

与の成績は、奏効率 70%と Goldberg が行った TXL/CDDP の 3 週間毎投与での奏効率 53%に比べ<sup>17)</sup>、良好であった。再発例の先行化学療法は全てプラチナ製剤を主体とするものであり、6 例に TXL/CDDP(CBCCA)が投与されていた。また試験開腹例においても奏効例が得られており、また DI は  $26.0 \pm 6.4 \text{ mg/m}^2/\text{week}$  であり、DI を高めた抗腫瘍効果を期待する本投与法の有用性が示唆された。また奏効例はいずれも 2~3 コースの投与後に効果が得られており、効果判定には少なくとも 3 コースの投与が必要であると考えられた。

本法の全症例での有害反応をみると、grade3 以上の白血球減少は 35 例 (59.3%)、grade3 以上の血色素低下は 26 例 (44.1%)、2 例に濃厚赤血球の輸血を施行、grade3 以上の血小板減少は 1 例 (1.7%)にみられた。消化器障害では、grade2 以上の嘔気は 14 例 (23.7%)・嘔吐は 15 例 (25.4%)。その他、grade1 以上の肝機能障害は 24 例 (40.7%)、腎機能障害は 3 例 (5.1%) であり、TXL で特徴とされる末梢神経障害は 28 例 (47.5%)、関節痛は 4 例 (6.8%) に認められたが、grade2 以上はそれぞれ 3 例 (5.1%)、0 例 (0%) であった。このように重篤な有害反応は認められなかったが、TXL の末梢神経障害の発現には、用量依存的傾向があるといわれ<sup>14)</sup>、今後の長期間の観察が必要である。また、weekly TP 療法の中止および変更については、初回治療例 49 例のうち、Ccr 低下 8 例、末梢神経障害 3 例、外来化学療法への移行 4 例、その他 2 例を含む計 17 例 (34.7%) は TJ (TXL/CBDCA) 療法へ治療を変更した。数コース以後の症例がほとんどであるが、腎機能低下には注意する必要がある。

DI を高めた TXL/CDDP の weekly 投与の抗腫瘍効果については症例数が少なく、

さらに検討を要するが、有害反応は TXL の 3 週間毎投与よりも軽度で、患者の QOL はかなり改善されている。したがって、TXL/CDDP の weekly 投与は、再発例のみならず初回進行例においても有用かつ安全な投与法と考えられ、今後 QOL を考慮した外来投与の可能性が今後期待されると同時に長期予後の結果が期待される。

## 文献

- 1) Thigpen T, Blessing J, Ball H, et al: Phase II trial of taxol as second-line therapy for ovarian carcinoma: A gynecologic oncology group study. Proc ASCO. 9: 156, 1990.
- 2) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med. 334: 1-6, 1996.
- 3) Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, et al: Salvage weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer. Semin Oncol 24: S15-62-S15-67, 1997.
- 4) Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, et al: Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. J Clin Oncol 15: 187-192, 1997.
- 5) Simon R and Karn EI: Selecting drug combination based on total equivalent dose (dose intensity). J Natl Cancer Inst 82: 1469-1476, 1990.
- 6) Pronzato P, Bertelli G, Vigan A, et

