOMP 療法のほか BIP (BLM/IFM/CDDP)療法、CPT-11/CDDP 療法などの CDDP を含む Regimen が用いられることが多い。

2.3. 子宮頸がんに対する標準化学療法

上述のように、子宮頸がんに対する化学療法は、初回治療においては手術や放射線療法との相加・相乗効果を狙ったものとして位置づけられているに過ぎず、そこで用いるためには全身治療としての有効性はもちろん主たる治療である手術や放射線療法の feasibility を妨げないように安全性も十分に把握されている必要がある。よって初回治療に応用できる化学療法のエビデンスは化学療法単独が適応となる症例、つまり手術や放射線治療によって根治もしくは長期生存が望めない症例を対象とした臨床試験によって証明する必要がある。対象に対する治療の目的が根治ではなく症状緩和と QOL 向上が第一とされる点から毒性の少ない単剤療法も重視される。CDDP は単剤としての報告が最も多く奏効率も 20-30%と安定していることから約 30 年間にわたり Key-drug として用いられてきた。しかし、CDDP 単剤の奏効期間は 6 ヶ月と短いため、他の薬剤を併用した多剤併用療法に毒性の増加を上回る有効性増強を望み予後改善が期待されてきた。これらの経緯より、初回治療に用いることが許容されている化学療法も CDDP を含んだ Regimen となっている。

先進国における子宮頸がんの罹患率・死亡率低下のために化学療法だけを評価対象とした大規模なランダム化比較試験を多数行うことが難しい状況にある一方、臨床の現場では初回治療における根治率改善のためにより有用な化学療法の確立が強く望まれているため、米国を中心とした婦人科大規模臨床試験グループである GOG (Gynecologic Oncology Group)において、進行・再発子宮頸部

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

扁平上皮がんを対象に以下のようなランダム化比較試験が行われてきた。

(1) CDDP 50mg/m², d1, q3w vs. CDDP 100mg/m², d1, q3w

vs. CDDP 20mg/m²/d, d1-5, q3w (Bonomi P, et al. J Clin Oncol 1985; 3(8): 1079-85.)

Key drug である CDDP の単剤投与における投与量と投与スケジュールを検討した。RR は 21% vs. 31% vs. 25% で 50mg/m² 1 回投与群と 100mg/m² 1 回投与群との間に有意差(p=0.015) を認めたが、TTP(3.7~4.6 ヶ月)と OS(6.1~7.1 ヶ月)は各群間で有意差を認めず、腎毒性和骨髄抑制は 50mg/m² 群よりも 100mg/m² 群(1 回投与、分割投与とも)で有意に強いという結果であった。この試験の結果より、CDDP の用量増加は毒性が増強するばかりで予後の改善には結びつかず、分割投与にても毒性は軽減されないことが示され、CDDP の投与法は単剤においても併用においても 50mg/m² 1 回投与が標準とされるようになった。

(2) CDDP(50), q3w vs. CDDP(50 mg/m², d1)+IFM(5g/m², d1, 24hr), q3w

(Omura GA, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 165-71.)

CDDP に次いで奏効率の高い IFM(16~40%)の追加効果を検討したもので、RR は 18% vs. 31% (p=.004)、TTP の中央値は 3.2 vs. 4.6 ヶ月 (p=.003)でともに IFM 併用群が勝った。しかし OS には有意差無く(8.0 vs. 8.3 ヶ月)、TTP の延長もわずかであったため、明らかに毒性の強い IFM 併用の有用性は低いとされた。

(3) CDDP(50), q3w vs. PTX(135 mg/m², d1, 24hr)+CDDP(50 mg/m², d2), q3w

(Moore DH, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 801.)

