

200721023A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 嘉村 敏治

平成20(2008)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 1.1

II. 分担研究報告

1. 笠松 高弘-----	81
2. 喜多川 亮-----	83
3. 吉川 裕之-----	87
4. 齋藤 俊章-----	90
5. 佐治 文隆-----	93
6. 小西 郁生-----	97
7. 岩坂 剛-----	99
8. 櫻木 範明-----	101
9. 山本嘉一郎-----	103
10. 杉山 徹-----	106
11. 瀧澤 憲-----	109
12. 戸板 孝文-----	111

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 114

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 119

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。平成 20 年 3 月に JCOG 効果安全性評価委員会 で中間評価が行われ、研究継続が決定された。

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教 (～9/30)

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 (～9/30)

京都大学大学院医学研究科教授 (10/1～)

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

瀧澤 憲

癌研究会有明病院部長

戸板 孝文

琉球大学医学部准教授

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。2 年間で 141 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った施設があったが、2 年目はほぼ予定通りの登録が行われている。これまでのところ重篤な有害事象は報告されていない。薬剤の調整や対象症例をより明確にするプロトコル改訂を行った。平成 20 年 1 月に目標症例の半数の 125 例に達したので中間評価が JCOG 効

果安全委員会で行われている。

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. Kawano K, Kamura T, et al., Peptide YY producing strumal carcinoid of the ovary as the cause of severe constipation with contralateral epithelial ovarian cancer. J Obstet Gynaecol Res, 33:392 - 396, 2007.
2. Nishio S, Sugiyama T, Kitagawa R, Kamura T, et al., Pilot study evaluating the efficacy and toxicity

of irinotecan plus oral etoposide for platinum-and taxane - resistant epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol, 106:342-347, 2007.

3. Ushijima K, Yoshikawa H, Konishi I, Saito T, Saji F, Iwasaka T, Kamura T, et al., A multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J Clin Oncol, 25: 2798-2803, 2007.

2. 学会発表

1. Ota S, Kamura T, et al., : Controversy of retroperitoneal lymphnode dissection for ovarian cancer. The 53rd Annual Congress of the Japan Section, 2007. 6. 9-10 Kyoto, Japan

2. Kamura T, : Preservation of fertility for the gynecologic cancer patients. The 12nd Seoul International Symposium&93th annual congress Korean Society Obstetrics and Gynecology, 2007. 10. 5-6 Seoul, Korea.

3. Tsuda N, Kamura T, et al., : The polysomal RNA from ovarian cancers can stimulate tumor antigen-specific immunity. The 14th The European Cancer Conference , 2007. 9. 23-27 Barcelona, Spain.

4. Nishio S, Kasamatsu T, Kamura T, et al., : Cap43/NDRG1 is a molecular marker of angiogenesis and prognosis in cervical adenocarcinoma. The 14th The European Cancer Conference , 2007. 9. 23-27 Barcelona, Spain.

5. Kamura T, et al., : Efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on detection

of gestational trophoblastic neoplasia. The 14th World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases , 2007. 11. 11-14 Fukuoka, Japan.

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

平成 19 年 5 月 10 日

JCOG 0505 研究事務局

久留米大学医学部 産婦人科学講座

喜多川 亮

JCOG0505 プロトコル改訂申請における変更箇所と改訂理由

JCOG 婦人科腫瘍グループにて進行中である「JCOG 0505: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」の実施計画書につきまして、改訂審査をお願いしたく存じます。以下に、変更箇所と変更内容、およびその理由を列記させていただきます。

① プロトコル全体において

「姑息的放射線治療」という用語を、「緩和的放射線治療」へ。

理由:放射線治療専門医のなかでも、「姑息的放射線治療」や「姑息照射」という呼び方が一般的でなくなり、「緩和的放射線治療」という名称へ統一されつつあります。患者にとっても、「姑息的放射線治療」は気分を害するような名称と思われます。今年秋発刊予定の日本婦人科腫瘍学会編「子宮頸癌治療ガイドライン」でもこれにならい、「緩和的放射線治療」としています。

② 4.1.4)の「総線量 50Gy 以下」を「当該部位に対して行われたそれぞれ総線量 50Gy 以下」へ (0. 概要 0.3 対象も同様に変更)

