

本邦での TP 療法の実施実績について

ここまで述べたように、国際的には本試験の対象に対する標準治療は TP 療法と言えるが、本邦の婦人科腫瘍領域においては TP 療法は普及していない。特に卵巣癌に対して、本試験の試験治療レジメンである後述の TC 療法の方がむしろ普及している。JCOG 婦人科腫瘍グループにおいても、TP 療法は、卵巣癌に対する化学療法として一部の施設で経験があるのみで、子宮頸癌患者に対する実施経験は非常に乏しいのが現状である。

従って、第 III 相試験としては適切とは言えないが、TP 療法の安全性については本試験を通じて確認していくことになる。ただし、PTX が day1 からの 24 時間持続投与であり day2 に CDDP 投与がなされるために、各コースの day1、day2 は必然的に入院治療となり、また、過敏性反応が問題となる PTX については、参加施設では卵巣癌に対する TC 療法を通じて十分な経験を有することから、TP 療法群割付患者の安全性は確保されると思われる。また、年 2 回の定期モニタリングに際しては「14.1.2.有害事象の許容範囲」で規定した毒性のレベルを超えていないかどうかをグループとして慎重に検討する。

2.3.3. 本試験の試験治療レジメン:TC 療法:B 群

1)PTX+CBDCA(TC)療法の開発経緯

TP 療法を標準治療として、これに工夫を加える治療開発としては、①CDDP と併用する薬剤を替える、②CDDP を別の薬剤に替える、という 2 つの方向性が考えられる。

①は既に GOG を中心にいくつか試みられている。併用第 II 相試験で良好な奏効割合(47%)の報告⁵⁶⁾があり、GOG の pilot study でも良好な奏効割合が確認できた(30%、GOG 76-Z)vinorelbine(VNL)が GOG の第 III 相試験 GOG0204 で CDDP と併用され、TP 療法とランダム化比較されている。さらに、GOG 0204 は 2004 年にプロトコルが大きく改訂され、同じく併用第 II 相試験で高い奏効割合が示された⁵⁷⁾gemcitabin+CDDP 療法と、患者登録が終了した GOG179 において CDDP 単剤に比べて生存期間で有意に優っている可能性が高いとされる TP+T+CDDP⁵⁸⁾も試験治療レジメンとして加わった合計 4 群のランダム化比較試験となった。

一方、JCOG 婦人科腫瘍グループは②のアプローチを考え、本試験の試験治療レジメンを開発した。CDDP は子宮頸癌に対する key drug であり、CDDP の代替薬はやはりプラチナ製剤が候補となる。プラチナ製剤で単剤の第 II 相試験が行われているのは CBDCA⁴⁶⁾と oxaliplatin⁵⁹⁾であるが、その奏効割合は 15%、8%であり良好とはいえない。しかしこの SWOG の第 II 相試験⁴⁶⁾では、CBDCA は AUC を用いた投与量設定ではなく、報告では用量制限毒性であるはずの血液毒性の出現頻度が低いことから、十分な投与量ではなかった可能性が指摘されており、投与方法を改良することで有効性は十分に期待できる。また、卵巣癌に対して一般診療としても十分な使用経験があり、CDDP 同様子宮頸癌に対して保険適応されていることから CBDCA は第一の候補薬剤と言える。JCOG 婦人科腫瘍グループが②のアプローチを取ることにした理由は、2001 年の ASCO で Latin American Oncology Group から報告された、進行子宮頸癌に対する初回治療としての TC 療法(PTX 175mg/m² 3h+ CBDCA AUC 5 mg/ml.min)の第 II 相臨床試験の結果、32 例中 31 例が扁平上皮癌にもかかわらず 71.9%と高い奏効率が示されたことである⁶⁰⁾。この試験対象は本試験とは異なり、放射線治療歴がないものばかりであったが、子宮頸癌に対して PTX と CBDCA の併用療法が奏効することを示した初めての試験であり、毒性も TP 療法よりも軽度であると報告されていた。

2)先行第 II 相試験

この試験結果を受け、非扁平上皮癌も含めた IVb 期・再発子宮頸癌に対し、国立がんセンター中央病院で、上記試験と同じ用法・用量(PTX 175mg/m² 3h+ CBDCA AUC 5 mg/ml.min)で TC 療法の第 II 相試験を行った⁶¹⁾。コース数は TP 療法との比較を考えて 6 コースとした。途中結果も良好であり、本第 III 相試験への展開を考慮して、国立がんセンター中央病院で 28 例を登録後、プロトコルを改訂し、JCOG 婦人科腫瘍グループ参加施設の筑波大学、愛知県がんセンター、久留米大学の 3 施設を加えて計 4 施設とし、41 例で第 II 相試験を終了した。

・有効性について

1 コース目のパクリタキセル投与中に Grade 4 のアレルギー、および Grade 3 の不整脈で治療中止した 2 例を除く 39 例のうち 31 例(79.5%)が放射線治療の既往を有していた。RECIST を用いた全登録例 41 例の奏効割合は 59.0% (95% CI. 40.7-74.5%)であり、扁平上皮癌のみを対象にした TP 療法の第 II 相試験(GOG 76)での奏効割合 46.3%、GOG169 での TP 療法の奏効割合 36%を上回った。また、生存期間中央

