

# 目次

0-0. 実施計画書の要約	3
0-1. 目的	3
0-2. 対象	3
0-3. 治療計画	5
0-4. 目標症例数	6
0-5. 目標症例数の設定根拠	6
0-6. 評価項目	6
0-7. 評価方法	6
0-8. 試験実施期間	6
1-0. 試験の目的とエンドポイント	7
1-1. 目的	7
1-2. エンドポイント	7
2-0. 背景と根拠	8
2-1. 単剤の効果	8
2-2. 併用療法の効果	9
2-3. Taxane 系薬剤について	10
2-4. プラチナ製剤について	10
2-5. 本プロトコルを作成した理由	11
2-6. 投与量の設定根拠	12
3-0. 患者の選択基準	13
3-1. 適格基準	13
3-2. 除外基準	13
4-0. 薬剤情報	15
4-1. 使用薬剤情報	15
4-2. 薬剤の供給	15
5-0. 治療計画と症例登録・割付	19
5-1. 試験方法	19
5-1-1. 試験のデザイン	19
5-1-2. 症例登録	19
5-1-3. 治療スケジュール	20
[1-1] 投与量の算出方法	21
[1-2]. A群：DOC + CDDP	21
[1-3]. B群：DOC + CBDCA	24
[1-4]. C群：PTX + CBDCA	26
5-2. 治療期間中の併用療法	28
5-3. 相互作用	29
6-0. 治療内容の変更・修正	30
6-1. 2コース目以降の投与時期の変更	30
6-2. 2コース目以降の投与量の変更（減量）	31
6-3. プロトコル治療の中止基準	33
7-0. 観察・検査・方法および時期	34
7-1. 登録前評価項目	34
7-2. 治療開始中の検査と評価	35
7-3. 検査観察項目と実施時期	36
7-4. 追跡調査	36

8-0. 有害事象.....	37
8-1. 予期される薬物有害反応.....	37
8-2. 健康被害への補償について.....	37
8-3. 緊急時の連絡・処置.....	38
8-4. 試験の中止.....	38
9-0. 評価方法およびその基準.....	39
9-1. 有効性の評価（RECIST）.....	39
9-2. その他の評価項目.....	41
10-0. 統計学的事項.....	42
10-1. 目標症例数.....	42
10-2. 目標症例数の設定根拠.....	42
10-3. 中間解析と試験の早期中止.....	42
10-4. 患者の取扱い.....	42
10-5. 統計学的考察.....	43
10-6. 最終解析.....	43
11-0. 試験期間.....	44
11-1. 試験実施期間.....	44
12-0. 倫理的事項.....	45
12-1. 患者の保護.....	45
12-2. 患者の同意に関する事項.....	45
12-3. プライバシーの保護と患者識別.....	45
12-4. プロトコルの遵守.....	45
12-5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認.....	46
12-6. IRB承認の年次更新.....	46
12-7. 試験実施計画書の内容変更.....	46
12-8. 試験実施計画書作成記録.....	46
13-0. モニタリング、監査および報告方法.....	47
13-1. モニタリング.....	47
13-2. プロトコル逸脱・違反.....	47
13-3. 施設訪問監査.....	48
14-0. 研究結果の発表.....	49
14-1. 論文発表に関するauthorship等に関する取り決め.....	49
15-0. 研究組織.....	50
15-1. 研究組織.....	50
15-2. 研究代表者.....	50
15-3. 研究事務局.....	50
15-4. JGOG事務局.....	50
15-5. モニタリング委員会.....	50
15-6. 監査委員会.....	50
15-7. 臨床試験審査委員会（JGOG）.....	51
15-8. 効果安全性評価委員会（JGOG）.....	51
15-9. プロトコル委員会.....	51
15-10. データセンター.....	51
15-11. 症例登録センター.....	52
15-12. 中央判定委員会.....	52
16-0. 参考文献.....	53
別紙一覧.....	55

## 0-0. 実施計画書の要約

### 0-1. 目的

進行・再発子宮体癌患者を対象に併用化学療法を行い、各併用療法の有効性と安全性について検討する。併用化学療法としてはドセタキセル (docetaxel, DOC) + シスプラチン (cisplatin, CDDP) 併用療法、ドセタキセル (DOC) + カルボプラチン (carboplatin, CBDCA) 併用療法およびパクリタキセル (paclitaxel, PTX) + カルボプラチン (CBDCA) 併用療法の3群とする。

A群：DP療法 DOC 70 mg/m<sup>2</sup> + CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> day 1 q 3 weeks 3コース以上

B群：DJ療法 DOC 60 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

C群：TJ療法 PTX 180 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

本臨床試験は、Taxane系薬剤と白金製剤との併用療法の組み合わせのうち、今後計画される第III相臨床試験の最も有用な試験armを選定することを目的とする。その際には、3群間の奏効率を基本とし、secondary endpointである有害事象の発現率、完遂率、無増悪生存期間を考慮すると共に、背景因子によるsubanalysisも考慮に入れて臨床的見地から総合的に選定することとする。

### 0-2. 対象

進行・再発子宮体癌患者

#### 0-2-1. 適格基準

- 1). 原発巣が子宮体癌（肉腫、癌肉腫を除く）であることが組織学的に確認されている（内膜組織診または手術病理組織による）進行（Stage III, IV期）または再発患者
- 2). 一般状態（ECOG Performance Status, P.S.）が0～2の患者
- 3). CT、MRIで計測可能な最長径（一方向）20 mm以上、またはヘリカルCTで計測可能な最長径（一方向）10 mm以上の病変を有する患者（病巣所見は登録日前14日以内）
- 4). 前治療からの休薬期間は以下の基準を満たす患者  
化学療法剤：最終投与から6ヶ月以上経過していること  
放射線療法：4週間以上経過していること  
代謝拮抗剤（経口フッ化ピリミジン系薬剤）、ホルモン療法、免疫療法：2週間以上経過していること
- 5). 年齢20歳以上75歳未満の患者（登録時）
- 6). 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている患者  
（臨床検査値は登録日前7日以内）

