

#### 0.4. 治療

##### I. A 群：手術先行群

手術(PDS)の後、カルボプラチン・パクリタキセル併用化学療法を 8 コース行う。

##### II. B 群：化学療法先行群

カルボプラチン・パクリタキセル併用化学療法 4 コース後に手術(IDS)を行い、その後もう 4 コース、カルボプラチン・パクリタキセル併用化学療法を追加する。

カルボプラチン・パクリタキセル併用化学療法は、以下の用量で開始し、3 週 1 コースとして両群とも計 8 コース行う。

薬剤	投与量	投与法	投与日
PTX	175 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1
CBDCA	AUC 6	div	day 1

##### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：300 名

登録期間：3 年、追跡期間：登録終了後 5 年、総研究期間：8 年

##### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの：研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など：JCOG データセンター(16.10.)

有害事象報告：JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

## 目次

0. 概要.....	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	3
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的.....	7
2. 背景と試験計画の根拠.....	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	10
2.3. 治療計画設定の根拠.....	11
2.4. 試験デザイン.....	16
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	18
2.6. 本試験の意義.....	18
2.7. 附随研究.....	18
3. 本試験で用いる規準・定義.....	19
3.1. 臨床進行期分類.....	19
3.2. 表層上皮性間質性悪性腫瘍の分類.....	19
3.3. 外科切除に関する定義.....	20
3.4. Calvert の式.....	20
3.5. Cockcroft-Gault の式.....	20
4. 患者選択規準.....	21
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	21
4.2. 除外規準.....	22
5. 登録・割付.....	23
5.1. 登録の手順.....	23
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	23
6. 治療計画と治療変更規準.....	24
6.1. プロトコル治療.....	24
6.2. プロトコル治療中止・完了規準.....	26
6.3. プロトコル治療変更規準.....	27
6.4. 併用療法・支持療法.....	29
6.5. 後治療.....	30
7. 薬剤情報と予期される有害反応.....	31
7.1. 薬剤情報.....	31
7.2. 予期される有害反応.....	31
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	33
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	35
8.1. 登録前評価項目.....	35
8.2. 治療期間中の検査と評価.....	35
8.3. 治療終了後の検査と評価.....	37
8.4. スタディカレンダー(A群[手術先行群]).....	38
8.5. スタディカレンダー(B群[化学療法先行群]).....	39
9. データ収集.....	40

9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF) .....	40
<b>10. 有害事象の報告 .....</b>	<b>41</b>
10.1. 報告義務のある有害事象.....	41
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	41
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務.....	42
10.4. 効果・安全性評価委員会での検討.....	42
<b>11. 効果判定とエンドポイントの定義.....</b>	<b>43</b>
11.1. 効果判定 .....	43
11.2. 解析対象集団の定義 .....	44
11.3. エンドポイントの定義.....	45
<b>12. 統計的事項 .....</b>	<b>48</b>
12.1. 主たる解析と判断規準.....	48
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	48
12.3. 中間解析と試験の早期中止.....	49
12.4. Secondary endpoints の解析 .....	49
12.5. 最終解析 .....	50
<b>13. 倫理的事項 .....</b>	<b>51</b>
13.1. 患者の保護 .....	51
13.2. インフォームド・コンセント .....	51
13.3. プライバシーの保護と患者識別 .....	52
13.4. プロトコルの遵守 .....	52
13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認 .....	52
13.6. プロトコルの内容変更について.....	52
<b>14. モニタリングと監査 .....</b>	<b>54</b>
14.1. 定期モニタリング .....	54
14.2. 施設訪問監査 .....	55
<b>15. 特記事項 .....</b>	<b>56</b>
<b>16. 研究組織.....</b>	<b>57</b>
16.1. JCOG(Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ).....	57
16.2. 指定研究以外の研究班.....	57
16.3. JCOG 代表者 .....	57
16.4. 研究グループとグループ代表者.....	57
16.5. 研究代表者 .....	57
16.6. 研究事務局 .....	58
16.7. 参加施設 .....	59
16.8. JCOG プロトコル審査委員会.....	60
16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会.....	61
16.10. データセンター .....	62
16.11. プロトコル作成 .....	62
<b>17. 研究結果の発表 .....</b>	<b>63</b>
<b>18. 参考文献.....</b>	<b>64</b>
<b>19. 付表 Appendix.....</b>	<b>68</b>

## 表目次

表 2.1.5.a. 卵巣癌進行期と予後.....	9
表 2.1.5.b. 進行卵巣癌における optimal surgery と予後.....	10
表 2.1.5.c. 進行卵巣癌における予後因子.....	10
表 2.3.2.a. 卵巣癌初回治療における TC 療法の Dose finding study.....	12
表 2.3.2.b. 卵巣癌初回治療における TC 療法の有効性に関する data.....	12
表 2.3.2.c. 卵巣癌初回治療における術後化学療法の第 III 相比較試験.....	13
表 7.2.1.a. JCOG0206 における有害事象発現頻度.....	31
表 8.3.1.a. プロトコール治療終了後の検査スケジュール.....	37

## 1. 目的

III、IV期の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対して、手術の前後に4コースずつ計8コースのパクリタキセル+カルボプラチン併用化学療法を行う「化学療法先行治療」が、現在の標準治療である、手術後に計8コースのパクリタキセル+カルボプラチン併用化学療法を行う「手術先行治療」よりも有用であるかどうかをランダム化比較試験にて検証する。

Primary endpoint：全生存期間

Secondary endpoints：完全腫瘍消失割合、無増悪生存期間、奏効割合(B群のみ)、有害事象、手術侵襲指標(開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量)

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

##### I. 卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の疾患概念

卵巣に発生する悪性腫瘍は、大きく分けて、①上皮性卵巣癌(卵巣悪性腫瘍の90%を占める)、②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)、③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)、④その他、の4つに分類される。本試験で対象とするのは「上皮性卵巣癌」であり、「上皮性卵巣癌」の組織型は、漿液性腺癌(55%)、類内膜腺癌(16%)、明細胞腺癌(12%)、粘液性腺癌(7%)、その他(10%)に大別される<sup>11)</sup>。

また、卵巣癌の類縁疾患として「卵管癌」と「腹膜癌」がある。「卵管癌」は、卵巣癌に比してまれであり、FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)の統計では、1993年から1995年に治療された患者は、卵巣癌3409人に対して、卵管癌は118人(29対1)のみであった<sup>11)</sup>。また、進行卵管癌(III-IV期)の予後は、5年生存率が約20%と卵巣癌同様である<sup>11,21)</sup>。一方、「腹膜癌」は、卵巣癌の10%程度の頻度であるとする報告もあるが<sup>13-51)</sup>、一般には、卵管癌よりも更にまれであるとされ、FIGOにおいても統計の対象となっていない。報告によれば、ほとんどの患者がIII/IV期であり、進行腹膜癌患者の生存割合は、進行卵巣癌と差がないといわれている<sup>13)</sup>。

近年、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌は、胎児期のミューラー管を同じく発生母地とする「müllerian carcinoma」として、婦人科領域では一つの疾患単位と扱われている。実際、FIGO分類においても、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ないと明らかに否定されない限り、卵巣癌に分類する定義になっており、疫学的な統計においても「卵巣癌」と扱われることが多い。組織型についても、卵管癌・腹膜癌のほとんどが、卵巣癌の半数以上を占める<sup>11)</sup>「漿液性腺癌」であり、化学療法の感受性も卵巣癌と同程度で、同じ進行期であれば予後も同程度<sup>15,61)</sup>であるため、治療開発戦略上も「卵巣癌」として一括して扱われてきた。

