

200400486A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

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

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 嘉村 敏治

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

I 総括研究報告

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確立に関する研究	1
--	---

嘉村敏治

(資料) IVb 期、残存・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(案)	
---	--

II 分担研究報告

1. 笠松 高弘	16
2. 喜多川 亮	18
3. 吉川 裕之	20
4. 葛谷 和夫	23
5. 斎藤 俊章	26
6. 佐治 文隆	31
7. 小西 郁生	33
8. 岩坂 剛	35
9. 波多江正紀	37
10. 櫻木 範明	39
11. 山本嘉一郎	41
12. 杉山 徹	43

III 研究成果の刊行に関する一覧表	45
--------------------------	----

IV 研究成果の刊行物・別刷	47
----------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

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

主任研究者 嘉村 敏治 久留米大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

婦人科がんの中では最も頻度が高いがんである子宮頸がんは、進行期別に 5 年生存率の経時的変化をみてみると、この 20 年間改善が認められていない。このことは現在標準治療として行われている手術療法と放射線療法の限界を示すものであり、新しい治療法として化学療法を取り入れた集学的治療法的确立を計る必要がある。そこで本邦においてエビデンスレベルの高い新しい標準的化学療法を確立することが急務である。現在本邦にはエビデンスレベルが高い子宮頸癌に対する化学療法は存在しない。米国ではいくつかの第 3 相試験の結果 cisplatin と paclitaxel の 2 剤併用療法 (TP 療法) が標準的化学療法として行われている。しかしながら本療法は神経毒性が高く、また大量の輸液等が必要であり、患者さんの QOL を損なう可能性がある。このような副作用を軽減し、かつ高い抗腫瘍効果を期待して cisplatin のかわりに carboplatin を使用した TJ 療法を新たな化学療法レジメンとして確立することを目的とした。現在 41 例での第 2 相試験を終了した。プロトコールも全て完成し、来年度初めに 230 例で行う第 3 相試験を JCOG 研究として開始する予定である。

分担研究者

笠松 高弘

国立がんセンター中央病院医長

喜多川 亮

久留米大学医学部助手

吉川 裕之

筑波大学臨床医学系教授

葛谷 和夫

愛知県立がんセンター部長

齋藤 俊章

国立病院機構九州がんセンター部長

佐治 文隆

国立病院機構呉医療センター院長

小西 郁生

信州大学医学部教授

岩坂 剛

佐賀大学医学部教授

波多江 正紀

鹿児島市立病院部長

櫻木 範明

北海道大学医学部教授

山本 嘉一郎

近畿大学医学部堺病院教授

杉山 徹

岩手医科大学教授

A. 研究目的

現在本邦にはエビデンスレベルが高い子宮頸癌に対する化学療法は存在しない。米国ではいくつかの第 3 相試験の結果 cisplatin と paclitaxel の 2 剤併用療法 (TP 療法) が標準的化学療法として行われ

ている。しかしながら本療法は神経毒性が高く、また大量の輸液等が必要であり、患者さんの QOL を損なう可能性がある。このような副作用を軽減し、かつ高い抗腫瘍効果を期待して cisplatin のかわりに carboplatin を使用した TJ 療法を新たな化学療法レジメンとして確立することを目的とした。

B. 研究方法

再発子宮頸がんを対象として TJ 療法について第 2 相試験を分担研究者の施設で行い、その結果により現在米国で子宮頸がんに対する標準化学療法である TP 療法との間で第 3 相試験を JCOG 研究として行うためのコンセプトシートさらにプロトコール作成を行うこととした。

(倫理面への配慮)

TJ 療法の安全性については卵巣がん患者への使用で確立されている。また全ての症例にインフォームドコンセントをとりカルテに記載した上で治療を実行した。

C. 研究結果

研究期間中に再発・進行子宮頸癌を対象とした TJ 療法の第 2 相試験を行った。40 例を目標として研究分担施設の中でプロトコールが IRB で承認された順に目標症例に達するまで症例集積を行ったが、41 例がエントリーされた。最終解析では 59% の奏効率が認められている。無増悪生存期間の中央値が 4.9 ヶ月、全生存期間の中央値が 9.4 ヶ月と米国のデータに匹敵する結果が得られた。平成 15 年中に JCOG 運営委員会で承認された TP 療法、TJ 療法の無作為化比較試験 (第 3 相試験) の研究プロトコールがほぼ完成した。

D. 考察

進行あるいは再発子宮頸がんはその発生部位の特性により尿路系の閉塞をきたすことが多く、腎機能の低下を招いている症例も少なくない。そこで cisplatin に比較して腎毒性が低い caruboplatin

は治療の compliance が高いことは、第 2 相試験でもその可能性が確かめられ、しかも高い奏効率が得られた。この結果は米国の結果に匹敵しており、本研究成果は 2004 年の ASCO 演題として採用されている。TP 療法、TJ 療法の無作為化比較試験 (第 3 相試験) については来年度当初に JCOG30 施設で研究開始する予定である。

E. 結論

第 3 相試験は非劣性試験になるが、compliance を含めた feasibility に関して TJ 療法の方が TP 療法よりも高い有用性を示すことが期待される。本研究によってもたらされる新規化学療法は、従来の子宮頸がんの集学的治療に導入されることとなり、より良好な予後をもたらす可能性が高いと考えられる。

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. Xiao H, Kamura T, et. al., Co-expression of Y Box-binding protein-1 and P-glycoprotein as a prognostic marker for survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 93 : 287-291, 2004.

