

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%)<sup>9)</sup>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<sup>9)</sup>。

## 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)を用いるものの、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」もともと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<sup>10)</sup>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<sup>8)</sup>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 (recurrent)」、治療後も腫瘍残存が認められるものを「残存 (persistant)」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<sup>11)・12)・13)</sup>。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<sup>14)・15)</sup>。

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、孤立性の頭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<sup>16)</sup>。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<sup>10)</sup>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、孤立性頭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、孤立性頭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テ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關心事項であり、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、最近是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と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<sup>18)</sup>、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<sup>19) - 20)</sup>。

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<sup>13)</sup>。
- 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<sup>16) - 21)</sup>。
- 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<sup>22) - 23) - 24) - 25) - 26)</sup>。

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<sup>27) - 28) - 29) - 30) - 31)</sup>。

#### 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<sup>18)</sup>。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%<sup>32) - 33) - 34)</sup>、ifosfamide (IFO) 14~40%<sup>34)</sup>、paclitaxel (PTX) 17%(9/52)<sup>35)</sup>、vinorelbine (VNL) 約 15%<sup>34) - 36) - 37)</sup>、topotecan (TPT) 約 19%<sup>38) - 39) - 40)</sup>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<sup>41)</sup>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)<sup>39)</sup>、BOMP (BLM + vincristine + mitomycin-C + CDDP) 療法、BIP (BLM + IFO + CDDP)<sup>42)</sup>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/m<sup>2</sup>, d1) vs. CDDP+IFM(5g/m<sup>2</sup>, d1, 24hr), q3w<sup>30)</sup>

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=0.04)、無増悪生存期間(TTP)の中央値は3.2 vs. 4.6ヵ月(p=0.03)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ヵ月)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 + BLM<sup>42)</sup>

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/m<sup>2</sup>, d1, 24hr)+CDDP(50 mg/m<sup>2</sup>, d2), q3w<sup>43)</sup>

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/m<sup>2</sup>)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)<sup>31)</sup>。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ー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/m<sup>2</sup>に減量された。RRは19% vs. 36% (p=.002)、TTPの中央値は2.8 vs. 4.8ヵ月 (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ヵ月)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%<sup>44)</sup>、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<sup>45)</sup>。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/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup>(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<sup>41)</sup>。

・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/m<sup>2</sup>, d1, q3w vs. CDDP 100mg/m<sup>2</sup>, d1, q3w vs. CDDP 20mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 1 回投与群と 100mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup> 1 回投与が標準とされている<sup>39)</sup>。

・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)カルボプラチン(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/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、少なくとも 4 週間休業」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/m<sup>2</sup>)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<sup>46)</sup>。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<sup>47)</sup>。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<sup>46)</sup>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も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 の最適用量(135 vs. 175mg/m<sup>2</sup>)・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/m<sup>2</sup> の 3 時間投与と 135mg/m<sup>2</sup> 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<sup>48)</sup>。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<sup>®</sup>となっていることから(添付文書にも記載)、現在は少なくともはなっているが、アナフィラキシーがみられることがある。致死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/m<sup>2</sup>(放射線照射の既往があれば135mg/m<sup>2</sup>)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<sup>49)</sup>。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<sup>50)</sup>)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<sup>51)</sup>。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<sup>49)</sup>。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/m<sup>2</sup> 24時間投与後、CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 3時間投与」よりも「135mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup> 3時間投与+CDDP 75mg/m<sup>2</sup> 2時間投与と3週1コース×6コースで行われた第II相試験<sup>52)</sup>と、GOGの第II相試験(PTX 135mg/m<sup>2</sup> 24時間投与+CDDP 75mg/m<sup>2</sup> 2時間投与と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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 24時間投与が175mg/m<sup>2</sup> 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<sup>53)-54)-55)</sup>。
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。

### 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<sup>59)</sup>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<sup>57)</sup>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 TPT+CDDP<sup>58)</sup>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 CBDCA<sup>46)</sup>と oxaliplatin<sup>59)</sup>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<sup>46)</sup>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/m<sup>2</sup> 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<sup>60)</sup>。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/m<sup>2</sup> 3h+ CBDCA AUC 5 mg/ml.min)で TC 療法の第 II 相試験を行った<sup>61)</sup>。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カ月、無増悪生存期間中央値は4.9カ月であり、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カ月、4.8カ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%)であり輸血に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の全身倦怠感遅延が2人、Grade3の末梢神経障害遅延が3人、Grade3の下痢遅延が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<sup>62)</sup>。

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/m<sup>2</sup>近くになり、SWOGの第II相試験(400mg/m<sup>2</sup>)<sup>46)</sup>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Cr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/m<sup>2</sup>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<sup>63)</sup>。

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済むことから、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、粘膜炎障害については、基本的には上記の先行第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+gemcitabine、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、本邦では卵巣癌で使い慣れた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巣癌の考え方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 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らなかったためとも言える。PTX の販売元である Bristol-Myers Squibb 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。尿管(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: 癌の腔壁への拡がりは下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満たし、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<sup>\*</sup>、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。緩和的放射線治療以外に子宮頸癌に対する治療歴がない。  
<sup>\*</sup> 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、または、性器出血・疼痛・脳転移随伴症状(複数可)などに対する症状緩和目的で、当該部位に対して行われたそれぞれ総線量51Gy以下の緩和的放射線治療(腔内照射などの小線源治療は規定しない)の最終照射日、のいずれからも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。
- 6) 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。
- 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  $\text{Plt} \geq 10.0 \times 10^9 /\text{mm}^3$
  - ③  $\text{Tbil} \leq 1.5 \text{ mg/dl}$
  - 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に含まない)
- 11) 妊娠中・妊娠の可能性のある・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)

#### 患者選択規準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)

### 5.1.1. 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。

## 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 <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

#### 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、以下の投与方法を推奨する。（具体的投与例は実施要項 ver2.0を参照）

1. Paclitaxel 投与は約12時間毎の2バックにわけて投与する。
2. Paclitaxel を溶解するそれぞれの点滴バックには生食もしくは5%ブドウ糖液250mlを用いる。
3. 点滴バックへの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すぎないように注意する。
4. 点滴バック交換時には点滴用セット（ルート）も一緒に交換する。

#### 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 <sup>2</sup>	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

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

$$\begin{aligned} \text{例)} \quad \text{Ccr(ml/min)} &= 0.85 \times \frac{(140-55) \times 52(\text{kg})}{72 \times 0.71(\text{mg/dl})} = 73.4 \rightarrow 73 \\ \text{Carboplatin の投与量(mg)} &= 5 \times (73 + 25) = 490 \text{ mg/body} \end{aligned}$$

**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)  $175\text{mg/m}^2 \times 1.41\text{m}^2/\text{body} = 246.8\text{mg/body} \rightarrow$  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**

- ・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。
- ・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.icog.jp/bsa/bsa.htm>に掲載。  
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 (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。
- ・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、プロトコル治療中止になった場合は、そのコースはプロトコル治療中止日(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 CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による。(“神経障害: 感覚性”の Grade については付表を参照)

- ・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。

**6.2.1. プロトコル治療完了の定義**

6 コースの化学療法が終了。

**6.2.2. プロトコル治療中止の規準**

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

- 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ル治療が継続できない場合
  - 1) Grade 4 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)