以上より、本試験では、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌を対象とし、本プロトコールでは、特に分けて記述する必要がある箇所を除いて、卵管癌・腹膜癌を含めて「卵巣癌」と記述する。

##### II. 卵巣癌の罹患率と死亡数

我が国における上皮性卵巣癌の発症頻度は、欧米に比べて少ないものの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1999年には8.9人に増加し、1999年には7,314人が新たに卵巣癌と診断された<sup>17)</sup>。また、卵巣癌は婦人科性器癌の中で、最も死亡数が多く、2003年の統計では、女性死亡数の3.45%にあたる4,231人が卵巣癌のため死亡している<sup>17)</sup>。その原因としては、後述するように腹膜播種が主たる進展形式であるため症状が出にくく、かつ適当な検診法もないことが挙げられ、診断がついた時点では多くの患者がすでに進行した状態であり、一般的に「進行癌」とされるIII/IV期が全体の約60%を占める<sup>11)</sup>。

##### III. 進行期分類と治療方針、その予後について

卵巣癌の病期は、FIGOによる「進行期分類(3.1.1.参照)」が国際的に広く用いられており、I期、II期、III期、IV期に分類される。治療方針は、この進行期と病理学的所見(組織型と分化度分類[グレード])によって決定される。

現時点での標準治療は、ほぼ全ての進行期と組織型で、手術と化学療法による集学的治療である。ただし、Ia期(腫瘍が一側の卵巣に限局、癌性腹水なし、被膜表面への浸潤や被膜破綻なし)またはIb期(腫瘍が両側の卵巣に限局、以下Ia期と同じ)で、かつ病理学的分化度グレード1で明細胞腺癌以外の組織型の場合は手術のみでも5年無再発生存割合が90%-98%と良好なため、例外的に手術単独が標準治療である<sup>18-12)</sup>。

#### 2.1.2. 対象集団選択の根拠

「臨床進行期Ia期又はIb期」かつ「病理学的分化度グレード1」かつ「明細胞腺癌以外の組織型」を3つとも満たす少数の例外を除いて、卵巣癌においては臨床進行期を問わず手術を行い、その後に残存腫瘍の有無を問わず化学療法を行うのが標準治療である。手術の時点で完全切除が可能であったかどうかは予後に大きく影響するとされ、臨床進行期I期とII期ではほとんどの患者で完全切除が達成され、5年生存率、I期80-90%、II期60-70%と良好な生存率が得られている。従って、I期とII期に対して術前化学療法(Neoadjuvant Chemotherapy: 以下、NAC)を行うことは、NACが奏効しない場合にNAC中の腫瘍進展のために手術もしくは完全切除が不能となる不利益が生じる可能性があるため、試験治療

としてNACを行う対象としてI期とII期は不適切であり、本試験では臨床進行期III期とIV期に限定した。

本試験では、NACから治療が始まる試験治療群(化学療法先行群)で開腹又は腹腔鏡による原発臓器と組織型を診断するための手術が省略されることになるため、卵巣癌以外の疾患の患者が登録される可能性が否定できない。診断のための手術を行わずに卵巣癌以外の患者をより確実に除外するために本試験ではCA125とCEAを適格規準に含めた。

卵巣癌、特に本試験の対象となる進行卵巣癌においては、80-90%以上の患者でCA125が陽性(カットオフ値35 U/ml)になるとされている<sup>[13]</sup>が、一方で、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CA125が高値になることが知られており<sup>[14]</sup>、卵巣癌の診断にCA125を用いる場合はカットオフ値が問題となる。カットオフ値の候補については、35 U/ml、65 U/ml、1000 U/mlなど幾つかの値が提唱<sup>[15,16]</sup>されているが、我々は本試験に先だって行った第II相試験JCOG0206の段階から婦人科グループの専門医の合意に基づいて200 U/mlを採用している。また、CEAは消化管原発癌において陽性率が高いことが知られており、下腹部腫瘍を認めた場合にCEA>20 ng/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<sup>[17]</sup>。

JCOG0206では、登録前の画像診断と細胞診に加えて、CA125>200 U/ml、CEA<20 ng/mlを適格規準に含めて試験を行ない、登録患者56名中、1名も他臓器が原発である患者は登録されなかったことから、本試験でもこの規準を用いることとした。

### 2.1.3. 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、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。腹膜癌腫症の症状として腹部膨満、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や嘔吐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、鼠径リンパ節が所属リンパ節であり、III/IV期癌では70%程度に骨盤又は傍大動脈リンパ節転移を認め<sup>[18,19]</sup>、傍大動脈リンパ節転移を介すると考えられている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。ただし、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く、その場合、多量胸水による呼吸困難が起こることがある。稀な血行性転移の中では、初発例では特に稀であるが、再発例では脳転移、骨転移が時として見られ、麻痺や、頭痛、疼痛などの原因となりうる。腸管への転移を介すると考えられている肝実質転移は、特に再発例では比較的多く見られ、進行すれば肝機能障害や黄疸を起しうる。

### 2.1.4. 再発/増悪形式

治療中や治療後早期の再発/増悪は、治療開始時に腫瘍が存在した部位の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こりやすい。極めて増殖が速い腫瘍の早期再発や、それ以外の腫瘍の後期再発や再々発では、脳転移、骨転移なども起こりうる。

### 2.1.5. 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、臨床進行期I期で80-90%、II期で60-70%、III期で20-30%程度、IV期では20%未満でしかない(表2.1.5.a.参照)<sup>[1,20-22]</sup>。

表 2.1.5.a. 卵巣癌進行期と予後

Stage	5 year survival rate			
	FIGO (2000)	US (1993)	Sweden (1993)	Canada (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%

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、特に初回の腫瘍縮小手術(debulking surgery)後の残存腫瘍の有無と大きさが重要と考えられている<sup>[23,24]</sup>。III/IV 期卵巣癌では残存腫瘍のない完全切除は稀で、根治には化学療法に奏効することが必要と考えられている。ただし、直径 1 cm を超える腫瘍を化学療法で消滅させることは不可能と考えられており、進行卵巣癌の根治には残存腫瘍が 1 cm 未満の可及的切除と有効な化学療法の両者が必要と考えられている。初回の腫瘍縮小手術において、optimal surgery(残存腫瘍<0.5 cm~残存腫瘍<3 cm 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<1 cm 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%程度の患者でしか達成できない(表 2.1.5.b.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(漿液性腺癌、類内膜型腺癌に比べて)、高齢であること、PS が不良であること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 2.1.5.c.参照)。

表 2.1.5.b. 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
Neijt	1987	<1 cm	33%(62/191)	40	21
DACOVA[*1]	1989	<1 cm	26%(89/349)	50	<21

\*1 : DACOVA(Danish Ovarian Cancer Group)

表 2.1.5.c. 進行卵巣癌における予後因子

-GOG の報告<sup>[25]</sup>より-

予後因子	Category	Univariate	Multivariate[*1]	
		P value	Relative risk	P value
PS	0		1.00	
	1		1.37	
	2	<0.001	1.76	<0.001
	3		2.49	
Age	<50		1.00	
	50-59		1.28	
	60-69	<0.001	1.48	<0.001
	≥70		1.75	
Cell type	Serous			
	Endometrioid			
	Undifferentiated	<0.001		
	Mixed		Not assessed	
	Mucinous			
FIGO stage	Clear cell			
	III		1.00	
測定可能病変	IV	<0.001	1.20	0.036
	No		1.00	
残存腫瘍	Yes	0.009	1.26	0.005
	0		1.00	
	<5 cm	<0.001	1.64	0.008
Ascites	>5 cm		1.73	
	No		1.00	
	Yes	0.015	1.46	0.007