値は9.4ヵ月、無増悪生存期間中央値は4.9ヵ月であり、予後不良の非扁平上皮癌を10例含んでいることを考慮すると、GOG169の9.7ヵ月、4.8ヵ月に比して十分有望と考えられた。

・実行可能性と安全性について

4コース以上施行できた割合は73.0%、6コース完遂は35.3%であり、毒性による次コース開始延期は9.6%、投与量減量は6.0%のみであった。有害事象では、次コース投与日まで認めたGrade4の血液毒性はヘモグロビン低下4人(10%)であり輸血で対応することができた。また、発熱性好中球減少は7人(17.5%)に認めた。すべて経口抗生物質(CPFX)により改善し、入院治療やG-CSF投与が必要となることもなかった。9人(23.7%)が毒性により治療中止となり、内訳はGrade3の不整脈が1人、Grade3の全身倦怠感遷延が2人、Grade3の末梢神経障害遷延が3人、Grade3の下痢遷延が1人、脊椎の圧迫骨折によるPS低下が1人で、Grade4のアナフィラキシーショックが1人だった。それ以外で、Grade4非血液毒性は認めず、CBDCAで危惧される血小板減少はGrade3が15%でGrade4は認めなかった。以上より、投与量、投与方法、コース数は妥当と考え、外来治療でも十分に施行できる治療法と考えた⁶²⁾。

この投与方法は、本邦の婦人科施設のほぼ全てにおいて、上皮性卵巣癌の初回化学療法として安全に行われており、実施可能性としては問題ないと思われる。しかし、本試験対象には全骨盤への外照射の既往を有する症例が多数(約80%)含まれると見込まれ、骨髄予備能の低下から血液毒性は卵巣癌の場合より強くなると予想される。4施設の第II相試験で安全性は確認したものの、本試験においても年2回の定期モニタリングに際して「14.1.2.有害事象の許容範囲」で規定した毒性のレベルを超えていないかどうかをグループとして慎重に検討していく。

・CBDCAの投与量について

卵巣癌に対するGOG158のTC療法でのCBDCAはAUC 7.5 mg/ml.minであり、他のがん種でもAUC 6~7 mg/ml.minで用いられることもあるため、本試験でのAUC 5 mg/ml.minを過少量と見る研究者もあるが、AUC 5 mg/ml.minでも腎機能が良好であれば体表面積換算での1000mg/m²近くになり、SWOGの第II相試験(400mg/m²)⁴⁶⁾よりはかなり高い用量と言える。また、本試験で対象とする再発例では放射線治療などにより骨髄機能が低下している可能性があり、IVb期では腫瘍による腎後性腎障害のリスクも危惧されることから、5 mg/ml.minを超えるAUCでは過量投与の危険があると考え、AUC 5 mg/ml.min (Cockcroft-Gaultの式によるCcrを用いてカルバートの式で算出) 1時間投与とした。

・PTXの投与量・投与方法について

CDDPに比して、CBDCAは血液毒性が強く神経毒性は少ないため、PTXの投与方法は血液毒性が少ないPTX175mg/m² 3時間投与が望ましいと考えた。また、CBDCAで危惧される血小板減少について、PTXと併用した場合には血小板減少の程度が明らかに少ないことが知られている。このメカニズムについてはいまだ不明である部分が多いが、薬物動態学的にはPlatelet-sparing effectとして知られており、タキサン併用によりthrombopoietin産生が亢進するとの報告や、CBDCAのmegakaryoblastへの抑制効果をタキサンが減弱するとの報告がある⁶³⁾。

なお、TP療法同様、PTXの血液毒性の増強を避けるため、PTXの投与後にCBDCAを投与する。

・TC療法に期待されるメリット

CDDPと異なり輸液負荷による腎排泄促進が必須ではないCBDCAを用いることに加えてPTXを3時間投与とすることにより、前投薬を含めても5時間程度の投与時間ですむことから、TC療法には外来治療が可能というメリットがある。上記の先行第II相試験では入院治療で行ったが、本試験ではTC療法は入院・外来どちらでも施行可とした。

・治療変更規準設定について

本試験では中止規準、開始規準、延期規準に関して、アナフィラキシー、腎機能障害、神経障害、肝障害、粘膜障害については、基本的に上記の先行第II相試験を踏襲した。これに加えて、CDDP使用時に問題となる聴力障害を中止規準に、上記第II相試験で観察されたGrade3の不整脈への対応として、不整脈をコース毎に確認する安全性評価項目に設け、中止規準にも加えた。減量の用量レベルの設定はGOG169のTP療法での設定および上記TC療法の第II相試験での設定を採用した。

2.3.4. 後治療について

本試験による治療の中止後、または完了後の増悪の後に実施される可能性のある治療としては、全身状態が比較的良好的な場合に実施されるであろう、欧米の第II相試験で一定の有効性・安全性が確かめられているCDDP+VNL、CDDP+gemcitabin、CDDP+topotecanなどが挙げられる。また全身状態があまり良く