Paclitaxel (PTX)単剤での奏効率は 17%に留まったが、CDDP(75mg/m²)との併用療法(TP 療法)での臨床第 II 相試験において対象の 90%以上が放射線治療の既往を有しながら 46%(19/41)と高い奏効率を示したため有望視された。TP 療法における CDDP の投与量は前述の第 II 相試験で G-CSF を併用しなければ投与できなかったことと CDDP 単剤群との比較可能性を考慮し 50mg/m²に減量されて検討された。その結果は 2001 年の ASCO で報告され、

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

RR は 19% vs. 36% ($p=.002$)、TTP の中央値は 2.8 vs. 4.8 ヶ月 ($p < .001$)と併用群が有意に勝り、OS は(2)と同様に有意差はみられなかった(8.8 vs. 9.7 ヶ月)が IFM との併用と異なり毒性が許容範囲内であったため、世界的に強いインパクトを与える結果となった。

(3)の結果より、はじめて CDDP 単剤療法を上回る期待が TP 療法にかけられるようになった。さらに PTX は予後不良とされる腺癌・腺扁平上皮癌などの非扁平上皮癌においても単剤で 31%(13/42)と他の薬剤を上回る奏効率が報告された。以上より TP 療法は増加傾向にある非扁平上皮癌に対しても従来の Regimen を上回ると期待され、早速 GOG は初回治療である cCRT に TP 療法を取り入れた Phase I/II trial を開始し、2003 年 5 月からは IVb 期・再発子宮頸がんを対象に TP 療法を標準アームとして CDDP/Vinorelbine 併用療法との新規 RCT を開始した。このように、子宮頸がんの化学療法に関し数々のエビデンスを輩出し唯一 RCT も行ってきた GOG が標準アームとする TP 療法は、現段階で子宮頸がんの標準的化学療法であるといえる。

2.4. 本試験設定の根拠

本試験は根治的な手術もしくは放射線治療の適応外である患者を対象とし、化学療法単独による症状の緩和とそれに伴う QOL 向上という効果はもちろん、入院期間が比較的短く副作用の少ない治療法を開発することを目的とする。また、そのような化学療法は初回治療において手術や放射線といった別の治療と組み合わせる際にも feasibility 向上において有用となると考える。

また、本試験の対象は手術もしくは放射線療法の既治療例が大多数となる。最近の傾向から cCRT や NAC を初回治療に用いた化学療法の既往を有する症例も多いことが予想される。このような対象に化学療法を行う際の問題点として、1. 手術や放射線治療後の骨盤内再発巣では血流が低下し

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

ているため骨盤外の再発巣より一般的に奏効率が低いといわれている、2. 放射線や化学療法の既往がある場合には骨髄機能予備力が低下している、3. 疾患の進行・再発に伴う合併症としての尿管圧迫、もしくは手術や放射線骨盤外照射後合併症としての尿管狭窄により腎機能が低下していることがある、といったことが考えられる。

本試験の標準治療群である TP 療法で用いる PTX は CDDP と併用する場合その神経毒性軽減のために 24 時間以上かけて投与することが必要であり、CDDP もその腎毒性軽減のため Hydration を必要とするため、合わせて数日にわたる入院での点滴治療を要し QOL も損なわれる。用量規定毒性は骨髄抑制であり、上記の 2 を考慮すると CDDP の投与量は卵巣がんの初回治療に用いる $75\text{mg}/\text{m}^2$ よりも減量すべきで、GOG が採用している $50\text{mg}/\text{m}^2$ は妥当といえる。しかし、子宮頸がんの患者には上記 3 の理由から水腎症の合併などにより腎機能が低下している症例も多く CDDP 投与の適応外となることもある。

一方、CDDP の誘導体である Carboplatin (CBDCA) は CDDP に比べ腎毒性が少ないことから Hydration の必要がない。さらに、神経毒性も少ないため PTX と併用する場合には PTX $175\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 時間で投与した直後に CBDCA を投与することが忍容されている。よって、医療側の管理が容易であり、さらに消化器毒性が少ないことも含め患者の身体的負担が少ないという大きなメリットもあり、外来通院治療が十分可能である。子宮頸がんに対する CBDCA の奏効率は 15%~28.2% と中程度の奏効率とされてきた。しかし、その成績のほとんどは $400\text{mg}/\text{m}^2$ (放射線照射既往例では $340\text{mg}/\text{m}^2$) など体表面積を指標にした投与量から得られた結果であり、現在のようにカルバートの式を用いて腎機能に応じ設定した投与量から得られた成績ではない。しかも、子宮頸がんにおける CDDP と CBDCA の比較試験や CBDCA を用いた Regimen の臨床第 III 相試験は存在せず、子宮頸がんにおける CBDCA の位置付けは全く確立されていない。