理由:3 月 16 日に行った 18 年度後期モニタリングレポートの検討において、傍大動脈リンパ節と鎖骨上リンパ節に合計 75Gy照射された患者、腹部リンパ節と頸椎に合計 90Gy照射された患者、の 2 人が適格性に関して問題となりました。しかし、本来は適格性に問題ありません。わたしのプロトコル作成当時の記載が悪く、それぞれの部位で既往の照射量を含め 50Gy以下、のつもりで記載したのですが、誤解を招き登録症例が減少する可能性があります。

婦人科腫瘍グループの研究協力者である琉球大学医学部放射線科助教授の戸板孝文先生に、どのような改訂文が適切かをお尋ねしたところ、本改訂案をご教授頂きました。

③ 4.1.6)の「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」を「以下の 1.~2.のいずれにも該当しない。1. 肺転移に対する外科的切除術が行われたことがある。2. 骨盤内再発病変に対する膀胱切除または/および腸管切除を含む外科的切除術が行わ

れたことがある。」へ変更（0. 概要 0.3 対象も同様に変更）

理由:3月16日に行った18年度後期モニタリングレポートの検討において、腔断端再発巣切除が行われた2人が適格性に関して問題となりました。“骨盤内再発病変に対する外科的切除術・・・”の記載は、本来は骨盤内除臓術(膀胱全摘や直腸全摘などを含み、侵襲が非常に大きい)のような大きな侵襲の手術後の化学療法の安全性が担保されていないから、ということで設けた記載でした。しかし、腔断端腫瘍切除は後の出血を予防する上でも有用な緩和的切除として頻用されており、その侵襲が本試験治療の安全性に影響を与える可能性は極めて低いと考えます。今後もこのような患者が参加施設から登録されたり、現在の記載のため登録を見送られたりする患者が続くことが予想されます。よって、具体的内容を明記した記載へ変更させて頂きたく存じます。

- ④ 6.1.の「A群:TP療法」のなかに以下の記載を追記したく存じます。

Paclitaxel投与について

24時間持続投与時の点滴ルート内結晶析出の可能性を最小化するために、以下の投与法を推奨する。(具体的投与例は実施要項を参照)

1. Paclitaxel 投与は約12時間毎の2ボトルにわけて投与する。
2. Paclitaxel を溶解するそれぞれのボトルには生食もしくは5%ブドウ糖液250mlを用いる。
- 3.ボトルへの Paclitaxel 溶解のタイミングは、可能な限り投与開始時間から離れないように注意する。
- 4.ボトル交換時には点滴用セット(ルート)も一緒に交換する。

理由:すでに、4月9日に効果・安全性評価委員会へ報告しておりますが、Paclitaxel24時間持続投与中のルート内結晶析出の報告が続き、詳細を検討した結果、以上の投与法が望ましいと結論いたしました。既に、メーリングリスト、および06年11月のグループ班会議においてもコンセンサスを得ております。

- ⑤ 6.1.の「両群共通事項」1番目の“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。”を、“本プロトコル治療において、コース内の治療休止・再開は薬剤への過敏様反応が出現したときに起こりうるが、その休止・再開の規準は「6.3.3. 過敏性反応への対処」に従う。”と変更したく存じます。

理由:現行の6.3.3.にコース内の休止/再開規準は存在せず、過敏性反応への対処を記載しています。この点から記載に過ちがあり、混乱を招くことを防ぐために以上への変更を考え、06年8月のグループ班会議においてもコンセンサスを得ております。

- ⑥ 6.1.の「両群共通事項」3番目の“……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。”から、後半の“コース中に再計算による投与量変更は行わない。”を消去させて頂きたく存じます。同様に、「6.3.4.減量規定」の1行目にある、“コー

ス途中での投与量変更は行わない。”も消去させて頂きたく存じます。

理由: CPT-11のように、day8やday15の投与がある治療などには必要な記載ですが、本試験における治療群は両群とも3週1回の投与であるため不要と考えます。06年8月のグループ班会議において質問があり、混乱を招く記載であるため消去するコンセンサスを得ております。

- ⑦ 6.2.の「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。」の記載は消去させて頂きたく存じます。

理由: 全項目と同様に、本試験における治療群は両群ともスキップの規定がないため、プロトコル作成当初から無駄な記載であったと反省しています。

- ⑧ 6.2.2.の「プロトコル治療中止の規準」の②4)に記載している“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…”を、“最後に治療したコースのコース開始日から、開始した日を1日目として、43日目(次コース開始予定日から3週間後)を超えて…”に変更したく存じます。同様に、6.3.2.の「コース開始規準」の3行目に記載している“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ル治療中止とする。”を、“延期は前回コース開始日から、開始した日を1日目として、43日目まで可能とし、43日目を超えた場合はプロトコル治療中止とする。”に変更したく存じます。