ない場合でも、一時的な症状改善を期待して、低毒性レジメンである(腺癌・腺扁平上皮癌などで検討がみられた)単剤の経口抗がん剤内服(etoposide)が行われることも考えられる。しかし、先述のごとく本試験の対象患者に対しては、BSCに比しての化学療法の延命効果は検証されておらず、TP療法のCDDP単独に対する生存期間の上乗せ効果は1ヶ月程度であったこと、延命効果でもっとも有望なTP療法とTC療法のいずれかが既に行われた後の治療であること、本試験の対象患者の期待生命予後は生存期間中央値1年未満であり本試験の治療レジメン終了中止後に強力な化学療法を実施できる全身状態を維持している患者は残念ながら多くはないと予想されること等から、後治療として上記の化学療法が実施されたとしても本試験のprimary endpointである全生存期間への影響は大きくないと考え、後治療の制限は設けないこととした。また、本試験は非劣性デザインであるため、TP療法とTC療法のクロスオーバー(治療中止・終了後に割付された治療以外の群の治療を行うこと)が多いと、TC療法の真の生存期間がTP療法の真の生存期間よりも劣っている場合にも生存期間の差が薄まって試験治療のTC療法に不当に有利になる。しかし、TPとTCが現在もっとも有望な治療レジメンであり、全身状態が良好な場合に化学療法を希望する患者にクロスオーバー禁止は受け入れ難いと予想される。

クロスオーバーされる症例の割合について、正確な見積もりの根拠となるデータは存在しないものの、以下に推定値を示す。TC群の患者の後治療として投与時間も長く消化器毒性も強いTPが行われることは、現在の本邦において少ないと考えられる。これは、TPは確かに子宮頸癌のglobal standardでありながら、本邦では卵巢癌で使い慣れたTCを好んで使っている現状による。よって、前述のようなTC群に不当に有利な状況となるクロスオーバーは考えがたい。さらに、TP群で再燃後にTCが用いられる割合は、婦人科医の多くが卵巢癌の考え方をを用いることを考慮すると、platinumを再投与する条件としては、TPが奏効し、drug free intervalが6ヶ月以上の症例に限られてくると思われる。この条件を満たす症例は本邦で行ったTC療法の先行第II相試験において、約20%に認められた。また、TPもしくはTCに伴う神経毒性が残存する場合には患者のQOLを重視してパクリタキセルを用いず、CPT-11などの薬剤を用いることも考えられる。以上より、クロスオーバーの推定割合は10%未満と考えられる。よって、試験全体としてはそれほど大きい割合とは考えられないことから全生存期間への影響は大きくないと考えられる。仮にクロスオーバーが多発した上でTC療法の非劣性が検証された場合、TC療法の毒性が予想通りTP療法よりも軽ければ、負担の軽いTC療法を先行させても生存期間の面で不利にならないことが示せたことになるため、試験デザイン上も許容範囲と考え、クロスオーバーは禁じないこととした。

2.4. 試験デザイン

本試験の試験治療のTC療法は、標準治療であるTP療法に比して、特に悪心・嘔吐、神経毒性、腎毒性等の毒性が軽く、かつ外来治療可能であるというメリットを有する新治療と位置付けられる。従ってリスク/ベネフィットバランスの観点から、TC療法は有効性において必ずしもTP療法に上回る必要がなく、有効性において下回らなければTP療法よりも有用な治療と言える。よって本試験はTP療法を対照としてTC療法の非劣性を検証する非劣性デザインとした。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験の対象は生存期間中央値が1年未満の予後不良な集団であり、現実的な研究期間において真のエンドポイントである全生存期間が評価可能であるため、全生存期間をprimary endpointとする。また、前項で述べた後治療のクロスオーバーの影響を探索的に検討する目的で無増悪生存期間(Progression-free survival)をsecondary endpointとし、また、同一対象集団に対する今後の第II相試験の参照値を得る目的で、測定可能病変を有する患者に限った奏効割合もsecondary endpointとする。

さらに、本試験は非劣性デザインであるため、試験治療であるTC療法のメリットとしての「外来治療可能であること」を客観的に評価する目的で、入院しないで治療が行えた日数を用いて求める「予定治療期間中の非入院日数の割合」をsecondary endpointとする(定義は「11.3.エンドポイントの定義」)。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本対象におけるTP療法の生存期間に関して、本邦で参考になる臨床試験結果はないため、以下を考慮してTP療法の生存期間中央値(median survival time: MST)を9.0ヶ月と仮定した。

- ・GOG169のTP療法のMSTが9.7ヶ月
- ・本試験では、GOG169では含まれていない非扁平上皮癌患者(MST4~8ヶ月)と、化学放射線療法または化学療法の既往のある患者も対象とするため、GOG169よりやや予後が不良と予想される。