2. Yamamoto K, Kamura T, et. al., Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg.*, 77 : 1179-1182, 2004

3. Tsuda N, Kamura T, et. al., Vaccination with pre-designated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. *J Immunother*, 27: 60-72, 2004.

4. Mine T, Kamura T, et.al., Humoral responses to peptides correlate with overall survival in advanced cancer patients vaccinated with peptides based on pre-existing, peptide-specific cellular responses. Clin Cancer Res, 10:927 - 937, 2004.

5. Onda T, Kamura T, et.al., Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers. Jpn J Clin Oncol, 34:43 - 45, 2004.

6. Mochizuki K, Kamura T, et.al., Immunological evaluation of vaccination with pre-designated peptides frequently selected as vaccine candidates in an individualized peptide vaccination regimen. Int J Oncol, 25:121-131, 2004.

7. Nishida N, Kamura T, et.al., Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are closely related to prognosis of ovarian carcinoma. Cancer, 101:1364-1374, 2004.

8. Onda T, Kamura T, et.al., Cisplatin, paclitaxel and escalating doses of doxorubicin (TAP) in advanced ovarian cancer : a phase I trial. Jpn J Clin Oncol, 34:540 - 546, 2004

9. Kuwano M, Kamura T, et.al., The role of nuclear Y-box binding protein 1 as a global marker in drug resistance. Mol Cancer Ther, 3:1485 - 1492, 2004

10. Takemoto Y, Kamura T, et.al., Antiproliferative effects of interferon- α con1 on ovarian clear

cell adenocarcinoma in vitro and in vivo. Clin Cancer Res, 10:7418 - 7426, 2004

2. 学会発表

1. Kamura T. Cisplatin resistance and transcription factor YB-1 in ovarian cancer. The 8th Symposium of the Japanese-German Society, Berlin, Germany (2004.9.13~17)

2. Ushijima K, Kamura T et al., Phase II study of docetaxel and carboplatin in patients with recurrent epithelial ovarian cancer after first-line treatment with paclitaxel and / or platinum. The 10th Biennial International Gynecologic Cancer Society meeting (IGCS), Edinburgh, UK (2004.10.3~7)

3. Nishio S, Kamura T et al., Clinicopathological prognostic factors of FIGO stage III C endometrial carcinoma. The 10th Biennial International Gynecologic Cancer Society meeting (IGCS), Edinburgh, UK (2004.10.3~7)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
婦人科腫瘍グループ

厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金「がん臨床研究事業」(平成 16 年度)
主任研究者: 嘉村敏治 (久留米大学医学部)
「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の確立に関する研究」班

厚生労働省 がん研究助成金指定研究(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」班

JCOG05XX

CC-TPTJ-P3

IVb 期、残存・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 (案)

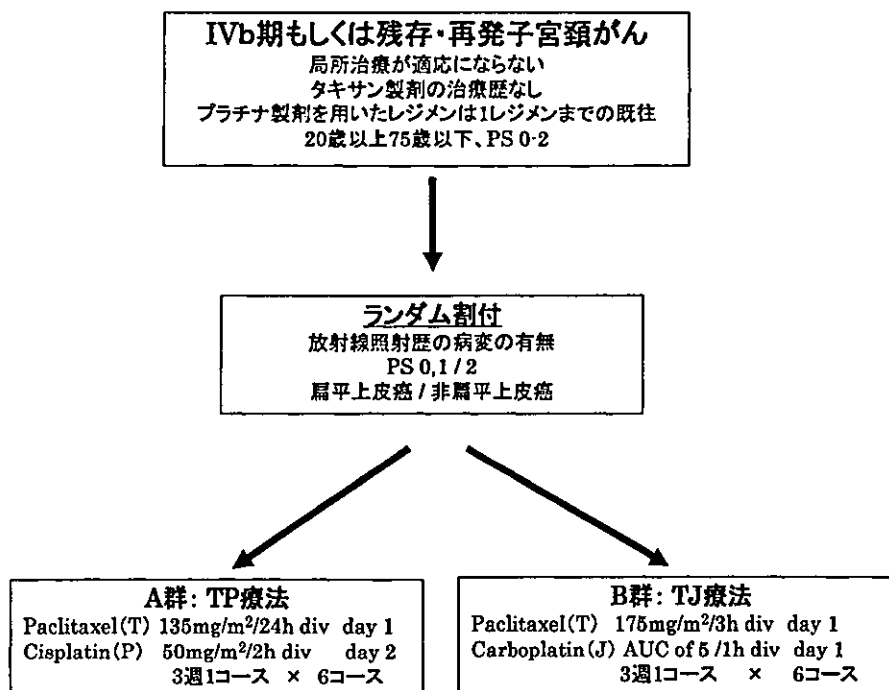
研究代表者: 嘉村敏治 久留米大学医学部 産婦人科学講座
〒830-0011 久留米市旭町 67
TEL: 0942-31-7573
FAX: 0942-35-0238
E-mail: tokamura@med.kurume-u.ac.jp