好中球数 2,000/mm<sup>3</sup>以上

血小板数 10万/mm<sup>3</sup>以上

ヘモグロビン 9.0 g/dL以上

AST (GOT) 100 U/L以下

ALT (GPT) 100 U/L以下

（但し、AST、ALTともに明らかな肝転移による肝機能異常の場合は、150 U/Lまでは可とする。）

総ビリルビン 1.5 mg/dL以下

血清クレアチン 1.2 mg/dL 以下（2回以上の測定で確認することが望ましい）  
（以下の検査は、登録日前7日以内または投与開始予定日14日以内）  
クレアチンクリアランス 60 mL/min 以上  
心電図 心機能正常

7). 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者

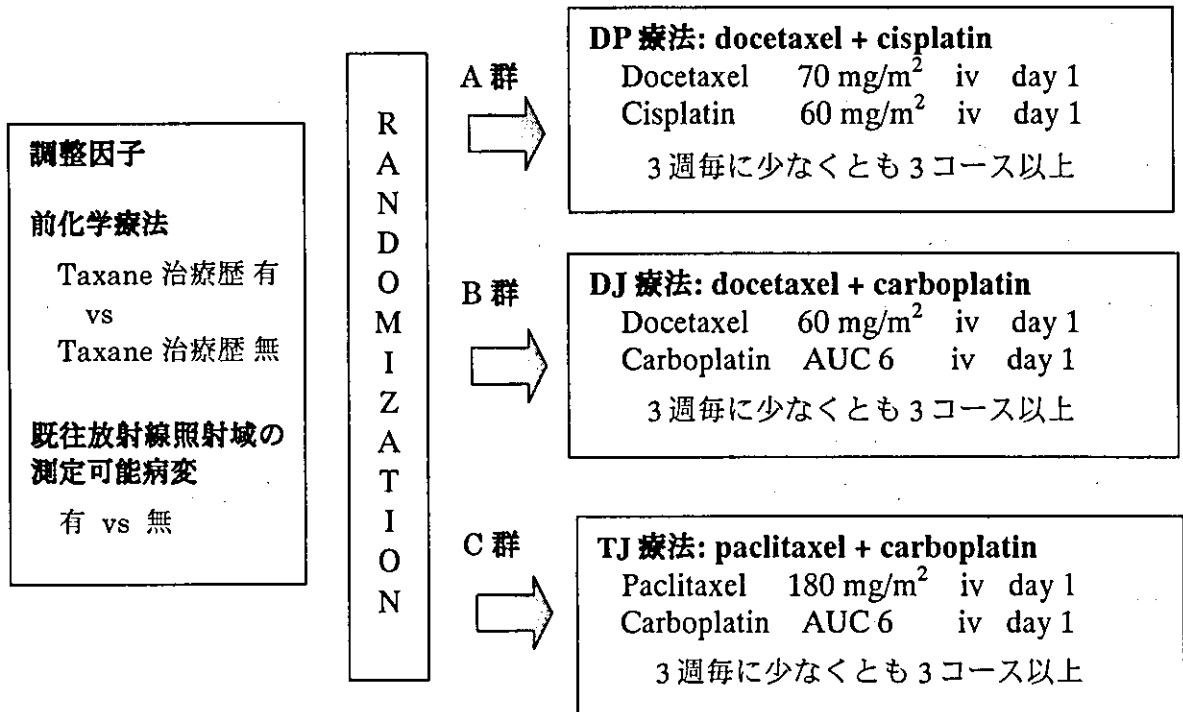
#### 0-2-2. 除外基準

- 1). 肉腫成分を含む患者
- 2). 明らかな感染症を有する患者
- 3). 重篤な合併症（心疾患、control不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等）を有する患者
- 4). 活動性の重複がんを有する患者
- 5). 胸部単純X線写真および CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 6). 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7). Grade 2以上の運動麻痺、末梢神経障害をきたしている患者あるいは浮腫のある患者（原疾患によって発生する障害は含まない）  
神経障害 Grade 2：他覚的な知覚消失または知覚異常（疼きを含む）、機能障害はあるが日常生活には支障なし  
浮腫 Grade 2：症状があり、治療を要する
- 8). ポリソルベート80含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホールEL®）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）に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 9). その他、施設責任医師が不相当と判断した場合

### 0-3. 治療計画

#### 0-3-1. 治療デザイン

下記調整因子に基づいて最小化法により A 群、B 群、C 群 の 3 群に 1 : 1 : 1 の割付を行う。



#### 0-3-2. 治療法

##### A 群： DP 療法 (DOC + CDDP)

1 日目に、**DOC 70 mg/m<sup>2</sup>** を 60 分以上 120 分以内で点滴静注し、DOC 投与終了直後から 180 分かけて電解質維持液を投与する。その後、**CDDP 60 mg/m<sup>2</sup>** を 120 分以上かけて点滴静注する。CDDP 投与後、240 分以上かけて電解質維持液を投与する。

