

12. 倫理的事項	39
12.1 患者の保護	39
12.2 患者の同意に関する事項	39
12.3 プライバシーの保護と患者識別	40
12.4 試験実施計画書の遵守	40
12.5 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	40
12.6 IRB 承認の年次更新	40
12.7 試験実施計画書変更等の取り扱い	41
12.8 試験実施計画書改正/改訂時の施設 IRB 承認	42
12.9 試験実施計画書作成記録	42
13. モニタリング、監査および報告方法	42
13.1 定期モニタリング	42
13.2 試験実施計画書逸脱・違反	43
13.3 施設訪問監査	44
14. 研究結果の発表	44
14.1 論文発表に関する authorship 等に関する取り決め	44
15. 研究組織	45
15.1 研究組織	45
15.2 研究代表者	45
15.3 研究事務局	45
15.4 JGOG 事務局	45
15.5 JGOG 登録センター/JGOG データセンター	45
15.6 統計解析	46
15.7 モニタリング委員会(JGOG)【→別添 1 参照】	46
15.8 監査委員会 (JGOG)【→別添 1 参照】	46
15.9 臨床試験審査委員会 (JGOG)【→別添 1 参照】	46
15.10 効果・安全性評価委員会 (JGOG)【→別添 1 参照】	46
15.11 プロトコール委員会【→別添 1 参照】	46
16. 参考文献	46

1. 試験の目的とエンドポイント

1.1 目的

本試験の主要な目的は、子宮体がん高危険群を対象とし、術後化学療法としての AP 療法(ドキシソルビシン(doxorubicin, ADM) + シスプラチン(cisplatin, CDDP)併用療法)、DP 療法(ドセタキセル(docetaxel, DOC) + CDDP 併用療法)、TC 療法(パクリタキセル(paclitaxel, PTX) + カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)併用療法)の無増悪生存期間(Progression-free survival, PFS)を比較することである。

A 群	: AP 療法	ADM	60mg/m ²	+ CDDP	50mg/m ²	day 1	q 3weeks	6 コース
B 群	: DP 療法	DOC	70mg/m ²	+ CDDP	60mg/m ²	day 1	q 3weeks	6 コース
C 群	: TC 療法	PTX	180mg/m ²	+ CBDCA	AUC 6	day 1	q 3weeks	6 コース

1.2 エンドポイント

Primary endpoint : 無増悪生存期間(PFS)
Secondary endpoints : 全生存期間(overall survival)
有害事象発生率
投与状況(tolerability)
リンパ節郭清状況

2. 背景と根拠

2.1 子宮体がんについて

婦人科悪性腫瘍は、「卵巣・卵管・腹膜がん」と「子宮がん」に大別される³⁾。

子宮がんは子宮に発生する悪性腫瘍で 17,433 人/年(1996 年度)の罹患者数があり、1998 年の年齢調整罹患率は 16.1(10 万人)である。子宮がんは、さらに子宮頸部に発生し扁平上皮がんが大半を占める「子宮頸がん」と、子宮体部に発生し腺がんが大半を占める「子宮体がん」に大別され、子宮体がんは欧米では一般的に子宮頸がんよりもその発生頻度が高く(米国では子宮がんの 72.5%を占める)、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「子宮頸がん」と「子宮体がん」に分けた罹患調査はなされていないが、子宮体がんの頻度は子宮頸がんよりも低いとされてきた。しかし子宮体がんは、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。さらに子宮体がんのリスクファクターである肥満や高血圧・糖尿病の増加を考慮すると、近い将来その比率が欧米のように逆転する可能性もある。

このような状況から子宮体がんのこれまでの治療法の再評価と標準治療の確立など積極的な治療開発が重要となってきた。

子宮体がんの組織型はほとんどが類内膜腺がんであり、これはさらに組織学的分化度により G1, 2, 3 へ分類される。その他に漿液性腺がんや明細胞腺がんが稀に存在し、非常に予後が悪いと報告されている。また、さらに稀なものとして、粘液性腺がんや扁平上皮がんもみられることがある。

組織型別の割合は、2002 年には類内膜腺がんが 86.5%、漿液性腺がんが 3.0%、明細胞腺がんが 2.1%であり、粘液性腺がんは 0.6%、扁平上皮がんは 0.2%と報告されている⁴⁾。また、1990 年に治療された類内膜腺がんのうち G1 は 60.8%、G2 は 26.1%、G3 は 10.3%であった

と報告されている⁵⁾。

子宮体がんでは、病期分類(staging)に世界的に FIGO(Fédération Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique : 国際婦人科産科連合)の手術進行期分類が導入されている。このことからわかるように、子宮体がんの初回治療は手術療法が基本であり、それにより手術進行期が決定されている。子宮体がんは不正性器出血を早期から認め、ほとんどの患者が早期がんとして診断されることが多い。2002年度の各病期の割合は以下のように報告されており、半数を超える59.5%がI期である⁶⁾。

I a 期	I b 期	I c 期	II a 期	II b 期	III a 期	III b 期	III c 期	IV a 期	IV b 期
18.4%	29.1%	11.8%	2.8%	4.7%	9.1%	0.6%	8.9%	0.5%	4.2%

子宮体がんは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期待できる。

1990年に治療を開始した子宮体がん患者の病期別の5年生存率は、進行期分類が現在のFIGO分類とは異なるが、pTNM分類によるものから推測すれば、以下のように早期例の成績が良好である一方、進行例で明らかに予後不良であった。またこのときの子宮体がん全体の5年生存率は70.8%であった⁵⁾。

I 期	II 期	III 期	IV 期
83.6%	76.8%	51.8%	19.5%

この本邦の成績に対し、1993～95年にFIGOが解析した子宮体がん患者の病期別の5年生存率は、以下のように報告されており、同様の成績を示している⁷⁾。

I a 期	I b 期	I c 期	II a 期	II b 期	III a 期	III b 期	III c 期	IV a 期	IV b 期
88.9%	90.0%	80.7%	79.9%	72.3%	63.4%	38.8%	51.1%	19.9%	17.2%

子宮体がんの初回治療は、手術のみでもI、II期の5年生存率85%以上の成績が報告されているが⁸⁾、III、IV期の予後は前述のように悪く、さらに再発子宮体がんの2年生存率は19%⁹⁾、5年生存率は8～19.5%^{9,10)}と報告されている。