卵巣がんの初回治療では Cyclophosphamide + Cisplatin 併用療法 (CP 療法) にとっ

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

初は TP 療法が有用視されたが、前述のような CBDCA のメリットから PTX と CBDCA の併用療法 (TJ 療法) のほうが効果も変わらず患者の feasibility もいいことが期待され、TP vs. TJ によるいくつかの大規模 RCT が行われた (Dutch-Danish trial, German-Austrian (AGO) trial, GOG trial #158)。その結果、PTX 135mg/m² (24hr) + CDDP 75mg/m² と PTX 175mg/m² (3hr) + CBDCA AUC5-7.5 の同等性ととも消化器毒性・腎毒性の明らかな低さが証明され、現在では TJ 療法が卵巣がんの標準的な初回化学療法として本邦を含め世界中で認められている。この結果は、PTX と CBDCA の併用における相乗効果や毒性軽減効果の影響も大きい。CBDCA を単剤で用いる場合の用量規定因子はやはり骨髄抑制であり、その中でも血小板減少は問題となることが多いが、PTX と併用すると Platelet-sparing effect により血小板減少が軽減することがわかっている。

子宮頸がんに対する TJ 療法は、Latin American Oncology Group が進行例に対する初回治療として臨床第 II 相試験を行い、2001 年の ASCO で 71.9% と高い奏効率を報告した。GOG が TP 療法で行った第 II 相試験とは異なり対象が放射線治療の既往もない初回治療例だけであったため比較はできないが、CDDP ではなく CBDCA を用いた TJ 療法により副作用をはじめとした患者の負担軽減だけではなく子宮頸がんへの高い効果の可能性が示された。そこで、国立がんセンター中央病院では 2002 年 6 月より、今回の試験と同様の対象 (非扁平上皮癌を含む手術や放射線療法で根治の望めない進行・再発症例、前治療歴として 1 レジメン以内の化学療法を許容) に対し PTX 175mg/m² (3hr) + CBDCA AUC5 による臨床第 II 相試験を開始した。2003 年 5 月末日の段階で、まだ症例集積途中ではあるが計 18 例が評価可能であり、RECIST による奏効率は 66.7% (12/18) で、安全性に問題なく feasibility も良好であった。この試験では、期待奏効率を 50%、閾値奏効率を 30%、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.2$ とし Simon の two-stage minimax design から目標症例数を 39 例と設定しているが、15 例以上の奏効例を認めた段階で予想以上の benefit が期待できると判定できる。あとわずか 3 例の奏効例を得られれば TP 療法との比較にも十分耐えうると考え、この臨床第 III 相ラ

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

ランダム化比較試験を計画した。

グループ内の意見として、標準治療群である TP 療法群は PTX 175mg/m² の 3 時間投与に引き続き CDDP も day1 に投与するほうが試験治療群である TJ 療法群と投与方法での比較性がよくなり医療者・患者の受け入れも改善するというものがあったが、CDDP との併用における PTX の 3 時間投与は重篤な末梢神経毒性を生じやすいとする報告が多く、実地臨床で用いるにも忍容し難い安全性の点から臨床第 III 相試験には不相当であると考えた。また、GOG と同じ Regimen を標準治療群に用いてこそ、その結果は世界的なインパクトを与えうると考えた。