- al: A feasibility study of accelerated polychemotherapy with cisplatin, epidoxorubicin and cyclophosphamide (PEC) in advanced ovarian cancer. *Br J Cancer*. 73 : 1425-1427, 1996.
- 7) 日浦昌道, 小川一誠, 野澤志朗・他: 進行・再発卵巣がんに対する High Dose CEP (Cyclophosphamide, Epirubicin, Cis-platinum) 療法の Pilot Trial. *癌と化学療法* 27 : 585-591, 2000.
- 8) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the responses to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 92: 205-216, 2000.
- 9) National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0, Jan, 30, 1998.)
- 10) Eisenhauer EA, ten Bokkel - Huinink WW, Swenerton K, et al: European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer : high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 12:2654-2666, 1994.
- 11) 野田起一郎, 池田正典, 工藤隆一・他: Paclitaxel (BMS-181339) の卵巣癌患者に対する臨床第Ⅱ相試験 (3 時間点滴静注). *癌と化学療法*. 23 : 317-325, 1996.
- 12) Rose PG, Fusco N, Fluellen L, et al: Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol* 16 : 1494-1497, 1998.
- 13) DuBois A, Lueck HJ, Meier W, et al: Cisplatin/Paclitaxel vs Carboplatin /Paclitaxel in ovarian cancer; Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. *Proc ASCO* : 1374, 1999.
- 14) Eric KR and Ross CD : PACLITAXEL (TAXOL). *N Engl J Med* 332 : 1004-1014, 1991.
- 15) Swenerton K, Hoskins P, Stuart G, et al : A phase I study of bi-weekly paclitaxel /cisplatin as initial therapy for advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 7 : 1077-1079, 1996.
- 16) Hudis CA : The current state of adjuvant therapy for ovarian cancer : Focus on paclitaxel. *Semin Onco*. 26 : 1-5, 1999.
- 17) Goldberg JM, Piver MS Hempling RE, et al : Paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 63 : 312-317, 1996.

#### E. 結論

DI を高めた TXL/CDDP の weekly 投与は有用かつ安全な投与方法で, その抗腫瘍効果については再発例, 初回治療例の奏効率は 70%, 94.1% と良好で, 有害反応では TXL の末梢神経障害は軽度で, 患者の QOL はかなり改善されている。血液毒性に注意しながら, 安全に施行でき, TXL 使用後の再発例および試験開腹例においても十分な抗腫瘍効果が認められた。奏効例はいずれも 2~3 コースの投与後に効果が得られており, 効果判定には少な

くとも 3 コースの投与が必要であると考  
えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

- 1) 伊藤啓二郎、且浦昌道・他：乳癌術  
後の長期生存中に発見された 4 重複  
癌の 1 例. 日本産科婦人科学会中国  
四国合同地方部会雑誌 51(2): 164-  
169, 2003.
- 2) 野河孝充、且浦昌道・他：タモキシ  
フェン投与患者に対する子宮内膜細  
胞診の意義について. 日本臨床細胞  
学会中国四国連合会会報 18: 58-61,  
2003.
- 3) 野河孝充、且浦昌道・他：子宮頸部  
初期病変における治療と細胞診. 日  
本臨床細胞学会雑誌 42(5): 371-377,  
2003.
- 4) 大亀真一、且浦昌道・他：neoadjuvant  
chemotherapy (NAC) 後に手術を施行  
した子宮頸部小細胞癌の検討. 日本産  
科婦人科学会中国四国合同地方部会  
雑誌 52(1): 78-85, 2003.
- 5) 田中教文、且浦昌道・他：再発子宮  
体癌に対する weekly  
TP (paclitaxel/cisplatin) 療法の有  
用性に関する検討. 日本産科婦人科  
学会中国四国合同地方部会雑誌.  
52(1): 69-77, 2003
- 6) 且浦昌道・他：子宮体癌Ⅲ期に対す  
る補助化学療法の有用性に関する検  
討産婦人科の実際. 52(9): 1345-1349,  
2003.
- 7) 且浦昌道、大下孝史：転移性婦人科  
癌に対する薬物療法. 日本臨床  
61(8): 526-530, 2003.