このような進行・再発子宮体がん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がんに対してもある程度の奏効が得られるようになったが、十分とはいえず、さらなる化学療法の成績の向上を求め探索が行われている。

2.2 子宮体がんに対する化学療法

単剤の効果

これまでに子宮体がんに対し、単剤で効果が認められているのはCDDP、CBDCA、ADM、フルオロウラシル(5-fluorouracil, 5-FU)、シクロホスファミド(cyclophosphamide, CPA)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^{11,12)}。この中でも比較的奏効率が高いDNA鎖とinterstrand crosslinkを形成して結合し、DNA合成およびそれに引き続くがん細胞の分裂阻害を作用機序とするプラチナ系薬剤のCDDPとDNAと複合体を形成することによりDNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成抑制を作用機序とするアントラサイクリン系薬剤ADMがkey drugと考えられている。

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 (CPA+ADM+CDDP) で 31~56%^{13,14)}、ADM+CDDP で 33~81%^{15,16)}、CPA+ADM で 31~46%¹⁷⁾等が報告されており、CDDP と ADM を中心とした併用療法が多く、日本で標準レジメンとなっている。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。

AP 療法による併用化学療法

進行・再発子宮体がんに対する ADM 60mg/m² 3 週ごとと AP (ADM 60mg/m²+CDDP 50mg/m²) 療法 3 週ごとを比較検討したランダム化第Ⅲ相試験では、AP 療法が、ADM 単剤治療に対し、奏効率が 42%と 25% (p=0.004)、無増悪生存期間中央値が 5.7 ヶ月と 3.8 ヶ月 (P=0.014) と有意に優れていた (GOG107 試験)¹⁸⁾。AP 療法は、毒性も許容できると考えられたことから、進行・再発子宮体がんに対する有用な化学療法レジメンの一つと考えられるようになり、GOG の臨床研究では AP 療法が再発・進行子宮体がんの標準治療とされるようになった。

さらに進行・再発子宮体がんに対する ADM 60mg/m² 4 週ごとと AP (ADM 60mg/m²+CDDP 50mg/m²) 療法 4 週ごとを比較検討したランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験では、AP 療法が、ADM 単剤治療に対し、奏効率がそれぞれ 43%と 17% (p<0.001) と有意に優れていた (EORTC 55872 試験)¹⁹⁾。毒性も GOG107 の結果とほとんど差がなく、有効性・安全性ともに GOG107 が検証された形となり、AP 療法は進行・再発子宮体がんの標準的化学療法と考えられるようになった。

一方、化学療法と放射線療法の優位性を検討した試験としては、術後のⅢ、Ⅳ期子宮体がんを対象とした WAI (whole abdominal irradiation, 全腹部放射線照射: 30Gy/20 分割、骨盤・傍大動脈域に 15Gy の boost) と AP 療法を比較したランダム化第Ⅲ相試験がある。毒性は grade 3-4 の白血球減少、消化器症状、治療関連死などで AP 療法が高率であったものの、相対的再発リスクは 29%、死亡リスクは 38% AP 療法群で減少し、有意に良好な結果であった (GOG122 試験)¹⁾。これらのことから、毒性は多少強いが、進行子宮体がんの術後療法における AP 療法の有用性が確立し、標準治療として推奨されるに至った。

タキサン系薬剤を加えた併用化学療法

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を作用機序とするタキサン系薬剤が臨床導入され、進行・再発子宮体がんに対しても PTX による効果が検討され、PTX 250mg/m²、24 時間投与で 35%の奏効率を報告している²⁰⁾。

また PTX+CBDCA の併用 (TC 療法) では 62.5~72.7%の奏効率が報告されている^{21,22)}。

進行・再発子宮体がんに対するもう一つのタキサン系薬剤である DOC の効果の検討では、奏効率 33%が得られたことを報告している²³⁾。この報告で DOC は、PTX と同程度の奏効を示していることから DOC も子宮体がんに対する有効な薬剤の一つであると考えられる。

PTX を用いた化学療法は、さらに AP 療法と比較検討したランダム化第Ⅲ相試験として、AP 療法と TAP 療法 (PTX 160mg/m²+ADM 45mg/m²+CDDP 50mg/m²+G-CSF 併用 3 週ごと) を比較した GOG177 試験の報告がある²⁴⁾。TAP 療法が、AP 療法に対し、奏効率がそれぞれ 57%と 34% (p<0.01)、無増悪生存期間中央値が、8.3 ヶ月と 5.3 ヶ月 (P<0.01)、全生存期間中央値が 15.3 ヶ月と 12.3 ヶ月 (P=0.037) と有意に優れていた。しかし grade 2 の末梢神経障害がそれぞれ 27%と 4%、grade 3 の末梢神経障害では 12%と 1%と TAP 療法の毒性は AP 療法よりも強く、有症状のうっ血性心不全を TAP 群 131 例中 3 例に認め、治療関連死も 5 例に認めたことから毒性の点また認容性の点で、TAP 療法が標準治療と結論されるには至らなかった。

その他ランダム化第Ⅲ相試験としては、進行・再発子宮体がんに対する AP 療法と AT 療法 (ADM 50mg/m²+PTX 150mg/m² 24 時間投与+G-CSF 併用 3 週ごと) を比較した GOG163

試験がある²⁵⁾。この試験ではAP群とAT群は、奏効率が40%、43%、無増悪生存期間中央値が7.2ヶ月、6ヶ月、全生存期間中央値が12.6ヶ月、13.6ヶ月と有意差を認めず、血液毒性と上部消化管障害でも有意差を認めなかった。この報告ではPTXの24時間投与とG-CSFサポートを必要とするAT療法についてADMとの併用薬剤をCDDPからPTXに変える有用性は示されなかった。

また、第Ⅱ相試験ではあるが、進行・再発子宮体がんを対象としたAP療法とTC療法(PTX 175mg/m² 3時間投与+CBDC AUC5 3週ごと)のランダム化比較試験も行われている²⁶⁾。AP療法群34例とTC療法36例で、奏効率は27.6%と35.3%、無増悪期間の中央値は3.9ヶ月と5.1ヶ月、15ヶ月全生存率は31%と45%であり、感染や嘔気・嘔吐といった毒性がAP療法で多い傾向を示した。