本試験と同様の対象を用いた欧米のいくつかの臨床第 II・III 相試験の結果からは、年齢、PS、評価病巣への放射線治療の既往が腫瘍縮小効果や生存期間にも有意に影響するとされ、本試験の endpoint にも影響することが予想される。さらに、従来より非扁平上皮癌は扁平上皮癌に比べ放射線療法・化学療法ともに感受性が低く、予後も不良であるとされている。これまでに報告されているランダム化比較試験はすべて扁平上皮癌に対するものであるが、本試験では非扁平上皮癌も対象とするため、この点も予後へ影響を与える因子となる可能性は大きい。

2.5. 試験デザイン

JCOG 婦人科腫瘍グループによる多施設共同ランダム化比較試験。根治を望めない進行・再発子宮頸がんを対象とした化学療法において、欧米で標準的に用いられる PTX/CDDP 療法に対する PTX/CBDCA 療法の無増悪生存期間の非劣性について検証する。

2.6. 本試験の意義

本試験で TJ 療法の TP 療法に対する無増悪生存期間の非劣性を証明できれば、毒性の低さや feasibility で TJ 療法が勝ることはまず間違いなく、腎機能障害を有する症例にも適用できるため、進行・再発子宮頸がんの新たな標準的化学療法と結論できる。また、この結果は TP 療法に勝るとも劣らない TJ 療法の高い全身制御能力の証明になり、TJ 療法を NAC や cCRT といった子宮頸がん

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

の初回治療に用いる際の十分なエビデンスとなる。negative study となったとしても子宮頸がんにおいては CBDCA-based regimen を検証する世界初の RCT である点で独創性が高く、今後の子宮頸がん治療における CBDCA の位置づけを明確化する上でも世界的なインパクトは大きい。

2.7. 計画されている次試験デザイン

本試験で TJ 療法の有用性が証明されれば、既に浸潤子宮頸がんの標準治療の一角として確立されている cCRT に TJ 療法を用いた dose-finding study を行う。この試験では TJ 療法自体の全身効果だけではなく PTX の放射線増感作用からもたらされる局所効果も期待し、TJ 療法の毒性の低さから治療全体の完遂率が高くなることも期待する。さらに、それに引き続き、その時点での世界における標準的な子宮頸がん治療との間で臨床第 III 相ランダム化比較試験を行う予定である。

3. 患者選択規準

3.1. 適格規準

- 1) 子宮頸部原発巣からの生検にて組織学的に証明されている子宮頸がん
- 2) 以下の条件を満たす IVb 期・再発例
 - (ア) 転移・再発巣に対し十分な切除断端を確保して完全切除することが不可能な症例
 - (イ) 放射線治療の適応とならない転移・再発巣を有する症例
- 3) 20 歳以上、75 歳以下
- 4) PS (ECOG) : 0-2
- 5) 前治療歴を有する場合、明らかな増大傾向示すもしくは臨床症状の増悪を来している病変を有すること (5.2.参照)
- 6) 前治療(他のがん種に対する手術・放射線療法・化学療法を含む)
 - (ア) 前治療による早期の合併症や有害事象の影響が存在しない(例：腸閉塞、創感染、粘膜炎)
 - (イ) 手術(生検・腎臓造設術・尿管ステント留置術を除く)から 2 週間以上、放射線療法・化学

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

療法の最終投与日からは3週間以上、放射線同時併用化学療法からは6週間以上が経過

(ウ) 前治療に化学療法(抗がん剤)が含まれる場合は1レジメン以内である (ただし、放射線同時併用化学療法で放射線増感作用を目的に用いたものは数えない)

(エ) 前治療で Taxane 製剤が使用されていない

7) 諸臓器機能が保たれている

(ア) 骨髄機能

好中球(ANC)数 1,500/mm³以上 または 白血球 3,000/mm³以上

血小板 100,000/mm³以上

(イ) 肝機能

GOT、GPT 施設基準値上限の2.5倍以下

総ビリルビン 施設基準値上限の1.5倍以下

(ウ) 腎機能

血清クレアチニン 1.2 mg/dl 以下

(エ) 心機能

心電図上、正常又は治療を必要としない程度の変化

8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

3.2 除外規準

1) Grade2以上の神経障害を有する

2) Cremophor EL (polyoxethylated castor oil)または polysorbate を溶媒とする薬剤に過敏性反応の既往を有する

