

200824011A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 嘉村 敏治

平成21(2009)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) 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 1.2

### II. 分担研究報告

1. 笠松 高弘 ..... 87

2. 吉川 裕之 ..... 89

3. 齋藤 俊章 ..... 91

4. 佐治 文隆 ..... 95

5. 小西 郁生 ..... 98

6. 岩坂 剛 ..... 100

7. 櫻木 範明 ..... 102

8. 山本嘉一郎 ..... 105

9. 杉山 徹 ..... 108

10. 瀧澤 憲 ..... 111

11. 戸板 孝文 ..... 113

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 116

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

研究代表者 嘉村敏治 久留米大学医学部産婦人科 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 のかわりに同様のプラチナ製剤である 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ことを目的とした。まず進行・再発子宮頸がんを対象として第2相試験を行い TJ 療法の有用性が確かめ、平成18年2月よりそこでさらに 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 研究として開始した。中間評価で続行が決まり、平成21年2月末日現在目標症例250例中214例を集積している。

研究分担者

笠松 高弘

国立がんセンター中央病院婦人科医  
長

吉川 裕之

筑波大学大学院人間総合科学研究科産婦  
人科教授

齋藤 俊章

独立行政法人国立病院機構九州がん  
センター婦人科部長

佐治 文隆

独立行政法人国立病院機構呉医療セ  
ンター院長

小西 郁生

京都大学大学院医学研究科産婦人科教授

岩坂 剛

佐賀大学医学部産婦人科教授

櫻木 範明

北海道大学院医学研究科産婦人科教  
授

山本 嘉一郎

近畿大学医学部堺病院産婦人科教授

杉山 徹

岩手医科大学医学部産婦人科教授

瀧澤 憲

財団法人癌研究会有明病院レディー  
スセンター長・婦人科部長

戸板 孝文

琉球大学医学部放射線科准教授

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/m<sup>2</sup>, 24hr div, cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> q21days, TJ 療法は paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup>, 3hr div, carboplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, 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ール改訂を行った。平成 20 年 2 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、臨床試験の安全性、効果からみて続行が決定され平成 21 年 2 月末までに 214 例が登録されている。

## 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が可能となる。すでに安全性試験に関して放射線治療部門で検討に入っている。

## 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。予定期間に 214 例とやや目標症例を下回っているが、本年度中に集積を終わりたい。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. Ota S, Ushijima K, Nishio S,

Takemoto S, Fujiyoshi N, Fukui A, Terada A, Kamura T : Polypoid endocervical adenomyoma of the uterus : A case report with MR imaging pathological analyses. Radiography, 14, 162 - 165, 2008.

2. Nishio S, Ushijima K, Tsuda N, Takemoto S, Kawano K, Yamaguchi T, Nishida N, Kakuma T, Tsuda H, Kasamatsu T, Sasajima Y, Kage M, Kuwano M, Kamura T : Cap43 / NDRG1 / Drg-1 is a molecular target for angiogenesis and a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma. Cancer letters, 264, 36 - 43, 2008.

3. Onda T, Matsumoto K, Shibata T, Sato A, Fukuda H, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H : Phase III trial upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0602. Jpn J Clin Oncol, 38, 74 - 77, 2008.

4. Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, Nakanishi T, Hatae M, Aoki D, Tanaka K, Tsuda H, Kamiura S, Takehara K, Sugiyama T, Kigawa J, Fujiwara K, Ochiai K, Ishida R, Inagaki M, Noda K : Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial

ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum - based chemotherapy : a phase II study of the Japanese gynecologic oncology group. Jpn J Clin Oncol, 2008 (in press).

## 2. 学会発表

1. Kamura T : Preservation of fertility for women with gynecologic cancer. Annual Meeting of Taiwan Association of Obstetrics and Gynecology, 2008. 5. 15-16 Taipei, Taiwan

2. Kawano K, Fujiyoshi K, Takemoto S, Tsuda N, Ota S, Murakami F, Ushijima K, Kamura T : Clinicopathological predictive factors of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia. The 3rd Biennial Conference of Asia Oceania research Organization on Genital Infections & Neoplasia, 2008. 5. 29-31 Seoul, Korea