\*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

### 2.2.1. 初回腫瘍縮小手術(PDS)と早期腫瘍縮小手術(IDS)

III/IV 期卵巣癌に対する治療は、手術療法と化学療法の組み合わせであり、現在の標準治療は、最初に開腹手術を行い、術後に化学療法を行なう方法である(手術療法先行治療)。遠隔転移を伴う IV 期でも、遠隔転移が明らかに腹腔内腫瘍よりも短期的生命予後に関連する場合や PS4 の場合を除き、開腹手術を先行させるのが標準治療である。

最初に行なう開腹手術の目的の 1 つは、卵巣癌であることを腫瘍の局在と組織学的所見により確認し、進行期を正確に診断することである(staging laparotomy)。進行卵巣癌の場合には、可能な限り転移病巣を



切除して腫瘍を縮小することも同時に行われ、初回腫瘍縮小(減量)手術(primary debulking surgery : PDS)と呼ばれる。これらの目的のために行われる術式は、子宮、卵巣、卵管、大網の切除および転移病巣の局在に応じて直腸低位前方切除、結腸切除、小腸切除、脾摘、腹膜切除、虫垂切除、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術などである。1975年にGriffithsがPDS後の最大残存腫瘍径が進行卵巣癌の予後と関連することを報告<sup>126)</sup>して以来多くの報告により、残存腫瘍量がより少ない方がより良好な生存が期待できるという関連が確認されたことから、たとえ不完全切除に終わったとしても可及的に腫瘍の切除を行う広汎で侵襲的なPDSをまず行うことが一般的となった。PDS後の残存腫瘍量は、optimal surgery(最大残存腫瘍径が1 cm以下)か、それ以外の suboptimal surgery かの2つに分類され、PDSはoptimal surgeryを目標に行われるようになった。

PDSでoptimal surgeryが達成されなかった場合、もしくは全身状態不良などで手術が行えない場合に、化学療法を数コース先行させておいて、化学療法による腫瘍縮小や全身状態の改善が得られた後に開腹手術を行い、optimal surgeryを達成しようとする方法もある(化学療法先行治療)。この際行われる腫瘍縮小手術は早期腫瘍縮小手術(interval debulking surgery : IDS)と呼ばれる。

### 2.2.2. 標準的な化学療法

PDS後とIDS前後に行われる化学療法としては、シスプラチン(Cisplatin : CDDP)、カルボプラチン(Carboplatin : CBDCA)などの白金製剤のいずれかと、パクリタキセル(Paclitaxel : PTX)、ドセタキセル(Docetaxel : DTX)のタキサン系薬剤のいずれかを用いる2剤併用療法が主として行われており、現時点ではPTX(175~185 mg/m<sup>2</sup>, 3時間投与)とCBDCA(Area Under the Curve[AUC] 5~6)の併用療法(TC療法、あるいはTJ療法、以下TC療法の略語を用いる)を3週ごとに6-9コース行なうことが標準化学療法とされている。)TC療法の卵巣癌初回治療における有効性に関して、海外で行われた2つの大規模第III相試験<sup>127,28)</sup>で、無増悪生存期間は15-17カ月、奏効率は60%前後、その内完全奏効率は28%と良好な成績が報告されている。DTX(75 mg/m<sup>2</sup>, 1時間投与)とCBCDA(AUC 5)の併用療法(DC療法)も、TC療法との第III相比較試験<sup>127)</sup>の結果より、神経症状などでTC療法が施行困難な場合に代替可能なオプションとされている。

### 2.2.3. 現在の標準治療の問題点

現在の標準治療である「手術先行治療」については以下の問題点があり、十分な治療方法とは言えない。

- 1) 手術可能と判断されて開腹術を開始しても、術中に亢進する腹水産生や胸水産生に伴う呼吸循環不全や出血傾向が生じ、侵襲の大きなPDSが充分に行なえない場合が少なくなく、術中術後の治療関連死亡を含む重篤な合併症が比較的高率(最大で7%の報告)に認められる<sup>129)</sup>。
- 2) PDSによりoptimal surgeryが達成できた場合はIDSを行わずに術後化学療法のみで長期生存が期待できるが、一般にはそうした患者はPDSを行った患者全体の30-40%程度しかない<sup>123,24,30-36)</sup>。PDSがsuboptimal surgery(最大残存腫瘍径がoptimal surgeryの定義を越える大きさの場合)に終わった場合には、IDSを行う場合もあるが、2度の大きな開腹手術を行なうことになり、患者にとって大きな負担である。
- 3) optimal surgeryを狙うPDSでは、予定手術時間5-6時間以上の枠を必要とするため、初診から手術まで4週間以上を要する施設が多い。術後約2週間で化学療法を開始するとしても、初診から化学療法開始まで6週間以上を要する。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 薬剤

#### I. カルボプラチン

卵巣癌に対するkey drugである白金化合物の一種で、アルキル化剤として抗腫瘍活性を発揮し、単剤でシスプラチンとほぼ同じ奏効率を示す<sup>137)</sup>。投与量としてはAUC 5~7.5が卵巣癌では一般的に用いられる。毒性としては血小板減少、好中球減少、神経毒性、消化器毒性などがあるが、AUCを用いるCalvertの式により投与量を算出することで毒性は最低限に軽減される。投与方法としては1時間での投与を3週毎に繰り返す方法が一般的である。なお、卵巣癌に対して適応承認が得られている。

#### II. パクリタキセル

タキサン系薬剤の一つで微小管重合阻害により抗腫瘍活性を発揮し、白金化合物抵抗性になった卵巣

癌に対しても単剤で最も高い有効性(奏効率 27%)を示す<sup>138)</sup>。投与方法としては3時間での投与を3週間毎に繰り返す方法が最も一般的である。毒性としては3時間投与方法では神経毒性がDLTで他に好中球減少、血小板減少などがあげられる。なお、卵巣癌に対して適応承認が得られている。

### 2.3.2. 化学療法(TC療法)

#### I. 卵巣癌初回治療におけるTC療法の至適投与量の検討

TC療法の用量設定試験(dose finding study)は、種々の報告がなされているが、卵巣癌初回治療患者を対象とし、PTXが3時間投与でなされた報告としては、下記の表 2.3.2.a.の6つがある<sup>139-44)</sup>。

表 2.3.2.a. 卵巣癌初回治療におけるTC療法のDose finding study

Study Group	No. of Pt.	Evaluated dose and schedule			MTD or Highest Dose <sup>#</sup>	
		PTX (mg/m <sup>2</sup> )	CBDCA	Interval	PTX (mg/m <sup>2</sup> )	CBDCA
AGO	38	135-210	AUC 5-7.5	21 days	185	AUC 6
GOG	13	175-225	AUC 7.5	21 days	175	AUC 7.5
UK	12	150-225	AUC 7	28 days	225 <sup>#</sup>	AUC 7
Italy	27	150-250	300(mg/m <sup>2</sup> )	28 days	250 <sup>#</sup>	300(mg/m <sup>2</sup> )
France	16	175-225	400(mg/m <sup>2</sup> )	21 days	225 <sup>#</sup>	400(mg/m <sup>2</sup> )
Netherlands	11	200	500-550(mg/m <sup>2</sup> )	21 days	200	550(mg/m <sup>2</sup> )

ドイツのAGO(German Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)では、PTX、CBDCAとも投与量を増量していく試験を行ない、PTX 185 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6を最大耐用量(MTD)とし、第III相試験への推奨用量としている。用量制限毒性(DLT)は、好中球減少、血小板減少、神経障害であった<sup>139)</sup>。