- 8) 且浦昌道・他：子宮頸癌の治療 Ⅲ  
期-Ⅳ期-chemoradiation それとも  
neoadjuvant chemotherapy +手術？  
-産婦人科の実際. 52(12): 1685-  
1695, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定  
含)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

卵巣癌に対する Paclitaxel (PTX) と Carboplatin (CBDCA) の  
併用療法（TJ療法）における PTX の投与方法に関する研究

分担研究者 藤井 恒夫 国立病院呉医療センター 産婦人科医長

研究要旨

当院で first line chemotherapy として paclitaxel (PTX) と carboplatin (CBDCA) の併用療法（TJ療法）を施行した卵巣癌 15 例に対し、cisplatin (CDDP) を用いた前治療の無い TJ療法 94 コースを対象とし、患者背景、治療効果、副作用を後方視的に調査した。治療コースを、PTX (175mg/m<sup>2</sup>, 3hrs) と CBDCA (目標 AUC6) の day1 投与を 3~4 週毎に施行した M-TJ療法 (M群) と、PTX (80mg/m<sup>2</sup>, 1hr) の day1, 8, 15 投与と CBDCA (目標 AUC5) の day1 投与を 4 週毎に施行した W-TJ療法 (W群) の 2 群に分け、副作用 Grade を比較検討した。M群は 7 例 45 コース、W群は 10 例 49 コースあり、1 コースあたりの平均 PTX 投与量は M群 175mg/m<sup>2</sup>、W群 203mg/m<sup>2</sup> であった。grade3 以上の血液毒性の頻度 (M群, W群) は血色素低下 (24.4%, 22.4%), 白血球減少 (55.6%, 40.8%), 好中球減少 (84.4%, 61.2%), 血小板減少 (17.8%, 8.2%) であった。grade3 以上の非血液毒性は W群には認められず、M群のみに食欲不振 (2.2%), 悪心 (2.2%), 下痢 (2.2%), 不整脈 (2.2%) が認められた。副作用の grade を両群で比較すると血液毒性では好中球減少の程度が、非血液毒性では関節痛、筋肉痛、神経障害の程度が W群において有意に低かった。W-TJ療法は副作用軽減の面からは従来の M-TJ療法よりも優れた投与方法であると考えられる。

A. 研究目的

PTX と CBDCA の併用療法（TJ療法）は、卵巣癌に対する標準的治療法とされているが、血液毒性が強く、脱毛、末梢神経障害、関節痛、筋肉痛などの非血液毒性の頻度も高いため、副作用軽減のための投与方法が検

討されている。一方、weekly PTX療法は PTX の抗腫瘍効果をより増強するために考えられた投与方法であり、良好な抗腫瘍効果とともに低い血液毒性や非血液毒性が得られたことから、weekly PTX療法と白金製剤を併用することで、より高い抗腫瘍効

果が期待されている。TJ 療法における PTX の weekly 投与の有用性について検討する目的で、従来の PTX の標準的投与方法である monthly 投与との比較を行い、卵巣癌に対する PTX の有用な投与方法の開発を目指す。

#### B. 研究方法

1998 年 12 月から 2002 年 8 月までに当院でインフォームドコンセントを得て first line として TJ 療法を施行した卵巣癌 15 例に対し、CDDP を用いた前治療の無い TJ 療法 94 コースを対象とし、患者背景、治療効果、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) に基づいた副作用を診療録より後方視的に調査した。Monthly 投与 (M-TJ) では、前投薬として 12~14 時間前と 6~7 時間前に dexamethasone 20mg 静注、30 分前に diphenhydramine 50mg 経口、ranitidine 50mg 静注を行い、PTX (175mg/m<sup>2</sup>, 3hrs) と CBDCA (目標 AUC6) の day1 投与を 3~4 週毎に施行した。Weekly 投与 (W-TJ) では、前投薬として 30 分前に dexamethasone 10mg 静注、diphenhydramine 50mg 経口、ranitidine 50mg 静注を行い、PTX (80mg/m<sup>2</sup>, 1hr) の day1, 8, 15 投与と、CBDCA (目標 AUC5) の day1 投与を 4 週毎に施行した。なお、CBDCA 投与量は、いずれも AUC 目標値から Calvert の修正計算式 (Chatelut 式) を用いて算出した。また適宜、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤、芍薬甘草湯、G-CSF 製剤などを併用した。PTX の monthly 投与 (M 群) と weekly 投与 (W 群) により治療コースを 2 群に分け、副作用 Grade を比較検討した。両群間の有意差検定には Mann-Whitney 検定を用いた。