## 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 20 年 4 月 12 日

JCOG 0505

研究事務局 NTT 東日本 関東病院 産婦人科 喜多川 亮

研究代表者 久留米大学医学部 産婦人科学講座 嘉村敏治

### 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 4.1.4) の「それぞれ総線量 50Gy 以下の緩和的放射線治療」を「それぞれ総線量 51Gy 以下の緩和的放射線治療」へ

**理由:** 施設によっては緩和的放射線治療の一回線量を 1.8Gy としており、合計で約 50Gy 照射するために 28 回の照射を行っています。よって、合計 50.4Gy となるために登録できなかった、という施設が現実には数施設存在したことを研究事務局が把握いたしました。ゆえに、上限を 51Gy に引き上げる、ということはより一層の進捗をはかる上で現実的かつ安全性にも影響を与えるとは考えにくい改訂案と思われます。07 年 11 月と 08 年 1 月のグループ班会議でも検討させていただき、グループ内の合意に至りました。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准教授の戸板孝文先生にも、適切な改訂案であることをご教授いただいております。

- ② 5.1. の登録の手順に、“Web 登録システム”に関する記載を追加

**理由:** データセンターより、本試験における JCOG Web 登録システムの試用(システムが問題なく稼働することのチェック)を打診されていました。夕方以降の夜間の登録も可能になり、データの暗号化によりセキュリティの問題もないとの話であり、採用が問題となる施設があったとしても従来の電話および FAX での登録は行うことができるため試験休止となることも考えられず、グループ班会議においてもお引き受けすることに決まりました。08 年 3 月の中間解析においても本試験の継続が決まりましたので、一定の成果を還元できることが期待されます。

(変更後)

下記の主に下線の部分が追記修正部分である。



## 5. 登録・割付

### 5.1 登録の手順

対象患者が適格規程をすべて満たし、除外規程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。

JCOG オンラインシステムによる Web 登録(登録適格性確認表の送付は不要)も可能である。

#### 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)

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/>

(Web 登録の場合は、24 時間登録可能)

#### 患者選択規程に関する問い合わせ先

研究事務局: 喜多川亮 (NTT 東日本 関東病院 産婦人科)

TEL: 03-3448-6111 内線 7856

FAX: 03-3448-6542

E-mail: [kitagawa.ryo@east.ntt.co.jp](mailto:kitagawa.ryo@east.ntt.co.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](mailto:tokamura@med.kurume-u.ac.jp)

### 13.3.3. 登録に際しての注意事項

#### 電話登録・FAX 登録の場合

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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

は送付されるので保管すること。

Web登録の場合（Web登録には、ID、パスワードが必要となる。）

- 1) Web登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」のURLへアクセスして行う。
- 2) Web登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- 3) 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行される。登録内容の保存を持って登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がCRFとともにデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

電話登録・FAX登録・Web登録共通事項

- 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) 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。
- 3) 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。
- 4) 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（m<sup>2</sup>）＝体重（kg）<sup>0.425</sup> × 身長（cm）<sup>0.725</sup> × 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。

- ③ 6.2.のプロトコル治療中止・完了規準に関する記載で、「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。」の後ろに、「（“神経障害：感覚性”の Grade については付表を参照）」と追記するとともに、付表に JCOG0602 試験で用いられている“神経障害：感覚性”の評価指標に関する記載を追加

**理由：**“神経障害：感覚性”の Grading は CTCAEver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に基づいても客観的評価が難しく、担当医師間での差異が見られます。そこで、婦人科腫瘍グループが JCOG0206 試験において採用し、現在も 0602 試験で用いている評価指標の記載を本試験においても採用し、グループ内の統一を図るべきという意見がグループ班会議において出され、コンセンサスが得られました。

- ④ 6.3.4. の減量規定において、A 群の TP 療法、B 群の TC 療法ともに「Grade3-4 の好中球減



少を伴う感染(感染巣不明もしくは臨床的に確認)」という規定を設けていますが、「“Grade3-4の好中球減少を伴う感染” Grade3 (感染巣不明もしくは臨床的に確認)」に改訂

**理由:** 19年度前期モニタリングにおいて、“Grade3-4の好中球減少を伴う感染”をGrade4とCRFに記載しながら、プロトコール中止されずに順調に経過している症例が判明し、問い合わせたところ、好中球数がGrade4であったときの感染であったからGrade4と記載されていたことがわかりました(感染そのものは生命に危険を及ぼしておらず、Grade3)。確かに現在の記載が誤解を招くことも否めなかったため、今回の改訂案を提案し、グループの班会議においてもコンセンサスが得られました。

- ⑤ 6.3.4. の減量規定において、A群のTP療法、B群のTC療法ともに「肝機能障害:高ビリルビン血症 Grade2 でパクリタキセルのみ-1レベルへ減量する」という規定を設けていますが、これを削除