これを 1 コースとして 3 週毎に少なくとも 3 コース以上可能な限り継続投与する。

##### B 群： DJ 療法 (DOC + CBDCA)

1 日目に、**DOC 60 mg/m<sup>2</sup>** を 60 分以上 120 分以内で点滴静注し、DOC 投与終了直後から **CBDCA AUC 6** を 60 分以上かけて点滴静注する。

これを 1 コースとして 3 週毎に少なくとも 3 コース以上可能な限り継続投与する。

##### C 群： TJ 療法 (PTX + CBDCA)

1 日目に、**PTX 180 mg/m<sup>2</sup>** を 3 時間で点滴静注し、PTX 投与終了直後から **CBDCA AUC 6** を 60 分以上かけて点滴静注する。

これを 1 コースとして 3 週毎に少なくとも 3 コース以上可能な限り継続投与する。

#### 0-4. 目標症例数

各群 30 症例 計 90 症例

#### 0-5. 目標症例数の設定根拠

GOG 177 study の AP (doxorubicin + cisplatin) 療法で前化学療法のない(chemo naiv) 症例を対象に 34%の奏効率が報告されている。今回の研究対象患者には前化学療法のある患者が含まれることを考慮して、AP 療法の 95%信頼区間 (26%~43%) の下限 26%に従い、各群それぞれの併用療法の閾値奏効率を 25%とし、それぞれの群でこの 25%を下まわらないと仮定した場合、期待奏効率 50%、 $\alpha$ エラー=0.05、 $\beta$ エラー=0.20 の条件下で Simon の Optimal Two Stage Design を用いて計算すると、患者数は各群 24 例となる。脱落例を考慮して最終的に目標症例数を各群 30 例とした。

#### 0-6. 評価項目

primary endpoint : 奏効率 (腫瘍縮小効果)

secondary endpoints : 有害事象の Grade 別発現率  
完遂率 (feasibility)  
無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)

#### 0-7. 評価方法

奏効率は RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドラインに従って評価を行う。

有害事象の発現率は「NCI-Common Toxicity Criteria version 2 - (日本語訳 JCOG 版第 2 版)」に従い Grade 分類し、評価する。

#### 0-8. 試験実施期間

2003 年 12 月 1 日 ~ 2005 年 11 月 30 月 (登録期間: 2 年間) 追跡期間: 6 ヶ月  
(ただし、患者の登録状況により期間の延長もしくは短縮することもある。)

## 1-0. 試験の目的とエンドポイント

### 1-1. 目的

進行・再発子宮体癌患者を対象に併用化学療法を行い、各併用療法の有効性と安全性について検討する。併用化学療法としてはドセタキセル (docetaxel, DOC) + シスプラチン (cisplatin, CDDP) 併用療法、ドセタキセル (DOC) + カルボプラチン (carboplatin, CBDCA) 併用療法およびパクリタキセル (paclitaxel, PTX) + カルボプラチン (CBDCA) 併用療法の3群とする。

A群：DP療法 DOC 70 mg/m<sup>2</sup> + CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> day 1 q 3 weeks 3コース以上

B群：DJ療法 DOC 60 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

C群：TJ療法 PTX 180 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

本臨床試験は、Taxane系薬剤と白金製剤との併用療法の組み合わせのうち、今後計画される第III相臨床試験の最も有用な試験armを選定することを目的とする。その際には、3群間の奏効率を基本とし、secondary endpointである有害事象のGrade別発現率、完遂率、無増悪生存期間を考慮すると共に、背景因子によるsubanalysisも考慮に入れて臨床的見地から総合的に選定することとする。

### 1-2. エンドポイント

#### 1-2-1. Primary endpoint

奏効率（腫瘍縮小効果）

#### 1-2-2. Secondary endpoint

有害事象のGrade別発現率

完遂率 (feasibility)

無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)

## 2-0. 背景と根拠

子宮体癌は欧米では一般的に頸癌よりもその発生頻度が高く、婦人科がんの中でも最も発生頻度の高いがんの一つである。

一方、本邦では子宮体癌の頻度が頸癌よりも低いといわれていたが、年々増加傾向にあり、2000年の総患者数は約5,000人と推定される。しかし、子宮体癌のリスクファクターである肥満や糖尿病の増加を考慮すると、20年前にはその頻度は20数%（対頸癌）にすぎなかったのに対し、最近ではほぼ拮抗してきており、近い将来その比率が逆転し、子宮癌のうち体癌が72.5%を占める米国に近づく可能性もある。

子宮体癌はほとんどの患者が早期癌として診断されることが多く、通常手術と放射線療法との併用により多くの患者で治癒が望める一方、進行・再発子宮体癌には有効な治療法がないためにその予後は極めて悪く、III期、IV期の5年生存率はそれぞれ37.5%、8.5%<sup>1)</sup>、再発子宮体癌の2年生存率は19~24%と報告されている<sup>2,3)</sup>。

このような進行・再発子宮体癌に対しては化学療法が用いられており、化学療法剤の進歩により子宮体癌に対してもある程度の奏効が得られるようになったが、依然として子宮体癌に対する化学療法は姑息的手段の域をでない。現状では進行子宮体癌に対する化学療法の効果は約30~60%であり、効果の持続期間は3~6ヶ月、生存期間の中央値は7~10ヶ月とされている。

## 2-1. 単剤の効果

これまでに子宮体癌に対し、単剤で効果が認められているのは cisplatin (CDDP)、carboplatin (CBDCA)、adriamycin (ADM)、5-FU、cyclophosphamide (CPM) 等であり、単剤でそれぞれ4~42%、27~33%、19~37%、21~23%、11~28%の奏効率が報告されている(表1)<sup>4,5)</sup>。この中でも比較的奏効率が高いCDDPとADMがkey drugと考えられている。