3) その他、担当医師が不適切と判断した症例

4. 治療計画

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

4.1. プロトコール治療

両群ともに登録後 7 日以内に以下のプロトコール治療を開始する。7 日以内に開始できなかった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。

4.1.1. A 群：TP 療法

Paclitaxel 135mg/m²、24 時間持続点滴静注、day 1

Cisplatin 50mg/m²、点滴静注、day 2

投与は必ず入院下で行う。

原則として 3 週を 1 コースとし、PD とならない限り 6 コース行う。

4.1.2. B 群：TJ 療法

Paclitaxel 175mg/m²、3 時間で点滴静注、day 1

Carboplatin AUC of 5*、1 時間で点滴静注、day 1

投与に際し入院治療・外来通院治療の別は問わない。

原則として 3 週を 1 コースとし、PD とならない限り 6 コース行う。

* Carboplatin の投与量の計算には下記のカルバートの式を用い GFR はクレアチニンクリアランス(Ccr)により代用する。Ccr の計算は GOG が採用している Jelliffe の式を用いる。

4.2. コース開始規準

コース開始前 3 日以内に以下の条件をすべて満たしていることを確認のうえ、各コースを開始する。ただし、G-CSF 使用例はその最終投与日から 3 日以上経過した後にこの規準を満たさなければならない。延期した場合は 1 週間単位で再検査を行い 3 週間まで延期を許容する。

- 1) 白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$ もしくは好中球数(ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- 3) PS ≤ 2

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

- 4) 血清 Cr \leq 1.5 mg/dl (Cr が上昇傾向にある場合、新たな腎後性腎不全の出現がないことを確認すること)
- 5) 脱毛・末梢神経障害を除く非血液毒性が Grade1 以下
- 6) 末梢神経障害が Grade2 以下

4.3. プロトコール治療変更規準

化学療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量
Paclitaxel (24h)	レベル 0(全量)	135mg/m ²
	レベル -1	110mg/m ²
	レベル -2	90 mg/m ²
Paclitaxel (3h)	レベル 0(全量)	175 mg/m ²
	レベル -1	135 mg/m ²
	レベル -2	110 mg/m ²
Cisplatin	レベル 0(全量)	50 mg/m ²
	レベル -1	40 mg/m ²
Carboplatin	レベル 0(全量)	AUC 5
	レベル -1	AUC 4

用量変更規準

前サイクルで以下の有害事象を生じた場合、下表の規準に従って次サイクルを減量する。

		Paclitaxel	Cisplatin	Carboplatin
血小板減少	Grade 3 以上	-1 レベル	-1 レベル	-1 レベル

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

好中球減少性発熱	Grade3 以上	-1 レベル	-1 レベル	-1 レベル
血清クレアチニン	Grade1 以上	変更なし	-1 レベル	投与量再計算
電解質異常	Grade2 以上	変更なし	-1 レベル	-1 レベル
末梢神経障害	Grade2	-1 レベル	-1 レベル	-1 レベル
	Grade3 以上	-2 レベル	-1 レベル	-1 レベル
聴覚障害	Grade2 以上	変更なし	-1 レベル	変更なし
上部消化管症状	Grade4	-1 レベル	-1 レベル	-1 レベル
肝機能障害	Grade2	-1 レベル	変更なし	変更なし
	Grade3 以上	投与中止	投与中止	投与中止
心毒性	Grade3 以上	投与中止	投与中止	投与中止

