

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系の確立に関する研究

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 嘉村 敏治

平成19（2007）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系の確立に関する研究

嘉村 敏治 ----- 1

(資料) JCOG 0505 : IVb期および再発子宮頸癌に対するPacliixel / 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 ver 1.0

II. 分担研究報告

1. 笠松 高弘----- 90
2. 喜多川 亮----- 92
3. 吉川 裕之----- 96
4. 齋藤 俊章----- 99
5. 佐治 文隆----- 103
6. 小西 郁生----- 106
7. 岩坂 剛----- 108
8. 櫻木 範明----- 111
9. 山本嘉一郎----- 113
10. 杉山 徹----- 116
11. 滝沢 憲----- 119
12. 戸板 孝文----- 121

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 124

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 127

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

進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系の確立に関する研究

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

子宮頸がんの生存率改善を計るためには化学療法を取り入れた新たな集学的治療法を開発、検証を行う必要がある。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)が子宮頸がんの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、その結果必ず入院が必要となり、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ためにまず進行・再発子宮頸がんを対象として第2相試験を行った。その結果59%の奏功率を認め、TJ療法の有用性が確かめられた。そこでさらに TJ療法と TP療法の間でその有用性を比較する第3相試験を JCOG 研究として平成18年2月に開始した。

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

筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

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

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

滝沢 憲

癌研究会有明病院部長

戸板 孝文

琉球大学大学院医学研究科助教授

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た第2相試験を

行った。その結果は 59% (95%CI: 40.7-74.5%)の奏功率が認められた。無増悪生存期間の中央値が 4.9 ヶ月 (1.0-18.7 ヶ月)、全生存期間の中央値が 9.4 ヶ月 (2.6-22.9 ヶ月)と米国の TP 療法のデータ (36%、4.8 ヶ月、9.7 ヶ月)に匹敵する結果が得られた。このデータを基にして TP 療法、TJ 療法の無作為化比較試験 (第 3 相試験) を JCOG 研究として開始した。

B. 研究方法

TP vs TJ の無作為化比較試験は対象症例を進行、再発子宮頸がんとした。TP 療法は paclitaxel 135mg/m², 24hr div, cisplatin 50 mg/m² q21days, TJ 療法は paclitaxel 135mg/m², 3hr div, carboplatin 50 mg/m², q21days とした。本試験は非劣性試験として行い、primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint は無増悪生存期間、有害事象発生割合、奏功割合、予定治療期間中の非入院日数の割合とした。予定登録症例数は各群 125 例、症例集積期間は 2.5 年、追跡期間 1 年、総研究期間 3.5 年とした。(倫理面への配慮)

TJ 療法の安全性については第 2 相試験で確立されている。参加施設は全て当該施設 IRB の承認を得て参加する。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ている。

C. 研究結果

平成 18 年 2 月に本第 3 相試験は症例登録を開始した。1 年間で 59 例の登録があった。登録の状況は予定をやや下回っているが、1 年目は各施設の IRB の承認を得るのに時間がかかるので、2 年目は予定通りの登録が行われると予測される。これまでのところ重篤な有害事象は報告されていない。

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 carboplatin 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、しかも高い奏功率が得られた。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。第 3 相試験で TJ 療法が標準的化学療法として確立されれば、次のステップとして放射線療法と組み合わせた同時併用化学放射線療法への応用や、術前化学療法への応用等、新たな集学的治療が展開可能となる。

E. 結論

本試験は非劣性試験であるが、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. Nishio S, Kamura T, et al., Fertility-preserving treatment for patients with malignant germ cell tumors of the ovary. J Obstet Gynaecol Res, 32:416 - 421, 2006.

2. Katsumata N, Kamura T, et al., Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102). ASCO 2006 Proc 5013, 2006.

3. Ushijima K, Kamura T, et al.,

Fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women : a multicenter phase II study. J Clin Oncol, in press.

4. Nishida N, Kamura T, et al., Role of immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 in ovarian cancer. Handbook of Immunohistochemistry and in situ hybridization of human carcinomas, M. A. Hayat ed., ELSEVIER, 4 : 441 - 447, 2006.

2. 学会発表

1. Katsumata N, Kamura T, et al., : Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102). The 42nd Annual Meeting American Society of Clinical Oncology, 2006.6.2-6 Atlanta, USA.

2. Ushijima K, Kamura T, et al., : Neuroendocrine tumors of uterine cervix - report of seven cases-. The 18th FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, 2006.11.5-10 Kuala Lumpur, Malaysia.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

JCOG0505

IVb 期および再発子宮頸癌に対する
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 ver 1.0

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

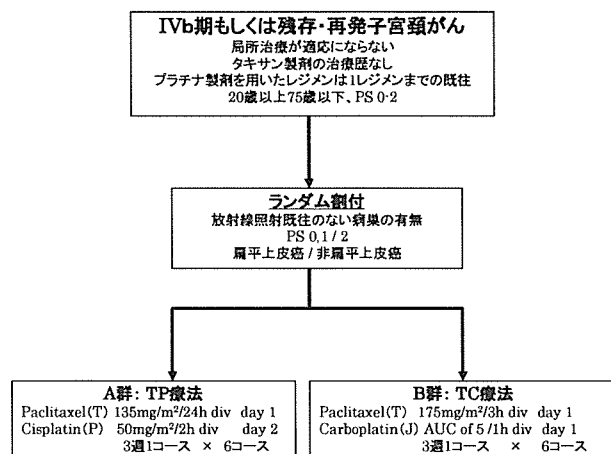
2003 年 12 月 20 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC309)

2005 年 6 月 22 日 JCOG 臨床試験審査委員会一次審査提出

2006 年 1 月 12 日 JCOG 臨床試験審査委員会承認・発効(1.0 版)

O. 概要

O.1. シェーマ



O.2. 目的

初発子宮頸癌 IVb 期もしくは再発子宮頸癌のうち、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 (TC 療法) の臨床的有用性を欧米における標準治療である Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 (TP 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