表1. 単剤化学療法の実績<sup>4,5)</sup>

薬 剤	Author	N	CR + PR (%)
cyclophosphamide	Donovan	25	28
	Pawinski (EORTC)	14	14
		37	11
ifosfamide (既治療例) (未治療例) (未治療例)	Sutton (GOG)	40	15
	Sutton (GOG)	37	24
	Pawinski (EORTC)	16	25
cisplatin (既治療例) (既治療例) (未治療例) (未治療例) (未治療例)	Thigpen (GOG)	25	4
	Deppe	13	31
	Seski	26	42
	Edmonson	14	21
	Thigpen	49	20
carboplatin	Long	26	27
	Green	23	30
	Burke	27	33
doxorubicin (adriamycin)	Thigpen (GOG)	43	37
	Horton	21	19
epirubicin	Calero	27	26
pirarubicin	Chauvergne J	28	7
dactinomycin	Moore (GOG)	25	12



5-fluorouracil	DeVita	43	23
		34	21
methotrexate		33	6
vincristine		38	16
vinblastine		48	8
etoposide (未治療例)	Poplin (SWOG)	44	14
paclitaxel (PTX)	(既治療例) Lissoni	19	37
	(既治療例) Woo	7	43
	(未治療例) Ball (GOG)	28	36

## 2-2. 併用療法の効果

奏効率の向上をめざして作用機序の異なるこれらの薬剤を組み合わせた併用化学療法が試みられた。

その結果 CAP (CPM + ADM + CDDP) で 31~56%<sup>6,7)</sup>、ADM + CDDP で 33~81%<sup>8-9)</sup>、CPM + ADM で 31~46%<sup>10)</sup> 等が報告されており (表 2)、多くの国で CDDP、ADM を中心とした併用療法が標準 regimen となっている。しかし、奏効率が 50% を超える報告も少なくないが、奏効期間の改善が認められているものは少なく、今後検討すべき課題は多いと考えられる。

表 2. 併用化学療法の成績<sup>5)</sup>

療法名	N	CR + PR (%)
CAP 療法		
Edmonson	16	31
Burke	87	45
Turbow	19	47
Dunton	17	47
Hancock	18	56
AP 療法		
Seltzer	9	33
Trope	20	60
Barrett	30	60
Pasmantier	16	81
CA 療法		
Seski	26	31
Thigpen	105	32
Muggia	11	45
Campora	13	46
Randomized study		
Thigpen ADM vs CA	90 / 105	24 / 32
Thigpen ADM vs AP	150 / 131	25 / 42

## 2-3. Taxane 系薬剤について

一方、tubulin の重合を促進し、微小管を過剰形成させるとともに脱重合抑制により形成された微小管を安定化させることで抗腫瘍効果を示す Taxane 系薬剤 [Paclitaxel (PTX) あるいは Docetaxel (DOC)] が臨床導入され、卵巣癌領域では PTX + CBDCA の併用療法が標準療法として広く普及しつつある。これらのことから子宮体癌に対しても PTX による効果が検討され、GOG の phase II study で、PTX 250 mg/m<sup>2</sup>、24 時間投与で 35% (n=28, CR 4, PR 6) の奏効率を報告<sup>11)</sup>しており、また CBDCA + PTX の併用で Price 等<sup>12)</sup>は 62.5%、中村等は 72.7%<sup>13)</sup>といずれも高い奏効率を報告している。この結果は、ADM + CDDP と遜色なく、今後 Taxane を組み入れた多剤併用療法による奏効率の向上が期待される。

DOC は 1984 年、ヨーロッパイチイ (European yew, 学名 *Taxus baccata*) の針葉から抽出した前駆体 10-deacetyl baccatin III を用い半合成に成功し、PTX に比し薬理活性ならびに溶解性において優れ、実験腫瘍に対して優れた効果を示すことが見いだされている<sup>14)</sup>。主な毒性は、動物実験より、主薬理作用である微小管の脱重合抑制作用に基づくものであり、造血器、腸管、リンパ系、精巣等の細胞回転の速い臓器、または神経運動組織等の微小管が重要な機能を有する臓器に発現するが、抗悪性腫瘍薬として十分許容できるものと考えられている。すでに本邦でも乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、頭頸部癌、胃癌にその適応がみとめられており、これらの領域では広く使用されている。子宮体癌に対しては現在のところ 2 件の報告があり、1999 年の Günthert 等による DOC 単剤による著効例としての一例報告<sup>15)</sup>と Gordon AN 等が 2002 年の ESMO にて DOC 75/100 mg/m<sup>2</sup> を用いた phase II trial を報告している。Gordon 等は奏効率 33% (n=46, CR 4, PR 11)、median TTP 4.2 ヶ月、median OS 14.9 ヶ月の結果が得られたことを報告<sup>16)</sup>しており、DOC も子宮体癌に対する有効な薬剤の一つであると考えられる。

## 2-4. プラチナ製剤について

プラチナ製剤としては、CBDCA は子宮体癌に対して単剤で 28~31% と CDDP に匹敵する効果が得られているが、併用療法におけるその役割についてはいまだ明確ではないと考えられている<sup>17)</sup>。