TAP療法は生存期間延長を認めるもののG-CSF投与を必要とする上に毒性は強く、末梢神経障害の有意な増加や心不全、治療関連死を認めている点が問題となる。また、TC療法は有用性を示唆する結果が報告されているが、第Ⅲ相試験で検討されておらず今後検証する必要がある。以上より、現時点での子宮体がんに対する標準的化学療法はAP療法であると考えられている。

2.3 子宮体がん術後再発高危険群

進行・再発体がんに限らず、初回手術により完全摘出されたと考えられる子宮体がん症例の中にも再発・死亡の転帰をたどる場合がある。このような再発のリスク評価は手術進行期ならびに組織型や脈管侵襲などの病理組織学的予後因子にもとづいて行われている。

米国GOGは1977年から1983年に治療されたⅠ、Ⅱ期の子宮体部類内膜腺がん895人の5年無再発生存率を検討し、傍大動脈リンパ節転移例もしくは腹膜播種例で41%、骨盤リンパ節もしくは付属器転移例で58%、脈管侵襲陽性例で55%、腹腔細胞診陽性例で56%、子宮体下部もしくは頸部への浸潤例で70%、これらのリスク因子をすべて有さない例では93%であり、G3症例では相対危険度が15にまで増加するという成績を報告した²⁷⁾。

またリンパ節転移の有無と、病理組織学的予後因子の関係を調べた研究では、リンパ節転移を来しにくい因子として、G2であれば筋層浸潤がない(Ⅰa期)、G1であれば深さ1/3までの筋層浸潤、ならびに子宮頸部や付属器への進展がないことがあげられ、脈管侵襲が存在するあるいはG3であれば、筋層浸潤の程度にかかわらずリンパ節転移を来しうることが報告された²⁸⁾。

さらに遠隔再発を来しやすい病理組織学的予後因子も検討されている²⁹⁾。1994年以前の10年間に初回手術療法を受けた599人を多変量解析し、Ⅳ期でなくともⅠ-Ⅲ期のうち非類内膜腺がん、腹腔細胞診陽性、子宮頸部間質浸潤陽性、もしくはリンパ節転移陽性症例に遠隔再発が多く認められた。

以上の報告より、遠隔再発を有意に来しうる因子として、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)では、組織学的分化度G3、高齢、脈管侵襲、腫瘍径、筋層浸潤度、involvement of outer third of uterusなどの条件により術後補助療法の実施を推奨している。

術後再発高危険群に対する術後療法は、欧米では入院の可能性も生じる化学療法より、外来通院治療として行うことができ、短期間で終了する放射線療法が受け入れられている³⁰⁾。

これに対し本邦では多くの施設で抗がん剤による化学療法が行われている。子宮体がんは子宮頸がんとは異なり卵巣がんに類似して広汎に腹腔内に進展することもあるため、放射線を照射する場合には全腹部照射が必要になるが、本邦では術後療法として全症例の9.4%に放射線療法が行われ、そのほとんどが全骨盤照射と考えられ、一方33.7%に化学療法が行われていると報告され欧米と治療戦略が異なる³¹⁾。

本邦での術後療法別の5年生存率は放射線療法が69.4%に対し、化学療法は67.7%と同程度であるが³²⁾、historical controlとの比較では、多くの施設で化学療法は放射線療法と同等以上の効果が期待できると考えられている³³⁾。しかし術後補助化学療法の有効性について第Ⅲ相試

験による検証は行われていない。

このような本邦での治療戦略を背景に、婦人科悪性腫瘍共同研究機構(JGOG)は、筋層浸潤が1/2を超える完全手術例を対象とした術後放射線療法(WPI, whole pelvic irradiation: 全骨盤外照射)と術後化学療法(CAP, CPA 333mg/m²+ADM 40mg/m²+CDDP 50mg/m²)のランダム化第Ⅲ相試験(JGOG2033 試験)を実施した²⁾。その結果Ⅱ期およびⅢa期(細胞診陽性)において放射線療法に勝る術後補助化学療法の有用性が示された。この結果はJGOG2033 試験の一次評価項目ではなく、subset analysisで認めたものであり、術後再発高危険群に対する術後化学療法の有用性について標準的化学療法との比較によりさらなる検討を重ねることが必要となっている。

2.4 本邦での子宮体がんに対する化学療法の現状

これまで子宮体がんに対し本邦では、欧米で有効な薬剤として用いられている薬剤の中でCPAが唯一保険適応のある薬剤であった。そこでCPAを含む併用療法として卵巣がんに準じたCAP療法が広く行われてきた経験がある。そのためCAP療法の使用経験は十分にあり、CAP療法のCPAを省いた治療として海外で進行・再発子宮体がんの標準的治療とされているAP療法を施行することは困難ではないと考えられた。以上のことからCDDP投与量は50mg/m²と固定して、ADM投与量を60mg/m²に増量するCPAを除いたAP療法が2005年2月に保険適応を承認された³⁴⁾。

しかし、ADMを増量したAP療法の臨床経験は本邦においてほとんどないため、子宮体がん術後再発高危険群を対象にfeasibility試験が実施されている³⁵⁾。この試験は、AP(ADM 60mg/m²+CDDP 50mg/m²)療法3週ごと3-6コースを目標として投与された。22例が登録され、好中球減少の遷延により次コース開始を約1/3の患者に認めたが、治療完遂率(予定していたコース数の治療を終了した割合)は86%、治療関連死や投与量減量症例は認めなかった。この結果は、GOG122試験のfeasibility(実施可能性)を上回るものであり、GOG122試験が主に行われた1990年代よりも支持療法の向上した現在では、AP療法は本邦においても十分施行可能であることが確認された。grade 3以上の主な自他覚的有害事象は、登録された22例中歯周炎などの感染症が14%、発熱性好中球減少、嘔吐が4.5%に認められた。grade 3以上の臨床検査値異常変動は、好中球数減少91%、白血球数減少64%であった。