研究事務局: 喜多川亮 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: ryo_kitagawa@kurume-u.ac.jp

2003 年 12 月 20 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC309)
2005 年 4 月 JCOG 臨床試験審査委員会一次審査

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

初発子宮頸がんIVb期、もしくは残存・再発子宮頸がんのうち手術や放射線治療での根治が期待できない患者を対象に、Paclitaxel/Carboplatin 併用療法の臨床的有用性を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て評価する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoint: 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、予定治療期間中の非入院日数の割合

0.3. 対象

- 1) 子宮頸部原発巣からの生検にて組織学的に子宮頸がんと診断された既往がある
- 2) 扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌のいずれか
- 3) 以下の1、2のいずれかである
 1. 画像検査により転移巣が確認されている臨床進行期IVb期の未治療子宮頸がん
 2. 残存・再発子宮頸がん、ただし新病変もしくは増悪病変が、放射線照射歴がなく、かつ、部位が骨盤腔内もしくは傍大動脈リンパ節に限られる場合を除く
- 4) プラチナ製剤の投与歴がない、もしくはプラチナ製剤を用いた化学療法 1 レジメンの既往。放射線と同時併用した場合は 1 レジメンとしない
- 5) タキサン製剤の投与歴がない
- 6) 治療歴がない、もしくは最後に行った治療の最終治療日から一定期間が経過している
- 7) 20 歳以上、75 歳以下
- 8) PS(ECOG) 0~2
- 9) 主要臓器機能が保たれている
- 10) 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

0.4. 治療

登録から7日以内にA群はTP療法、B群はTJ療法を開始する。両群とも3週1コースで6コース行う。治療休止期間は設けない。プロトコル治療中止・終了後に増悪した後の後治療は規定しない。

A群: TP療法(1コース)

Paclitaxel 135mg/m²、24時間持続点滴静注 day 1

Cisplatin 50mg/m²、2時間点滴静注 day 2

B群: TJ療法(1コース)

Paclitaxel 175mg/m²、3時間点滴静注 day 1

Cisplatin 5AUC、1時間点滴静注 day 1

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 250例。

登録期間: 2.5年。追跡期間: 登録終了後1年。総研究期間: 3.5年

1. 本試験で用いる規準・定義

1.1. 臨床進行期分類

臨床進行期分類(staging)には「子宮頸がん取り扱い規約 改訂第2版」の「a. 臨床進行期分類」を用いる。臨床進行期分類は初発時に用いられ、既治療例に対しては定義されない。進行期分類に用いる検査手技は規約とは異なり、CT 検査や MRI 検査、腹腔鏡を含める。分類の決定に迷う場合には腫瘍進展度の低い進行期に分類する。

1.2. 「既治療」の定義

本試験では、子宮頸がんに対して外科的手術(生検および生検と同等の切除に終わった手術を除く)、放射線治療、化学療法、ホルモン療法、それらの併用療法のうち、いずれか 1 つ以上が行われた場合「既治療」とする。

1.3. 「残存・再発」の定義

本試験では、子宮頸がんに対する治療歴があり、以下のいずれかを 1 つ以上を満たす場合、「残存・再発」と定義する。「残存・再発」は初発時の臨床病期とは無関係に定義される。

1. 最後に行われた治療の最終治療日後に、最終治療日以前に確認されている病変以外の新病変(組織学的な診断は不要)が確認された場合。確認のための検査方法は問わない。
2. 最後に行われた治療の最終治療日から 14 日以降に、最終治療日以前に確認されている病変のうち 1 つ以上の病変で増悪が認められる。ただし増悪とは連続する同一の検査法で腫瘍が増大していると判断される、もしくは、腫瘍存在部位の疼痛増強などの症状の悪化を認めることをいう。

2. 患者選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

2.1. 適格規準（組み入れ規準）

- 1) 子宮頸部原発巣からの生検にて組織学的に子宮頸がんと診断された既往がある
- 2) 扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌のいずれか
- 3) 以下の1.、2.のいずれかである
 1. 14日以内の画像検査(胸部X線(またはCT)、腹部CT(またはMRI)、骨盤CT(またはMRI))および28日以内の画像検査(骨転移例は骨X線(またはMRI)、その他の転移部位ではCT(またはMRI))により転移巣が確認されている臨床進行期IVb期の未治療子宮頸がん
 2. 残存・再発子宮頸がん。ただし新病変もしくは増悪病変が以下のすべてを満たす場合を除く
 - ① 放射線照射歴がない
 - ② 病変部位が骨盤腔内および腹部傍大動脈リンパ節に限られる
- 4) プラチナ製剤の投与歴がない、もしくはプラチナ製剤を用いた化学療法として1レジメン(薬剤投与量、投与方法、施行コース数、施行期間は問わない)の既往。ただし放射線治療時に同時併用した場合は、投与量や投与方法によらず1レジメンとはしない。
- 5) タキサン製剤の投与歴がない
- 6) 以下のすべての治療の既往がない、もしくはすべての治療で最終治療日から治療毎に指定する[]内の日数が経過している。
 1. 化学療法を併用しない放射線治療 [21日以上]
 2. 放射線照射を同時併用しない化学療法(経口抗がん剤を含む)治療 [21日以上]
 3. 放射線照射と化学療法(経口抗がん剤を含む)の同時併用療法 [28日以上]
 4. 外科的処置(腎瘻造設、尿管カテーテル留置を除く)および手術(生検、細胞診、中心静脈ポート留置を除く) [14日以上]
 5. ホルモン療法、biological Response Modifier 療法(丸山ワクチンを含む) [14日以上]
- 7) 20歳以上、75歳以下
- 8) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG)の performance status(PS)が0~2のいずれか
- 9) 14日以内の最新の検査値(14日前の同じ曜日の検査は許容)が①~⑥すべての項目を満たす
 - ① 好中球数(ANC: 桿状核球+分葉核球) $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
 - ② $\text{Plt} \geq 10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ③ $\text{Tbil} \leq 1.5 \text{ mg/dl}$
 - ④ $\text{GOT(ALP)} \leq 100 \text{ IU/l}$
 - ⑤ 血清クレアチニン(sCre) $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
 - ⑥ Cockcroft-Gaultの式を用いた $\text{Ccr} \geq 50 \text{ ml/min}$
- 10) 28日以内に施行した安静時12誘導心電図で、正常または治療を必要としない程度の変化
- 11) 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