CDDP か CBDCA かについては、卵巣癌患者を対象として PTX との併用で CDDP と CBDCA の比較試験がいくつか報告されている。800 例以上の卵巣癌未治療例を対象に行われた米国の GOG 158 study では、TJ 療法 (PTX 175 mg/m<sup>2</sup>/3hrs + CBDCA AUC 7.5) と TP 療法 (PTX 135 mg/m<sup>2</sup>/24hrs + CDDP 75 mg/m<sup>2</sup>) の比較試験を行い、中間解析では progression-free survival に関しては TJ 療法、TP 療法でそれぞれ 22 ヶ月と 22 ヶ月で同等で、毒性の点では Grade 3 以上の血小板減少が TJ で 39%、TP で 5%、Grade 1 あるいは 2 の痛みの副作用が TJ、TP でそれぞれ 26% と 15% と TJ 療法の方が血小板減少と痛みの発現頻度が多かったこと以外は TJ 療法で良好であったと報告されている<sup>18)</sup>。

また、AGO study では GOG 158 study と同様の TJ 療法 (PTX 185 mg/m<sup>2</sup>/3hrs + CBDCA AUC 6) と TP 療法 (PTX 185 mg/m<sup>2</sup>/3hrs + CDDP 75 mg/m<sup>2</sup>) の比較試験を行い、progression-free survival は 15.9 ヶ月 vs 16.8 ヶ月と、GOG と同様の結果であり、TP 療法の方で神経毒性が強かった<sup>19)</sup>。卵巣癌患者における CDDP vs CBDCA の meta-analysis の結果からも、治療効果の点では両者はほぼ同等とされている。

一方、非小細胞肺癌を対象として CDDP と CBDCA を比較したランダム化第 III 相臨床試験が報告されている。Rosell R 等は PTX + CBDCA vs PTX + CDDP の比較試験を行い、奏効率は PTX + CBDCA 群で 25%、PTX + CDDP 群で 28% と同様であったが、MST、1 年生存率、2 年生存率は PTX + CBDCA 群でそれぞれ 8.2 ヶ月、33%、9%、PTX + CDDP 群でそれぞれ 9.8 ヶ月、38%、15% で PTX + CDDP 群で有意に生存の延長が認められたことを報告した<sup>20)</sup>。また、Rodriguez J 等は vinorelbine (VNB) + CDDP を

control armとしてDOC + CDDPあるいはDOC + CBDCAを比較した第III相臨床試験の結果を報告している<sup>21)</sup>。この試験ではcontrol armとの比較試験なので、CDDPとCBDCAとの直接比較ではないが、MST、1年生存率、2年生存率がそれぞれVNB + CDDP群で10ヶ月、41%、14%、DOC + CDDP群で10.9ヶ月、47%、21%、DOC + CBDCA群で9.1ヶ月、38%、17%とDOC + CBDCA群ではcontrol armとほとんど同様な結果であったが、DOC + CDDP群ではcontrol armに比較して有意に生存が延長したことより、CDDPは生存の延長に寄与することが示唆されている。

## 2-5. 本プロトコールを作成した理由

本邦においては、子宮体癌を対象としたTaxane系薬剤を含む化学療法の大規模なstudyもこれまでほとんど行われていないため、確固たるエビデンスがないのが現状で、標準的regimenを模索中であるが、我々が関心を抱くテーマの一つは、2剤併用療法を選択すべきか、あるいは3剤併用療法がそれに優るかという点である。

卵巣癌領域ではTaxane系薬剤にプラチナ製剤を併用したregimenにより高い奏効率が得られ、その治療成績の向上が認められたにもかかわらず多くの患者で再発することから、さらに予後を改善することを目的にいろいろなアプローチが行われている。その1つとしてTaxane系薬剤およびプラチナ製剤に交叉耐性のない第3の薬剤(epirubicin, topotecan, gemcitabine等)を追加した3剤併用療法が行われている。AGO-GINECO trialではTEC (PTX + epirubicin + CBDCA) vs TJ (PTX + CBDCA)を行い、3剤併用のTEC療法はTJ療法よりも毒性が強く、PFSは18ヶ月と17ヶ月で改善が認められなかったことをASCO 2001で報告した<sup>22)</sup>。その他の3剤併用療法もいずれも2剤併用療法に比べて、毒性が増強される傾向にあるにもかかわらずそれに見合う成績が得られ難いと考えられている。

子宮体癌領域でも2剤併用と3剤併用を比較したstudy (GOG 177)で、3剤併用群の方が高い奏効率(表3)が得られたにもかかわらず、毒性が強く実地診療では許容困難なregimenと考えられた<sup>23)</sup>。

よって本研究では進行・再発子宮体癌に対して有用な治療regimenを探索し、将来計画されるであろう第III相臨床試験実施計画の根拠に資することを目的としているので、卵巣癌で広く普及しており、子宮体癌に対しても近年高い奏効率が報告されkey drugとなりうると薬剤として注目されているTaxane系薬剤にプラチナ製剤を併用する2剤併用regimenを用い、進行・再発子宮体癌に対しその有用性を検討することとした。

選択される薬剤としては、表3に示すようにGOG 163 (ADM + CDDP vs ADM + PTX)、GOG 177 (ADM + CDDP vs ADM + CDDP + PTX)、あるいはEORTC 55984 (ADM + CDDP vs ADM + CDDP + PTX)等のstudyでもADM + CDDPをcontrol armとしたrandomized studyが行われ、いずれもCDDPが使われていること、さらに前述したようにCDDPとCBDCAの子宮体癌化学療法における役割が、いまだ明確でないことから、CDDP、CBDCAの両プラチナ製剤と他剤との併用regimenを考えた。