O.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癌と診断されている
- 2) 扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌のいずれか
- 3) 以下の 1.~3.のいずれかである
 - 1.初発 IVb 期:画像検査により転移巣が確認されている臨床進行期 IVb 期の未治療子宮頸癌
 - 2.再発:子宮頸癌に対する根治目的の初回治療後の再発
 - 3.再々発:子宮頸癌の再発に対する放射線照射または全身化学療法(ホルモン療法、丸山ワクチンを含む)後の再々発
- 4) 症状緩和目的で姑息的放射線治療を受けた場合、総線量は 50Gy 以下である
- 5) 治療歴がない、もしくは最後に行った治療(緩和目的の治療を含む)の最終治療日から一定期間が経過している
- 6) 以下の 1.~3.のいずれかに該当する
 - 1.骨盤腔を超える病変が傍大動脈リンパ節と岬径リンパ節以外にも存在する
 - 2.骨盤腔を超える病変が傍大動脈リンパ節と岬径リンパ節以外に存在せず、病変のいずれかに放射線照射の既往がある
 - 3.病変が骨盤内に限局し、その病変のいずれかに放射線照射の既往がある
- 7) 肺転移または骨盤内再発病変に対する外科的切除術が行われたことがない
- 8) 登録時に両側水腎症が存在しない(腎瘻造設や尿管カテーテル留置により軽快していれば登録可)
- 9) プラチナ製剤について、以下のいずれかに該当する。
 - 1.プラチナ製剤の投与歴がない
 - 2.プラチナ製剤の投与歴があるが、初発時もしくは再発時のいずれか一方に 1 剤のみを使用しただけである(投与量、投与方法、施行コース数、施行期間、プラチナ製剤以外の併用薬剤は問わない)。
- 10) タキサン製剤の投与歴がない
- 11) 20 歳以上、75 歳以下
- 12) PS(ECOG)0~2
- 13) 主要臓器機能が保たれている
- 14) 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

O.4. 治療

登録から7日以内にA群はTP療法、B群はTC療法を開始する。両群とも3週1コースで6コース行う。プロトコール治療中止・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: TC療法(1コース)

Paclitaxel 175mg/m²、3時間点滴静注 day 1

Carboplatin AUC of 5、1時間点滴静注 day 1

O.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

O.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(16.14.)

有害事象報告: JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.13.)

目次

0.	概要	2
0.1.	シエーマ	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	12
2.3.	治療計画設定の根拠	13
2.4.	試験デザイン	18
2.5.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	19
2.6.	本試験の意義	20
2.7.	附随研究	20
3.	本試験で用いる規準・定義	21
3.1.	臨床進行期分類	21
3.2.	「根治目的の初回治療」の定義	21
3.3.	「再発」の定義	21
3.4.	プラチナ製剤	21
3.5.	タキサン製剤	21
4.	患者選択規準	22
4.1.	適格規準（組み入れ規準）	22
4.2.	除外規準	23
5.	登録・割付	24
5.1.	登録の手順	24
5.2.	ランダム割付と割付調整因子	24
6.	治療計画と治療変更規準	25
6.1.	プロトコール治療	25
6.2.	プロトコール治療中止・完了規準	26
6.3.	治療変更規準	28
6.4.	併用療法・支持療法	31
6.5.	後治療	33
7.	薬剤情報と予期される有害反応	34
7.1.	薬剤情報	34
7.2.	予期される有害反応	38
7.3.	有害事象/有害反応の評価	40
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	41
8.1.	登録前評価項目	41
8.2.	治療期間中の検査と評価	41

8.3.	治療終了後の検査と評価.....	42
8.4.	スタディカレンダー.....	43
9.	データ収集.....	44
9.1.	記録用紙（CASE REPORT FORM:CRF）.....	44
10.	有害事象の報告.....	45
10.1.	報告義務のある有害事象.....	45
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	46
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務.....	46
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討.....	47
11.	効果判定とエンドポイントの定義.....	48
11.1.	効果判定.....	48
11.2.	解析対象集団の定義.....	50
11.3.	エンドポイントの定義.....	50
	$\frac{\sum_{j=1}^{n_i} \sum_{k=1}^6 \max(21 - D_{ijk}, 0) \times I_{ijk}}{126 \times n_i}$	51
12.	統計的事項.....	52
12.1.	主たる解析と判断規準.....	52
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間.....	52
12.3.	中間解析と試験の早期中止.....	53
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	53
12.5.	最終解析.....	54
13.	倫理的事項.....	56
13.1.	患者の保護.....	56
13.2.	インフォームドコンセント.....	56
13.3.	プライバシーの保護と患者識別.....	57
13.4.	プロトコルの遵守.....	57
13.5.	施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認.....	57
13.6.	プロトコルの内容変更について.....	57
14.	モニタリングと監査.....	59
14.1.	定期モニタリング.....	59
14.2.	施設訪問監査.....	60
15.	特記事項.....	61
16.	研究組織.....	62
16.1.	JCOG（JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP：日本臨床腫瘍研究グループ）.....	62
16.2.	指定研究以外の研究班.....	62
16.3.	JCOG 代表者.....	62
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	62
16.5.	研究代表者.....	63
16.6.	研究事務局.....	63

16.7.	参加施設	64
16.8.	JCOG 臨床試験審査委員会	65
16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会	65
16.10.	データセンター	66
16.11.	プロトコール作成	66
17.	研究結果の発表	67
18.	参考文献	68
19.	付表 APPENDIX	71
20.	DAY 2	72

【一次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ CRF ドラフト

【二次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式

【二次審査承認後、施設への配布時に添付する資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表 (DuBois 式)
- ・ 毒性規準 (NCI-CTCAE ver.3 日本語訳 JCOG/JSCO 版)

1. 目的

初発子宮頸癌 IVb 期もしくは再発子宮頸癌のうち、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 (TC 療法) の臨床的有用性を欧米における標準治療である Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 (TP 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

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

1)疫学的事項

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。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¹⁾。子宮がんは、子宮頸部に発生し扁平上皮癌が大半を占める「子宮頸癌」と、子宮体部に発生し腺癌が大半を占める「子宮体癌」に大別される。両者の罹患年齢、罹患のリスクファクターなどは異なり、鑑別も比較的容易である。