CDDP 単剤での報告の MST の中央値が 7 ヶ月程度であることから、TC 療法が下回ってはならない MST の許容下限を 7 ヶ月とする。TC 療法の MST 期待値は TP 療法と同等すなわち 9 ヶ月であるが、先述の先行第 II 相試験での MST が 9.4 ヶ月であったことから、TC 療法が TP 療法を少し生存期間で上回ることも期待される。検証的試験であるため検出力は最低 70%を確保することとし、片側 $\alpha 0.05$ の非劣性デザインとして「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」に示した考察に基づき、登録期間 2.5 年、追跡期間 1 年、予定登録症例数は 250 例とした。

2.4.3. 患者集積見込み

日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会報告に基づいて計算すると、JCOG 婦人科腫瘍グループ参加 30 施設の全体では少なくとも年間 1,000 人余りに子宮頸癌の初回治療が行われていると推定される。約 4%を占める IVb 期患者は約 40 人、残りの I~IVa 期患者の 20~25%の患者が再発するとして 200~250 人、近隣の施設からの紹介患者を期待して、JCOG 婦人科腫瘍グループ参加施設全体で年間 350 人が本試験の対象となり得ると見込まれる。化学療法どうしの比較試験であり、同意取得割合は低くないと思われるが、これまでの婦人科腫瘍グループでの実績(JCOG0102: 手術単独 vs. 術前化学療法+手術)からランダム化比較試験の同意取得割合を 30~50%と見込んだ。つまり年間集積見込みは 110~170 例と考えられる。参加施設に対するアンケート集計では計 130 例/年であったことから、年間集積数は 100~130 例程度と推定し、2.5 年間での 250 例の集積は可能と考えた。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

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。また、本試験では PS 2 および非扁平上皮癌の患者も含めるため PS と組織型でも調整する。その他、前治療の因子として、放射線治療の既往のあり/なしが群で偏った場合に結果の解釈が困難になることから、これも割付調整因子とする。すなわち以下が割付調整因子である。

①施設、②PS(0/1/2)、③組織型(扁平上皮癌/それ以外)、④放射線治療既往のない病巣(あり/なし)

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本試験のいずれの群の治療法も日常診療として行われ得る治療法であり、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、特別な診療上の利益・不利益はない。また、本試験での診療は保険診療としてなされるため、診療に要する費用は一般診療と同様、患者の保険及び患者の自己負担によりまかなわれることから、試験に参加することで得られる経済上の特別な利益・不利益もない。

TP 療法での CDDP、TC 療法での CBDCA はいずれも子宮頸癌に保険適応があり、後発医薬品も存在する。先発品では 1 コースあたり CDDP100mg は 1~1.5 万円、CBDCA450mg で 5~6 万円、PTX100mg はおおよそ 8 万円であり、6 コースの薬剤費としてはおおよそ TP 療法 80 万円程度(うち PTX は 70 万円程度)、TC 療法 120 万円程度(うち PTX は 90 万円程度)であるが、入院を必須とする TP 療法の方が薬剤以外の費用は高いため、診療費用全体では大きな違いはないと予想している。

PTX は子宮頸癌に対して保険適応がないが、「2.3.治療計画設定の根拠」で述べたように欧米では TP 療法が標準治療であり、CDDP と並んで子宮頸癌治療の key drug とされている。従って PTX が子宮頸癌に対して保険適応がないことは有効性・安全性のエビデンスがないためではなく、本試験の対象が子宮頸癌の中でも小さな集団であり、製薬企業の治験の対象となつてこなかったためとも言える。PTX の販売元であるブリストル・マイヤーズ株式会社には今後も子宮頸癌に対する PTX の適応拡大を目的とする治験を行う意思はないと聞いており、医師主導治験として実施する場合の薬剤無償提供の可能性も打診したが協力は得られないとの回答であった。以上より、本試験の結果、TC 療法が新しい標準治療もしくは TP 療法が依然標準治療という結論が得られたとしても、子宮頸癌に対して PTX が保険承認となる、制度上の保証はない。しかし、本試験の結果が公表されて高い評価を受けることができた場合には、日本産科婦人科学会や日本婦人科腫瘍学会等を通じた働きかけ等により適応拡大が得られる可能性があるため、JCOG 婦人科腫瘍グループとしてはそれに期待して本試験を行うこととした。

これまで、JCOG 婦人科腫瘍グループ参加施設でも、保険診療として子宮頸癌に対する PTX を含む化学療法を実地診療もしくは臨床試験として実施してきているが、症例数は多くはないものの、今までのところ保険査定を経験した施設はない。しかし、保険査定を受けた場合には PTX が上述のごとく高価な薬剤であり、1 患者 1 コースあたり 12~15 万円が医療機関の負担となる。ただし、保険査定を受けた場合も医療機関の負担となるため、保険査定により患者の経済的負担が増加するわけではない。

施設(医療機関)に対する注意事項

本試験のプロトコール治療の実施に際して、施設では、通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、施設の損失が発生した場合も JCOG 研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設 IRB および医療機関の長の承認を得ること。