表3. Taxane系薬剤を含むRandomized Studyの結果

Study	Regimen	CR + PR (%)
GOG 163	AP (ADM+CDDP)	40
	AT (ADM+PTX)	43
GOG 177	AP (ADM+CDDP)	33
	TAP (ADM+CDDP+PTX)	57

プラチナ製剤と併用される薬剤としては、近い将来本邦において適応が取得されるであろう Taxane 系薬剤が妥当と考えられる。その Taxane 系薬剤としては、子宮体癌では DOC と PTX を比較した trial がなかったために、今回両薬剤を選択した。

本来ならばプラチナ製剤と Taxane 系薬剤との組み合わせ regimen としては DP、DJ、TP、TJ の 4 つの regimen が考えられるが、先述したように PTX の場合は CDDP と併用すると神経毒性が増強される可能性があるために、TP (PTX+CDDP) は除外し、CBDCA と併用する TJ (PTX + CBDCA) 療法のみとした。

DOC の場合は PTX に比較して神経毒性が少ないために CDDP との併用療法が卵巣癌を始めとして、非小細胞肺癌、胃癌や頭頸部癌領域で広く使用されていること、さらに卵巣癌患者を対象として Scottish Gynaecological Cancer Trial Group が DJ (DOC + CBDCA) 療法 vs TJ 療法の比較試験 (SCOTROC study) を行い、奏効率、median progression-free survival とともに同等であったことを報告している<sup>24)</sup> ことから、DP 療法、DJ 療法を選択し、DP 療法、DJ 療法、TJ 療法の 3 群の試験とした。

## 2-6. 投与量の設定根拠

DP 療法の投与量に関しては、卵巣癌患者を対象として DOC + CDDP 併用化学療法の推奨用量を決定するために行ったパイロット試験を参考とした。Starting dose (level 1) を DOC、CDDP をそれぞれ 60 mg/m<sup>2</sup>、60 mg/m<sup>2</sup> とし、level 2 (DOC 70 mg/m<sup>2</sup>、CDDP 60 mg/m<sup>2</sup>)、level 3 (DOC 70 mg/m<sup>2</sup>、CDDP 70 mg/m<sup>2</sup>) の用量群で開始し、その結果、安全性については level 1 で DLT (発熱性好中球減少と Grade 3 の下痢) が 6 例中 2 例に認められたのみで、他に問題となる有害事象は認められなかった。Level 2 でも DLT が 7 例中 2 例 (Grade 3 の下痢と Grade 2 の腎毒性) に認められたのみであった。

有効性については level 1 で 6 例中 CR 2、PR 3、PD 1、奏効率 5/6 (83.3%)、level 2 で 7 例中 CR 2、PR 5、奏効率 7/7 (100%) と高い奏効率が得られた。

本試験では、このパイロット試験の結果を基に DOC 70 mg/m<sup>2</sup>、CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> の投与量を選択した。

DJ 療法の投与量については、葛谷らが DOC + CBDCA 併用の第 I 相試験を行い、推奨用量を DOC 70 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 または DOC 75 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 5 と報告している<sup>25)</sup>。

一方、Markman 等も卵巣癌を対象として DOC 60 mg/m<sup>2</sup> と CBDCA AUC 6 の併用療法の phase II study を行い、Grade 4 の好中球減少の発現率は 64% で、有効性は初発・再発込みで 81% と良好であったことを報告している<sup>26)</sup>。以上の結果をふまえ、今回は DOC 60 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 の投与量を選択した。

TJ 療法の投与量については、卵巣癌を対象とした本邦における複数の第 I 相試験の結果から推奨用量は PTX 180 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 と判断されたこと。また、先述したように、中村等<sup>13)</sup> も子宮体癌に対し PTX 180 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 の併用療法で 72.7% と高い奏効率を報告していることより本試験では PTX 180 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 の投与量を選択した。

## 3-0. 患者の選択基準

### 3-1. 適格基準

- 3-1-1. 原発巣が子宮体癌（肉腫、癌肉腫を除く）であることが組織学的に確認されている（内膜組織診または手術病理組織による）進行（Stage III, IV期）または再発患者
- 3-1-2. 一般状態（ECOG Performance Status, P.S.）が0~2の患者
- 3-1-3. CT、MRIで計測可能な最長径（一方向）20 mm 以上、またはヘリカルCTで計測可能な最長径（一方向）10 mm 以上の病変を有する患者（病巣所見は登録日前 14日以内）
- 3-1-4. 前治療からの休業期間は以下の基準を満たす患者  
化学療法剤：最終投与から 6ヶ月以上経過していること  
放射線療法：4週間以上経過していること  
代謝拮抗剤（経口フッ化ピリミジン系薬剤）、ホルモン療法、免疫療法：2週間以上経過していること
- 3-1-5. 年齢が20歳以上75歳未満の患者（登録時）
- 3-1-6. 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている患者（臨床検査値は登録日前 7日以内）
- |           |                          |
|-----------|--------------------------|
| 好中球数      | 2,000/mm <sup>3</sup> 以上 |
| 血小板数      | 10 万/mm <sup>3</sup> 以上  |
| ヘモグロビン    | 9.0 g/dL 以上              |
| AST (GOT) | 100 U/L 以下               |
| ALT (GPT) | 100 U/L 以下               |
- （但し、AST、ALT とともに明らかな肝転移による肝機能異常の場合は、150 U/L までは可とする。）
- |          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 総ビリルビン   | 1.5 mg/dL 以下                      |
| 血清クレアチニン | 1.2 mg/dL 以下（2回以上の測定で確認することが望ましい） |
- （以下の検査は、登録日前 7日以内または投与開始予定日 14日以内）
- |             |              |
|-------------|--------------|
| クレアチンクリアランス | 60 mL/min 以上 |
| 心電図         | 心機能正常        |
- 3-1-7. 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者