**理由:** 19年度前期モニタリングにおいて、コース中に高ビリルビン血症 Grade2 に至った4例、延べ9コースが減量されずに投与されていたことがわかりました(開始規準、その他は遵守されていました)。パクリタキセルは肝代謝であり、投与前に肝機能異常があるとパクリタキセルのクリアランスが悪化して、毒性が増強・遷延するというPharmacokineticsのデータが存在します。よって、トランスアミナーゼは100以下で、T-BilはGrade1以下で次コース開始とし、ともにGrade3以上になるようならプロトコール中止と本試験でも規定しております。さらに、コース中にGrade2の高ビリルビン血症がみられれば両群ともにパクリタキセルを-1レベルへ減量するという規定も設けていました。しかし、文献を見直してみると、治療前の肝機能異常に関してのデータであり、治療中に肝機能異常には触れていません。つまり、治療半ばに中等度の肝機能異常が見られても、治療前に回復していれば次コースのパクリタキセル・クリアランスには影響を及ぼさず、現存の減量規準は意味がないうに治療強度を低下させ患者の不利益につながる可能性も考えられました。また、さらに逸脱例が続く可能性も想定されたため、この減量規準の削除を検討することとしました。

ちなみに、減量規準を逸脱した4例のCRFをレビューし、血液毒性、神経毒性、投与間隔などパクリタキセルの毒性が増強・遷延していないかをみてみましたが、投与量を減量せずとも毒性の有意な増強や治療延期などは認めませんでした。この4例に偶然毒性の増強・遷延がみられなかっただけかもしれませんが、血液毒性や神経毒性に関するプロトコール治療規定の他、T-BilがGrade1以下での治療開始という規準は残り、毒性増強に伴う中止規準も変わらず残るため、患者の安全性は担保されると思われます。

安全性確保に関する項目の削除であるため、慎重を期しグループ内のメーリングリストによるアンケート調査を行いました。この改訂案への賛成意見は圧倒的に多く、グループの班会議においてもコンセンサスが得られました。

- ⑥ 本文 34 ページ 6.5. の後治療に関する記載を以下のように改訂

(変更前)

- ・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一後治療」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。

(変更後)下線部

- ・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。
- ・原病の増悪に伴うプロトコール治療中止後の治療、およびプロトコール治療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、原病の増悪以外にもしくは患者死亡以外の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」と判断した後の治療も原則として規定しない。ただし、過敏性反応に伴うプロトコール治療中止後のパクリタキセル再投与、および、sCre 上昇に伴うプロトコール治療中止後のシスプラチン再投与については許容しない。

理由:平成19年11月のグループ班会議において、2つめの項目に「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。」という記載がありながら、3つめの項目では「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。」と記載されていることに矛盾がある、と問題になりました。プロトコール治療中止もしくは完了後に増悪・再発した場合は後治療を規定する必要はないものの、有害事象に伴いプロトコール治療中止となった場合の後治療に関しては改訂が必要という意見が出され、改訂案についてメーリングリストによるアンケート調査を行いました。その結果、対象患者が予後不良な集団である故に、有害事象に伴いプロトコール治療が中止となっても何らかの別の化学療法を希望することが必然であり、むしろそれを規制することは倫理的にも問題であり、有害事象によるプロトコール治療中止後の後治療は原則としてすべて許容すべき、という意見が大多数を占めました。この結果について、08年1月のグループの班会議においてもコンセンサスが得られました。しかし、過敏性反応によって中止に至った患者へのパクリタキセル再投与、および、腎機能障害によって中止に至った患者へのシスプラチン再投与に関しては生命への危険を及ぼす不可逆性障害を来す可能性も大きく許容すべきでない、という意見も出されたため今回の改訂案に至りました。



- ⑦ 11.1.5.の標的病変の効果判定規準のうち PD:Progression:進行に関する記載で、「ただし、長径和の絶対値が 10mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD としない。」を「ただし、長径和の絶対値が評価の前後においてともに 20mm 以下であれば、長径和が 20%以上増大した場合も PD としない。」と改訂

**理由:**20 年度前期モニタリングの際に、参加施設の先生方に評価していただいた効果判定の中から、データマネージャーが一部問題となりそうな症例を pick up し、研究事務局が CRF レビューを行いました。その結果、現存の規定では、例えば

・登録時に 30mm だった肺やリンパ節の病巣が縮小して 10mm になり PR となった症例。これが、次の CT 検査で 20%増大した 12mm、もしくは 15mm くらいになっても、測定誤差を考慮しても PD ではないと思われるが、倍の 20mm にまでなると PD とすべき