子宮頸癌は、女性の悪性新生物による死亡の2~3%を占め、子宮頸癌だけの罹患調査はなされていないが、子宮がん全体の罹患数と子宮がんに占める子宮頸癌の割合から、本邦の婦人科悪性腫瘍の中で最も罹患率が高いがんと言える。しかし海外先進国においては、子宮頸部擦過細胞診を用いた検診が普及²⁾して以来、子宮頸癌患者は激減しており、過去50年間に発生頻度と死亡率ともに75%もの減少がみられ、本邦でも老人保健法制定以来、減少傾向がみられる。また、ライフスタイルの欧米化に伴う、子宮体癌のリスクファクターである高血圧・糖尿病・高脂血症の増加によると考えられている子宮体癌罹患率の増加傾向もあり、子宮がん全体に占める子宮頸癌の割合は、20年前の90%以上から約65%にまで低下している。ただし最近では、子宮頸癌の罹患率に大きな減少傾向は見られなくなり、ほぼ一定である。子宮頸癌は20代前半から見られはじめ、40~60代に最も多く発症する。子宮がん全体の年齢階級別罹患率は、1975年には高齢まで漸増する傾向があったが、1998年には20代前半から増加し始め30才を過ぎて一定となっている。これは子宮頸癌全体の罹患率は低下したものの、若年化が進んでいることを示唆しており³⁾、検診への抵抗から若年層の検診が十分普及しないために進行例での発見が増えていることに加えて、子宮頸癌発症の原因とされるHPV・クラミジアなどの性感染症罹患率が増加しているために発症年齢全体が若年化していることが原因と考えられている。ライフスタイルの変化の影響を考えると、今後も若年化傾向が続くことが予想され、女性の寄与が大きくなる社会経済への直接的影響、母子保健の観点からの次世代への間接的影響は無視出来ないと考えられており、若年者への検診の普及推進とともに、若年層を考慮した積極的な治療開発が重要と言える。

2)組織型

子宮頸癌の主な組織型には扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌があり、その他に子宮肉腫や小細胞癌などもみられるが稀である。組織型別の割合は、1990年には扁平上皮癌が90.7%と最多で、腺癌が6.4%、腺扁平上皮癌が2.4%であったが、2000年には扁平上皮癌が78.6%、腺癌が14.3%、腺扁平上皮癌が4.9%となり、非扁平上皮癌が増加傾向にある³⁾。

3)病期分類と予後

病期分類(staging)には、世界的にFIGO分類(Fédération Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique)が用いられており、本邦ではその邦訳にあたる「子宮頸癌取り扱い規約」の「臨床進行期分類」が用いられる(「3.1.臨床進行期分類」参照)。FIGO分類の病期は、TNM分類を用いたUICC/AJCCと同じI~IV期であるが、さらに腫瘍の局所進展度による詳細な亜分類が設けられている⁴⁾。各病期の割合は、Ia期:20.2%、Ib期:31.2%、IIa期:7.0%、IIb期:17.3%、IIIa期:1.0%、IIIb期:15.5%、IVa期:3.4%、IVb期:4.2%であり、約半数がI期である³⁾。

1990年に治療を開始した子宮頸癌患者の病期別の5年生存割合は、Ia期:89.9%、Ib期:79.4%、IIa期:63.0%、IIb期:59.8%、IIIa期:42.2%、IIIb期:36.0%、IVa期:19.4%であり、IVb期は0%と明らかに予後不良である。子宮頸癌全体では5年生存割合65%前後であり、過去25年間で変化していない⁵⁾。2001年の本邦での子宮頸癌による年間死亡者数は2367人であった⁶⁾。

4)治療戦略

子宮頸癌は、進行しても局所にとどまる傾向が強い腫瘍とされており、治療は局所治療が中心である。非進行癌であるI-II期では外科的切除が中心であるが、進行癌であるIII-IVa期に対しても、多くを占める扁平上皮癌の放射線感受性が高いことから根治的放射線療法が行われてきた。しかし、化学放射線療法を推奨する米国NCI(National Cancer Institute)の声明⁷⁾が出された1999年以降、遠隔転移を有さないIVa期末

では化学放射線療法が標準的治療になりつつある。本試験の対象となる、遠隔転移を有する IVb 期や根治的治療後の再発に対しても、根治をめざした放射線療法や外科的切除、化学放射線療法が行われることがあるが、多くの場合は、症状緩和を目的とした治療が行われる。全身化学療法は症状緩和治療の一つと位置付けられる。

2.1.2. 根治的局所治療後の再発形式

I 期～IVa 期の子宮頸癌に対する根治的局所治療後の再発の約 3 分の 2 が骨盤内、約 3 分の 1 が骨盤外の遠隔転移(骨盤外のみ 20.1%、骨盤内外 10.6%)である。遠隔転移の中では、肺(21%)、骨(16%)、傍大動脈リンパ節(11%)、腹腔内(8%)、鎖骨上リンパ節(7%)⁹⁾の順に頻度が高い。再発の多くは初回治療後 2 年以内にみられる⁹⁾。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

初発・再発問わず骨盤内に病巣を有することが多く、合併症は骨盤内病変によるものが高頻度かつ重要である。症状としては不正性器出血、消化管出血、血尿、四肢や皮膚の浮腫、下腹部痛、腰痛などがみられる。また化学療法の際に注意が必要な合併症として、巨大な骨盤内腫瘍や骨盤内リンパ節転移などが後腹膜下の尿管を圧迫し発症する水腎症・水尿管症があり、頻度も高い。片側腎が健常であり、腎機能が安定していれば臨床症状はないこともあるが、薬剤の排泄機能低下を来すことがある。また、両側の水腎症をきたしてきている場合には腎後性腎不全が生命を脅かす可能性もある。

他臓器転移に関しては、骨転移の場合の骨痛・骨折、肺転移の場合の咳・呼吸困難、腹腔内転移の場合の四肢・体幹の浮腫・腹痛・背部痛などがみられる。

また、腫瘍関連合併症ではないが、前治療による晩期合併症として重要なものとして、放射線治療後の直腸腔瘻、膀胱腔瘻がある。これらは感染の原因となり、特に化学療法時には問題となる。また、放射線膀胱炎や放射線直腸炎は持続する出血により貧血と全身状態の低下を引き起こし、化学療法の開始・継続を妨げる原因となる。