タキサン系薬剤は本邦において企業主導による進行・再発子宮体がんに対する単剤の効果を検討する第Ⅱ相臨床試験が実施され、PTXは2005年5月、DOCは2005年8月に保険適応承認された。PTXは210mg/m²3時間投与3週ごとによる治療で奏効率は、婦人科がん化学療法の直接効果判定基準に基づく評価で30.4%(95%信頼区間13.2~52.9%)、RECISTに基づく評価で21.7%(95%信頼区間7.5~43.7%)であった。grade 3以上の自他覚的有害事象は、登録された23例中発熱性好中球減少、便秘が各2例、悪心、嘔吐、疲労、疼痛、尿路感染、酸素飽和度低下、食欲不振、関節痛、筋痛、感覚減退、呼吸困難、濃厚赤血球輸血、体重減少が各々1例に認められた。grade 3以上の臨床検査値異常変動は、好中球数減少78.3%(18例)、白血球数減少47.8%(11例)、ヘモグロビン減少13.0%(3例)、カリウム減少8.7%(2例)、ナトリウム減少4.3%(1例)であった³⁶⁾。

DOCは70mg/m²1~2時間投与3週ごとによる治療で奏効率は、RECISTに基づく評価で31.3%(95%信頼区間16.1~50.0%)、日本癌治療学会の固形がん化学療法直接効果判定基準に基づく評価で28.1%(95%信頼区間13.7~46.7%)であった。grade 3以上の自他覚的有害事象は、登録された33例中食欲不振6例、発熱性好中球減少、嘔吐、下痢、疲労が各3例、悪心が2例、口内炎・咽頭炎、浮腫、神経障害・感覚障害、アレルギー、発疹・落屑が各々1例に認められた。grade 3以上の臨床検査値異常変動は、好中球数減少93.9%(31例)、白血球数減少78.8%(26例)、リンパ球減少30.3%(10例)、ヘモグロビン減少3.0%(1例)であった³⁷⁾。

また JGOG は、進行・再発子宮体がんに対して有用な治療レジメンを探索することを目的として、卵巣がんで広く普及しており、子宮体がんに対しても新たな key drug となりうるタキサン系薬剤をプラチナ系薬剤と併用する 2 剤併用レジメンを用いランダム化第Ⅱ相試験 (JGOG2041 試験) を実施した。子宮体がんに対するプラチナ系薬剤は、AP 療法では CDDP、TC 療法では CBDCA と異なる薬剤が使用されている。CBDCA については、併用療法におけるその役割についてまだ明確ではないと考えられている³⁸⁾ことを踏まえた場合、検討するレジメンとして考えられる 4 通りの組合せの中から、TP 療法 (PTX+CDDP) が、卵巣がんで神経毒性が多く TC 療法へと使用レジメンが変遷している³⁹⁻⁴¹⁾ことを考慮し、TP 療法を除く 3 通りの組合せ、即ち TC 療法 (PTX 180mg/m²+CBDCA AUC6)、DP 療法 (DOC 70mg/m²+CDDP 60mg/m²)、DC 療法 (DOC 60mg/m²+CBDCA AUC6) について検討した。JGOG2041 試験は前述の GOG177 試験における AP 療法の奏効率 (34%) を上回る効果が期待できるレジメンを探索することを目的とし、得られた結果を元に第Ⅲ相試験へ発展させるべくデザインされた。TC 療法は奏効率 60.0% (95%信頼区間 40.6~77.3%) であった。評価可能な 30 例における grade 3 以上の主な自他覚的有害事象は、食欲不振および悪心 13.3%、神経障害 (運動性) (grade 2 以上) 16.7%、神経障害 (知覚性) (grade 2 以上) 20.0% および発熱性好中球減少 6.7% であった。grade 3 以上の臨床検査値異常変動は、好中球減少 80.0%、白血球減少 53.3%、ヘモグロビン値低下 30.0%、血小板減少 26.7% であった。DP 療法は奏効率 51.7% (95%信頼区間 32.5~70.6%) であった。評価可能な 30 例における grade 3 以上の主な自他覚的有害事象は、食欲不振および下痢 16.7%、悪心 13.3%、grade 3-4 の好中球減少を伴う感染 16.7% であった。grade 3 以上の臨床検査値異常変動は、好中球減少 86.7%、白血球減少 76.7%、ヘモグロビン値低下 8.3% であった。DC 療法は奏効率 48.3% (95%信頼区間 29.5~67.5%) であった。評価可能な 30 例における grade 3 以上の主な自他覚的有害事象は、食欲不振 10.0%、悪心、発熱性好中球減少および感染 6.7% であった。grade 3 以上の臨床検査値異常変動は、好中球減少 90.0%、白血球減少 86.7%、ヘモグロビン値低下 33.3%、血小板減少 13.3%、ALT 上昇 6.7% であった。以上の結果より 3 つのレジメンとも、AP 療法を上回る有効性および認容性がある可能性が示唆された。PD を認めた症例の割合は、3 群の中で DC 療法 (TC : DP : DC = 13.3% : 13.7% : 27.6%) が多かった。

なお、PTX および DOC は、いずれも保険適応承認に伴う指示事項として本邦における子宮体癌治療実態調査の実施を求められており、製薬企業からの依頼を受け JGOG は治療実態調査を行った。その結果、2004 年 1 月~12 月の期間中術後補助化学療法施行例は 1,675 例 (192 施設) で、年間手術症例の 41.0% (1,675/4,090 例)、欧米で一般的に行われている術後補助放射線療法施行例はわずか 6.7% (273/4,090 例) であった。術後化学療法が 90% 以上施行されていた群は、Ⅲ-Ⅳ期の全て、Ⅱb 期の G3、Ⅱa 期の G3 の脈管侵襲陽性、Ⅰc 期の G2 の脈管侵襲陽性、Ⅰc 期の G3 であった。50% 以上術後化学療法が施行されていた群は、Ⅰc 期以上の群、Ⅰb 期の G2 の脈管侵襲陽性、Ⅰb 期の G3 という治療実態が示された。