・一方、長径和の絶対値が 12mm になっていた場合、次の評価で 20%増大の約 14.5mm となっても、測定誤差であり PD とすべきではない

と考えられました。

そこで、本試験においては RECIST の原文を少しだけ modify し、このように改訂することを 07 年 11 月のグループ班会議において提案、12 月のメーリングリストによるアンケート調査、さらに 08 年 1 月のグループ班会議においてコンセンサスを得ました。

- ⑧ 11.1.8.の総合効果(Overall Response)の表において、標的病変の効果が CR である 2 行のうち下の行で、非標的病変の効果を IR/SD と記している右肩に「\*」を挿入し、表の下に「\* 腫瘍マーカーが未計測である場合にも、その他の非標的病変が検査されていて PD 以外であるものを含む」と追記

**理由:**20 年度前期モニタリングの際に、参加施設の先生方に評価していただいた効果判定の中から、データマネージャーが一部問題となりそうな症例を pick up し、研究事務局が CRF レビューを行いました。その結果、本文 49 ページ 11.1.6.の非標的病変の効果判定規準における IR/SD の規定において「1つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合」と腫瘍マーカーが含まれているために、本試験で測定を規定している SCC もしくは CEA のいずれか 1つでも測定されなかった逸脱例では NE となってしまう、標的病変が CR、新病変がなかった場合には総合効果判定ができなくなります。しかし、子宮頸癌における腫瘍マーカーの有用性はあまり明確化されておらず、本試験ではそれを後に検証するために計測を規定するにすぎません。よって、腫瘍マーカーが未計測であったとしても、その他の非標的病変が PD 以外であり、標的病変が CR かつ新病変もない症例の総合効果が NE となるなら secondary endpoint である奏効割合の精度は低下すると思われる、このような症例の総合効果を PR と判定することは決して bias ではなく妥当な判定と考えました。よって、この改訂案が提案され、グループ班会議でもコンセンサスを得ました。



- ⑨ 11.1.9.の最良総合効果(Best Overall Response)で、「ただし、最良総合効果のSDの判定には、1回目の有効性評価での総合効果がSDであることを必要とする(1回目SD、2回目PDは最良総合効果PD)。」という記載を削除

**理由:**本試験の効果判定には関係のない記載であり、誤解を招く可能性が高かったため削除することとしました。

- ⑩ 14.1.2.の有害事象の許容範囲で、「以上から、治療関連死亡は3%未満とし、「11.4.9.重篤な有害事象発生割合」に関しては、」を、「以上から、治療関連死亡は3%未満とし、「11.3.5.重篤な有害事象発生割合」に関しては、」に修正

**理由:**本プロトコルにおいて、誤記であることが判明いたしました。

- ⑪ 13.3.3. に以下の項目を挿入追加いたします。これにともなって、以降の節番号が順次ずれま

#### 13.3.3. データの二次利用について

本臨床試験で得られたデータについては、JCOGの該当する委員会(効果・安全性評価委員会、プロトコル審査委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。

**理由:**最新のJCOGプロトコルマニュアルに準拠した記載に更新しました。

- ⑫ 16章参加施設の更新などを反映させました。(詳細略)