米国GOGでは、まず始めに、24時間投与のPTX 135 mg/m<sup>2</sup>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、3時間投与のPTXを175 mg/m<sup>2</sup>から増量していく試験を行ない、PTX 175 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 7.5をMTD、かつ外来投与可能な推奨用量とした。DLTは血液毒性で、主として好中球減少であった<sup>140)</sup>。その他、CBDCAの投与量を体表面積で計算したNetherlandsのstudyでは、PTX 200 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA 550 mg/m<sup>2</sup>をMTDとしている<sup>141)</sup>。

これらのdose finding studyから、卵巣癌初回治療患者を対象とした3週間隔のTC療法では、PTX 175 ~ 185 mg/m<sup>2</sup> 3時間投与 + 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<sup>128)</sup>やGOG<sup>145)</sup>、Danish-Dutch group<sup>146)</sup>のTP療法(PTXとCDDPの併用療法)vs. TC療法の第III相試験では、TC療法としてPTX 175 ~ 185 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 5 ~ 7.5が用いられている。卵巣癌初回治療例のみを対象とした用量設定試験の本邦からの報告はないが、一部再発例を含んだ第I相試験の報告では、日本人に対する至適投与量として、PTX 175 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6が推奨されている<sup>147)</sup>。本試験では、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)<sup>148)</sup>においても標準治療群で採用されている、PTX 175 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6を採用した。

#### II. 卵巣癌初回治療におけるTC療法の有効性

卵巣癌初回治療におけるTC療法の腫瘍縮小効果に関する報告としては、次の表 2.3.2.b.の7つが挙げられる。

奏効割合(Response rate: RR)は70-100%で、7つの報告全体では79%(134/169)であった。完全奏効(Complete response: CR)は24-83%に認められ、全体では57%(97/169)であった<sup>140-43,45,49,50)</sup>。

表 2.3.2.b. 卵巣癌初回治療におけるTC療法の有効性に関するdata

Study Group	PTX	CBDCA	RR	CR rate
Austria (Phase II)2000	175 mg/m <sup>2</sup> (3 hr)	AUC 6	81%(30/37)	70%(26/37)
AGO (Phase I/II)1997	135-210 mg/m <sup>2</sup> (3 hr)	AUC 5-7.5	70%(23/33)	24%(8/33)
GOG (Phase I)1996	175-225 mg/m <sup>2</sup> (3-96 hr)	AUC 5-10	75%(18/24)	67%(16/24)
UK (Phase I)1997	150-225 mg/m <sup>2</sup> (3 hr)	AUC 7	83%(5/6)	83%(5/6)
Italy (Phase I)1997	150-250 mg/m <sup>2</sup> (3 hr)	300 mg/m <sup>2</sup>	81%(17/21)	67%(14/21)
Netherlands (Phase I)1997	125-225 mg/m <sup>2</sup> (3 hr)	300-600 mg/m <sup>2</sup>	78%(26/33)	61%(20/33)
Netherlands (Phase II)1997	200 mg/m <sup>2</sup> (3 hr)	550 mg/m <sup>2</sup>	100%(15/15)	53%(8/15)

また、GOG と AGO で行われ、最近報告された TC 療法と TP 療法の 2 つの第 III 相比較試験の結果を表 2.3.2.c. に示す<sup>[28,45]</sup>。いずれにおいても、無増悪生存期間や全生存期間で両化学療法に有意差は認められなかった。TC 療法は、血小板減少などの血液毒性の頻度が高いものの、消化器毒性、神経毒性、腎毒性が少ない傾向にあり、リスク/ベネフィット比から TC 療法が現在の標準化学療法と考えられている。

表 2.3.2.c. 卵巣癌初回治療における術後化学療法の第 III 相比較試験

Study Group	PTX+CBDCA(TC)	PTX+CDDP(TP)	有意差
<b>GOG(2003)</b>			
薬剤投与量	T : 175 mg/m <sup>2</sup> (3 hr) C : AUC 7.5	T : 135 mg/m <sup>2</sup> (24 hr) P : 75 mg/m <sup>2</sup>	
症例数	392	400	
無増悪生存期間	20.7 M	19.4 M	NS
全生存期間	57.4 M	48.7 M	NS
<b>AGO(2003)</b>			
薬剤投与量	T : 185 mg/m <sup>2</sup> (3 hr) C : AUC 6.0	T : 185 mg/m <sup>2</sup> (3 hr) P : 75 mg/m <sup>2</sup>	
症例数	397	386	
無増悪生存	17.2 M	19.1 M	NS
全生存期間	43.3 M	44.1 M	NS

NS : Not significant

### 2.3.3. 外科切除術

PDS と IDS の基本術式は同様であり、単純子宮全摘術＋両側付属器摘出術＋部分大網切除術である。それに加え、optimal surgery を達成すべく可能な限りの病巣切除が行われる。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、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節郭清などから必要なものが選択される。

IDS では腫瘍の縮小・消失に伴い、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期待される。PDS に比して NAC 後の IDS に有利な点としては、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、全身状態が良好であり、長時間の手術に耐えられる可能性が高いこと、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(切除腸管の長さや、腹膜の切除面積)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可能性があること、3)その結果として最大残存腫瘍径を小さくできる可能性があること、である。PDS に比し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(PDS 後の化学療法は 8 回に比べ IDS 後の化学療法は 4 回)ことに加え、耐性の出現を予想して、より完全な切除が要求される点である。

### 2.3.4. 本試験の治療レジメン

#### I. NAC のメリット・デメリット

化学療法の進歩による奏効率の向上とあいまって、近年進行卵巣癌に対する化学療法先行治療、つまり NAC に期待が持たれるようになった。NAC には次の利点がある。

- 1) 早い時期に(初診から 2-3 週間以内に)全身的化学療法を開始できる。
- 2) 全身状態の改善、腫瘍の縮小、胸水・腹水の減量により、より安全に腫瘍縮小手術を行ない得る。
- 3) 他臓器合併切除の頻度・程度が減じ、腫瘍縮小手術が容易となることで、手術合併症の減少が期待できる。
- 4) 術式を拡大しなくても optimal surgery が達成できる可能性が高くなる。
- 5) 腫瘍縮小手術が 1 回で済む可能性が高いこと。

以上のように、NAC によって進行卵巣癌の治療成績の改善が期待され、また、同時に術後の重篤な合併症や他臓器合併切除の減少から、患者の QOL(quality of life)の改善も期待される。

起こりうる欠点としては、次のことが考えられる。

- 1) 開腹手術先行に比べ、原発診断/進行期診断/組織診断が不正確になるため、卵巣癌以外の患者又は、卵巣癌でも異なった化学療法が必要な患者、化学療法が不要な患者に対して上皮性卵巣癌に対する化学療法が行われる可能性がある。
- 2) 化学療法が奏効せず増悪した場合、手術不能あるいは optimal surgery が達成困難になる可能性がある

る。

- 3) 化学療法後のIDSにおいて、切除範囲を縮小することで、術中に肉眼で見えない微小残存腫瘍を残す可能性がある。

以上のように、化学療法先行治療・術前化学療法には、手術先行治療に比してのメリットとデメリットの両方が理論上あり得るため、その有用性は手術先行治療とのリスク/ベネフィットの比較において評価されなければならない。

## II. 化学療法先行治療(NAC)と手術先行治療(標準治療)の非ランダム化比較の報告

進行卵巣癌におけるNACと標準治療を比較した現在までの報告は、Kuhn<sup>151)</sup>らの担当医が治療選択した非ランダム化比較試験を除いて、いずれもレトロスペクティブな研究(ケースシリーズ研究)である。