2.2. 除外規準

- 1) CTCAE ver3. で Grade2 以上の神経障害を有する
- 2) アルコール過敏症を有する
- 3) 治療を要する感染症を有する
- 4) コントロール不良の高血圧を有する
- 5) 6カ月以内に心筋梗塞の既往を有する
- 6) 不安定狭心症を合併している
- 7) コントロール不良の糖尿病を有する
- 8) 症状を有する中枢神経転移
- 9) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)
- 10) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性
- 11) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- 12) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている

3. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

3.1. プロトコール治療

プロトコール治療は A 群が TP 療法、B 群が TJ 療法とし、登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。なんらかの理由で開始が 8 日以降になった場合はその理由を「治療経過報告」に記載する。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

A 群： TP 療法

以下の薬剤を 3 週に 1 回投与する。いずれの薬剤も投与量の上限は設けない。投与は必ず入院治療として行う。3 週 1 コースとして 6 コース施行する。予定治療休止期間は設けない。なお、Paclitaxel 135mg/m² の 24 時間持続点滴後に、Cisplatin 50mg/m² の 2 時間点滴静注を行い、同時投与は行わない。

投与薬剤	投与量	投与方法	投与日
Paclitaxel	135mg/m ²	24 時間持続点滴静注	day 1
Cisplatin	50mg/m ²	2 時間点滴静注	day 2

Cisplatin 投与について:

- ・ Cisplatin 投与前および投与完了後に、1/2 生理食塩水などを用いて 1000ml 以上の輸液を行い、十分な時間尿量が得られていることを確認する。
- ・ 投与量算出の際、Cisplatin については 1mg 単位とし、1mg 未満の端数は切り捨てる。

B 群： TJ 療法

以下の薬剤を 3 週に 1 回投与する。Carboplatin においては 1000mg を 1 回投与量の上限とし、AUC から算出した投与量がこれを超える場合の投与量は 1000mg とする。投与は入院・外来を問わない。3 週 1 コースとして 6 コース施行する。予定治療休止期間は設けない。なお、Paclitaxel 175mg/m² の 3 時間点滴静注後に、Carboplatin AUC5 の 1 時間点滴静注を行う。同時投与は許容されない。

投与薬剤	投与量	投与方法	投与日
Paclitaxel	175mg/m ²	3 時間点滴静注	day 1
Carboplatin	AUC 5 (最大 1000mg)	1 時間点滴静注	day 1

Carboplatin 投与について:

- ・ 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 Cockcroft-Gault の式を用いる。

カルバートの式

$$\text{Carboplatin の投与量(mg)} = \text{target AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

Cockcroft-Gault の式

$$\text{Ccr (ml/min)} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン(mg/dl)}}$$

Paclitaxel 投与について(両群共通):

- ・ 投与量算出の際、Paclitaxel については 5mg 単位とし、5mg 未満の端数は切り捨てる。
例) 175mg/m² × 1.41m²/body = 246.8mg/body → 投与量 245mg/body
- ・ Paclitaxel 投与時には、0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。また、点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含有しているものの使用を避けること。
- ・ Paclitaxel 投与前には必ず前投薬を行う。前投薬はステロイド、抗ヒスタミン薬、H2 受容体拮抗剤の 3 剤を用いる。投与方法はフルプレメディケーションかショートプレメディケーションのいずれかを用いる。過敏性反応出現後の変更を除き、施設内では治療群によらず、いずれか一方を用いる。

フルプレメディケーション:

Paclitaxel 投与 6 時間前・12 時間前に副腎皮質ステロイド、30 分前に H1 ブロッカーと H2 ブロッカーを投与する。

ショートブレメディケーション:

Paclitaxel 投与 30 分前に、副腎皮質ステロイド、H1 ブロッカー、H2 ブロッカーの 3 剤を投与する。

両群共通事項

- ・コース開始にあたっては、「コース開始規準」を満たすことを確認する。満たさない場合、コース開始を「コース開始規準」を満たすまで延期する。延期は前回コース開始日から 42 日まで可能とする。
- ・コース開始前に、「減量規定」を確認し、「用量レベル」に従って、薬剤投与量を決定する。なお、2 剤で治療中、最低レベルで投与中の 1 剤が減量規定に該当した場合、その薬剤のみ投与中止とし、残りの 1 剤が減量規定に該当しないもしくは該当してもレベルを下げるのが可能な用量レベルが存在する場合は、残りの 1 剤でプロトコル治療を継続する。残りの 1 剤も減量規定に該当し、減量可能な用量設定が存在しない場合は、プロトコル治療中止とする。
- ・コース内の治療休止、再開の規準は「コース内の休止/再開規準」に従う。
- ・投与量/body)は身長・体重から計算された体表面積から算出する。体表面積の算出は付表の体表面積表もしくは以下の DuBois 式を用いる。
- ・体表面積に基づく投与量計算は、登録時だけでなく、毎回のコース施行前に、最新の体重と血清クレアチニン値を用いて必ず行う。コース中に再計算による投与量変更は行わない。
- ・化学療法各コースは paclitaxel の投与を開始した日から次コースの paclitaxel の投与を開始した日の前日までの期間とする。6 コース目の場合のみ paclitaxel の投与を開始した日から、開始した日を 1 日目として、21 日目までとする。
- ・コース中に、プロトコル治療中止になった場合は、そのコースはプロトコル治療中止日(中止と判断した日)までの期間とする。

3.2. プロトコル治療中止・完了規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。また、有害事象の評価に用いている Grade は CTC AEver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による。

- ・延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。
- ・中止: プロトコル治療を途中終了し再開しない場合。
- ・休止: 化学療法に関して、条件を満たせば再開する可能性のある一時中断や休業。
- ・スキップ: 治療薬投与中に投与を治療薬の 1 剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと。

3.2.1. プロトコル治療完了の定義

両群とも 6 コースの化学療法が終了。

3.2.2. プロトコル治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

- ① 以下のいずれかによりプロトコル治療無効と判断
 - 1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
- ② 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合
 - 1) Grade4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性:NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - 2) 以下のいずれかの有害事象が認められた場合
 - ・Grade3 の高ビリルビン血症 [$3.0 \times \text{ULN} < \text{Tbil} \leq 10.0 \times \text{ULN}$]
 - ・Grade3 の AST(GOT)上昇 [$>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$]
 - ・Grade3 の ALT(GPT)上昇 [$>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$]
 - ・Grade2-3 の sCre の上昇 [$>1.5 - 6 \times \text{ULN}$]
 - ・Grade3 の神経障害: 感覚性 [日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常]
 - ・Grade3 の神経障害: 運動性
[脱力により日常生活に支障あり; 歩行時にバランスの確保または補助を要する]
 - ・Grade2-3 の伝導異常
 - ・Grade2-3 の上室性不整脈
 - ・Grade2-3 の心室性不整脈

[Grade2: 内科的治療を要するが緊急性はない]

[Grade3: 症状があり、内服薬ではコントロール不良、又は器具(例: ペースメーカー)によるコントロールが可能]

- 3) 薬剤投与中に「アレルギー反応/過敏症」の Grade2 または 3 が出現し、投与休止後(処置の有無にかかわらず)消失しない場合
 - [Grade2: 皮疹; 潮紅; 蕁麻疹; 呼吸困難; $\geq 38^{\circ}\text{C}$ の薬剤熱]
 - [Grade3: 蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣; 非経口的治療を要する; アレルギーによる浮腫/血管性浮腫; 血圧低下]
- 4) 最後に治療したコースのコース開始日から42日(次コース開始予定日から3週間後)を超えてコース開始規準を満たさない場合
- 5) 減量規定により用量レベルを下げると、使用中のすべての薬剤が規定されている用量レベル未満になってしまう場合
- 6) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を必要と判断した場合
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
- ⑥ その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

3.3. コース開始規準

第2コース以降、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。

- 1) 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
- 4) sCre $\leq 1.5\text{mg/dl}$
- 5) 38°C (口腔)未満の発熱
- 6) 高ビリルビン血症が Grade1 以下 [Grade1: $> \text{ULN} - 1.5 \times \text{ULN}$]
- 7) 神経障害: 運動性が Grade2 以下
[Grade2: 症状を伴う脱力により機能障害はあるが、日常生活には支障がない]
- 8) 神経障害: 知覚性が Grade2 以下
[Grade2: 知覚変化又は知覚異常(疼痛を含む)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない]
- 9) 聴力低下の自覚症状がない
- 10) 以下の有害事象が Grade1 以下
 - ・疲労 [Grade1: ベースラインに比して軽度の疲労の増強]
 - ・下痢 [Grade1: ベースラインと比べて < 4 回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加]
 - ・粘膜炎/口内炎(機能/症状) [Grade1: 上気道/上部消化管; わずかな症状で摂食に影響なし; わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない、下部消化管: わずかに不快感があるが治療を要さない]
 - ・悪心 [Grade1: 摂食習慣に影響のない食欲低下]

3.4. 治療変更規準

3.4.1. コース内の休止/再開規準

薬剤投与中、Grade2または3の「アレルギー反応/過敏症」の有害事象が認められた場合、薬剤投与を休止して症状に応じた処置を行う。休止した後1時間以内に症状が消失した場合は、症状消失後30分以上経過した後に、薬剤投与速度を遅くして再開する。消失しない場合はコースをスキップするのではなくプロトコール治療を中止する。投与薬剤の再調合は必須ではない。