2.1.4. 対象集団選択の根拠

1) 病期決定に用いる検査法について

1994 年に作成された FIGO 分類およびその邦訳である「子宮頸癌取り扱い規約(第 2 版:1997 年)」では、病期(臨床進行期)決定に際しての検査法を「触診、視診、コルポスコピー、審査切除、頸管内搔爬、子宮鏡、膀胱鏡、直腸鏡、排泄性尿路造影、肺および骨の X 線検査」に限るとしており、「リンパ管造影、動・静脈撮影、腹腔鏡、CT、MRI 等」は、「これらの検査が日常的検査として用いられるには至っておらず、検査結果の解釈に統一性がない」ことを理由として病期決定には用いないとしている。しかし、現在では、CT や MRI は実地臨床ではむしろ必須の検査となっており、FIGO 分類による病期と治療選択とが乖離する最大の原因となってしまう。そこで標準治療確立を目的とした本試験では、規約にしたがった分類(FIGO 分類)は用いるものの、実地臨床に即して病期決定には CT または MRI を用いることとした(3.1.、4.1.)。

また、術前に I 期または II 期と診断されて根治的外科的切除(広汎子宮全摘出術)が試みられたが、開腹時に明らかな遠隔転移を認めた場合、規約上は IVb 期とならないが、臨床的には IVb 期であり根治的局所治療の対象とはならないため、本試験では IVb 期と扱い試験の対象に含めることとした。

2) 未治療 IVb 期(骨盤内リンパ節・腹部傍大動脈リンパ節・鼠径リンパ節への限局転移を除く)

初発時に既に癌が「小骨盤腔を超えて拡がる」もつとも進んだ臨床病期である IVb 期は、基本的には局所治療の対象とはならないが、IVb 期の中でも転移が小骨盤腔外の骨盤内リンパ節や腹部傍大動脈リンパ節、鼠径リンパ節に限局している場合には、それ以外の転移を有する場合に比して予後がよいことが知られており、良好な放射線感受性を期待して IVa 期までに準じた放射線照射もしくは化学放射線療法がなされ、場合によっては外科的切除がなされる。従って、本試験では局所治療の対象とならない「小骨盤腔外の骨盤内リンパ節・腹部傍大動脈リンパ節・鼠径リンパ節への限局転移例を除く未治療 IVb 期」を対象とした。

3) 再発例

根治的な初回放射線治療後の再発に関しては、Perez らの 322 例の子宮頸癌患者における骨盤内再発が Ib 期 10%、IIA 期 17%、IIb 期 23%、III 期 42%、IVa 期 74%という報告¹⁰⁾と、遠隔転移については 10 年累積発生割合で Ia 期 3%(34 人中)、Ib 期 16%(384 人中)、IIA 期 31%(128 人中)、IIb 期 26%(353 人中)、III 期 39%(292 人中)、IVa 期 75%(20 人中)であったとの報告⁹⁾があり、I～IVa 期に対する根治的治療後

の再発頻度は高く、初回治療時の病期が進行するほど再発のリスクは高い。先述のごとく若年者の進行例が増加していることを考えると、今後子宮頸癌全体に対する再発例の割合は高くなることが予想される。根治目的の局所治療である外科的切除・放射線治療・化学放射線療法後の再発に対しては、IVb 期と同様、基本的には局所治療の対象とはならないが、①再発部位が骨盤腔内または腹部傍大動脈リンパ節または鼠径リンパ節の範囲に留まり、かつ②同部位への放射線照射の既往がない場合には、やはり良好な放射線感受性を期待して化学放射線療法が第 1 選択となっている。

以上より、本試験では、局所治療の対象である上記①②の両方を満たす患者を除く再発例を対象とした。

4)「再発」、「残存」、「増悪」について

子宮頸癌に対する根治的治療後の再発・増悪の時期はさまざまである。多くは 2 年以内であるが治療後数年経って再発する場合もあり、手術後早期の再発や化学放射線療法が奏効せず治療中に増悪が見られる場合もある。婦人科腫瘍の領域では、一度腫瘍が除去できたと考えられる状態(瘢痕組織のみ残存と判断された場合を含む)を経て病変が出現した場合を「再発(reccurent)」、治療後も腫瘍残存が認められるものを「残存(persistent)」と呼ぶ。しかしこれら両者を区別する詳細な定義はなく、残存病変が長期間経ってから増大したような場合も「再発」と呼ぶことから両者の区別は概念的なものであり、再発例を対象とした臨床試験の報告では両者を区別していないことが多い。従って、本試験では、治療中の増悪(progression)や「残存」も含めて「再発」と表現することとした(「3.2.再発の定義」参照)。

5) 姑息的放射線治療について

2)に該当する未治療の IVb 期もしくは 3)に該当する再発子宮頸癌であり、全身化学療法の対象となる患者であっても、性器出血、激しい疼痛、骨転移に伴う疼痛、脳転移の随伴症状を有する場合には、症状緩和目的で、小線源治療を含む姑息的放射線治療が化学療法に先行して行われることがある。放射線既往がある骨盤内病変であっても照射が行われることもある^{11)、12)、13)}。骨転移に伴う疼痛、脳転移の随伴症状には比較的大きな一回線量を数回照射する姑息的放射線治療が行われることがある^{14)、15)}。

これらはエビデンスに基づく標準治療とは言えないが、これらの局所治療を行わずに全身化学療法を行うことが標準治療であるとのエビデンスもないため、本試験では先行する前治療としてこれらの姑息的放射線治療を受けた患者も対象に含めることとした。その場合、本試験での化学療法への影響を考え、姑息的放射線治療の総線量許容上限を 50Gy とし、照射終了後 21 日以降に登録可能とした。ただし、腔内照射を含む小線源治療については病巣以外への毒性が少ないという特性に加え、臨床における実施状況が多様であることから、線量や照射終了からの期間に関しては規定しないこととした。

6) 再発病巣に対する外科的切除術について

未治療例に行われることは比較的少ないが、残存・再発例で、肺部分・区域切除が可能な範囲の孤立性肺転移に対する肺部分切除や、孤立性の頸部リンパ節転移などの切除が行われ、根治もしくは長期生存が得られることがある¹⁶⁾。また、放射線照射歴のある骨盤腔内中央部の再発に対して骨盤内臓器全摘除術を含む外科的切除が行われることもあるが、手術の侵襲が非常に大きく、回腸導管など尿路形成、ストーマ形成等の再建術も必要である。

これらの再発病巣に対する外科的切除術後の症例は、手術侵襲の大きさや残存病変の有無等、予後や化学療法の毒性に関して非常にバラツキが大きいと考えられ、化学療法の評価を目的とする本試験の対象としては不相当であると考え、本試験の対象からは除外することとした。