### 3-2. 除外基準

- 3-2-1. 肉腫成分を含む患者
- 3-2-2. 明らかな感染症を有する患者
- 3-2-3. 重篤な合併症（心疾患、control不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等）を有する患者
- 3-2-4. 活動性の重複がんを有する患者
- 3-2-5. 胸部単純X線写真および CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 3-2-6. 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 3-2-7. Grade 2以上の運動麻痺、末梢神経障害をきたしている患者あるいは浮腫のある患者（原疾患によって発生する障害は含まない）
- 神経障害 Grade 2：他覚的な知覚消失または知覚異常（疼きを含む）、機能障害はあるが日常生活には支障なし
- 浮腫 Grade 2：症状があり、治療を要する

- 3-2-8. ポリソルベート80含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホールEL®）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）に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 3-2-9. その他、施設責任医師が不相当と判断した場合

## 4-0. 薬剤情報

### 4-1. 使用薬剤情報

使用薬剤に関する一次情報は薬剤添付文書（別紙 11）の記載内容とする。薬剤添付文書の改定時には新添付文書を参照のこと。薬剤添付文書は本試験計画書に添付したが、最新版は「医薬品情報ホームページ (<http://www.pharmasys.gr.jp>)」で参照できるので、常に最新情報を把握するよう努めること。

### 4-2. 薬剤の供給

市販品を使用する。

#### 4-2-1. ドセタキセル (docetaxel, DOC)

[1] 製品名：タキソテール®注

[2] 成分・含有量：80 mg 製剤 1 バイアル 2 mL 中に ドセタキセル水和物 85.35 mg  
(ドセタキセルとして 80 mg) を含有する  
20 mg 製剤 1 バイアル 0.5 mL 中に ドセタキセル水和物 21.34mg  
(ドセタキセルとして 20 mg) を含有する

[3] 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制：骨髄抑制 [白血球減少 (60 mg/m<sup>2</sup>: 97.2%、70 mg/m<sup>2</sup>: 97.3%)、好中球減少 (60 mg/m<sup>2</sup>: 95.2%、70 mg/m<sup>2</sup>: 98.1%)、ヘモグロビン減少 (60 mg/m<sup>2</sup>: 50.9%、70 mg/m<sup>2</sup>: 70.0%)、血小板数減少 (60 mg/m<sup>2</sup>: 11.7%、70 mg/m<sup>2</sup>: 17.3%) 等] があらわれるので、血液検査を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- 2) ショック症状 (0.1%)・アナフィラキシー様反応 (0.2%)：呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候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。
- 3) 黄疸、肝不全、肝機能障害 (頻度不明)：黄疸、肝不全、AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。
- 4) 急性腎不全 (頻度不明)：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。
- 5) 間質性肺炎 (0.1%)、肺繊維症 (頻度不明)：間質性肺炎、肺繊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するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 心不全 (0.2%)：心不全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。
- 7) 播種性血管内凝固症候群 (0.1%)：播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。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。
- 8) 腸管穿孔 (0.1%未満)、胃腸出血 (0.1%)、虚血性大腸炎、大腸炎 (頻度不明)：腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわ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。

- 9) イレウス (頻度不明) : イレウス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。
- 10) 急性呼吸促進症候群 (頻度不明) : 急性呼吸促進症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 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)、多形紅斑 (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮診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。
- 13) 心タンポナーデ、肺水腫、浮腫・体液貯留 (頻度不明) : 心タンポナーデ、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。
- 14) 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症 (頻度不明) : 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。
- 15) 感染症 (頻度不明) : 敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。
- 16) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) : SIADHがあらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄の持続、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 17) その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象が報告されている。

#### 4-2-2. ドセタキセル 用添付溶解液

[1] 成分・含有量 : 1バイアル中に 13 (w/w)% エタノール溶液 6 mL (80 mg製剤用)あるいは 1.5 mL (20 mg製剤用)を含有する

#### 4-2-3. パクリタキセル (paclitaxel, PTX)

[1] 製 品 名 : タキソール®注

[2] 成分・含量 : 1バイアル 5、16.7 mL中に各々PTX 30、100 mgを含有する。

[3] 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制等の重篤な副作用がおこることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。白血球および好中球減少の最低値までの期間 (中央値) はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間 (中央値) で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- 2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状 (呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等) があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 3) 低血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。



- 4) 関節痛および筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール（1～3クール目）より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- 5) 発熱が高頻度 to 起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与後の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6～10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- 6) 末梢神経障害が高頻度 to 起こるので、観察を十分に行い、症状（しびれ等）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3～5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと。
- 7) 感染症（敗血症）、出血傾向の発現または増悪に十分注意すること。
- 8) 投与初期または比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- 9) 小児および生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

#### 4-2-4. シスプラチン (cisplatin, CDDP)

[1] 製品名：ランダ®注、プリプラチン®注、プラトシン注、シスプラチン注

[2] 成分・含量：1バイアル 20、50、100 mL中に各々CDDP 10、25、50 mgを含有する。

[3] 重大な副作用

a) 重大な副作用（国内症例）

- 1) 急性腎不全（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎障害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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。
- 2) 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：まれにショック、また、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。
- 4) 聴力低下・難聴（1.4%）、耳鳴（1.7%）：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80 mg/m<sup>2</sup>以上で、総投与量では300 mg/m<sup>2</sup>を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。
- 5) うっ血乳頭（0.1%未満）、球後視神経炎（0.1%未満）、皮質盲（0.1%未満）：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。
- 6) 脳梗塞（0.1%未満）、うっ血性心不全（0.1%未満）：脳梗塞、また、ときに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は投与を中止すること。

b) 重大な副作用（外国症例）

外国で、クームス陽性の溶血性貧血、血栓性微小血管症、心筋梗塞が報告されている。

#### 4-2-5. カルボプラチン (carboplatin, CBDCA)

[1] 製 品 名：パラプラチン®注射液、カルボメルク注射液

[2] 成分・含量：1バイアル 5, 15, 45 mL中に各々CBDCA 50, 150, 450 mgを含有する。

[3] 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には投与を中止し、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およ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。
- 7) 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）およ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。
- 8) 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。

