

血小板減少は、25,000～49,999 /mm<sup>3</sup> 4.9%、および 10.8%、25,000 /mm<sup>3</sup>未満 0.0%、および 2.4%であった。悪心・嘔吐は、Grade3 が 10 例、29 例、Grade4 が 0 例、1 例、感染は、Grade3 が 1 例、0 例、Grade4 が 0 例、2 例、心毒性は、Grade3 が 1 例、1 例、Grade4 はなし、口内炎は、Grade3 が 0 例、5 例、Grade4 は認められなかった。他に重篤な有害事象は認められなかった。AP 群の 90 例中 1 例(1%)が 1 コース目開始 2 週後に治療と関連が否定できない死亡が観察された。

4. Randoll ME, Brunetto G, Muss H, et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. Proc Am Soc Clin Oncol 21:2 (#3), 2003 (GOG 122)

米国 GOG では子宮体癌 III/IV 期の術後治療として、米国でそれまでの標準的治療であった全腹部照射 (WAI) と AP 療法 (ADM60 mg/m<sup>2</sup> + CDDP50 mg/m<sup>2</sup>、3 週ごと、8 コース、ADM の最大投与量は 420mg/m<sup>2</sup>) とを比較するランダム化第三相試験を行った (GOG 122)。適格基準は、①子宮全摘術 + 両側付属器摘出術 + 骨盤及び傍大動脈リンパ節サンプリングによるステージングが行われ、III/IV 期の症例、②術後残存腫瘍が 2cm 以下になった症例、③骨髄・腎・肝機能が保たれている症例、④傍大動脈リンパ節転移例では鎖骨上リンパ節生検が陰性・胸部 CT 陰性であること、であった。主要評価項目は無再発生存期間で副次評価項目は生存期間、毒性、QOL であった。不適格症例は 26 例 (WAI 群 11 例、AP 群 15 例) であった。CDDP の減量は行わず、ADM の最大投与量は 420mg/m<sup>2</sup>、血液毒性、消化器毒性、心毒性により ADM は 15 mg/m<sup>2</sup> 減量された。WAI 群は治療完遂例 84%、副作用で中止例 3%、治療期間の中央値は 1.3 ヶ月であり、AP 群ではそれぞれ 63%、17%、5.1 ヶ月であった。患者背景について、WAI 群、AP 群それぞれ、年齢の中央値は、63 歳 (26-84 歳)、63 歳 (27-85 歳)、PS は PS 0 51%、52、PS 1 43%、43%、進行期 III 期は、75%、72%、進行期 IV 期は、25%、28%、腫瘍の Grade は、Grade 1 15%、13%、Grade 2 29%、30%、Grade 3 52%、53%、組織型は、endometrioid 52.5%、47.4%、serous 21.3%、20.6%、mixed 9.4%、16.0%、adenosquamous 5.9%、6.2%、clear cell 3.5%、5.2%、であった。Grade 3-4 の毒性として WAI では白血球数 4%、消化器症状 13%、治療死 4 例であり、AP 療法ではそれぞれ 62%、20%、8 例であった。無再発生存としては WAI 群 202 例中 126 例が再発し、AP 群 194 例中 111 例が再発しており、両群間の HR 0.81 (95%CI 0.63-1.05) と AP が良好であった。生存としては WAI 群 202 例中 120 例が死亡、AP 群 194 例中 90 例が死亡しており、両群間の HR 0.71 (95%CI 0.54-0.94) で AP が良好であった。

#### 4. 本療法の位置づけについて

他剤、他の組み合わせとの比較等について

子宮体癌治療の主役は手術療法であり、進行期 I-II 期の子宮体癌の 5 年生存率は手術のみでも 85%以上が得られる (1979～1996 年 国立がんセンター中央病院 <http://www.ncc.go.jp/jp/index.html>)。化学療法の対象となるのは、進行・再発症例 (手術不能な III 期以上の進行癌や再発期の癌) であるが、再発例がかなり少ないため、大規模な臨床試験のデータは、国内ではもとより、海外でもそれほど多くはない。子宮体癌に対する単剤での化学

療法の奏効率で20%を越えているのは、Cisplatin (CDDP) , Carboplatin (CBDCA) , Doxorubicin (ADM) , Epirubicin (EPI) , Fluorouracil (5-FU) , Paclitaxel (TXL) の6剤のみである。1979年に発表された進行・再発子宮体癌に対するADM単剤の第二相試験では、43例中16例に奏効し(奏効率37%)、うち11例が完全寛解(CR)であった(Cancer Treat Rep 63:21-27, 1979)。併用化学療法は、単剤に比較して良好な成績が得られている。CAP療法(CPA+ADM+CDDP)で31-56%、AP療法(ADM+CDDP)で33-81%、CA療法(CPA+ADM)で31-46%の奏効率が認められている。