7) 本試験の対象

以上のように IVb 期の未治療子宮頸癌例と再発例とでは、選択できる治療や予後、治療上の注意事項等に共通点が多く、実地臨床においては従来から両者を一括して治療対象とみなすのが一般である。これまでの欧米での試験報告も、IVb 期と再発例を同時に試験対象としてきた¹⁰⁾ため、本試験では全身化学療法が第 1 選択となる対象として、IVb 期の未治療子宮頸癌例および再発例を対象とし、姑息的放射線治療を受けた患者は含むこととし、再発病巣に対する外科的切除を受けた患者は含まないこととした。

以上を表 2.1.4.にまとめた。網掛け部分が本試験の対象である。

表 2.1.4. IVb 期・再発例の標準治療と選択可能な治療

対象		本邦での標準治療	選択可能な治療
未治療 臨床病期 VIb 期	1) 骨盤腔を超える病変が傍腹部大動脈リンパ節転移のみもしくは鼠径リンパ節のみの場合	(化学)放射線治療	手術、Best supportive care、 (化学療法)
	2) 1)以外	シスプラチンを用いた 化学療法	シスプラチンを用いない化学療法、 Best Supportive Care
	特殊な症状: 性器出血・激しい疼痛、骨転移に伴う疼痛、脳転移の随伴症状	なし	姑息的放射線治療、 シスプラチンを用いた化学療法
	特殊な部位: 孤立性肺転移、孤立性頸部リンパ節転移など孤立性病変	なし	手術 or 放射線治療、 シスプラチンを用いた化学療法
残存・再発例	3) 以下の病変の増悪・再発のみの場合 ・放射線照射歴のない骨盤腔内病変 ・放射線照射歴のない傍大動脈リンパ節転移もしくは鼠径リンパ節転移のみ	(化学)放射線治療	手術、Best supportive care、 (化学療法)
	4) 放射線照射歴のある骨盤腔内中央部の増悪・再発の場合	なし	化学療法、手術
	5) 3)、4)以外	シスプラチンを用いた 化学療法	シスプラチンを用いない化学療法、 Best Supportive Care
	特殊な症状: 性器出血・激しい疼痛、骨転移に伴う疼痛、脳転移に伴う随伴症状	なし	姑息的放射線治療、 シスプラチンを用いた化学療法
特殊な部位: 孤立性肺転移、孤立性頸部リンパ節転移など孤立性病変	なし	手術 or 放射線治療、 シスプラチンを用いた化学療法	

8) 薬剤投与歴について

本試験は、2種類いずれかのプラチナ製剤と、タキサン製剤である paclitaxel を治療レジメンに含むことから、これらの薬剤の投与歴を有する患者に対する考慮が必要である。未治療 IVb 期では当然これらの薬剤の投与歴はないが、再発例では以下の場合があり得る。

- ① 化学放射線療法にプラチナ製剤が用いられた。
- ② 術前/術後化学療法にプラチナ製剤が用いられた。
- ③ 化学放射線療法にタキサン製剤が用いられた。
- ④ 術前/術後化学療法にタキサン製剤が用いられた。

これらのうち③④は、paclitaxel、docetaxel とも子宮頸癌に保険適応がないため使用歴のある患者は例外的であることから、除外しても本試験への登録の影響はほとんどないと考えられるため、タキサン製剤投与の既往がある患者は除外することとした。

プラチナ製剤に関しては、後述するようにシスプラチンは子宮頸癌に対する key drug とされており、シスプラチン、カルボプラチンともに子宮頸癌に対する保険承認薬であるため、初発時の化学放射線療法や術前化学療法の際に、両剤のいずれかが使用されている可能性が高い(ネダプラチンの投与歴がある患者も考えられるが、国内販売承認自体が最近得られたオキザリプラチンの投与歴がある患者は例外的と思われる)。

しかし、本試験の「再発」例は、臨床病期 I~IVa 期子宮頸癌に対する初回治療後の再発・残存・増悪例であるため、プラチナ製剤が用いられていたとしてもせいぜい 1 レジメンの化学放射線療法もしくは術前/術後化学療法を受けたのみであり総投与量としてはそれほど多くはないことが見込まれる。また、実際、プラチナ製剤を含むレジメンの試験の報告では、プラチナ製剤の治療歴がある場合に、治療歴がない場合に比して有効性が極端に劣ることを示唆したものはない。以上より、本試験ではプラチナ製剤 1 剤の投与歴を有する患者は対象とした。

また、プラチナ製剤とタキサン製剤以外の抗がん剤では、標準治療とは言えないが「2.2.対象に対する標準治療」で後述するように、Topotecan や経口 etoposide、5FU の報告があることから、根治的な初回治療後の再発に対してこれらの抗がん剤を用いた全身化学療法がなされている例もあり、実地医療として患者の希望により丸山ワクチン等が投与されている例もある。こうした治療を受けた後の再発は厳密には「再々発」であり対象集団として「根治的な初回治療後の再発」とは異なるが、こうした症例に対しても「TP 療法と TC 療法のいずれが適切か？」という仮説は臨床的には同様にに関心事項であり、TP 療法と TC 療法の毒性が特に増強されるとは考えられず、再発例の 3 割程度の患者数が予想されることから同様に本試験の対象に含めること

とした。

9) 組織型について

非扁平上皮癌(腺癌・腺扁平上皮癌)は扁平上皮癌に比べ放射線療法の感受性が不良であることから、予後も不良であるとされてきた。非扁平上皮癌の頻度は低く、これまで扁平上皮癌と非扁平上皮癌の両方を含む試験は多くなく、予後因子や治療反応性に対する十分な探索ができていないとはいえないが、腺癌・腺扁平上皮癌のみを対象としたいくつかの化学療法の第 II 相試験の報告では、扁平上皮癌に比して奏効割合が 5～10% 低く、化学療法に対する反応性もやや不良である可能性がある。

しかし、組織型により有効な治療法が異なることを示唆する報告はなく、最近では非扁平上皮癌も含めて試験が行われる傾向にあり、米国 GOG(Gynecologic Oncology Group)でも現在進行中の試験(GOG0204)では組織型を扁平上皮癌のみに限定していない。そのため、本試験でも腺癌と腺扁平上皮癌を含めることとしたが、「扁平上皮癌」「非扁平上皮癌」を割付調整因子とする。