- ⑬ 研究事務局の所属が変更になりましたので、該当箇所について反映させました。

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研究事務局の所属のみです。

# 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 1.2

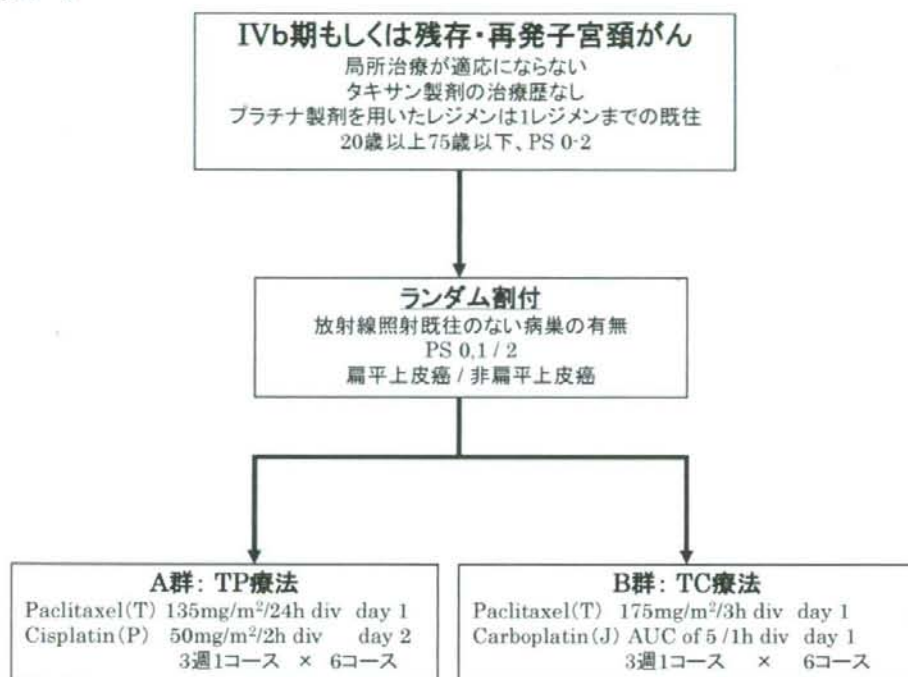
研究代表者: 嘉村敏治 久留米大学医学部 産婦人科学講座  
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67  
TEL: 0942-31-7573  
FAX: 0942-35-0238  
E-mail: tokamura@med.kurume-u.ac.jp

研究事務局: 喜多川亮 NTT 東日本 関東病院 産婦人科  
〒141-0022 東京都品川区東五反田 5-9-22  
TEL: 03-3448-6111 内線 7856  
FAX: 03-3448-6542  
E-mail: kitagawa.ryo@east.ntt.co.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)  
2008年4月28日 第2回改訂 効果・安全性評価委員会承認(ver1.2版)(4月30日発効)

## 0. 概要

## 0.1. シェーマ



## 0.2. 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

## 0.3. 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

#### 0.4. 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 <sup>2</sup> 、24時間持続点滴静注	day 1
Cisplatin	50mg/m <sup>2</sup> 、2時間点滴静注	day 2

B群: TC療法(1コース)

Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup> 、3時間点滴静注	day 1
Carboplatin	AUC of 5、1時間点滴静注	day 1

#### 0.5. 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

#### 0.6. 問い合わせ先

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

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.14.)

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. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	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	26
6. 治療計画と治療変更規準	27
6.1. プロトコール治療	27
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	28
6.3. 治療変更規準	30
6.4. 後治療	35
7. 薬剤情報と予期される有害反応	36
7.1. 薬剤情報	36
7.2. 予期される有害反応	40
7.3. 有害事象/有害反応の評価	42
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	43
8.1. 登録前評価項目	43
8.2. 治療期間中の検査と評価	43
8.3. 治療終了後の検査と評価	44

8.4. スタディカレンダー	45
<b>9. データ収集</b>	<b>46</b>
9.1. 記録用紙 (CASE REPORT FORM:CRF)	46
<b>10. 有害事象の報告</b>	<b>47</b>
10.1. 報告義務のある有害事象	47
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	47
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務	48
10.4. 効果・安全性評価委員会での検討	48
<b>11. 効果判定とエンドポイントの定義</b>	<b>49</b>
11.1. 効果判定	49
11.2. 解析対象集団の定義	51
11.3. エンドポイントの定義	51
<b>12. 統計的事項</b>	<b>53</b>
12.1. 主たる解析と判断規準	53
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	53
12.3. 中間解析と試験の早期中止	54
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析	54
12.5. 最終解析	55
<b>13. 倫理的事項</b>	<b>56</b>
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. 個人情報の保護と患者識別	57
13.4. プロトコルの遵守	58
13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	58
13.6. プロトコルの内容変更について	58
<b>14. モニタリングと監査</b>	<b>60</b>
14.1. 定期モニタリング	60
14.2. 施設訪問監査	61
<b>15. 特記事項</b>	<b>62</b>
<b>16. 研究組織</b>	<b>63</b>
16.1. 本試験の主たる研究班	63
16.2. JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	63
16.3. JCOG 代表者	63
16.4. 研究グループとグループ代表者	63
16.5. 研究代表者	64
16.6. 研究事務局	64
16.7. 参加施設	65
16.8. JCOG 臨床試験審査委員会	66
16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会	66
16.10. データセンター/運営事務局	67
16.11. プロトコル作成	68
<b>17. 研究結果の発表</b>	<b>69</b>



---

18. 参考文献.....	70
19. 付表 APPENDIX.....	73

【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-CTCAEver.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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>、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と推進とともに、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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>。

##### 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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

##### 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<sup>10)</sup>が出された1999年以降、遠隔転移を有さないIVa期ま