Jacobら<sup>152)</sup>は、PDSにて生検のみの試験開腹に終わって他院から紹介された患者に対して、NACを行なった22例と、すぐに再度腫瘍縮小手術を行なった18例を比較し、生存率には有意差は認められなかったものの、NAC群において有意にoptimal surgeryの割合が高かったことを報告した(77% vs. 39%)。

Onnisら<sup>153)</sup>は、胸水/肝転移/腸管播種の有無などによりNAC群を決定、88例に対してNACを行ない、標準治療を行った284例と比較した。腫瘍縮小手術において、NAC群ではより高率にoptimal surgeryが可能であった(42% vs. 29%)。またNAC群では、より進行し全身状態不良の患者が多かったが3年、5年生存率に差は認められなかった。

Schwartzら<sup>154)</sup>は、全身状態/合併症により手術不能、または画像診断(CT)により腫瘍切除不能と評価した59例にNACを施行、標準治療を行った206例と比較した。NAC群では、標準治療群に比較して、有意に高齢でPS不良であったが、生存率に有意な差は認められなかった。NAC群でのIDSと標準治療でのPDSの比較においては、NAC群で出血量、ICU滞在日数、入院日数などが有意に標準治療群に比して少なかったと報告している。

Vergoteら<sup>155)</sup>は、進行卵巣癌患者を対象として、切除可能性を試験開腹あるいは腹腔鏡により判断し、切除可能例には標準治療、不能例にはNACを行なうという方針で治療を行なった1989-1997年の治療成績を、NAC導入以前の、全例に標準治療を行なうという治療方針で治療を行なった1980-1988年の治療成績と比較し、NAC導入後の方が全体として予後良好(3年生存率、42% vs. 26%)であったと報告している。時代により、化学療法剤や手術手技などにも違いはあると考えられるが、NACの有用性を期待させる結果といえる。

Kayikçioğluら<sup>156)</sup>は、胸水貯留例、肝転移例、切除不能が予想される多発転移例や全身状態不良例45例にNACを行い、標準治療を行った158例と比較した。NACでのIDSと標準治療でのPDSの比較において、結腸切除や脾摘を要した割合はNAC群において有意に低かったが、肉眼的完全切除はNAC群でより高率に達成された(49% vs. 14%)。NAC群では、標準治療群に比べて、有意に高齢でPS不良であったが、両者の間に5年生存率およびMST(median survival time)で有意差は認められなかった。

Kuhnら<sup>151)</sup>は、多量の腹水貯留(>500 ml)を認める進行卵巣癌患者を対象にNAC(31例)と標準治療(32例)の非ランダム化比較試験を行った。NAC群では標準治療群に比して、高率にoptimal surgeryが達成でき(84% vs. 63%)、MSTの延長を認めた(42カ月 vs. 23カ月)と報告している。

これまでの報告で、NAC群が標準治療群に予後において優っているという報告は、Kuhnらの報告のみであり、腫瘍縮小手術でのoptimal surgery達成割合の比較は標準治療でのPDSとNACでのIDSの対比であり比較可能性には乏しい報告ばかりだが、その他の報告でも、少なくとも生存期間において劣っているという報告はない。しかも、Onnisら、Schwartzら、Kayikçioğluらの報告では、初回に腫瘍縮小手術が不能、あるいは全身状態のため手術不能で、結果的に術前化学療法となった症例をNAC群として標準治療群と比較した結果である。以上よりNAC(化学療法先行治療)は、進行卵巣癌に対する新たな標準治療として有望な治療と言える。

## III. 現在進行中のランダム化比較試験

以上の非ランダム化研究の結果を踏まえて、ヨーロッパの多国籍共同研究グループであるEORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)のVergoteらは、ランダム化第III相比較試験としてEORTC55971を実施中である。これは、卵巣癌(+卵管癌・腹膜癌)IIIC(腹腔内に2 cm以上の転移を有する)/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、化学療法先行群(NAC群)と手術先行群にランダム化する試験である。NAC群では3コースの化学療法の後、腫瘍縮小手術を行い、術後3コースの化学療法を追加する。手術先行群では、PDSにてoptimal surgeryが達成された場合は術後6コースの化学療法を行うが、PDSがsuboptimal surgeryであった場合に限り3コースの化学療法の後IDSを行う。化学療法としては、施設ごとに、プラチナ

製剤の CDDP か CBDCA のいずれかと、タキサン系の PTX か DTX のいずれかを選択可能としている。この試験は 1998 年 9 月から、704 例の登録予定で開始されたが、現在まだ登録中である。なお、手術先行群での IDS は後述する GOG152 の結果により、最近省略可能に変更されている。

#### IV. PDS 後の IDS について

PDS 後に一定コースの化学療法を行った後に行う IDS の意義については、EORTC のランダム化比較試験の報告がある。この試験では、初回手術終了時に、最大径 1 cm を越える残存腫瘍を有する(suboptimal surgery)患者を対象として、3 コースの CP 療法(cyclophosphamide [CPA]+CDDP)を受けた後、IDS 施行群と IDS 非施行群にランダム化し、両群ともに CP は計 6 コース行われた。IDS 群 140 例、非 IDS 群 138 例であり、無増悪生存期間中央値は IDS 施行 18 カ月と IDS 非施行 13 カ月(p=0.01)、生存期間中央値は IDS 施行 26 カ月と IDS 非施行 20 カ月(logrank p=0.01)と IDS の有用性が示された<sup>157)</sup>。

しかし、最近、米国 GOG152 で同様の患者を対象とした異なる結果のランダム化比較試験(化学療法は PTX+CDDP [TP])が報告された。初回手術終了時に、最大径 1 cm を越える残存腫瘍を有する(suboptimal surgery)患者を対象として、3 コースの TP 療法(PTX+CDDP)を受けた後 IDS 施行群と IDS 非施行群にランダム化し、両群ともに TP は計 6 コース行われた。IDS 群 216 例、非 IDS 群 208 例であり、無増悪生存期間中央値は IDS 施行 10.5 カ月と IDS 非施行 10.7 カ月(p=0.54)、生存期間中央値は IDS 施行 33.9 カ月と IDS 非施行 33.7 カ月(logrank p=0.92)と IDS の有用性は示されなかった<sup>158)</sup>。これらの結果が異なった理由としては、EORTC の試験では GOG152 に比べて、最大残存腫瘍径が 5 cm を越える患者が多かったこと、婦人科腫瘍専門医以外(一般婦人科医や一般外科医)が手術していることが多く手術の quality が低かったこと、化学療法がタキサン+プラチナ製剤ではなく CP であったこと、などが挙げられており、現在では、PDS の際に婦人科腫瘍専門医が optimal surgery を目指して質の高い手術を実施した場合、optimal surgery が達成出来なくてもその後の IDS は必ずしも有用ではないと考えられている。

しかしながら、IDS の有用性には PDS 後の残存腫瘍径が関係していると推測され、大きな残存腫瘍のある患者では、IDS が有用である可能性は否定されていない。従って、本試験では、手術先行治療の A 群において、PDS 後 1 cm 以上の残存腫瘍を認めない場合(optimal surgery)には IDS は行わないこととしたが、そうでない場合(suboptimal surgery)の化学療法 4 コース後の IDS は、必須ではないが実施することも可とした。

ただし、以下の 2 つの状況においては IDS を必須とした。一つは手術先行の A 群において、PDS で単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術+大網部分切除術の基本手術が行われていない場合(子宮、卵巣、卵管、横行結腸下大網のいずれかが残存している場合)であり、もう一つは、化学療法先行の B 群である。