2.1.5. 予後因子/予測因子

IVb 期と再発例両方を対象にした臨床試験で報告される生存期間中央値は 1 年未満がほとんどであり、再発例に限った場合の生存期間中央値も約 1 年であることから¹⁸⁾、IVb 期と再発例の予後の違いは明らかではない。また、術前化学療法や放射線化学療法などにより、特に cisplatin の投与歴がある対象が増えてきているが、その後の再発例に対するプラチナ製剤を含む化学療法の試験において、cisplatin の投与歴の有無により予後に違いが見られるとする報告はされていない。ただし、放射線照射部位からの再発は他部位の再発より予後が悪い^{19)・20)}。

局所治療が対象となる場合も含めた子宮頸癌 IVb 期と再発例全体での予後良好因子としては以下の報告がある。

- ① リンパ節転移のみ: リンパ節転移のみ—生存期間中央値 24 週、臓器転移を有する—12 週¹³⁾。
- ② 孤立性肺転移、孤立性リンパ節転移(鎖骨上リンパ節、鼠径リンパ節)はそれ以外の臓器転移よりも予後がよい^{16)・21)}。
- ③ 中心再発(腔断端や放射線照射後の子宮の一部に限局した再発)、腹部大動脈周囲リンパ節転移、6 ヶ月以上の無再発期間、再発病変の腫瘍径 3cm 未満、骨盤壁への浸潤がない、の場合は予後がよい^{22)・23)・24)・25)・26)}。

本試験の対象の「局所治療が適応とならない」例では、肺転移のみは比較的予後がよいとの報告のほか、放射線照射の既往のある病巣を有する、Performance status 不良、非扁平上皮癌、が予後不良であるとの報告がある。この他、治療前の年齢も影響する(若年者が悪い)と言われている^{27)・28)・29)・30)・31)}

2.2. 対象に対する標準治療

根治的な局所治療の対象とならない IVb 期および再発例に対して、以前は積極的な治療は行われず、主として対症的な緩和治療(Best supportive care: BSC)が行われていた¹⁸⁾。しかし緩和治療では本疾患に特徴的な局所の激しい疼痛などに対する限界もあり、1990 年頃から全身状態や臓器機能が十分に保たれている場合には、緩和治療の一環として抗がん剤が用いられ始めた。症状緩和とそれによる QOL 向上を目的としたため、最初は毒性が少ない低用量の抗がん剤を用いたレジメンから検討された。ただし、これまでに本試験の対象に対して、化学療法が BSC に比して生存期間延長することを検証したランダム化比較試験はない。

2.2.1. 単剤化学療法

子宮頸癌に対する単剤化学療法の奏効率(奏効割合)については、cisplatin(CDDP) 20～30%^{32)・33)・34)}、ifosfamide (IFO) 14～40%³⁴⁾、paclitaxel (PTX) 17%(9/52)³⁵⁾、vinorelbine (VNL) 約 15%^{34)・36)・37)}、topotecan (TPT) 約 19%^{38)・39)・40)}などの報告が見られる。なかでも CDDP は最も報告が多く、奏効割合も単剤では最も高い⁴¹⁾ことから 20 年以上にわたり key drug として用いられてきている。しかし、CDDP 単剤の奏効期間は 6 ヶ月と短いことから、他の薬剤を併用した多剤併用療法に毒性の増強を上回る予後改善が期待されるようになった。

2.2.2. 多剤併用療法の開発と標準治療確立の経過

そのため 1990 年代には 2～4 剤併用の CDDP を含むレジメンの第 II 相試験が多く行われた。併用薬剤としては CDDP に次いで奏効割合が高い IFO、毒性が少なく他がん種でも良く用いられていた bleomycin (BLM)などが選択され、IP(IFO+CDDP)³⁰⁾、BOMP(BLM + vincristine + mitomycin-C + CDDP)療法、BIP(BLM + IFM + CDDP)⁴²⁾などが有望なレジメンとして検討された。奏効割合は 60%以上の高いも

のもあったが、非進行期や局所進行期で用いられるこれらのレジメンは毒性が強く、むしろ生存期間を短縮する可能性もあった。さらに最近まで比較試験が行われることはなく、各治療レジメンの評価は十分とはいえなかった。1990年代後半になって新規薬剤を用いた併用レジメンも出現し、標準治療確立が求められるようになった。

1) 扁平上皮癌に対する標準治療

IVb 期および再発子宮頸癌に対して行われた大規模ランダム化比較試験は GOG による以下の 3 試験が代表的である。これらはすべて扁平上皮癌が対象である。

(1) GOG110: CDDP(50 mg/m², d1) vs. CDDP+IFM(5g/m², d1, 24hr), q3w³⁰⁾

CDDP に次いで奏効割合の高い IFM の追加効果を検討したもので、RR は 18% vs. 31% (p=.004)、無増悪生存期間(TTP)の中央値は 3.2 vs. 4.6 カ月(p=.003)とともに IFM 併用群が優った。しかし TTP の延長もわずかであり、全生存期間(OS)には差は無かった(8.0 vs. 8.3 カ月)ため、骨髄抑制や腎毒性といった毒性が明らかに強い IFM 併用の有用性は低いとされた。

(2) GOG 149: CDDP + IFM vs. CDDP + IFM + BLM⁴²⁾

しかし CDDP + IFM の奏効割合の高さに期待し、それに BLM 30 単位/body を加えることで毒性の増強を上回る OS の改善を狙った。しかし、奏効割合 (32% vs. 31.2%)、無増悪生存期間(PFS)、OS ともに差はなく、BLM の追加効果はみられなかった。BIP 療法および BOMP 療法は本邦においても広く用いられてきたが、この試験結果により、BIP 療法のみならず BLM を用いているという点で BOMP 療法も再検討が必要と考えられ、むしろ 1990 年代後半に開発された新規薬剤を用いた 2 剤併用療法の開発がより期待されるようになった。

(3) GOG169: CDDP(50), q3w vs. PTX(135 mg/m², d1, 24hr)+CDDP(50 mg/m², d2), q3w⁴³⁾