3.4.2. 用量レベル

薬剤	用量レベル	投与量
Paclitaxel(24時間投与)	レベル0(全量)	135 mg/m ²
	レベル-1	110 mg/m ²
	レベル-2	90 mg/m ²
Paclitaxel(3時間投与)	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

3.4.3. 減量規定

コース中以下の有害事象が認められた場合、次コースから表のように投与薬剤の用量レベルを変更する。コース途中での投与量変更は行わない。また、有害事象が消失・軽減しても再度用量レベルを上げることはしない。以下の有害事象項目で示すグレードより高いグレードの有害事象が出現した場合はプロトコール治療中止となる。

複数の有害事象が生じて複数の減量規準(「-1レベル」)に該当した場合も、減量するレベルは加算せず、該当する有害事象数によらず「-1レベル」の投与量変更を行う(例:A群TP療法3コース中、Grade1のクレアチニン上昇、grade2の聴力障害がみられた場合、paclitaxelは減量なし、Cisplatinは-1レベルの減量)。

	Paclitaxel	Cisplatin	Carboplatin
血小板減少 Grade4 [Plt < 25000/mm ³]	-1レベル	-1レベル	-1レベル
Grade3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明) [Grade3: あり]	-1レベル	-1レベル	-1レベル
Grade3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認) [Grade3: 抗生物質の静脈内投与/抗真菌剤/抗ウイルス剤による治療を要する:IVRによる処置/外科的処置を要する]			
クレアチニン上昇 Grade1 [ULN < Cre ≤ 1.5×ULN]	変更なし	-1レベル	変更なし
神経障害:運動性 Grade2 [Grade2: 症状を伴う脱力により機能障害はあるが、日常生活には支障がない]	-1レベル	変更なし	変更なし
神経障害:感覚性 Grade2 [知覚変化または知覚異常(疼きを含む)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない]			

聴力(聴力障害評価プログラムなし) Grade2-3 [Grade2: 補聴器や治療を必要としない 聴力低下(日常生活に支障なし)] [Grade3: 補聴器や治療を必要とする聴 力低下(日常生活に支障あり)]	変更なし	-1レベル	変更なし
上部消化管症状 ・嚥下障害 Grade3 [Grade3: 症状があり, 摂食/嚥下に重大 な影響(例: カロリーや水分の経口摂取が 不十分); ≥24 時間の静脈内輸液/経管栄 養/TPNを要する]	-1レベル	-1レベル	-1レベル
肝機能障害 ・高ビリルビン血症 Grade2 [>1.5-3.0×ULN]	-1レベル	変更なし	変更なし

ULN: 施設基準値上限

3.5. 併用療法・支持療法

3.5.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

化学療法時の悪心・嘔吐

5HT₃ 阻害剤(ゾフラン®, カイトリル®等)の予防投与をおこなう。また 5HT₃ 阻害剤の使用にもかかわらず、悪心・嘔吐が出現する場合は、必要に応じて、5HT₃ 阻害剤(ゾフラン®, カイトリル®等)の追加投与またはそれ以外の制吐剤(ステロイド、メクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等)を投与する。

化学療法による腎障害防止

輸液に加えて、必要に応じて、CDDP 投与前、投与後の十分な尿量確保のため、マンニトールの投与を行う。マンニトールで尿排泄促進がない場合、必要であれば利尿薬を使用する。

両側水腎症がある場合、増悪しつつある腎機能に CDDP の腎臓への負荷がさらに加わり一気に腎不全が進行することがある。また、CBDCA の投与量は腎機能に依存するため、安定しておらず増悪しつつある腎機能の元で投与する場合には結果的に過量投与となることもあり、そのために想定される以上の有害事象が出現することが考えられる。このため、片側の尿管にステントを留置する、もしくは片側に腎瘻を造設し、腎機能の確保と安定を図ってからの薬剤投与が推奨される。

発熱性好中球減少(CTCAE ver.3 では好中球数 ≤ 1,000/mm³ かつ 38.5°C以上の発熱)

- 1) 好中球減少時(好中球数 ≤ 1,000/mm³)に 38°C以上の発熱がある場合には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- 2) 比較的高度の好中球減少時(好中球数 ≤ 500/mm³、もしくは好中球数 ≤ 1,000/mm³ で更に好中球数 ≤ 500/mm³ になると予想される場合)に伴う発熱の場合には、緑納菌スペクトルをもち、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
- 3) 好中球数(特に好中球数 ≤ 100/mm³ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。ただし、本試験では腎毒性が強いCDDPを用いるため、アミノグリコシドを投与する際はアミノグリコシドの血中濃度上昇や腎毒性の発現に注意する。
- 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内でのMRSAの発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より 3~5 日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに

G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines: Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

化学療法時の血液毒性

1) 白血球・好中球減少

G-CSF の使用は保険適応内で使用する。発熱のみられない好中球減少や合併症のない発熱性好中球減少などの場合の使用は推奨されない(Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2000 Oct 15;18(20):3558-85.)。予防的投与など保険適応外の使用はしない。