2.6. 本試験の意義

1. 本試験で TC 療法の非劣性が証明できた場合、本試験の適格規準を満たす子宮頸癌患者に対して TC 療法が標準治療であると結論する。毒性が軽く、外来治療可能なレジメンであるため、JCOG 参加施設以外の施設でも標準治療として普及することが期待できる。
2. また、本試験で TC 療法の非劣性が証明できた場合、本試験の対象におけると同様、必ずしもエビデンスに基づく標準治療が確立されているとは言えない子宮頸癌 I 期～IVa 期に対しても有用性が期待できるため、例えば外来 TC 療法による術前化学療法の第 II 相試験等の横展開も有望になる。
3. 逆に本試験で TC 療法の非劣性が証明できなかった場合、欧米の標準治療であるにも拘わらず本邦ではこれまで使用実績が乏しい TP 療法が本邦でもエビデンスに基づく標準治療と言えることとなり、卵巣がんに準じて TC 療法が流用・実施されている本邦子宮頸癌化学療法の現状を是正できる根拠となる。さらに、本試験以降の第 III 相試験がより科学的倫理的に行えることになる。
4. 米国 GOG で本試験とほぼ同じ対象に対して実施中である GOG0204 での標準治療群の TP 療法と本試験の TP 療法はレジメンが同じであり、GOG0204 の結果と本試験の結果を対比検討することにより、彼我の相違点、共通点が明らかとなり、GOG 試験の結果を解釈して JCOG で利用する場合の助けになることが期待される。

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

臨床進行期分類(staging)には「子宮頸癌取り扱い規約 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適用されない。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。本試験では網掛け部は対象とならない。

ただし本試験では、進行期分類に用いる検査は規約とは異なり、CT・MRI・試験開腹術・腹腔鏡・リンパ節穿刺吸引細胞診も含めることとする。術前の臨床診断がIVb期以外であり根治的切除を試みたが開腹所見からIVb期の条件を満たした場合、本試験ではIVb期とする。

0期: 上皮内癌

I期: 癌が子宮頸部に限局するもの(体部浸潤の有無は考慮しない)

Ia期: 組織学的にのみ診断できる浸潤癌。肉眼的に明らかな病巣はたとえ表層浸潤であってもIb期とする。浸潤は、計測による間質浸潤の深さが5mm以内で、縦軸方向の広がりが7mmをこえないものとする。浸潤の深さは、浸潤が見られる表層上皮の基底膜より計測して5mmをこえないものとする。脈管(静脈またはリンパ管)侵襲があっても進行期は変更しない。

Ia1期: 間質浸潤の深さが3mm以内で広がりが7mmをこえないもの

Ia2期: 間質浸潤の深さが3mmをこえるが5mm以内で広がりが7mmをこえないもの

Ib期: 臨床的に明らかな病巣が子宮頸部に限局するもの。または臨床的にあきらかではないがIa期をこえるもの

Ib1期: 病巣が4cm以内のもの

Ib2期: 病巣が4cmをこえるもの

II期: 癌が頸部をこえて広がっているが、骨盤壁または腔壁下1/3には達していないもの

IIa期: 腔壁浸潤は認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの

IIb期: 子宮傍組織浸潤のみ認められるもの

III期: 癌が骨盤壁まで達するもので、腫瘍塊と骨盤壁との間にcancer free spaceを残さない。または腔壁浸潤が下方1/3に達するもの

IIIa期: 癌の腔壁への広がりは下1/3に達するが、子宮傍組織浸潤は骨盤壁にまでは達していないもの

IIIb期: 子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、または明らかな水腎症や無機能腎を認めるもの

IV期 癌が小骨盤腔をこえて拡がるか、膀胱・直腸の粘膜を侵すもの

IVa期: 膀胱や直腸の粘膜への浸潤があるもの

IVb期: 小骨盤腔をこえてひろがるもの

3.2. 「根治目的の初回治療」の定義

「3.1.臨床進行期分類」にてIa~IVb期と判断された未治療子宮頸癌患者に対して行われた以下の治療を「根治目的の初回治療」とする。

- 1) 根治的子宮全摘出術。郭清の程度は問わない。術前または術後の補助化学療法/補助放射線療法の有無は問わず、補助療法も含めて「根治目的の初回治療」とする。
- 2) 放射線治療または化学放射線治療。照射線量や併用化学療法剤は問わない。

3.3. 「再発」の定義

本試験では、子宮頸癌に対する根治目的の初回治療を受けており、以下の1)~3)のいずれかを満たす場合に、一括して「再発」と定義する。初発時の臨床病期は問わない。「再発」の判断には組織診断による確認や画像検査による確認は必須とせず、腫瘍存在部位の疼痛増強などの症状の悪化による臨床的判断も可とする。

- 1) 根治目的の初回治療により病変が消失した後の再発もしくは再々発(狭義の再発)
- 2) 根治目的の初回治療後も腫瘍性病変が明らかに残存(部位は問わない)(残存)
- 3) 根治目的の初回治療中もしくは終了後に病変が増大もしくは新病変が出現(増悪)