#### V. 本試験の先行試験：化学療法先行治療(NAC)の feasibility study(JCOG0206)

JCOG(Japan Clinical Oncology Group)婦人科腫瘍グループでは、厚生労働科学研究費による「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：筑波大学産婦人科、吉川裕之)と厚生労働省がん研究助成金 14 指-4「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(主任研究者：国立がんセンター、福田治彦)の共同研究による JCOG 試験として、2003 年 1 月 14 日から、JCOG0206「III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study」を行った。この試験の目的は、本試験の試験治療群(B 群)の治療である、術前/術後化学療法と腫瘍縮小手術からなる治療法(化学療法先行治療)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に、化学療法先行治療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った。

化学療法としては、世界的に標準として用いられている PTX と CBDCA の組み合わせで、術前(NAC)4 コース、術後 4 コースの計 8 コースの化学療法を行った。対象疾患は、EORTC55971 と同様に卵巣癌、卵管癌、腹膜癌とした。

JCOG0206 では、診断的腹腔鏡前に行う非侵襲的検査である画像診断にて卵巣癌または卵管癌または腹膜癌が疑われること、腫瘍または胸水、腹水の穿刺細胞診にて表層上皮性間質性悪性腫瘍が疑われること、CA125>200 U/ml、CEA<20 ng/ml を適格規準とし、全登録例を分母として、診断的腹腔鏡も加味した最終診断が「卵巣癌かつ III/IV 期」であった患者を正診(分子)とする正診割合を major secondary endpoint とした。結果、正診割合は 94.6%(53/56)と、事前に設定した統計学的手法を用いて「90%以上の正診率が期待できる」と結論できることから、上記の適格規準を満たす患者においては、第 III 相試験において診断のための腹腔鏡を省略しようと判断した。正診でなかった 3 例はいずれも腹腔鏡による観察で I/II 期であったためであるが、うち 1 例は開腹して III 期であることが判明しており、I/II 期を誤って III 期と診断したのは 56 例中 2 例(3.6%)で、「卵巣癌」/「表層上皮性間質性腫瘍」の原発診断/組織診

断は全 56 例が正診であった。

また、primary endpoint である完全腫瘍消失割合は、腹腔鏡にて正診が確認された 53 例のうち、18 例で完全腫瘍消失が確認され、「(NAC 療法の)真の完全腫瘍消失割合が、無効と判断する閾値割合(20%)以下である」という帰無仮説を棄却するに足る有効症例数(正診例 53 例の場合、17 例)を満たしているため、NAC 療法は第 III 相の試験治療として適切と判断された。

NAC 療法における化学療法による Grade 3/4 の血液毒性は、好中球減少が 94-96%、白血球減少が 62-80%と比較的高頻度に認められたが、重篤な感染症は認められなかった。消化器毒性を除く Grade 3/4 の非血液毒性では、好中球減少性発熱が 11-15%、下痢が 2-6%で、それ以外の毒性はほとんど認められなかった(「7.2.1. 化学療法において予期される有害反応」の項参照)。また、手術に伴う合併症では、Grade 3 の出血、低血圧がそれぞれ、77%、19%に認められたが、周術期死亡など重篤な合併症は認められなかった。以上より、NAC 療法は十分に安全に行いうる治療と判断された。

### 2.3.5. 後治療

卵巣癌の初回治療無効例および初回治療後の再発例に対する後治療の選択においては、初回治療でのプラチナ系薬剤(シスプラチンまたはカルボプラチン)の最終投与から再発までの期間(Platinum Free Interval: PFI)が重視されている。

一般に、PFI が長ければ長い程、プラチナ系薬剤を含む再治療での奏効が期待できるとされ、PFI が 5 カ月から 12 カ月ではプラチナ系薬剤での再治療時の奏効率は 27%、13 カ月から 24 カ月では 33%、それ以上の場合には 59%という報告がある<sup>159)</sup>。また、この Markmann の報告等により、現在では、PFI のカットオフ値を「6 カ月」として、PFI が 6 カ月未満の再発と初回治療中の増悪を「プラチナ耐性再発」、PFI が 6 カ月以上の再発を「プラチナ感受性再発」と呼び、いずれに属するかによって再発後の後治療の選択が行われることが一般的である。

PFI が 6 カ月以上のプラチナ感受性再発卵巣癌に対しては、プラチナ系薬剤を含むレジメンでの再治療が推奨されている。複数の第 III 相試験<sup>60,61)</sup>により、プラチナ系薬剤に加えタキサンやゲムシタピンなどの新規抗癌剤を加えることで生存が延長するというデータもあるが、併用療法では毒性も増加するため、プラチナ系単剤の再投与が行われることもある。「プラチナと新規抗癌剤の併用療法」の具体的な内容も確立されておらず、TC 療法、ウィークリー TC 療法、DC 療法(ドセタキセル+カルボプラチン)、カルボプラチン+ゲムシタピンなどが試みられている。これらの治療により期待される奏効率は 40-60%程度で、無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)の中央値は 10-13 カ月程度、MST は 24-30 カ月(ICON4[International Collaborative Ovarian Neoplasm Study])<sup>60)</sup>程度である。

治療中の増悪または PFI が 6 カ月未満のプラチナ耐性再発に対しては、当然プラチナ系薬剤以外の後治療が行われる。以前はプラチナ耐性再発に対する治療はタキサン系薬剤が標準治療であったが、現在は初回治療でプラチナとタキサンが併用されることが標準になったため、プラチナ耐性再発はタキサン耐性をも意味することが多く、このような状況での標準治療は確立していない。海外で広く用いられるレジメンは liposomal doxorubicin(日本では承認無し、現在治験終了し承認申請中)、トポテカン(国内適応承認無し、現在適応拡大治験終了、申請中)、経口エトポシド(国内適応承認なし)、ゲムシタピン(国内適応承認無し)、イリノテカン(唯一国内適応承認有り)などである。現状では標準治療と呼べるレジメンは無く、ゲムシタピンや経口エトポシドの適応外使用、イリノテカン投与などが行われている。個々の薬剤の想定される奏効率は 5-20%、PFS は 2 カ月程度、MST は約 10 カ月である。

以上より、後治療がプライマリエンドポイントである全生存期間に影響を与える可能性はあるが、本試験での両群の違いは手術の回数とタイミングであり、両群でのプラチナ系薬剤の治療強度に違いがあるわけではなく、「プラチナ感受性再発」と「プラチナ抵抗性再発」は両群で均等に生じると予想されることから、後治療の選択において治療群間のバイアスは生じないと思われる。

また、「プラチナ感受性再発」後の後治療が奏効した場合、群間の全生存期間の差が薄まる可能性があるが、PFS がプライマリエンドポイントである欧米での進行卵巣癌初回治療の第 III 相試験で、後治療の規定がなされていなくとも PFS で有意差がみられた場合は、基本的に全て全生存期間でも有意差がみられており、逆に PFS で有意差が見られなかった試験において OS(Overall survival)で有意差が見られたとする報告は無い。

以上より、後治療を規定しないことが、本試験の手術先行治療と化学療法先行治療の有用性評価に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。したがって、本試験ではプロトコル治療終了後の後治療は、特に規定しないこととした。

## 2.4. 試験デザイン

本試験は III/IV 期の卵巣癌(卵管癌、腹膜癌を含む)に対し、化学療法を先行して手術を化学療法の中

間に行う試験治療(化学療法先行治療)を、手術を先行し後に化学療法を行う標準治療(手術先行治療)と比較するランダム化第 III 相試験である。

#### 2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験は、ランダム化第 III 相試験であり、primary endpoint は JCOG 標準に従い全生存期間とした。Secondary endpoints は、有効性の endpoints として、完全腫瘍消失割合、無増悪生存期間、奏効割合(B 群のみ)、安全性の endpoints として有害事象、開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量を設定した。