ランダム化比較試験の結果としては、米国のGOG (Gynecologic Oncology Group) が行ったADM単剤(60mg/m<sup>2</sup>)とCA療法(ADM 60mg/m<sup>2</sup>+ Cyclophosphamide; CPA 500mg/m<sup>2</sup>)の試験(J Clin Oncol 12:1408-1414, 1994)では、ADM単剤、CA療法でそれぞれ、奏効率で22%、30%、無増悪期間の中央値で3.2ヶ月、3.9ヶ月、生存期間の中央値でそれぞれ6.7ヶ月、7.3ヶ月であり、奏効率では有意差は認められず、生存期間でわずかにCA群が優れていたが、CA療法の方が毒性が強く、CA療法は標準的治療とはなり得ないと判断された。次に、GOGはCDDP 50mg/m<sup>2</sup> + ADM 60mg/m<sup>2</sup> (AP療法) vs ADM 60mg/m<sup>2</sup>単剤の比較試験(Proc Am Soc Clin Oncol 12:261 (#830), 1993)を行ったところ、奏効率はAP療法が45%、ADM単剤27%より、有意に優っていた(GOG 107)。無増悪生存期間の中央値はADM群で3.8ヶ月、AP群で5.7ヶ月とAP群が優れており、全生存期間の中央値は、ADM群で9.2ヶ月、AP群で9.0ヶ月であり、有意差は認められなかったものの、毒性はややAP療法に強い傾向にあったが許容できる範囲と判断され、これらの結果を受けてGOGはAP療法を再発・進行体癌の標準的治療とするに至った。さらにEORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)でも化学療法の既往がない177例の進行・再発子宮体癌にアドリアマイシン単剤87例(ADM:60 mg/m<sup>2</sup>)とADM:60 mg/m<sup>2</sup>+ CDDP: 50 mg/m<sup>2</sup> 90例のランダム化比較試験を行なった(Ann Oncol 14:441-448, 2003)。ADM+CDDPでは43%が奏効し、ADM単剤(17%)に比べ有意に良好であった。生存期間中央値はADM+CDDPが9ヶ月でADM単剤の7ヶ月に比して有意差には至らなかったものの良好であり(Wilcoxon p=0.0654)、GOG107と同様な結果が示された。以上の結果より、欧米では、AP療法は進行・再発子宮体癌の標準的化学療法と考えられるようになった。

術後補助療法としての化学療法は再発のハイリスク例(骨盤、または傍大動脈リンパ節転移のある症例や、筋層浸潤が深い症例など)が対象となると考えられるが、これまで術後化学療法の有用性は確認されなかった。GOGは、術後リンパ節転移が陽性または、50%以上の筋層浸潤、頸部・付属器浸潤のあった症例を対象として、放射線治療後にADM 60mg/m<sup>2</sup>を3週間毎に総投与量500mg/m<sup>2</sup>まで投与する群(92名)と、無治療で経過観察する群(89名)とのランダム化比較試験を行った(GOG34)。しかし、この試験は症例登録率が極めて悪く、9年間で181例しか登録されず、不適格症例も43例と多く、ADM群に割り付けられた患者のうち25名は実際にADMの投与がなされなかった。結果として、再発率、生存率ともは両群で差は認められなかったが、検出力が低いため、この試験だけでは化学療法が本当に無効なのかどうかは証明することはできないと考えられていた。その後、GOGは、III/IV期症例で術後2cm以上の残存腫瘍を有さない症例を対象に全腹部照射をコントロールアームとしてAP療法、3週ごと8コース(CDDP 50mg/m<sup>2</sup> + ADM60mg/m<sup>2</sup>)とのランダム化比較試験を行った(GOG122) (Proc Am Soc Clin Oncol 21:2(#3), 2003)。

この結果、主評価項目の無増悪生存期間(PFS)はAP療法が良好(HR 0.81)であった。また、副評価項目の全生存期間(OS)もAP療法が勝っていた(HR 0.71)。毒性は骨髄抑制がAP療法で強かったが許容できる範囲であった。この結果、子宮体癌において、初めて術後補助療法としての化学療法の有用性が示され、標準的治療として推奨されるに至ったと考えられる。

その他の薬剤との併用では、Paclitaxelが単剤でかなり良好な奏効率(36%)が認められたため、併用療法での期待がされている。2002年にAP療法(ADM 60mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50mg/m<sup>2</sup>)とTAP(Paclitaxel 160mg/m<sup>2</sup>, day2, ADM 45mg/m<sup>2</sup>, day1, CDDP 50mg/m<sup>2</sup> day1)の比較試験の結果が報告された(GOG177)。266名が登録され、奏効率AP群 33%、TAP群 57%とTAPが優り、1年生存率でもAP群 50%、TAP群 59%とTAP療法がAP療法より有意(P=0.024)に優っていたが、TAPの毒性がAP療法よりも強かったため、TAP療法が標準治療と結論されるには至らなかった(Proc Am Soc Clin Oncol:807, 2002)。