理由: 3月16日に行った18年度後期モニタリングにおいて、次コース予定日からちょうど3週後に開始できた2症例が、+43日でのコース開始は中止規準に抵触し投与期間不遵守、となりました。現行の記載であれば、ちょうど3週後が+42日なのか、+43日なのか、混乱を招くと思われ、追記することとしました。

- ⑨ 8.1.2.の「登録前2週間(14日)以内に施行する検査」に記載している「腹部造影CT(造影剤の使用が不適な場合は、単純CT)またはMRI(撮影条件は問わない)」および「骨盤造影CT(造影剤の使用が不適な場合は、単純CT)またはMRI(撮影条件は問わない)」は、8.1.3.の「登録前4週間(28日)以内に施行する検査」に変更させて頂きたく存じます。それに伴い、8.1.3.の「骨転移以外の転移病変のある症例：1つ以上の病変存在部位に対してCT(造影剤の使用が不適な場合は、単純CT)またはMRI(撮影条件は問わない)、骨転移のみの症例：単純X-PまたはMRI」という記載から前半を削除し、「骨転移のみの症例に限り、転移部位の単純X-PまたはMRI」とさせて頂きたく存じます。

なお、これに伴い8.1.1～8.1.3.まで節をまたいで連番となっていた1)・15)を節ごとに振り直しました。

理由: 登録前の画像評価の時期に関し、いくつかの施設から問い合わせをいただいているとともに、06年11月のグループ班会議においても質問の声が上がり、このように改訂するこ

とで、コンセンサスを得ております。本試験対象は外来管理中の方がほとんどであり、①再発を疑ってCT検査を行う、②CT検査の結果を本人へ説明し、治療の詳細についてご家族と一緒にもう一度時間をとってお話しをしましょうと伝える、③ご家族と一緒に外来で本試験のインフォームドコンセントを行う、④返事にきてもらう もしくは入院後に返事を伺う、というステップを踏むため、①から④までの間に2週間が過ぎてしまうことがほとんどです。そこで、同意をいただいてから登録のためにもう一度CT検査を予約する、となると、大学病院では検査がスムーズに入らないことがほとんどであり、治療開始が遅れ、同意された患者にとって不利益を生じます。また、本試験治療は登録から1週間以内に開始せねばならず、登録前4週以内の画像評価をベースラインとしても、ほとんど差違は生じない範囲と考えました。

- ⑩ 「10.有害事象の報告」「13.倫理的事項」「16.研究組織」は運営委員会で承認された事項などに従った最新の JCOG 標準記載および、研究組織の状況について更新させて頂きました。
(詳細略)

以上、ご審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、今回の改訂に伴う説明同意文書の変更はありません。