2.5 本試験実施計画書を作成した理由

子宮体がんは通常、手術と放射線療法との併用により多くの患者で治癒が期待できる一方、進行例で明らかに予後不良である。病期別の 5 年生存率は、子宮体がん全体の 5 年生存率は 70.8% に対し、Ⅲ期 51.8%、Ⅳ期 19.5% と報告されている⁹⁾。このような進行・再発子宮体がん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がんに対してもある程度の奏効が得られるようになった。これまでに検討された併用化学療法の中では、AP 療法が、ADM 単剤治療や WAI と比較し有用性を示し、標準治療として推奨されるに至っている^{1,18,19)}。先にも記したように TAP 療法は AP 療法に勝ることが報告されているが毒性の点で認容されるには至っていない²¹⁾。そこでさらなる化学療法の成績の向上と認容性に優れたレジメンの探索を行うことが求められている。

PTX を用いた化学療法は、さらに進行・再発子宮体がんに対し、AT 療法²⁵⁾や TC 療法²⁶⁾が AP 療法と比較され TC 療法は有用性を示唆する結果が報告されているが、第Ⅲ相試験で検討されておらず今後検証する必要がある。

また子宮体がんは、進行・再発がんに限らず、初回手術により完全摘出されたと考えられる子宮体がん症例の中にも再発・死亡の転帰をたどる場合がある。Ⅱb 期以上の病期、I c 期の類内膜腺がん、すべての G3 の類内膜腺がん、高度な脈管侵襲を認める、非類内膜腺がんのいずれかを認める場合、術後再発高危険群として術後補助療法の適応となる^{27,28)}。この術後再発高危険群に対する術後療法は、海外では放射線療法が行われているが²⁹⁾、本邦の場合、多くの施設で主に化学療法が行われている³⁰⁻³³⁾。しかし術後補助化学療法の有効性について第Ⅲ相試験による検証は行われていない。また筋層浸潤 1/2 を超える完全手術例を対象とした WPI と CAP 療法を比較した JGOG2033 試験では、Ⅱ期およびⅢa 期(細胞診陽性)において放射線療法に勝る術後補助化学療法の有用性が確認されているもの²⁾、部分集団解析によるものであり AP 療法等の標準的化学療法の有用性についてさらに検討を重ねる必要がある。

本邦では AP 療法が、2005 年 2 月に³⁴⁾、タキサン系薬剤 PTX が 2005 年 5 月³⁶⁾、DOC が 2005 年 8 月³⁷⁾に保険適応を承認されている。AP 療法については、子宮体がん術後再発高危険群を対象に feasibility 試験が実施され、本邦においても十分施行可能であることが確認されている³⁵⁾。またプラチナ系薬剤とタキサン系薬剤の併用化学療法については、進行・再発子宮体がんを対象に JGOG2041 試験が実施され、TC 療法、DP 療法および DC 療法のいずれも AP 療法を上回る有効性および認容性がある可能性を示唆する結果となっている。

以上の背景を元に JGOG は、JGOG2033、2041 試験の結果を踏まえ、子宮体がん再発高危険群を対象とした AP 療法とプラチナ系薬剤とタキサン系薬剤の併用化学療法を比較するランダム化第Ⅲ相試験を実施することとした。検討するレジメンは、①JGOG2041 試験の集計では、他の 2 群より DC 療法の PD の発生割合がやや多かったこと、②CBDCA の併用療法におけるその役割は未だ明確ではなく³⁸⁾、エビデンスの豊富な CDDP の場合、タキサン系では DOC が併用オプションとなる (PTX は重複する神経毒性を回避するため CBDCA との併用に変更されてきた経緯がある³⁹⁻⁴¹⁾) ことを考慮し、AP 療法、TC 療法、DP 療法による術後初回化学療法とした。対象は、①本邦では術後補助化学療法が I c-Ⅱ期においても広く施行されているものの、放射線療法と AP 療法による比較がまだ行われていないことを考慮し、残存腫瘍 2cm 以下の FIGO 手術進行期Ⅲ期あるいは病変が腹腔にとどまるⅣ期、そして②JGOG2033 で検討された筋層浸潤 1/2 を超える I、Ⅱ期の内、組織学的分化度が、G2、G3 の子宮体がんとした。

3. 患者の選択規準

手術が施行された子宮体がん再発高危険群

3.1 適格規準

- 1) 原発巣が子宮体がん(肉腫、がん肉腫を除く)であることが組織学的に確認されている患者
- 2) 少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清が施行され、残存腫瘍の長径が 2cm 以下である患者
- 3) 原発巣からの摘出標本の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす子宮体がん患者

- ・ 筋層浸潤 1/2 を超える手術進行期 I-Ⅱ期で、組織学的分化度 Grade 2 あるいは 3
- ・ 手術進行期Ⅲ期
- ・ 腹腔を超えた部位への遠隔転移*を認めない手術進行期Ⅳ期

*例) 胸腔、縦隔あるいは頸部リンパ節等への転移

- 4) 子宮体がんに対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われていない患者
- 5) ホルモン療法の最終治療日より、登録時点で 14 日以上経過した患者
- 6) 一般状態 (ECOG Performance Status, P.S.) が 0-2 の患者
- 7) 手術施行から 6 週以内に投与開始予定の患者
- 8) 年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者 (登録時)
- 9) 主要臓器 (骨髄、心、肝、腎など) の機能が保持されている患者

以下の検査は、臨床検査値は登録日前 7 日以内

好中球数	2,000/mm ³ 以上
血小板数	10 万/mm ³ 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
AST(GOT)、ALT(GPT) ともに	100U/L 以下
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.2mg/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

クレアチニン・クリアランス	60mL/min 以上
心電図	正常または無症状かつ治療を要しない程度
LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction)	50% 以上

- 10) 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 除外規準

- 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) 5 年未満の無病期間の重複がん既往あるいは、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 で間質性肺炎または肺線維症が疑われる患者
- 6) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7) grade 2 以上の末梢神経障害 (運動性・知覚性) をきたしている患者
- 8) grade 2 以上の浮腫 (四肢) のある患者 (原疾患によって発生する障害は含まない)
- 9) ドキソルビシン (doxorubicin, ADM) による前治療歴がある患者
- 10) 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
- 11) その他、施設研究責任医師が不相当と判断した場合

4. 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 8) の記載内容とする。薬剤添付文書の改訂時には新添付文書を参照のこと。薬剤添付文書は本試験実施計画書に添付したが、最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.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 パクリタキセル (paclitaxel, PTX)