以上の結果から、現時点での子宮体癌に対する標準的化学療法はAP療法であると考えられる。

## 5. 国内における本剤の使用状況について

### 公表論文等

1988年FIGOでは子宮体癌は手術進行期分類に変更され、日本産科婦人科学会でも1996年「子宮体癌取扱い規約」の改定第2版が刊行され、新FIGO分類を導入した(日本産科婦人科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会 編:子宮体癌取扱い規約 改定第2版、金原出版、東京、1996)。このように子宮体癌の初回治療は手術療法が基本で、本邦では94.6%に手術が行われている(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会第37回治療年報、日産婦誌 55:765-769, 2003)。術後の病理学的な予後因子を有する症例には術後(補助)療法が行われるが、本邦では多くの施設で化学療法が行われている。この大きな理由として子宮体癌は子宮頸癌と異なり、卵巣癌に類似して広汎に腹腔内に進展することより、放射線を照射する場合全腹部照射が必要になり、日本人では欧米人より高頻度に腸管への晩期毒性(腸閉塞)が起り、治癒の有無にかかわらず患者のQOLを一生に渡り障害すること、また、体癌のほとんどが腺癌であり、扁平上皮癌のように放射線感受性が高くないと考えられているからである。実際、上記の第37回治療年報(130機関、1,393例)によると術後治療は手術症例の13.6%に放射線療法が行われ、31.4%にCAP療法を主とした化学療法が行われている。大半を占める組織型である類内膜腺癌での5年生存率は放射線療法が63.3%に対し、化学療法は75.4%である。その前の第35回治療年報(128機関、1,307例)でも、放射線療法が10.3%、化学療法が33.2%に施行され、5年生存率はそれぞれ67.6%、74.8%と化学療法の方が高い傾向が示されている(日産婦誌 50:278-308, 1998)。本邦での前方視的な臨床試験はないが、多くの施設でhistorical controlとの比較が行われ、化学療法は放射線療法と同等以上の効果が期待できると考えられている(第38回子宮癌研究会:産科と婦人科 66:1173-1200, 1999)。一方、以上のような本邦での治療スタンスを背景に、婦人科悪性腫瘍共同研究機構(JGOG)では体癌第4次研究(JGOG 2033)では、筋層浸潤1/2以上の完全手術例を対象とした術後放射線療法と術後化学療法(CAP:CDDP 50-60mg/m<sup>2</sup>, CPA 500mg/m<sup>2</sup>, ADM 30-40mg/m<sup>2</sup>)

のランダム化試験、ならびに筋層浸潤 1/2 以下の完全手術例で再発の危険因子を有する症例を対象にした手術単独、術後放射線療法、術後化学療法を自由に選択できるオープントライアル (JGOG2034) を実施している。これらの今までの中間解析結果や卵巣癌での JGOG の CAP 療法での結果では毒性は十分に管理できるものであった。

子宮体癌に対する化学療法として、本邦では、欧米で有効な薬剤として用いられている薬剤の中ではシクロfosファミド (CPA) に唯一保険適応があることより、CPA 併用療法として卵巣癌に準じた CAP 療法が広く行われてきたため、CAP 療法の使用経験は十分にある。CAP 療法の CPA を省いた治療として AP 療法を施行することは困難ではないと思われる。