JCOG0505

CC-TPTC-P3

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 1.1

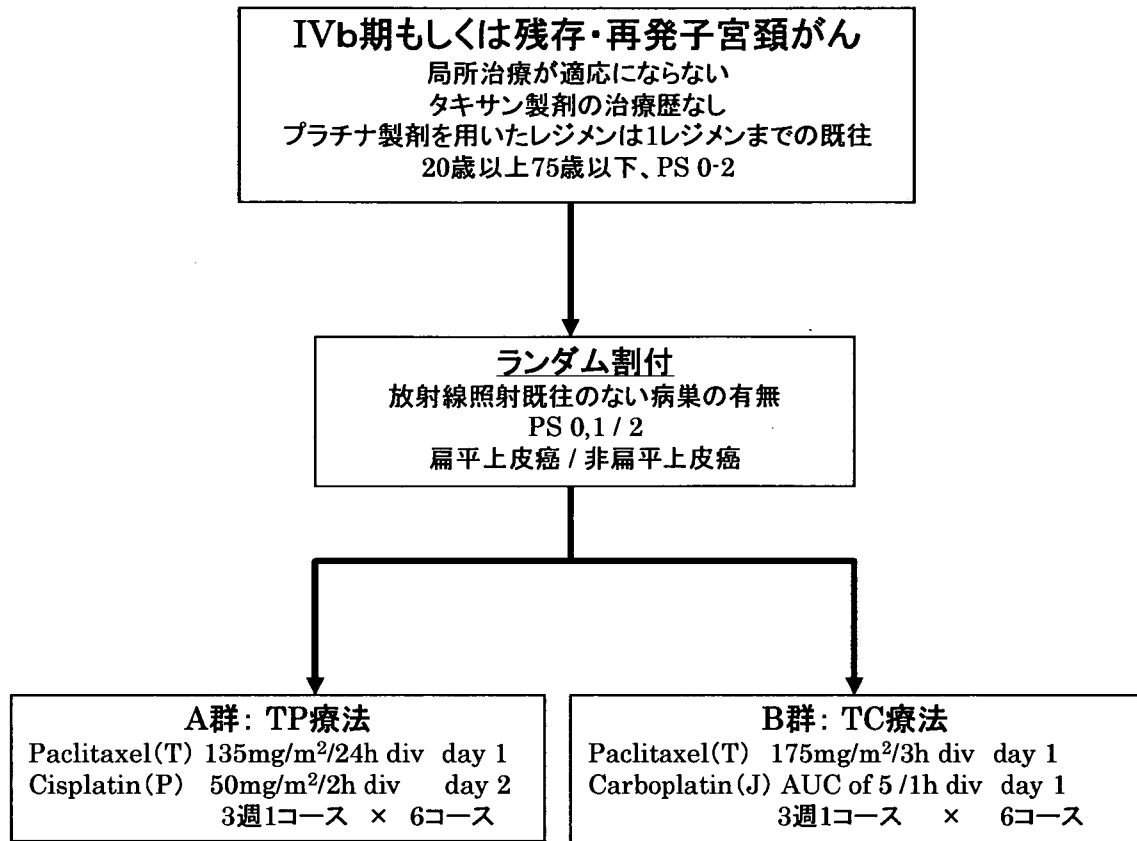
研究代表者: 嘉村敏治 久留米大学医学部 産婦人科学講座
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
TEL: 0942-31-7573
FAX: 0942-35-0238
E-mail: tokamura@med.kurume-u.ac.jp

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 福岡県久留米市旭町 67
TEL: 0942-31-7573
FAX: 0942-35-0238
E-mail: ryo_kitagawa@kurume-u.ac.jp

2003 年 12 月 20 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC309)
2005 年 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)
2007 年 6 月 26 日 第1回改訂 効果・安全性評価委員会承認(ver1.1 版)(7 月 4 日発効)

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) 症状緩和目的で緩和的放射線治療を受けた場合、当該部位に対してそれぞれ総線量は 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

- 7) 以下の1~2のいずれにも該当しない
1. 肺転移に対する外科的切除術が行われたことがある
 2. 骨盤内再発病変に対する膀胱切除または/および腸管切除を含む外科的切除術が行われたことがある
- 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/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

B群: TC療法(1コース)

Paclitaxel	175mg/m ² 、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	24
5.	登録・割付	25
5.1.	登録の手順	25
5.2.	ランダム割付と割付調整因子	25
6.	治療計画と治療変更規準	26
6.1.	プロトコル治療	26
6.2.	プロトコル治療中止・完了規準	27
6.3.	治療変更規準	29
6.4.	併用療法・支持療法	32
6.5.	後治療	34
7.	薬剤情報と予期される有害反応	35
7.1.	薬剤情報	35
7.2.	予期される有害反応	39
7.3.	有害事象/有害反応の評価	41
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	42
8.1.	登録前評価項目	42
8.2.	治療期間中の検査と評価	42

8.3.	治療終了後の検査と評価	43
8.4.	スタディカレンダー	44
9.	データ収集	45
9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM:CRF)	45
10.	有害事象の報告	46
10.1.	報告義務のある有害事象	46
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	47
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
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	55
13.1.	患者の保護	55
13.2.	インフォームドコンセント	55
13.3.	個人情報の保護と患者識別	56
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/運営事務局	66
16.11.	プロトコル作成	67
17.	研究結果の発表	68

18. 参考文献.....	69
19. 付表 APPENDIX.....	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¹⁾、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・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 期とにならないが、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「小骨盤腔を超えて広がる」もっ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)緩和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、小線源治療を含む緩和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緩和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緩和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、緩和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、緩和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	緩和的放射線治療、 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	緩和的放射線治療、 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 とともに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サ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