子宮頸部扁平上皮癌に対する PTX 単剤での奏効率は 17%に留まったが、CDDP(75mg/m²)との併用療法(TP 療法)での第 II 相試験(4 週 1 コース)において、対象の 90%以上が放射線治療の既往を有しながら 46%(19/41)と高い奏効率を示したため有望視された(GOG 76)³¹⁾。GOG169 での TP 療法群における CDDP の投与量は、先行第 II 相試験 GOG 76 で骨髄抑制が強く G-CSF の併用なしにはプロトコル治療が完遂できず、また 41 例中 4 例で治療関連死を認めたことから CDDP 単剤群との比較可能性を考慮し 50mg/m²に減量された。RR は 19% vs. 36% (p=.002)、TTP の中央値は 2.8 vs. 4.8 カ月 (p < .001)と併用群が有意に上回った。さらに IFM との併用と異なり、Grade3、4 の貧血と好中球減少が TP 療法群に多かった他は、毒性の増強がほとんどみられなかった。OS(8.8 vs. 9.7 カ月)には有意差はみられなかったが TP 療法群で良好な傾向があったことから、TP 療法は CDDP 単剤にリスク/ベネフィットで優る初めての多剤併用レジメンと位置づけられた。先述のごとく、BSC に比して化学療法が生存期間において優ることを示したランダム化比較試験のエビデンスはないが、この試験をもって TP 療法が世界的にも現在の扁平上皮癌に対する標準治療とみなされることになった。

2) 非扁平上皮癌に対する標準治療

前述の GOG の 3 比較試験は扁平上皮癌のみを対象としており、他にも非扁平上皮癌のみを対象とした報告は少ない。CDDP 単剤の奏効割合は 20%⁴⁴⁾、その他の単剤では IFM、5FU(+leucovorin)、経口 etoposide の報告があり、それぞれ奏効割合は 15%、14%、12%と、扁平上皮癌よりもやや低めである。これに対して PTX では、第 II 相試験ながら奏効割合 31%(13/42)(GOG128)と、扁平上皮癌とほぼ同等との報告がある⁴⁵⁾。このため、非扁平上皮癌に対しても CDDP と PTX を併用した TP 療法は最も有効性が期待できるレジメンの一つと言える。2003 年 5 月から開始された GOG0204 は扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌の IVb 期・再発子宮頸癌を対象にした第 III 相試験であるが、標準治療群は TP 療法としており、本試験でも非扁平上皮癌を含めることは妥当と考えた。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1) シスプラチン(CDDP)

CDDP は他のがん種にも広く用いられている、白金を用いた抗悪性腫瘍薬で、DNA と鎖間架橋を形成し、DNA 合成を阻害することで効果を発揮する。子宮頸癌に対しては「70~90mg/m²(体表面積)を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬」もしくは「15~20mg/m²(体表面積)を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬」という用法・用量にて保険承認されている。

・有効性について:

子宮頸癌の key drug であり、IVb 期・再発子宮頸癌に対する奏効割合は単剤で最も高い⁴¹⁾。

・投与方法・投与量について:

IVb 期・再発子宮頸癌に対して、CDDP 単剤投与における投与量と投与スケジュールを検討した比較試験 (GOG043)があり、CDDP 50mg/m², d1, q3w vs. CDDP 100mg/m², d1, q3w vs. CDDP 20mg/m²/d, d1-5, q3w の 3 レジメンが検討された。奏効割合は 21% vs. 31% vs. 25%で 50mg/m² 1 回投与群と 100mg/m² 1 回投与群との間に有意差(p=0.015)を認めたが、無増悪生存期間(3.7~4.6 ヶ月)と全生存期間(6.1~7.1 ヶ月)は各群間で有意差を認めず、腎毒性と骨髄抑制は 100mg/m² 群(1 回投与、分割投与とも)で有意に強かった。この結果から、CDDP の用量増加は毒性が増強するのみで予後の改善には結びつかず、分割投与にても毒性は軽減されないと考えられ、現在も IVb 期・再発子宮頸癌に対する CDDP の投与法は単剤・併用問わず 50mg/m² 1 回投与が標準とされている³³⁾。

・安全性について:

CDDP の主な毒性については、腎毒性、骨髄抑制、消化器毒性、聴覚障害があり、腎機能悪化による排泄遅延が他の毒性の増強を引き起こすことから、特に腎毒性は重要で、明らかに腎機能が低下している患者への使用は避けられる。本試験対象では、尿管圧迫などによる尿路閉塞が頻度の高い腫瘍関連合併症であり、これによる排泄遅延も危惧され、腎不全に進行する可能性もある。尿路閉塞を有する場合には、CDDP 投与に際して、尿管ステントや腎瘻形成などの処置がなされることが多い。CDDP 単剤を用いた最近の比較試験の報告による Grade2 以上の有害事象を 7.1.2 の表 7.1.2.に示す。

2)カルボプラテン(CBDCA)

CBDCA は CDDP の誘導体であり、CDDP 同様、DNA と鎖間架橋を形成し、DNA 合成を阻害することで効果を発揮する。子宮頸癌に対しては「1日1回 300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬」という用法・用量にて保険承認されている。

・有効性について:

CBDCA の IVb 期・再発子宮頸癌に対する単剤での有効性の検討は、1990 年に報告された Southwest Oncology Group (SWOG)による第 II 相試験のみであり、体表面積を元に投与量を設定(400mg/m²)し、4 週毎に投与するというものであった。この試験での奏効割合は 15%(95%CI: 6-29%)であり、開発を継続するに値する有効性を有すると結論された⁴⁶⁾。ただしこの試験以後、単剤での検討は行われていない。

・投与方法・投与量について:

CBDCA は、血清中の free-platinum の薬物動態が腎機能と相関することから、投与方法に関して 1989 年に area under curve(AUC)を元に投与量を決定するカルバート(Calvert)の式が提案され、腎機能に応じて投与量が決定されるようになった⁴⁷⁾。現在はがん種を問わず、AUC を用いた投与量設定が一般的である。

・安全性について:

CBDCA は CDDP に比べ腎毒性が少ないため、投与前の水分負荷も CDDP ほど必要でない。また消化器毒性・神経毒性も少ない。上記の単剤第 II 相試験⁴⁶⁾では、嘔気・嘔吐(48%)、貧血(47%)、白血球減少(38%)、血小板減少(22%)で、その他の有害事象は報告されていない。AUC を用いた投与量設定による単剤試験はないため、AUC 設定による詳細な有害反応に関しては不明である。しかし、腎機能に応じた投与量設定であることは、本試験対象のように腫瘍による腎後性または局所療法後の腎機能低下を少なからず有する場合には、CDDP に比しての治療上のメリットと考えられる。