#### C. 研究結果

表 1 に患者背景と治療効果を示した。卵巣癌 15 例のうち monthly 投与のみ施行が 5 例、weekly 投与のみ施行が 8 例、両投与施行が 2 例あった。評価可能病変を有する症例での治療効果をまとめると、M 群は 3 例に対し 2 例に CR が得られ、奏功率は 66.7%。W 群は 4 例に対し 2 例に CR が得られ、奏功率は 50%。患者年齢の考慮や副作用の発現により、M 群の 7 例 45 コース中、3 例 11 コースで CBDCA を AUC5 に減量。同様に W 群の 10 例 49 コース中、2 例 3 コースで CBDCA を AUC4 に、1 例 3 コースで PTX を 70mg/m<sup>2</sup> に減量。また、7 例 19 コースで day15 の、2 例 3 コースで day8 の PTX をスキップした。したがって、1 コースあたりの平均 PTX 投与量は、M 群の 175mg/m<sup>2</sup> に対し、W 群で 203mg/m<sup>2</sup> であった。grade3 以上の血液毒性の頻度 (M 群, W 群) は血色素低下 (24.4%, 22.4%)、白血球減少 (55.6%, 40.8%)、好中球減少 (84.4%, 61.2%)、血小板減少 (17.8%, 8.2%) であり、いずれも M 群で多い傾向を認めた。grade3 以上の非血液毒性は W 群には認められず、食欲不振 (2.2%)、悪心 (2.2%)、下痢 (2.2%)、不整脈 (2.2%) が M 群のみに認められた。血液毒性の grade を両群で比較すると好中球減少の程度が W 群において有意に低く ( $p < 0.05$ )、白血球減少、血色素減少、血小板減少も W 群に低い傾向を認めた (表 2)。主な非血液毒性の grade を比較すると、関節痛、筋肉痛、神経障害は W 群において有意に低く ( $p < 0.05$ )、脱毛は全例に認められたが、W 群に軽い傾向を認めた。悪心、嘔吐、発熱は M 群に多い傾向を、逆に、食欲不振と倦怠感の頻度が W 群に多い傾向を認めたが、いずれも有

意差を認めなかった (表3)。

#### D. 考察

PTX の骨髄抑制は PTX の血中濃度が  $0.05 \mu\text{mol/L}$  以上の持続時間に関係し、抗腫瘍効果は  $0.01 \mu\text{mol/L}$  で認められるので、weekly 投与では抗腫瘍効果を上げながら血液毒性を軽減できると考えられている。CBDCA の投与方法については、毎週分割投与方法と一括投与方法があり、いずれが優れているのかは結論が出ていない。当院では、白金製剤の抗腫瘍効果が一般に用量依存性であり、CBDCA については AUC に依存していることから CBDCA の一括投与方法を選択している。調査期間中の W-TJ 療法の奏功率は 50% であり、M-TJ 療法の 66.7% に及ばなかった。しかし評価可能病変を有する症例数が少なかったため、抗腫瘍効果については今回は評価できない。今後、症例数を増やして検討する必要がある。一方、副作用については、weekly PTX 療法での低い毒性が反映される結果となった。すなわち、血液毒性では好中球減少の程度が W-TJ 療法において有意に低く、TJ 療法の強い血液毒性を軽減できる投与方法であることが確認された。さらに、非血液毒性についても関節痛、筋肉痛、神経障害の程度が W-TJ 療法に有意に低く、患者の QOL の面からは有用であった。

#### E. 結論

W-TJ 療法の有効性の証明には、M-TJ 療法との無作為比較試験が必要であり、特に治療効果の比較を行わなければならない。現在、FIGO stage II-IV の卵巣癌患者を対象に Tri-weekly TJ 療法と weekly TJ 療法を比較検討する大規模卵巣癌ランダム化比較試験 (NOVEL Trial) が平成