3.4. プラチナ製剤

本試験では、「プラチナ製剤」はcisplatin, carboplatin, nedaplatin, oxaliplatinをさす

3.5. タキサン製剤

本試験では、「タキサン製剤」はpaclitaxel, docetaxelをさす

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) 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（他院からの紹介の場合も病理診断報告書で確認できること）。組織学的診断の時期は問わない。
- 2) 組織型が扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌のいずれかである（生検診断または切除標本の診断）。
- 3) 以下の 1.~3.のいずれか 1 つのみに該当する。いずれにおいても測定可能病変の有無は問わない。
 1. 初発 IVb 期:登録前 12 週以内の、画像検査^{*}、試験開腹術、腹腔鏡・リンパ節穿刺吸引細胞診のいずれかにて臨床進行期 IVb 期(3.1.参照)の子宮頸癌と診断されている。姑息的放射線治療以外に子宮頸癌に対する治療歴がない。
^{*} 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 を必須とし、臨床的に骨転移が疑われる場合はその部位の骨 X 線または MRI を行う。
 2. 再発:子宮頸癌に対する根治目的の初回治療(3.2.参照)後の再発(3.3.参照)と診断されており、初回治療が化学放射線療法の場合治療終了日から 28 日以上、初回治療が外科的切除術を含む場合手術日から 14 日以上経過している。画像検査や組織診による再発の確認は必須としない。
 3. 再々発:子宮頸癌に対する根治目的の初回治療(3.2.参照)後の再発(3.3.参照)に対して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)1 レジメンのみを受け、その後再び再発(3.3.参照)と診断されており、全身化学療法の最終治療日から 14 日以上経過している。画像検査や組織診による再発の確認は必須としない。
- 4) 根治的放射線治療の最終照射日か、または、性器出血・疼痛・脳転移随伴症状(複数も可)に対する症状緩和目的で総線量 50Gy 以下の姑息的放射線治療(腔内照射などの小線源治療は規定しない)の最終照射日のいずれから 21 日以上経過している(IVb、再発、再々発いずれにも該当)。
- 5) 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巣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巣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。
- 6) 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。
- 7) 登録時に両側水腎症が存在しない(登録前の両側水腎症に対する腎瘻造設や尿管カテーテル留置により軽快している場合は両側水腎症ありとはしない)。
- 8) プラチナ製剤(3.4.参照)の投与歴について、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)。
- 9) タキサン製剤(3.5.参照)の投与歴がない
- 10) 20 歳以上、75 歳以下
- 11) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0~2 のいずれか
- 12) 登録前 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 $\text{T-bil} \leq 1.5 \text{ mg/dl}$
 - ④ $\text{GOT (AST)} \leq 100 \text{ IU/l}$
 - ⑤ 血清クレアチニン(sCre) $\leq 1.2 \text{ mg/dl}$
 - ⑥ Cockcroft-Gault の式を用いた $\text{Ccr} \geq 50 \text{ ml/min}$
 Cockcroft-Gault の式:

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

4.2. 除外規準

- 1) 機能障害を有する運動性もしくは感覚性の神経障害を有する (CTCAEv3 の「神経障害:運動性」・「神経障害:感覚性」Grade2 以上に相当)
- 2) 症状を有する中枢神経転移(脳・脊髄)
- 3) アルコール過敏症を有する
- 4) 治療を要する細菌感染症を有する
- 5) 血清 HBs 抗原陽性
- 6) コントロール不良の高血圧を有する
- 7) 6ヵ月以内の心筋梗塞の既往を有する
- 8) 不安定狭心症を合併している
- 9) コントロール不良の糖尿病を有する
- 10) 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を含めない)
- 11) 妊娠中・妊娠の可能性ある・授乳中の女性
- 12) 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
- 13) 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. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要な事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局: 喜多川亮 (久留米大学医学部 産婦人科学講座)

TEL: 0942-31-7573

FAX: 0942-35-0238

E-mail: ryo_kitagawa@kurume-u.ac.jp

<研究事務局不在の場合の問い合わせ先>

研究代表者: 嘉村敏治 (久留米大学医学部 産婦人科学講座)

TEL: 0942-31-7573

FAX: 0942-35-0238

E-mail: tokamura@med.kurume-u.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付(郵送、FAX など)する。
- 3) 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(DuBois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②PS(0, 1 vs. 2)、③放射線照射歴のある病変(なし vs. あり)、④組織型(扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 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。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合「プロトコル逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）

6.1. プロトコル治療

プロトコル治療は A 群が TP 療法、B 群が TC 療法とし、登録後 7 日以内にプロトコル治療を開始する。

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ル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「6.3. コース開始規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

A 群： TP 療法

3 週 1 コースとして 6 コース施行する。いずれの薬剤も投与量の上限は設けない。day1 と day2 は必ず入院治療とする。なお、Paclitaxel の 24 時間持続点滴後に Cisplatin 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。
例) $50\text{mg}/\text{m}^2 \times 1.41\text{m}^2/\text{body} = 70.5\text{mg}/\text{body} \rightarrow$ 投与量 70mg/body

B 群： TC 療法

3 週 1 コースとして 6 コース施行する。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。なお、Paclitaxel の 3 時間点滴静注後に Carboplatin の 1 時間点滴静注を行う。同時投与は行わない。

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 mg/ml.min (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、小数点以下を切り捨てて整数とする。

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 (140-年齢) × 体重(kg)