## 6. 本剤の安全性に関する評価

AP 療法が子宮体癌に対する標準的な併用療法であるが、本邦では CAP 療法が広く行われている。この理由は、卵巣癌に準じた併用療法であることに加え、体癌に対して薬事承認されている CPA を併用することで保険査定されないという弊害も作用している。しかし、有効性が劣る CPA を漫然と併用することなく、エビデンスに基づき CDDP と ADM を併用した AP 療法に変更すべきである。現時点で本邦では CAP 療法が主体であるので、AP 療法の安全性を考える観点より、まず、この実地臨床で行なわれている CAP での投与量での安全性に関して検証してみる必要がある。婦人科悪性腫瘍化学療法共同研究機構 (JGOG) で臨床試験を行っている投与量が本邦で標準的な CAP 療法の投与量と考えられる。すなわち、シスプラチン (CDDP) 50-60mg/m<sup>2</sup>、シクロfosファミド (CPA) 500mg/m<sup>2</sup> でアドリアマイシン (ADM) は 30-40mg/m<sup>2</sup> である。欧米での CAP 療法との違いは ADM 投与量が少ないことであり、欧米では ADM は 50-60mg/m<sup>2</sup> が標準的に行われている。卵巣癌に対する大規模な試験である欧州の ICON 2 や ICON 3 での CAP 療法では CDDP 50mg/m<sup>2</sup>、CPA 500mg/m<sup>2</sup> で ADM 50mg/m<sup>2</sup> で行われている。ICON 2 では、CAP 療法はコントロールのカルボプラチン (CBDCA) AUC5 より好中球減少は高頻度であるが血小板減少は低頻度であり、ともに管理可能な毒性であった (Lancet 352:1571-1576, 1998)。また ICON3 では、CAP 療法は実験アームであるパクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup>、3 時間投与 + CBDCA AUC5-6 (TJ 療法) と比べても有意な血液毒性の差は認められていない (Lancet 360:505-515, 1998)。これら CBDCA AUC 5 あるいは TJ 療法の投与量は本邦でも標準的に用いられている投与量と同じであることを考えると、CAP 療法での ADM は 50-60mg/m<sup>2</sup> は十分に毒性に耐えうる投与量であると考えられる。一方、欧米での子宮体癌での臨床試験では key drug である CDDP と ADM の単剤としての投与量はそれぞれ、50mg/m<sup>2</sup> と 60mg/m<sup>2</sup> で、併用療法にても有効性を確立する観点から両剤の併用である AP 療法での両剤の投与量も単剤と同様で 50mg/m<sup>2</sup> と 60mg/m<sup>2</sup> である。Gynecologic Oncology Group (GOG) での AP 療法も CDDP 50mg/m<sup>2</sup> + ADM 60mg/m<sup>2</sup> が標準的である。EORTC でのランダム化試験では AP 療法 90 例 (ADM: 60 mg/m<sup>2</sup> + CDDP CDDP: 50 mg/m<sup>2</sup>) の毒性として Grade3 以上の白血球減少は ADM+CDDP 55%、血小板減少症は 13%、脱毛 72%、悪心/嘔吐は 36% であった。血液毒性は過去に放射線療法を受けた症例に主に出現した。抗生剤が ADM+CDDP で 5 例 (5%)、輸血は 5 例 (5%) に必要であった。90 例中 1 例 (1%) が 1 コース目

開始 2 週後に治療と関連が否定できない死亡が観察された (Ann Oncol 14:441-448, 2003)。Gynecologic Oncology Group (GOG)で行なわれた、子宮体癌 III/IV 期の補助療法の比較試験 (GOG 122)では、AP 療法 194 例 (ADM60 mg/m<sup>2</sup> + CDDP50 mg/m<sup>2</sup>)では 毒性のため治療継続できなかった症例が 17%、Grade 3-4 の毒性として骨髄抑制 62%、消化器症状 20%に出現した。治療関連死が対照群の全腹部照射 202 例中 4 例 (1.9%)に比べ、AP 療法では 4.1%に認められており骨髄毒性には注意が求められる (Proc Am Soc Clin Oncol 21:2 (#3), 2003)。化学療法に熟知した医師が、主な毒性である骨髄抑制、および悪心・嘔吐に十分に注意して治療を行えば、AP 療法 (ADM 60 mg/m<sup>2</sup>および CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>) の安全性は担保できると考えられる。

## 7. 本剤の投与量の妥当性について

子宮体癌において、AP 療法 (ADM 60 mg/m<sup>2</sup>および CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>) の ADM、CDDP の投与量は、臨床第二相試験の結果をもとに、臨床第三相試験でも同様の投与量が用いられてきた。ADM、CDDP の投与量を比較したランダム化比較試験は行われていないため、投与量を増量あるいは、減量した投与量の妥当性は示されない。従って、これまで報告されてきた AP 療法の投与量 ADM 60 mg/m<sup>2</sup>および CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>が標準的投与量として妥当であると考えられる。

ADM の投与量に比べて、CDDP の投与量がやや低いと考えられるのは、子宮体癌では、ADM の方を Key Drug と考えてきたため、ADM の投与量を単剤の推奨容量を用い、CDDP を加える形で併用されているためである。

ADM の投与量 60 mg/m<sup>2</sup>は、現行の承認用法・用量をはずれるものであるが、子宮体癌のこれまで報告された臨床試験の結果から、また、他の固形癌の乳癌の投与量で 60mg/m<sup>2</sup> が標準投与量 (J Clin Oncol 21:976 , 2003)であることから 60mg/m<sup>2</sup> が至適投与量として妥当であると考えられる。

以上、CDDP 投与量は 50mg/m<sup>2</sup>と固定して、ADM 投与量を 60mg/m<sup>2</sup>に増量する CPA を除いた AP 療法の投与量は妥当性を有すると考えられる。ただし、現在の ADM の用法・用量に示してあるように心毒性回避の観点から総投与量を 500mg/m<sup>2</sup>以下とすることで安全性は現在と同様に保たれると考えられる。