毒性が回復しても再増量は行わない。

4.4. プロトコール治療の中止規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止とする。

- 1) PD と判断された場合
- 2) 上部消化管症状以外の Grade4 の非血液毒性が認められた場合
- 3) 過敏性反応出現に対し適切な処置を施した後も再発する場合
- 4) 次コース投与開始日より 3 週を超えても次コース開始規準を満たさない場合
- 5) 治療変更規準(4.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
- 6) 治療変更規準(4.3.)で規定した減量レベルからさらに減量する必要が生じた場合
- 7) 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が中止を必要と判断した場合
- 8) 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 9) プロトコール治療中の死亡

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

10 その他、登録後治療開始前の状態急変、不適格性判明、プロトコール違反判明など

4.5. 後治療

各群ともプロトコール治療中止・完了後で PD と判定した後の治療に関しては各群ともに規定しないが、PD と認める前に後治療を行うことは Secondary endpoint である無増悪生存期間へ直接的な影響を及ぼす可能性があるため原則として認めない。しかし、患者の強い希望がある場合に限り、クロスオーバーしない治療に関しては許容する。

5. 効果判定の方法と判定規準

5.1. 有害事象/有害反応の評価

「NCI-CTCver.2.0 日本語訳 JCOG 版 第2版」を用いる

5.2. 抗腫瘍効果判定

標的病変がある症例に限り「WHO の RECIST 規準(2000 年)」に準じて行う。標的病変(Target lesion)は長径の大きいものから 5 つまでとする。ただし前治療歴を有する場合には、明らかな増大傾向や臨床症状の増悪を来している病変だけを標的病変を含めた評価可能病変とする。

Secondary endpoint である PFS のイベントとなる PD の判定には Overall Response を使用し、腫瘍縮小効果の判定には Best Response を用いる。

5.3. 効果判定に必要な検査

標的病変を有する症例は治療開始後、PD と判定するまで、プロトコール治療中は 2 コースに 1 回、治療中止・完了後は 2 ヶ月に 1 回は評価可能病巣の評価を治療開始前と同じ評価手法で行う。その他、臨床的な症状の変化や新たな症状の出現がみられた場合には適宜適切な画像による評価を行う。

CR・PR と判定した症例は最短 4 週間後に再確認し、Best response の判定に用いる。

IVb 期・再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験

6. エンドポイントと統計学的考察

- 6.1. Primary endpoint : 全生存期間 (OS)
- 6.2. Secondary endpoints : 無増悪生存期間 (PFS)、有害事象発現割合、非入院生存期間、腫瘍縮小効果、
- 6.3. 症例数算定の根拠

予定登録数 : 各群 115 例、両群計 230 例

症例集積期間 : 2 年。追跡期間 : 登録終了後 1.5 年。総研究期間 : 3.5 年を予定する。

本試験では「IVb 期・再発子宮頸がんに対する標準化学療法である TP 療法に対する TJ 療法の OS における非劣性」という仮説を証明する。毒性が軽いと見込まれる TJ 療法が TP 療法の OS を有意に上回るかどうかは関心事項にないため有意水準 $\alpha=0.05$ の片側検定とする。GOG が行った RCT の結果では TP 療法の OS の中央値は 9.7 ヶ月だが、本試験での対象症例には I レジメン以内の化学療法の既往や非扁平上皮がん症例までも許容している点で OS は短縮することが見込まれ、9.0 ヶ月と仮定する。TJ 療法がそれを下回ってよい許容限界は毒性の軽減や入院日数の短縮による QOL 維持を考慮に入れても 2 ヶ月とする。前述の国立がんセンター中央病院で行った臨床第 II 相試験における TJ 療法の奏効率と PFS の中央値から優越性までの証明はできなくとも TP 療法を若干上回る有効性は十分期待でき、それに feasibility のよさを加味すると少なくとも 1.0 ヶ月程度の OS の延長を期待できる。よって、TP 療法の OS の中央値が 9.0 ヶ月なら、各群 115 例、合わせて 230 例を 2 年間で登録、1.5 年間追跡することにより、TJ 療法による OS の期待値を 10.0 ヶ月としても 80%以上の検出力を持って証明できる。

7. 症例集積見込み

日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会報告によると、約 26 の JCOG 参加施設において少な