3)パクリタキセル(PTX)

PTX は本邦では 1997 年に卵巣癌に対して保険収載された後、乳がんや肺がんなど多くの固形がんでは有効性が認められ頻用されている。ただ適応疾患として子宮頸癌は承認されていない。

・有効性について:

IVb 期・再発子宮頸癌に対して、単剤では腺癌・腺扁平上皮癌で他の薬剤ではみられない高い奏効割合を示した(2.2.2.-2))。扁平上皮癌では、単剤では CDDP を上回る奏効割合ではないが、CDDP との併用療法(TP 療法)の第 II 相試験、CDDP 単剤との第 III 相試験で有効性が確立している(2.2.参照)。

・投与方法・投与量について:

卵巣癌の試験ではあるが、PTX の最適な用量(135 vs. 175mg/m²)・投与時間(3hr vs. 24hr)を検討する 2 × 2 要因実験デザインの比較試験がヨーロッパとカナダの共同で行われ、1994 年に報告された。175mg/m² の 3 時間投与と 135mg/m² の 24 時間投与は効果が同等で、前者で好中球減少は有意に少ないが神経毒性は

有意に強いという結果であった⁴⁸⁾。あるがん種での有効性を他がん種に外挿することは適切ではないが、卵巣癌での報告から有効性が同等であることを期待して、他のがん種や病期に対しても、問題となる毒性や併用薬剤の特性に応じて3時間投与と24時間投与が使い分けられるようになった。

・安全性について:

白血球・好中球減少が用量制限毒性であり、末梢神経障害、関節痛・筋痛が重要で頻度の高い毒性である。また、ステロイドと抗ヒスタミン剤の予防投与が前投薬として用いられることが標準*となっていることから(添付文書にも記載)、現在は少なくはなっているが、アナフィラキシーがみられることがある。致命的になることはほとんどないが、投与中に軽度の不整脈がみられることも少なくなく、投与中は注意が必要である。前述の非扁平上皮癌に対する第II相試験(170mg/m²(放射線照射の既往があれば135mg/m²)24時間投与)で報告されたGrade2以上の有害事象を7.1.1の表7.1.1.1に掲載した。

※ PTX の過敏性反応・前投薬・投与速度

PTX は過敏性反応が多い薬剤であり、多くの場合点滴開始後5~10分後に発現する。症状は呼吸困難感、胸内苦悶感、喘息様症状、発熱、蕁麻疹、紅斑、ショックである。しかしステロイドと抗ヒスタミン剤の前投薬を行うことで、25~30%の出現割合を3%以下に抑制できると報告されている⁴⁹⁾。また、過敏性反応は初回投与時に限られるわけではなく、コース数が多くなるにつれ出現頻度は低くなるものの、投与歴、投与回数にかかわらず出現する(全5コースのレジメンで、1コース目:48%、2コース目:23%、3コース目:13%、4コース目:8%、5コース目:4%という報告がある⁵⁰⁾)ことから、PTX投与前には前投薬を行うことが一般的である。本試験でもプロトコル治療の一部として前投薬を規定した(6.1.プロトコル治療)。

また、PTXによる過敏性反応の出現頻度は投与時間と反比例し、投与時間が長ければ減少する。3時間投与だと16.1%、6時間だと9.3%、24時間だと9.1%という報告がある⁵¹⁾。そのため、過敏性反応出現後の投与再開時に点滴速度を遅くすることが有用であるかどうかを検討された⁴⁹⁾。結果、再開できた割合は98%(43/44)で、再投与後の過敏性反応は、軽微なものも含めても7%にすぎなかった。このため現在では過敏性反応が現れた際には投与速度を調整することが通常となっている。本試験でも、投与速度の調整を治療変更規準に盛り込んだ(6.4.1.コース内の休止/再開規準)。

2.3.2. 本試験の標準治療レジメン:TP療法:A群

本試験の標準治療群の治療レジメンは、「2.2.1.多剤併用療法の開発と標準治療確立の経過」で述べたPTXとCDDPの併用療法である「TP療法」とした。

投与量と投与方法は、以下の理由から、「PTX 135 mg/m² 24時間投与後、CDDP 50 mg/m² 2時間投与を1コースとし、3週間隔で6コース施行」(TP療法)を採用した。点滴に2日以上は必要となるため、抗がん剤投与時の入院は必須とした。

1. 投与量はGOG169、および現在進行中のGOG204(TP療法を標準アームとし、CDDP/Topotecan、CDDP/VNL、CDDP/GEMと比較した計4アーム、予定登録数計600例の第III相試験)のTP療法と同じである。本対象に対する現在までのエビデンスがGOGのRCTに大きく依っている現状から、それらのGOG studyとの比較可能性からも用量、投与方法を揃えたほうが本試験の意義(2.6.参照)をより明確化できる。
2. 投与方法に関してであるが、PTXとCDDPの併用に際しては、両薬剤で見られる神経毒性が問題となる。2.3.1.で述べたようにPTXは「175mg/m² 3時間投与」よりも「135mg/m²の24時間投与」の方が神経毒性は軽い。CDDPとの併用においてもPTX 175mg/m² 3時間投与+CDDP 75mg/m² 2時間投与 3週1コース×6コースで行われた第II相試験⁵²⁾と、GOGの第II相試験(PTX 135mg/m² 24時間投与+CDDP 75mg/m² 2時間投与 3週1コース)では、奏効割合はほぼ同じ(47% vs. 44%)であったが、Grade2以上の末梢神経障害はPTX 175mg/m² 3時間投与で明らかに多かった。また、他がん種ではあるが、初発進行卵巣癌で行われた試験でも、TP療法でのPTXは、135mg/m² 24時間投与が175mg/m² 3時間投与より、有意に神経毒性が軽いことが示されている^{53)・54)・55)}。
3. PTXとCDDPの投与順序に関しては、PTX前にCDDPを投与すると血液毒性が増強することが知られているためPTX→CDDPの順とした(添付文書参照)。
4. コース数は、一般にこの対象においては4~8コースでの報告がみられる。最近ではCDDPを含むレジメンはほとんどが6コースを上限としている報告が多く、1.で述べたGOG169でも6コースで行われ、130人中1人も毒性中止が見られていない。