15 年 4 月から開始されており、その結果が待たれるところであるが、少なくとも副作用の軽減の面からは W-TJ 療法は従来の M-TJ 療法よりも優れた投与方法であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 藤井恒夫: 2002 年癌関連学会報告集 [02 CPT-11 Update] 4. 婦人科癌 Comment. シナジー p29, 2003.
2. 藤井恒夫: 広島県における若年子宮頸癌の動向と癌検診実施成績 — 29 歳以下の若年層への検診拡大の必要性について — . 日本がん検診・診断学会誌 11: 86-91, 2003.
3. 梅咲直彦, 藤井恒夫: 進行・再発子宮頸癌に対する Irinotecan と Mitomycin-C の併用療法の効果について — JGOG 1055 study — 子宮頸癌委員会. 第 1 回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集 p35-39, 2003.
4. 藤井恒夫: 緩和ケアのための臨床腫瘍学 II 臓器別にみた進行がんの治療 卵巣がん. ターミナルケア. 13 Suppl, p174-180, 2003.
5. 竹原和宏, 藤井恒夫: 子宮体部原発 adenosarcoma, homologous の 1 例. 産科と婦人科 70(12):1891-1895, 2003
6. 熊谷正俊, 藤井恒夫: 卵巣癌に対する weekly TJ 療法の有用性について. 癌と化学療法, (in press.)

##### 2. 学会発表

1. 藤井恒夫: 特別講演「広島県における若年子宮頸癌の動向と頸癌検診実施成績」。広島県産婦人科医会総会ならびに研修会, 2003年3月2日(広島)
  2. Umesaki N, Fujii T., Combination chemotherapy with Irinotecan(CPT-11) and Mitomycin-C(MMC) for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix : JGOG(1055) study. 39th American Society of Clinical Oncology.2003,5.31 ~ 6.3 (Chicago, IL, USA)
  3. 藤井恒夫: テーマ「子宮頸癌 bulky の治療の現況と展望」。多地点合同TV会議医療情報センターテレビカンファレンス(がんネット), 2003年9月11日(呉医療センター発信)
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)  
なし

表1 患者背景と治療効果

症例	年齢	病期	組織型	評価病変	施行コース	評価
1	66	IV	漿液性腺癌	有	M-TJ_7 *M-TJ_10	CR
2	81	IIIc	漿液性腺癌	有	M-TJ_7	CR
3	65	IIIc	漿液性腺癌	無	M-TJ_4	
				有	**M-TJ_6	NC
4	28	Ic	粘液性腺癌	無	M-TJ_5	
5	23	Ic	粘液性腺癌	無	M-TJ_5	
6	54	Ic	粘液性腺癌	無	M-TJ_5	
7	49	Ic	類内膜腺癌	有	W-TJ_6	CR
8	51	Ic	漿液性腺癌	無	W-TJ_3	
9	67	IIc	類内膜腺癌	無	W-TJ_4	
10	54	Ic	明細胞腺癌	無	W-TJ_6	
11	52	Ia	明細胞腺癌	無	W-TJ_3	
12	51	Ic	明細胞腺癌	無	W-TJ_6	
13	49	IV	漿液性腺癌	有	W-TJ_3	PD
				有	M-TJ_1	PD
14	59	IIc	明細胞腺癌	無	W-TJ_5	
15	52	IIIc	類内膜腺癌	有	W-TJ_5	CR