2) 貧血

Grade 3 以上の場合(Hb< 8.0 g/dl)、出血部位の有無の検索とともに濃厚赤血球輸血を行う。特に心血管系有害事象および有害反応が認められる場合、積極的にヘモグロビン値の改善を行う。

3) 血小板減少

血小板数が $2.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下または出血傾向がある場合、担当医の判断で血小板輸血を行う。

食欲不振

経口摂取が著しく低下した場合には水分と電解質の補充を行う。化学療法時期とは無関係に発症、もしくは長期間継続する場合には原因検索にも努めること。糖尿病合併例では、血糖値と電解質の変動に十分留意すること。

過敏性反応、アナフィラキシー様反応

両群とも1コース目及び2コース目の投与の際は、注意深く症状を観察し、予想し得なかった症状が発現した時点で速やかに処置が行えるように、特に投与開始後 10~20 分間は医師が待機しておくようにする。過敏性反応が出現した場合は以下のような対処が推奨される。なお、Grade2-3 はコース内の休止規準、Grade4 はプロトコール治療中止規準となっている。

重症度	症状	処置方法
Grade1	一過性の潮紅あるいは皮疹; <38°Cの薬剤熱	① 症状の回復まで点滴速度を落とし、ベッドサイドで手足、体幹などでの発疹の増強・出現、喘息様の呼吸音、低血圧がないことを確認し観察する ② 必要に応じて、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静注 ③ 問題がなければ点滴をゆっくり再開し、点滴を完了する
Grade2	皮疹; 潮紅; 蕁麻疹; 呼吸困難; ≥38°C(≥100.4° F)の薬剤熱	① 点滴休止 ② 抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静注 ③ 症状回復(最低 30 分)後、点滴をゆっくり再開し、点滴を完了する
Grade3	蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣; 非経口的治療を要する; アレルギーによる浮腫/血管性浮腫; 血圧低下	④ 再投与の際、再び過敏性反応があった場合は、次コースの前投薬投与法は、フルプレ Medikation にする ⑤ 点滴休止後 1 時間以内に症状が回復しなければプロトコール中止とする
Grade4	アナフィラキシー	① 点滴中止 ② エピネフリン、0.35~0.5 mg 静注 (15~20 分毎) * 血圧低下が回復しない場合、補液する * 喘鳴が回復しない場合、硫酸サルブタモール、0.35cc を吸入 ③ ジフェンヒドラミン、50 mg を静注 ④ メチルプレドニゾン、125 mg を静注 ※ 緊急時には、心肺蘇生法に準ずる

抗ヒスタミン剤:

ベナ[®]錠 10~50 mg (内服)、レスタミンカルシウム[®] 1A (静注)、ジフェンヒドラミン[®] 50 mg(静注) など

ステロイド剤: ソル[®]・メドロール[®] 40~50 mg (静注)、ハイドロコルチゾン[®] 100 mg(静注) など

昇圧剤: ポスミン[®] 0.35~0.5 mg (静注)

3.5.2. 許容される併用療法・支持療法

合併基礎疾患および有害事象の治療を目的とした薬剤(降圧剤、血糖降下剤、緩下剤、止痢剤、鎮痛剤、等)の使用は、併用がやむを得ないと判断された場合には許容される。原則として

また、PTX に伴う末梢神経障害対策を目的とする各種対症療法(ビタミン剤、漢方薬、グルタミン製剤等)は、未だ文献的に一定の評価はないが、使用を禁止しない。

他の合併基礎疾患に対する併用療法は原則として制限しない。ただし、Paclitaxel、Cisplatin および Carboplatin の添付文書に記載された相互作用を起こす薬剤を使用する際には十分に注意すること。

3.5.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール規定以外の化学療法、ホルモン療法、BRM 療法や免疫療法・分指標的療法、手術療法、局所放射線治療、その他抗腫瘍効果を目的とした治療は、プロトコール治療中およびプロトコール治療完了後の再発まで禁止する。

3.6. 後治療

両群ともプロトコール治療完了、中止後の治療は以下に従う。

1)プロトコール治療完了の場合

- ・ 増悪を認めるまで無治療で観察する
- ・ 増悪後の治療は規定しない。割り付けられた群の治療レジメン、他群の治療レジメンどちらを行うことも許容される

2)プロトコール治療中止の場合

治療中止後の治療は規定しない。ただし以下に従う。

1. 無効中止以外の理由による治療中止の場合

- ・ 増悪を認めるまで、割り付けられた群の治療レジメンを用いて治療することは許容されない
- ・ 増悪後は割り付けられた群の治療レジメンを用いて治療することも許容される

2. 無効中止による治療中止の場合

- ・ 割り付けられた群の治療レジメンは許容されない

注:プロトコール治療完了後、増悪を認める前に割り付けられた群の治療レジメンを施行した場合、および中止後に割り付けられた群の治療レジメンを施行した場合は、「プロトコール治療中止/完了して後治療」ではなく、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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の確立に関する研究

分担研究者 笠松高弘 国立がんセンター中央病院婦人科 医長

研究要旨

子宮頸部腺癌の病理学的予後因子を Ib-II b 期の手術例を対象に後方視的に再検討した結果、組織学的分化度と脈管侵襲が独立した予後因子と推定された。

A. 研究目的

子宮頸部腺癌は一般の扁平上皮頸癌とはやや生物学特性が異なるのではないかと考えられており、術後の adjuvant 療法に化学療法を用いる試みも多い。今回、基礎的検討として、頸部腺癌の病理学的予後因子を再検討した。