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

例) $\text{Ccr(ml/min)} = 0.85 \times \frac{52(\text{kg})}{72 \times 0.71(\text{mg/dl})} = 73.4 \rightarrow 73$

$$\text{Carboplatin の投与量(mg)} = 5 \times (73 + 25) = 490 \text{ mg/body}$$

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) $175\text{mg}/\text{m}^2 \times 1.41\text{m}^2/\text{body} = 246.8\text{mg}/\text{body} \rightarrow$ 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。投与例は appendix 参照。

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。

ショートプ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

- コース内の治療休止、再開の規準は「6.3.3 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。JCOG 標準として採用している式は<https://member.jcog.jp/bsa/bsa.htm>に掲載。

$$\text{体表面積(m}^2\text{)} = \text{体重(kg)}^{0.425} \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times 71.84 \div 10000 \text{ (JCOG 標準, DuBois 式)}$$
- 体表面積、Ccr(Cockcroft-Gault の式)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。
- 化学療法の各コースは 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、プロトコール治療中止になった場合は、そのコースはプロトコール治療中止日(中止と判断した日)までの期間とする。

6.2. プロトコール治療中止・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る Grade は CTCAEver.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: プロトコー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薬。
- 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。

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

6 コースの化学療法が終了。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 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ー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 [$3.0 \times \text{ULN} < \text{T-Bil} \leq 10.0 \times \text{ULN}$]
 - Grade3 の AST(GOT)上昇 [$>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$]
 - Grade3 の ALT(GPT)上昇 [$>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$]
 - 2.0mg/dl を超える sCre の上昇
 - 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(6.3.2.)を満たさない場合
- 5) 減量規定(6.3.4.)により用量レベルを下げると、使用中のすべての薬剤が(6.3.1.)で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が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

プロトコール治療中止/完了日は、6.2.1.の場合最終コースの完了日(day21)、6.2.2.⑤の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

6.3.1. 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 mg/ml.min
	レベル-1	AUC 4 mg/ml.min

6.3.2. 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 日以上経過した後この規準を満たさなければならない。これらの条件を満たさない場合、満たすまでコース開始を延期する。延期は前回コース開始日から 42 日まで可能とし、42 日を超えた場合はプロトコール治療中止とする。(6.2.2.の②の 4))。

- 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(腋窩温)未満の体温(腋窩温)
- 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 Grade1 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 Grade1 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) 聴力障害(ベースラインのオーディオグラムを実施せず聴力障害評価プログラムに組み込んでいない患者)が Grade2 未満
[Grade2: 補聴器や治療を必要としない聴力低下(日常生活に支障無し)]
- 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に増加]
 - ・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]

6.3.3. 過敏性反応への対処

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(6.4.1.⑥)。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。

6.3.4. 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

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いない。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(6.2.2)。

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)。コース開始前に、「6.3.4. 減量規定」を確認し、「6.3.1. 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剤でプロトコール治療を継続する。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、プロトコール治療中止とする(6.2.2)。

A 群： TP 療法

	Paclitaxel	Cisplatin
血小板減少 Grade4 [Plt < 25000/mm ³]	-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
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:1.2 < sCre ≤ 2.0mg/dl	変更なし	-1レベル
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
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
上部消化管症状 ・嘔吐 Grade3 [Grade3: 24 時間以内に≥6 エピソードの嘔吐;≥24 時間の静脈内輸液または TPN を要する]	-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

ULN: 施設基準値上限

B群：TC療法

	Paclitaxel	Carboplatin
血小板減少 Grade4 [Plt < 25000/mm ³]	-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
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: 1.2 < sCre ≤ 2.0mg/dl	変更なし	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
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	変更なし
上部消化管症状 ・嘔吐 Grade3 [Grade3: 24時間以内に≥6エピソードの嘔吐; ≥24時間の静脈内輸液またはTPNを要する]	-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

ULN: 施設基準値上限

6.3.5. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 喜多川 亮

久留米大学医学部 産婦人科学講座

TEL:0942-31-7573

FAX:0942-35-0238

E-mail:ryo_kitagawa@kurume-u.ac.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 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ール逸脱とはしない。

①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。

②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。

③発熱性好中球減少(CTCAE ver.3 では好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ かつ 38.5°C以上の発熱)

- 1) 好中球減少時(好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$)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 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ になると予想される場合)に伴う発熱の場合には、緑膿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 $\leq 100/\text{mm}^3$ 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。

④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。

⑤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。

⑥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、フルプレメディケーションにする 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: ボスミン[®] 0.35~0.5 mg (静注)

6.4.2. 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)の使用は原則として許容される。

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。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル規定以外の化学療法、ホルモン療法、BRM 療法や免疫療法・分子標的療法、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、プロトコル治療中およびプロトコル治療完了後の再発まで禁止する。

6.5. 後治療

- ・プロトコール治療完了後は、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・プロトコール治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発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(再投与)、割り付けられた以外の群の治療レジメン(クロスオーバー)も禁止しない。
- ・また、プロトコール中止規準に該当して「プロトコール治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない。担当医判断や患者の希望により同じ治療レジメンを継続する場合は「プロトコール治療中止→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。