完全腫瘍消失割合は、この試験に先立ち行われた feasibility study(JCOG0206)での有効性の endpoint であり、本試験においても評価することとした。無増悪生存期間は、全生存期間の延長をもたらす可能性のある後治療の影響を検討するため評価する。本試験は、化学療法先行治療が手術先行治療に比して、侵襲が少なく同等の効果が得られることを検証する非劣性試験であり、両治療の侵襲の指標として、有害事象、開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量を評価する。

#### 2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は、「試験治療(化学療法先行)群が標準治療(手術先行)群に対して、全生存期間にて劣っていないことが統計的に有意に示され、治療侵襲の総合的評価により、侵襲が少ないと判断された場合、試験治療を、より有用な治療法と判断する」となる。

試験治療では、手術回数が 2 回ではなく 1 回で済む可能性が高いこと、化学療法による腫瘍の縮小後に手術を行うために手術に関連した侵襲が軽減されると期待されることより、試験デザインは非劣性試験とした。一方で、早期に全身治療が開始できることや改善した全身状態で手術を受けることでより高率に optimal surgery 達成が期待できるなど予後の改善も期待できる。現時点では NAC の第 III 相試験の結果は発表されていないため、直接参考にしうるエンドポイントの期待値は存在しないが、標準治療群の予想される 3 年全生存割合を 25%として、試験治療群では 3 年全生存割合で約 5%の上乗せ効果を期待する。Vergote ら<sup>151)</sup>の報告では、進行卵巣癌に対して NAC 療法導入後の治療成績が NAC 療法導入前の治療成績に比して 3 年生存割合で 16%の改善を認めている(「2.3.4.II. 化学療法先行治療(NAC)と手術先行治療(標準治療)の非ランダム化比較の報告」参照)。対象が本試験と同様ではないこと、比較対照が historical control であることを差し引いても、NAC 療法により 5%程度の上乗せは期待できるものと判断した。試験治療群の 3 年生存割合が標準治療群のそれを下回ってはならない許容限界を 5%とすると、試験治療群の 3 年全生存割合が 30.3%であれば各群 149 例、合わせて 298 例を 3 年間で登録、5 年間追跡することで、80%の検出力で非劣性を示すことができる。不適格例が発生する可能性も想定し、合計 300 例を目標被験者数とする。化学療法先行の試験治療が手術先行の標準治療に統計的に有意に劣るかどうかを検証することは関心事項ではないため、有意水準  $\alpha=0.05$  の片側検定とする。

試験治療のメリットについては、secondary endpoints である有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量から総合的に評価し、試験治療群で標準治療群よりも侵襲が少ないことを期待する。

#### 2.4.3. 患者集積見込み

JCOG 婦人科腫瘍グループ参加施設に対するアンケート調査の結果、26 施設中 19 施設より回答があり、2003 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の 1 年間の III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の患者数は、224 名であった。そのうち、85 名が先行第 II 相試験 JCOG0206 に適格であったが、うち 43 名が登録され、残りの 42 名は IRB(機関審査委員会: Institutional Review Board)承認前、拒否などの理由で登録されなかった。

一方、2000 年 1 月 1 日から 2003 年 12 月 31 日の 4 年間の III/IV 期卵巣癌の患者数(卵管癌、腹膜癌は含まず)は、日本産科婦人科学会への登録では、今回のアンケート回答 19 施設から 622 名、アンケート未回答 7 施設および、その後 JCOG に新規参加した 4 施設合わせた 11 施設から 496 名であった。4 年間の卵巣癌症例数と同じ比率で卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例が 11 施設で治療が行われると仮定すると、19 施設の 224 例に対して、11 施設では 1 年間に 179 名の III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例が期待でき、うち 68 名の適格患者が期待される。JCOG 婦人科腫瘍グループ全 30 施設では 1 年間に 153(85+68)名の適格患者が期待できることとなる。本試験は、試験治療、標準治療は手術の時期が異なるだけで、化学療法の回数、総治療期間にも大差はなく、参加施設・対象者の両者に受け入れやすい試験であると言える。また、参加施設にとっては、JCOG0206 の経験から、NAC が手術先行の標準治療と第 III 相試験で比較に値する治療であることの確信が得られたこと、第 III 相試験では診断的腹腔鏡を省略できること、などから積極的に本試験に参加できると考えられる。以上より、比較的同意は得られ易いと考えられ、年間 100 例程度の登録が期待できる。



#### 2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

「2.1.5. 予後因子/予測因子」で述べたとおり、進行卵巣癌の予後因子は、PS、年齢、組織型、進行期、測定可能病変、残存腫瘍、腹水である。これらのうち、測定可能病変、腹水は、ほとんどすべての本試験対象患者において存在すると考えられ、組織型、残存腫瘍は、登録時には確定されていないため、これらを調整因子からは除外し、年齢、進行期、PSを割り付け調整因子とした。また、登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整はJCOGにおける標準となっているため、施設も割付調整因子として設定した。

#### 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

##### 2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも適応承認が得られているものであり、試験参加患者の治療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。そのため、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

本試験登録患者には「7.2. 予期される有害反応」で述べるような有害事象が予想されるが、これらは日常診療として治療を受けた場合に予想される有害事象と同様であり、少なくともA群(手術先行治療群)においては、日常診療に比して特別なリスクや不利益が生じるわけではない。一方、B群(化学療法先行治療群)では、「2.3.4.I. NACのメリット・デメリット」で述べたメリットが期待されるが、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、手術不能となったり、手術により optimal surgery を達成する可能性が逆に低下する可能性がある。術前化学療法を行うことにより、手術時の合併症が逆に助長される可能性も否定できない。また、標準治療に比べて腫瘍体積の大きな状態で化学療法を開始することから、化学療法に対する耐性を誘導しやすいという可能性も考えられる。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 患者選択規準」「6.1.3.II. IDSの適格規準」「6.3. プロトコール治療変更規準」「6.4. 併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

#### 2.6. 本試験の意義

本試験により、化学療法先行治療の有用性(全生存期間において手術先行治療に劣らず、手術侵襲において低侵襲である)が確認された場合、進行卵巣癌、卵管癌、腹膜癌患者に対する、よりよい新しい標準治療法が創出される。逆に、本試験により、化学療法先行治療の有用性が確認できなかった場合、化学療法先行治療は現在の手術先行治療法に優る治療ではなく、あくまでも標準治療を遂行することが困難な全身状態不良な患者あるいは明らかに optimal surgery 不能な腫瘍を有する患者に対して試みられるべき実験的な治療法であると結論できる。

#### 2.7. 附随研究

附随研究の予定はない。



### 3. 本試験で用いる規準・定義

#### 3.1. 臨床進行期分類

病期分類(staging)には以下の進行期分類(日産婦 1992 年<sup>62)</sup>、FIGO 1988 年<sup>63)</sup>、AJCC 2002)を用いる。

本来は卵巣癌の進行期は手術時に決定するが、本試験では画像所見、理学所見、病理所見(細胞診など)を総合的に判断した上で、本来手術進行期を決定する為に用いられる以下の分類を用いて進行期を決定する。なお、進行期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。