## 5-0. 治療計画と症例登録・割付

### 5-1. 試験方法

#### 5-1-1. 試験のデザイン

中央登録方式による多施設共同ランダム化第 II 相試験

#### 5-1-2. 症例登録

##### [1]. 登録方法

FAX による中央登録方式

##### [2]. 登録手順

- ① 患者適格基準を満たし、除外基準にあてはまらない患者がある場合、施設責任医師あるいは施設分担医師は文書にて同意を取得する。
- ② 「症例登録票」(別紙 2) に必要事項を記入の上、症例登録センターへ FAX する。
- ③ 症例登録センターでは登録確認票に基づいて登録患者の適格性の再確認を行った後、最小化法を用いて A 群、B 群、C 群のいずれかにランダムに割付を行い、「登録結果のお知らせ」(別紙 3) に登録番号、体表面積、投与量を記入の上、施設責任医師あるいは施設分担医師に FAX にて返送する。ただし、体表面積・薬剤投与量の算出は施設・担当医師の責任であり、必ず施設においても計算し直し確認すること。
- ④ 施設責任医師あるいは施設分担医師は症例登録センターから「登録結果のお知らせ」を受け取ったら 7 日以内、可及的速やかに治療を開始する。

#### [症例登録センター]

社団法人 北里研究所 臨床薬理研究所内

〒108-8642

東京都港区白金 5-9-1

**FAX: 0120-579-183 (フリーダイヤル) または TEL: 03-5791-6407**

受付時間: 月曜日～金曜日 9:00～17:00

(ただし土曜日・日曜日・祝日、11/5 および 12/28～1/3 は除く)

(これらの休業日には FAX 受領は行わが登録は翌業務日となる場合がある)

#### 登録センター代表者

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘

※randomization は、北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門において実施する。

#### [症例登録等に関する問い合わせ]

青木 大輔、進 伸幸

慶應義塾大学医学部産婦人科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

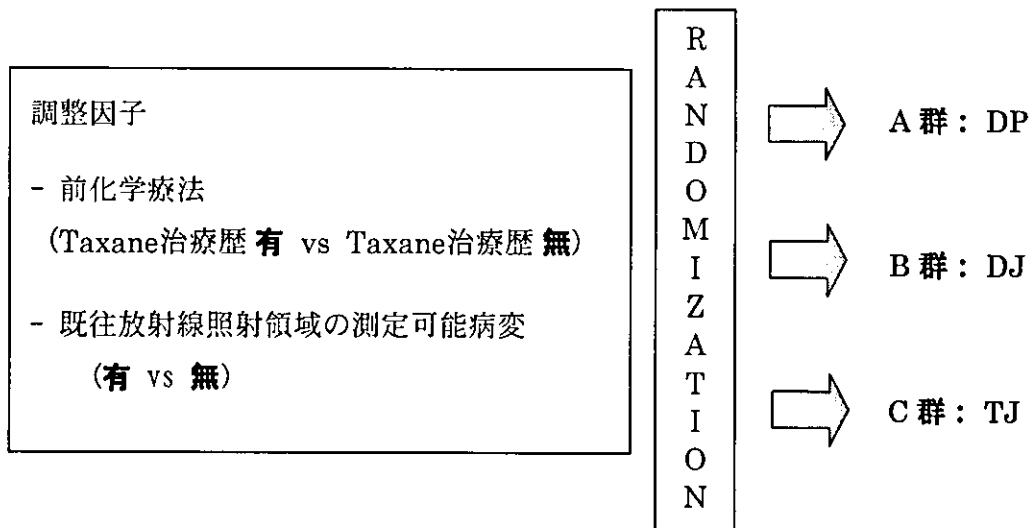
TEL: 03-3353-1211 (内線: 62386)

FAX: 03-3226-1667

### [3]. 症例割付

下記の割り付け調整因子に基づいて最小化法を用いて A 群、B 群と C 群の 3 群に 1 : 1 の割合で割付を行う。

- 1) 前化学療法 (Taxane 治療歴 **有** vs Taxane 治療歴 **無**)
- 2) 既往放射線照射領域の測定可能病変 (**有** vs **無**)



### 5-1-3. 治療スケジュール

登録後、7日以内、可及的速やかに下記の化学療法を開始すること。

A 群 :

**DP 療法: docetaxel + cisplatin**  
**Docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> iv day 1**  
**Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> iv day 1**  
3 週毎に少なくとも 3 コース以上

B 群 :

**DJ 療法: docetaxel + carboplatin**  
**Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> iv day 1**  
**Carboplatin AUC 6 iv day 1**  
3 週毎に少なくとも 3 コース以上

C 群 :

**TJ 療法: paclitaxel + carboplatin**  
**Paclitaxel 180 mg/m<sup>2</sup> iv day 1**  
**Carboplatin AUC 6 iv day 1**  
3 週毎に少なくとも 3 コース以上