- [1] 製品名：タキソール®注射液 30mg、タキソール®注射液 100mg
- [2] 成分・含量：1バイアル5、16.7mL中に各々パクリタキセル 30、100mgを含有する。
- [3] 重大な副作用
 - 1) ショック、アナフィラキシー様症状
ショック(0.2%)、アナフィラキシー様症状(0.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の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。
 - 2) 白血球減少等の骨髄抑制
白血球減少(59.7%)、好中球減少(53.5%)、貧血〔ヘモグロビン減少(27.4%)、ヘマトクリット値減少(5.2%)、赤血球減少(6.4%)等〕、血小板減少(10.6%)、汎血球減少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、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症〔尿路感染(2.2%)、上気道感染(4.4%)、敗血症(0.9%)、帯状疱疹(1.1%)、肺炎(1.0%)等〕の併発が報告されている。なお、国内の3時間点滴静注による第Ⅱ相試験(本剤単独)においてグレード3以上の白血球減少、好中球減少の発現率はそれぞれ43.7%(163/373)、76.3%(284/372)であった。
 - 3) 末梢神経障害、麻痺
しびれ等の末梢神経障害(41.2%)、麻痺(0.1%)、片麻痺(0.1%未満)、不全麻痺があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
 - 4) 間質性肺炎、肺線維症
間質性肺炎(0.5%)、肺線維症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等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。
 - 5) 急性呼吸窮迫症候群
急性呼吸窮迫症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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。
 - 6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫
心筋梗塞(0.1%未満)、うっ血性心不全(0.1%未満)、心伝導障害(頻度不明)、肺塞栓(0.1%)、血栓性静脈炎(0.4%)、脳卒中(0.1%未満)、肺水腫(0.1%未満)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こと。
 - 7) 難聴、耳鳴
難聴(0.2%)、耳鳴(0.4%)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こと。
 - 8) 消化管壊死、腸管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍
消化管壊死(頻度不明)、腸管穿孔(0.1%未満)、消化管出血(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.1%)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。
 - 9) 重篤な腸炎
出血性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性大腸炎等が現れることがあるので、観察を十

分に行い、激しい腹痛・下痢等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。

10) 腸管閉塞、腸管麻痺

腸管閉塞(1.7%)、腸管麻痺(0.1%)(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及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、腸管閉塞、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。

11) 肝機能障害、黄疸

肝機能障害(4.4%)、黄疸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こと。

12) 膵炎

膵炎(0.1%未満)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。

13) 急性腎不全

急性腎不全(0.2%)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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

14) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)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、適切な処置を行うこと。

15) 播種性血管内凝固症候群(DIC)

播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。

[4] その他の副作用

過 敏 症 発疹(5%~20%未満)、発赤(5%未満)

循 環 器 低血圧(5%~20%未満)、不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症(5%未満)

消 化 器 悪心・嘔吐(33.8%)、下痢、食欲不振、口内炎、便秘(5%~20%未満)、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、直腸疼痛、嚥下障害、直腸障害、歯肉炎、腹部膨満感、舌苔、歯肉痛(5%未満)

肝 臓 AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ALT(GPT)上昇、(5%~20%未満)、ビリルビン上昇(5%未満)

腎 臓 電解質異常(5%~20%未満)、BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿(5%未満)

皮 膚 脱毛(42.3%)、斑状丘疹性皮疹、爪変色(20%以上又は頻度不明)、掻痒、皮膚疾患、皮膚潰瘍、蕁麻疹、爪の障害、表皮剥離、色素沈着、皮膚腫脹(5%未満)

精神神経系 めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、寡動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔声、気分変動(5%未満)

感 覚 暗点、光視症(20%以上又は頻度不明)、味覚倒錯、視力異常、味覚喪失、眼痛、耳痛、舌異常感(5%未満)

呼 吸 器 呼吸困難(5%~20%未満)、低酸素症(5%未満)

全身症状 無力症、腹痛、倦怠感、頭痛(5%~20%未満)、浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少(5%未満)

- 筋骨格 関節痛(30.7%) 筋肉痛(27.1%)、骨痛、背部痛(5%~20%未満)、頸部痛、腰痛(5%未満)
- その他 脱水(20%以上又は頻度不明)、発熱、潮紅(5%~20%未満)、胸痛、咳増加、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、排尿困難、血尿、眼疾患、口渇、不正出血、結膜炎、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、尿失禁、尿閉、低血糖、出血性膀胱炎、喀痰増加、結膜出血、眼乾燥、角膜炎(5%未満)

4.2.2 ドセタキセル(docetaxel, DOC)

4.2.2.1

[1] 製品名：タキソテール®注

[2] 成分・含量：80mg 製剤 1 バイアル 2mL 中にドセタキセル水和物 85.35mg
(ドセタキセルとして 80mg)を含有する
20mg 製剤 1 バイアル 0.5mL 中にドセタキセル水和物 21.34mg
(ドセタキセルとして 20mg)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(60mg/m²: 97.2%、70mg/m²: 97.9%)、好中球減少(60mg/m²: 95.2%、70mg/m²: 98.4%)、ヘモグロビン減少(60mg/m²: 50.9%、70mg/m²: 78.1%)、血小板減少(60mg/m²: 11.7%、70mg/m²: 13.0%)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ついても考慮すること。

2) ショック症状(0.1%)・アナフィラキシー様反応(0.3%)

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(0.2%)、肺線維症(頻度不明注)

間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。また、放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状(放射線肺臓炎)があらわれることがある。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(DIC)(0.1%)

播種性血管内凝固症候群(DIC)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(0.4%)、虚血性大腸炎(頻度不明)、大腸炎(0.1%)
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) 急性呼吸促迫症候群(頻度不明)
急性呼吸促迫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)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、多形紅斑(頻度不明)
皮膚粘膜眼症候群(Stevens - Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹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(頻度不明)、浮腫・体液貯留(0.7%)
心タンポナーデ、肺水腫、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(1.4%)
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)
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(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] その他の副作用