\*マーカー再発, \*\*肝転移



表2 血液毒性の比較

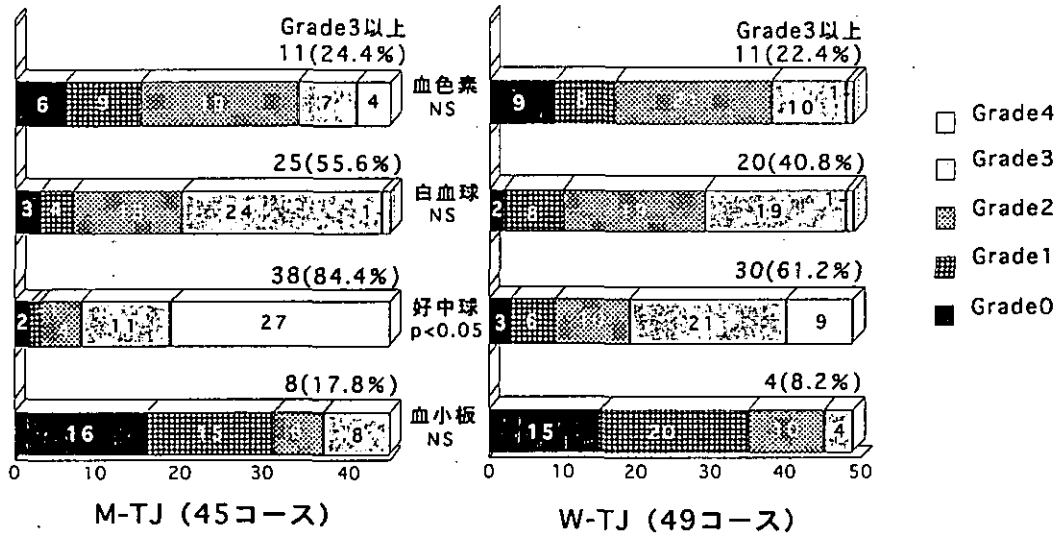
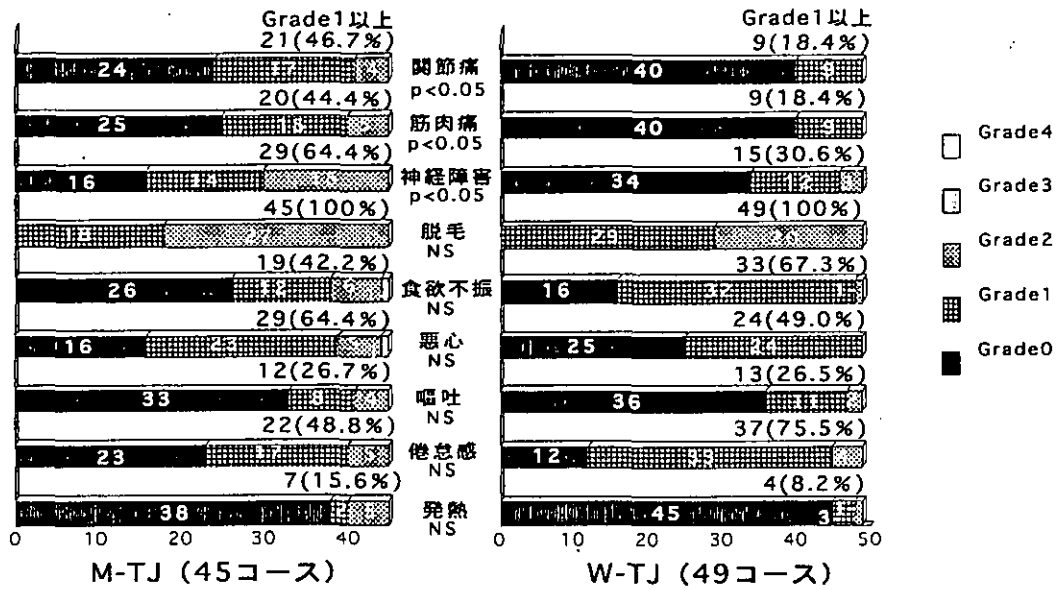


表3 非血液毒性の比較



## 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
恩田 貴志	進行卵巣癌に対する Neoadjuvant chemotherapy	血液・腫瘍科	46(6)	529-537	2003
Onda T, <u>Kamura T.</u> <u>Yoshikawa H.</u> et al.	Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III /IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan clinical oncology group study JCOG0206	Japanese Journal Of Clinical Oncology	34(1)		印刷中

20030431

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。