B. 研究方法

1989 年から 2000 年に国立がんセンター中央病院で手術した子宮頸部腺癌（類内膜腺癌および内頸部型）IB-IIB 期 96 例を対象とし、後方視的に病理学的な予後不良因子の検討を行った。これらの検討には、病歴、病理標本、画像の再検討と予後調査を用いた。Kaplan-Meier 法による生存曲線を log-rank test で比較し有意と思われた予後因子を Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析した。

C. 研究結果

単変量解析では、病理組織学的分化度、脈管侵襲、リンパ節転移、傍子宮結合織浸潤、膣浸潤、腫瘍径および付属器転移が予後と関連ある因子と推定された。これらの因子を多変量解析した結果、分化度 (95%CI, 1.3-12.1) と脈管侵襲 (95%CI,

1.4-185.7) が独立した予後不良因子と考えられた。

D. 考察

分化度 grade2-3 の I 期症例は、分化度 grade I の II 期症例とほぼ同じ生存率であり、分化度は臨床進行期と同等もしくはそれ以上に予後を反映している可能性が示唆される。同様に、I 期の脈管侵襲陽性例は II 期の脈管侵襲陰性例よりも有意に予後不良であった。すなわち、脈管侵襲は臨床進行期と同等もしくはそれ以上に予後を反映している可能性が示唆される。

E. 結論

分化度と脈管侵襲は子宮頸部腺癌の独立した予後因子と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sawada, M., Kimata, Y., Kasamatsu, T., Yasumura, T., Onda, T., Yamada, T., Tsunematsu, R. : Versatile lotus petal flap for vulvoperineal

reconstruction after gynecological ablative surgery. Gynecol Oncol, 95, 330-5, 2004.

2. Kasmamatsu, T., Onda, T., Yamada, T., Tsunematsu, R. : Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of cervical carcinoma. Int J Gynecol Oncol, 88 , 2005 (in press).

3. Suprasert, M., Srisomboon, J., Kasamatsu, T. : Radical hysterectomy for Stage IIB cervical cancer: A review. Int J Gynecol Oncol, 15 , 2005 (in press).

2. 学会発表

1. Kasamatsu, T., Onda, T., Yamada, T., Tsunematsu, R. : Analysis of clinical aspects and prognosis in pelvic recurrence of cervical of cervical carcinoma: A12 years experience in the National cancer center Tokyo. 10th Biennial International Gynecologic Cancer Society Meeting, Edinburgh, UK, (2004.10.3~7)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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確立に関する研究

分担研究者 喜多川亮 久留米大学医学部産科婦人科学教室 助手

研究要旨

子宮頸癌に対する標準的化学療法を確立する目的で、昨年度は IVb 期・再発子宮頸癌に対する Paclitaxel/Carboplatin 併用療法(TJ 療法)の臨床第 II 相試験を単施設で検討し、60%近い奏効率を確認した。本年度はさらに、多施設共同試験に向けた安全性を確認するために試験を本研究分担施設のうち 6 施設へ拡大して継続した。高い忍容性と、現在の標準療法である Paclitaxel/Cisplatin 併用療法(TP 療法)の成績に匹敵する高い有効性も再確認され、TP 療法とのランダム化比較試験実施計画書を作成した。

A. 研究目的

本研究は、多施設共同研究によるランダム化比較試験にて子宮頸がんに対する標準的化学療法を確立し、その結果を手術・放射線療法等との初回集学的治療に取り入れることにより、子宮頸癌患者の予後向上に寄与することを最終目的としている。そこで、子宮頸癌への有用性は確立されていないものの、嘔気・嘔吐、神経、腎機能をはじめとする毒性が軽微な Carboplatin(J)に着目し、Paclitaxel(T)との併用による TJ 療法の有効性と安全性を確認する試験を単施設で行い、高い奏効率を確認した。しかし、多施設共同試験を行うために単施設の安全性成績では不十分であり、多施設での更なる安全性を追試することとした。

B. 研究方法

昨年まで行っていた国立がんセンター中央病院での臨床第 II 相試験を多施設共同第 II 相試験へ改訂し、本研究分担施設である筑波大学、愛知県がんセンター、

久留米大学などの協力を得て、2004 年 2 月より再開した。対象は同様に、手術や放射線治療により根治が期待できない IVb 期もしくは再発子宮頸がん患者であり、組織型は問わなかった。各施設の倫理審査委員会承認のもと、臨床第 II 相試験として行った。T の 175mg/m²を 3 時間で day1 に、引き続き J の AUC 5 を 1 時間で day1 に、3 週を 1 コースとし、増悪を認めない限り最大 6 コースまで投与した。主要評価指標は腫瘍縮小割合、副次的評価指標は薬物有害反応、無増悪生存期間、全生存期間とした。

(倫理面への配慮)

TJ 療法の安全性については卵巣がん患者への使用で確立されている。また全ての症例にインフォームドコンセントをとりカルテに記載した上で治療を実行した。

C. 研究結果

2004 年 6 月までに計 41 例を登録した。年齢の中央値は 47.5 歳(29-68 歳)、効果