- | | |
|--------|--|
| 消 化 器 | 食欲不振(50%以上)、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便潜血(5~50%未満)、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥等(5%未満)、胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり(頻度不明) |
| 過 敏 症 | アレルギー、発赤(5~50%未満)、痒痒感、潮紅等(5%未満) |
| 皮 膚 | 脱毛(50%以上)、皮疹(5~50%未満)、色素沈着、爪疾患(爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等)等(5%未満)、皮膚剥離、手足症候群、皮膚エリテマトーデス(頻度不明) |
| 精神・神経系 | しびれ感(5~50%未満)、頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、羞明、視力異常、不眠等(5%未満)、傾眠、視覚障害(閃光、光のちらつき、暗点)(頻度不明) |
| 神経・筋症状 | 筋肉痛、関節痛、筋力低下、脱力感、背部痛、痙攣等(5%未満) |
| 肝 臓 | AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP・Al-P・LDH 上昇(5~50%未満)、総ビリルビン上昇(5%未満) |
| 腎 臓 | 蛋白尿、K・Na・Cl・Ca の異常、BUN 上昇(5~50%未満)、クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿等(5%未満) |

- 循環器 血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈等(5%未満)
- 呼吸器 呼吸困難、咽頭炎、咳嗽等(5%未満)、血痰(頻度不明)
- その他 全身倦怠感(50%以上)、発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン・A/G比・CK(CPK)異常(5~50%未満)、静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、流涙等(5%未満)、涙道閉塞、脱水(頻度不明)

4.2.2.2 ドセタキセル用添付溶解液

- [1] 成分・含量：80mg 製剤1バイアル6mL中に95%エタノール764.4mgを含有する
20mg 製剤1バイアル1.5mL中に95%エタノール191.1mgを含有する

4.2.3 シスプラチン(cisplatin, CDDP)

4.2.3.1

- [1] 製品名：ブリプラチン®注、ランダ®注
- [2] 成分・含量：1バイアル20、50、100mL中に各々シスプラチン10、25、50mgを含有する。
- [3] 重大な副作用
- 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、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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、中止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)
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。
 - 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80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²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、球後視神経炎、皮質盲(すべて0.1%未満)
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は投与を中止すること。
 - 6) 脳梗塞(0.1%未満)、一過性脳虚血発作(0.1%未満)
脳梗塞、一過性脳虚血発作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し、適切な処置を行うこと。
 - 7) 溶血性尿毒症症候群(0.1%未満)
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)及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、狭心症、うっ血性心不全、不整脈(すべて0.1%未満)
心筋梗塞、狭心症(異型狭心症を含む)、うっ血性心不全、不整脈(心室細動、心停止、心房細動、徐脈等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息

- 切れ、動悸、心電図異常等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。
- 9) 溶血性貧血(0.1%未満)
クームス陽性の溶血性貧血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。
- 10) 間質性肺炎(0.1%未満)
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。
- 11) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満)
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- 12) 劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)
劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 13) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔(すべて 0.1%未満)
消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと
- 14) 急性膵炎(0.1%未満)
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、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 15) 高血糖(0.1%未満)、糖尿病の悪化(0.1%未満)
高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意する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するなど適切な処置を行うこと。
- 16) 横紋筋融解症(0.1%未満)
横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。
- [4] その他の副作用
- | | |
|-------|---|
| 消化器 | 悪心・嘔吐、食欲不振(10%以上)、下痢、口内炎(1~10%未満)、イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎(1%未満) |
| 過敏症 | 発疹、ほてり(1%未満) |
| 精神神経系 | 末梢神経障害(しびれ、麻痺等)(1~10%未満)、言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッテ徴候(1%未満) |
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇(1~10%未満)、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇(1%未満) |
| 循環器 | 動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状(1%未満) |
| 電解質 | 血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常(1~10%未満)、テタニー様症状(1%未満) |
| 皮膚 | 脱毛(10%以上)、掻痒、色素沈着(1%未満) |
| その他 | 全身倦怠感(10%以上)、発熱(1~10%未満)、眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水(1%未満) |

4.2.3.2

[1] 製 品 名：プラトシン注、シスプラチン注「マルコ」

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

[3] 重大な副作用およびその他の副作用

資料 プラトシン注、シスプラチン注「マルコ」の薬剤添付文書を参照のこと。

4.2.4 カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)

4.2.4.1

[1] 製 品 名：注射用パラプラチン®150mg、パラプラチン®注射液

[2] 成分・含量：1バイアル5、15、45mL中に各々カルボプラチン 50、150、450mgを含有する。

[3] a) 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、気管支痙攣等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。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向もみられる。

3) 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。

4) 急性腎不全(0.1%未満)、ファンコニー症候群(頻度不明)

急性腎不全、ファンコニー症候群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) 肝不全、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に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。

6) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍(いずれも頻度不明)

消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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、適切な処置を行うこと。

7) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎(頻度不明)

出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等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) 麻痺性イレウス(0.1%未満)

腸管麻痺(食欲不振、嘔気・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及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。

9) 脳梗塞(0.1%未満)、肺梗塞(頻度不明)

脳梗塞、肺梗塞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、適切な処置を行うこと。

- 10) 血栓・塞栓症(頻度不明)
 血栓・塞栓症(肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等)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、適切な処置を行うこと。
- 11) 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。
- 12) 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)及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。
- 13) 急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)
 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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。
- 14) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)
 播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。
- 15) 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、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
- b) 重大な副作用(類薬)
- 1) 聴力低下、難聴、耳鳴
 シスプラチンで、高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがあるので、十分な観察を行い投与すること。
- 2) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲
 シスプラチンで、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。
- 3) 溶血性貧血
 シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血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] その他の副作用
- | | |
|-------|--|
| 消化器 | 悪心・嘔吐、食欲不振(10%以上又は頻度不明)、下痢、口内炎、腹痛、便秘(1~10%未満)、口渇(1%未満) |
| 腎臓 | 血尿、蛋白尿(1~10%未満)、乏尿(1%未満) |
| 過敏症 | 蕁麻疹(10%以上又は頻度不明)、発疹(1~10%未満)、掻痒感(1%未満) |
| 精神神経系 | 末梢神経障害(しびれ等)、頭痛(1~10%未満)、耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠(1%未満) |
| 肝臓 | ALT(GPT)上昇(10%以上又は頻度不明)、AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇(1~10%未満) |
| 循環器 | 心電図異常(期外収縮)、心悸抗進、血圧上昇、血圧低下、不整脈(頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック)(1%未満) |
| 電解質 | 血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常(1~10%未満)、抗利尿ホルモン分泌異常症候群(1%未満) |
| 皮膚 | 脱毛(10%以上又は頻度不明)、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患(1%未満) |