##### 3.1.1. 卵巣癌

- I 期 卵巣内限局発育。
- II 期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤内への進展を認めるもの。
- III 期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤外への腹膜播種ならびに/あるいは後腹膜または、単径部のリンパ節転移を認めるもの。また腫瘍は小骨盤に限局しているが小腸や大腸に組織学的転移を認めるものや、肝表面への転移の認められるものも III 期とする。
- IIIa 期 リンパ節転移陰性で腫瘍は肉眼的には小骨盤に限局しているが、腹膜表面に顕微鏡的播種を認めるもの。
- IIIb 期 リンパ節転移陰性で、組織学的に確認された直径 2 cm 以下の腹腔内播種を認めるもの。
- IIIc 期 直径 2 cm をこえる腹腔内播種ならびに/あるいは後腹膜または単径リンパ節に転移の認められるもの。
- IV 期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、遠隔転移を伴うもの。  
胸水の存在により IV 期とする場合には、胸水中に悪性細胞を認めなければならない。また肝実質への転移は IV 期とする。

##### 3.1.2. 卵管癌

卵管癌の病期分類(staging)には、FIGO の 1991 年の分類を用いるが、III 期、IV 期に関しては、卵巣癌 III/IV 期の定義と全く同一である。

##### 3.1.3. 腹膜癌

腹膜癌の III 期、IV 期に関しては、卵巣癌 III/IV 期の定義に従うので、骨盤外、遠隔の腫瘍の拡がりは一である。

#### 3.2. 表層上皮性間質性悪性腫瘍の分類

卵巣癌の組織分類は、1990 年の日本産婦人科学会、日本病理学会の分類<sup>64)</sup>を用いる。肉腫成分を含む網掛け部分以外の組織型の腫瘍が本試験の対象となる。

- 1) 漿液性腫瘍(Serous tumours)
  - 腺癌(Adenocarcinoma)
  - 表在性乳頭状腺癌(Surface papillary adenocarcinoma)
  - 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
- 2) 粘液性腫瘍、内頸部型、腸上皮型および混合型  
(Mucinous tumours、endocervical、intestinal and mixed types)
  - 腺癌(Adenocarcinoma)
  - 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
- 3) 類内膜腫瘍(Endometrioid tumours)
  - 腺癌(Adenocarcinoma)
  - 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
  - 腺肉腫(Adenosarcoma)
  - 中胚葉性混合腫瘍(Mesodermal mixed tumour、Carcinosarcoma)
  - 間質肉腫(Stromal sarcoma)
- 4) 明細胞腫瘍(Clear cell tumours)
  - 腺癌(Adenocarcinoma)
  - 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
- 5) ブレンナー腫瘍(Brenner tumours)
- 6) 移行上皮癌(Transitional cell carcinoma)

- 7) 混合型上皮性腫瘍(Mixed epithelial tumours)
- 8) 未分化癌(Undifferentiated carcinoma)
- 9) 分類不能(Unclassified)

卵管癌、腹膜癌においては、卵巢癌の分類に準じて分類する。

### 3.3. 外科切除に関する定義

#### **PDS(初回腫瘍縮小手術)及び IDS(早期腫瘍縮小手術)における optimal surgery**

病巣摘出の量・範囲に関わらず、手術終了時の残存腫瘍の最大径(複数の残存腫瘍があれば各々の最大径の最大のものをさす)が 1 cm 未満であれば optimal surgery、1 cm 以上であれば suboptimal surgery とする。

### 3.4. Calvert の式

Carboplatin (CBDCA)の投与量の計算は、以下のカルバートの式に従う。

投与量(mg) = 目標とする AUC(mg/ml・分) × (GFR(ml/分) + 25)

### 3.5. Cockcroft-Gault の式

Creatinine clearance の計算は、以下の Cockcroft-Gault の式を用いて行う。

$$\text{Ccr(ml/分)} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight(Kg)}}{72 \times \text{Serum Cr(mg/dl)}}$$

#### 4. 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。

##### 4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 上腹部～骨盤の画像(CT または MRI)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[\*1]。
- 2) 腹水、胸水、腫瘍穿刺いずれかの検体の細胞診もしくは組織診所見により、卵巣の表層上皮性間質性の悪性腫瘍[\*2]に矛盾しない組織型が推定される。
- 3) 以下の画像診断により、臨床進行期 III 期または IV 期と診断される[\*3]。
  - a) 上腹部～骨盤の画像(CT または MRI)
  - b) 胸部単純レントゲン写真または胸部 CT 検査(どちらか片方で良い)  
 なお、この診断のための画像検査は登録日前 28 日以内とする。4 週間前の同じ曜日の検査は、可とする。  
 また、胸水の存在により IV 期と診断するためには胸水細胞診で癌性胸水の証明(クラス IV もしくは V)が必要である。
- 4) 脳転移、骨髄転移、骨転移のいずれも存在せず、PDS(初回腫瘍縮小手術)の対象となりうる。(PDS で optimal surgery[定義は「3.3. 外科切除に関する定義」参照]が可能かどうかは問わない。臨床的に転移が疑われない場合、除外の為の画像検査は不要である。)
- 5) 登録日前 28 日以内の最新のマーカー検査で CA125>200 U/ml かつ CEA<20 ng/ml を満たす。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下。
- 7) PS(ECOG) : 0-3
- 8) 測定可能病変の有無は問わない。
- 9) 前治療の規定：下記の両者をともに満たす。
  - a) 当該疾患に対して手術の既往が無いこと。
  - b) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もないこと。
- 10) 臓器機能(臨床検査値)：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。2 週間前の同じ曜日の検査は、可とする。)
- a) ANC(好中球：桿状核球+分節核球)  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- b) Plt  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- c) AST(GOT)  $\leq 100$  IU/L
- d) ALT(GPT)  $\leq 100$  IU/L
- e) T-Bil.  $\leq 1.5$  mg/dl
- f) Serum creatinine  $\leq 1.5$  mg/dl
- g) 心電図検査にて、治療を要する異常所見を認めない。(この検査のみ登録前 28 日以内で可とする。)
- h) 血液ガスで PaO<sub>2</sub>  $\geq 70$  Torr(Room Air : 胸水貯留例では、胸水穿刺後の測定でも良い。)
- 11) 試験参加について、本人より文書による同意(インフォームド・コンセント)が得られている。

\*1：症状(下血、嘔吐、便秘異常など)、理学所見(乳房腫瘍など)、画像所見などにより、消化器・乳腺などの他臓器原発腫瘍も疑われる場合、消化管の検索(上部/下部の内視鏡、造影検査など)や乳癌の検索(超音波、マンモグラフィ、穿刺細胞診など)なども行ない、他臓器原発腫瘍を積極的に除外する。

\*2：表層上皮性間質性の悪性腫瘍のうち、間質性悪性成分を含む中胚葉性混合腫瘍(Carcinosarcoma)および、間質性悪性成分のみを有する間質肉腫(Stromal sarcoma)、腺肉腫(Adenosarcoma)は除く。(「3.2. 表層上皮性間質性悪性腫瘍の分類」を参照。)

\*3：画像所見で 2 cm 以上の明らかな単径または骨盤または傍大動脈の所属リンパ節の腫大を認める場合、その所見による進行期 III 期も含める。

#### 4.2. 除外規準

- 1) 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 Carcinoma in situ(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)を有する。
- 2) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) HbsAg が陽性である。
- 6) 38.5°C以上の発熱を有し、活動性の細菌もしくは真菌性の感染症を合併している。
- 7) コントロール不良な高血圧症を合併している。
- 8) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 9) 過去6カ月以内に、心不全、不安定狭心症、心筋梗塞の既往がある。
- 10) 手術治療が必要な腸閉塞がある。
- 11) ポリエキシエチレンヒマシ油(クレモホール ELR)含有製剤(シクロスポリン)および、硬化ヒマシ油含有製剤(注射用ビタミン剤など)の投与歴に関連して過敏症が発現したことがある。
- 12) アルコール過敏症である。