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なもので、本試験で重要と思われるものを記述している。薬剤添付文書も必ず参照のこと。なお、本試験のすべての薬剤に共通の禁忌である以下の項目は割愛している。

- ・ 本剤（または他の白金製剤）もしくは添加物に対する過敏症を有する患者
- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

7.1.1. Paclitaxel (PTX, TXL)

一般名：パクリタキセル、商品名：タキソール® (Taxol:プリストル・マイヤーズ)、剤形・容量：液剤、30mg/5ml、100mg/16.7ml、添加物：ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホール EL)、無水エタノール

特徴・作用機序

Taxus brevifolia(いちい科、米国西部産)の樹皮抽出物。微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こすことで、細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

適応

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌

主な薬物動態

- ・ 主要代謝部位は肝。胆汁排泄。一部尿中排泄。
- ・ 代謝には P450-CYP2C8、CYP3A4 等の分子種が関与している。

主な薬物有害反応（国内症例で承認時の 477 例及び使用成績調査時の 3,169 例による頻度を示す）

末梢神経障害（35.3%）、関節痛（21.1%）、筋肉痛（16.4%）、悪心（19.1%）、嘔吐（13.9%）、脱毛（27.8%）、発熱（10.6%）

白血球数減少（46.3%）、好中球数減少（41.4%）、ヘモグロビン減少（13.6%）、血小板数減少（8.5%）、AST(GOT)上昇（6.3%）、ALT(GPT)上昇（7.4%）、BUN 上昇（2.5%）

上記以外で 5%以上の頻度が予期される有害反応：発疹、低血圧、下痢、食欲不振、口内炎、便秘、呼吸困難、無力症、腹痛、倦怠感、頭痛、骨痛、背部痛、潮紅

重篤な薬物有害反応（「主な薬物有害反応」を除く重大な副作用）

ショック：ショック（0.2%）、アナフィラキシー様症状（0.3%）

血液毒性：汎血球減少（頻度不明）

骨髄抑制持続による感染症：尿路感染（2.2%）、上気道感染（4.3%）、敗血症（0.9%）、带状疱疹（1.1%）、肺炎（1.0%）

神経毒性：麻痺（0.1%）、片麻痺（0.1%未満）、不全麻痺（頻度不明）

呼吸器障害：急性呼吸窮迫症候群（0.1%未満）、間質性肺炎（0.5%）、肺線維症（0.1%未満）、肺水腫（0.1%未満）

心・血管障害：心筋梗塞（0.1%未満）、うっ血性心不全（0.1%未満）、肺塞栓（0.1%）、血栓性静脈炎（0.4%）、脳卒中（0.1%未満）

消化器毒性：腸管穿孔（0.1%未満）、消化管出血（0.1%未満）、消化管潰瘍（0.2%）、重篤な腸炎（頻度不明）

肝胆膵障害：肝機能障害（4.4%）、黄疸（頻度不明）、膵炎（0.1%未満）

腎障害：急性腎不全（0.2%）

聴覚障害：難聴（0.2%）、耳鳴（0.4%）

その他：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）、播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）

表 7.1.1. PTX による有害事象

	Grade2	Grade3	Grade4
白血球減少	26.2%	38.1%	16.7%
好中球減少	7.1%	11.9%	61.9%
血小板減少	2.4%	2.4%	0
貧血	23.8%	9.5%	0
嘔気・嘔吐	16.7%	0	0
末梢神経障害	21.4%	2.4%	0
浮腫	0	2.4%	0

GOGによる非扁平上皮癌に対するPTX単剤(175mg/m² 24時間投与)の第II相試験での有害事象発生割合⁴⁵⁾。

禁忌

- ・ 感染症を合併している患者
- ・ 重篤な骨髄抑制のある患者

主な相互作用

併用禁忌:なし

併用注意:

- ・ シスプラチン(ブリプラチン[®]、ランダ[®]、プラトシン[®]等):
併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。
- ・ ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール(フロリード[®]等)等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン(エリスロシン[®])等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン(アダラート[®])等)、テルフェナジン、シクロスポリン(サンディミュン[®]等)、ベラパミル(ワソラン[®])、キニジン、ミダゾラム(ドルミカム[®])、フェナセチン(サリドン[®])等)
併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。

7.1.2. Cisplatin (CDDP)

一般名:シスプラチン

商品名:シスプラチン[®](CISPLATIN:ヤクルト)、シスプラメルク[®](Cisplamerck:メルク・ホエイ)、ブリプラチン[®](BRIPLATIN:ブリストル・マイヤーズ)、プラトシン[®](Platosin:協和発酵)、ランダ、アイエーコール(Randa:日本化薬)

剤形・容量(アイエーコールのみ粉末注射剤 100mg):液剤、10mg/20ml、25mg/50ml、50mg/100ml

特徴・作用機序

癌細胞内のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害することで抗腫瘍活性を発揮するといわれている。

適応

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)

主な薬物動態

- ・ 尿中排泄

主な薬物有害反応

悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、全身けん怠感 :発現頻度 10%以上