そ の 他 全身倦怠感、無力症、尿酸上昇、悪寒、脱水、体重減少、アルブミン低下、呼吸困難(10%以上又は頻度不明)、発熱、浮腫(1～10%未満)、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛等)、低蛋白血症(1%未満)

4.2.4.2

[1] 製 品 名：カルボメルク注射液 1%

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

[3] 重大な副作用およびその他の副作用

資料 カルボメルク注射液 1%の薬剤添付文書を参照のこと。

4.2.5 ドキソルビシン(doxorubicin, ADM)

[1] 製 品 名：アドリアシン®注用 10

[2] 成分・含量：1 バイアル中に日局塩酸ドキソルビシン 10mg(力価)を含有する。

[3] 重大な副作用

- 1) 心筋障害、更に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こと。また、総投与量が 500mg/m² を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
- 2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髓機能抑制及び出血があらわれることがあるので、定期的に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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) ショック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、適切な処置を行うこと。
- 4) 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱(0.9%)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。

[4] その他の副作用

心 臓	心電図異常、頻脈(5%以上)、不整脈、胸痛(0.1～5%未満)
肝 臓	肝障害(0.1～5%未満)
腎 臓	蛋白尿(0.1～5%未満)
消 化 器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢(5%以上)
皮 膚	脱毛(5%以上)、色素沈着(0.1～5%未満)
精神神経系	倦怠感、頭痛(0.1～5%未満)
泌尿器(膀注時)	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿(5%以上)、残尿感(0.1～5%未満)
呼 吸 器	気胸・血胸(肺転移症例)(頻度不明)
過 敏 症	発疹(0.1～5%未満)
そ の 他	発熱(5%以上)、鼻出血(0.1～5%未満)

5. 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Ⅲ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 適格規準を満たし、除外規準にあてはまらない患者がある場合、施設研究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 「症例登録用紙」(別紙2)に必要事項を記入の上、JGOG登録センターへFAXする。
- ③ JGOG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う。その後、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、「登録結果確認票」(別紙2)に登録番号、体表面積、投与量を記入の上、施設研究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 施設研究責任医師あるいは施設分担医師はJGOG登録センターから「登録結果確認票」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。

[JGOG 登録センター]

社団法人北里研究所臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門
〒108-8642 東京都港区白金5-9-1
TEL: 03-5791-6398

FAX: 0120-579-181 (フリーダイヤル)

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受領は行いが登録は翌業務日となる場合がある)

[症例登録等に関する問い合わせ]

進 伸幸・野村弘行

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: 63960) FAX: 03-3226-1667

e-mail: jgog2043@jgog.gr.jp

[3] 登録に際しての注意事項

- ・ プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 「症例登録用紙」の記載が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受付られない。
- ・ JGOG登録センターで適格性の再確認がされた後に「登録結果確認票」が発行されるが、この「登録結果確認票」の送付をもって登録とする。
- ・ 一度登録された患者の登録取り消し(データベースからの抹消)はなされない。重複登録の場合も初回登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ・ 誤登録、重複登録が判明した場合には速やかにJGOG登録センターに連絡すること。

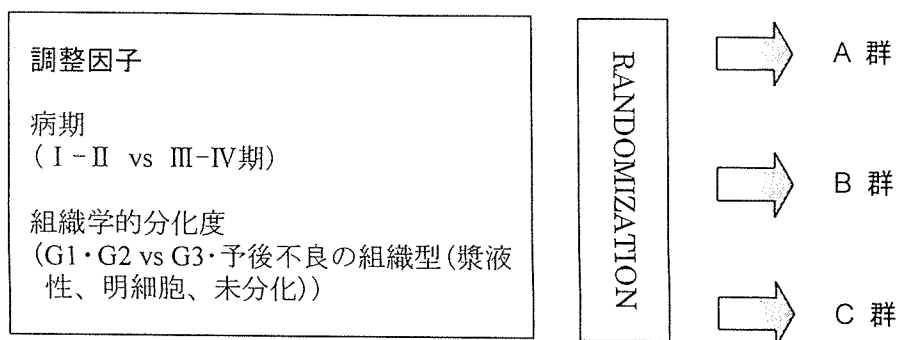
[4] 症例割付

動的ランダム割付にて投与群が決定される。

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

1) 病期(I-II vs III-IV期)

2) 組織学的分化度(G1・G2 vs G3・予後不良の組織型(漿液性、明細胞、未分化))



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：

AP 療法：doxorubicin + cisplatin				
Doxorubicin	60 mg/m ²	iv	day 1	
Cisplatin	50 mg/m ²	iv	day 1	
3 週ごとに 6 コース				

B 群：

DP 療法：docetaxel + cisplatin				
Docetaxel	70 mg/m ²	iv	day 1	
Cisplatin	60 mg/m ²	iv	day 1	
3 週ごとに 6 コース				

C 群：

TC 療法：paclitaxel + carboplatin				
Paclitaxel	180 mg/m ²	iv	day 1	
Carboplatin	AUC 6	iv	day 1	
3 週ごとに 6 コース				

[1] 投与量および投与スケジュール

[1-1] 投与量の算出方法

投与量の算出に用いる体表面積は「DuBois の計算式」より求める。(別紙 10 参照)

1) ADM、CDDP、PTX および DOC の投与量

体表面積あたりで算出された投与量を小数点以下を切り捨てて決定する。

2) CBDCA の投与量

Calvert の計算式を用いて算出し、この投与量から、小数点以下を切り捨てて決定する。

また、算出された CBDCA 投与量は 1000mg/body を上限量とし、それ以上の投与量が算出された場合はすべて 1000mg/body とする。

$$\text{CBDCA 投与量 (mg/body)} = \text{目標 AUC 6} \times (\text{GFR} + 25)$$

GFR に関しては、Jelliffe の計算式を用いた値を代入することとする。