

抗がん剤報告書 (案) 子宮体癌 AP 療法

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	Cisplatin (シスプラチン: CDDP)、Doxorubicin (ドキソルビシン: ADM) 併用療法 (AP 療法)						
未承認効能・効果を含む医薬品名	Cisplatin (シスプラチン)、Doxorubicin (ドキソルビシン)						
未承認用法・用量を含む医薬品名	Cisplatin (シスプラチン)、Doxorubicin (ドキソルビシン)						
予定効能・効果	子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発後化学療法)						
予定用法・用量	(使用する薬剤をすべて記載。適応外効能・効果、用法・用量を含む医薬品に下線。適応外用法・用量に下線。) <table border="0"> <tr> <td>薬剤名</td> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td><u>シスプラチン(CDDP)</u></td> <td>50 mg/m²(3週ごと、B法)</td> </tr> <tr> <td><u>ドキソルビシン(ADM)</u></td> <td>60 mg/m²(3週ごと)</td> </tr> </table>	薬剤名	用法・用量	<u>シスプラチン(CDDP)</u>	50 mg/m ² (3週ごと、B法)	<u>ドキソルビシン(ADM)</u>	60 mg/m ² (3週ごと)
薬剤名	用法・用量						
<u>シスプラチン(CDDP)</u>	50 mg/m ² (3週ごと、B法)						
<u>ドキソルビシン(ADM)</u>	60 mg/m ² (3週ごと)						

2. 公知の取扱いについて

① 無作為化比較試験等の公表論文

1. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al, A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clinical Oncol 12:1408-1414, 1994
2. Thigpen JT, Blessing JA, Homesley H, et al: Phase III study of doxorubicin with/without cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Proc Am Soc Clin Oncol:261, 1993 (GOG 107)
3. Aapro MS, v.W.F., Bolis G, Vergote I, Vermorken JE et al. EORTC, Doxorubicin versus doxorubiin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. Ann Oncol 14(3): 441-448, 2003 (EORTC 55872)
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

②教科書

1. CLINICAL ONCOLOGY (Edited by Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE), pp1585, 1587-1588, 1999. Churchill Livingstone (New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo)
2. GYNECOLOGIC ONCOLOGY (Edited by HOSKINS WJ, PEREZ CA, YOUNG RC) Third Edition, pp939-940, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2000
3. CANCER Principles & Practice of Oncology 3rd Edition (Edited by DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA) pp1143-1144, 1989

③ peer-review journal に掲載された総説、メタ・アナリシス

1. Homesley HD. Management of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 174:529-534, 1996
2. Bremond A, Bataillard A, Thomas L, et al. Cancer of the endometrium. British J Cancer 84:31-36, 2001

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

1. Society of Gynecologic Oncologists (SGO)の Practice Guidelines: Uterine Corpus-Endometrial Cancer (ONCOLOGY 12:122-126, 1998)
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Uterine Cancers Version 1, 2003
<http://www.nccn.org/>
3. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynaecologic cancers. Int J Gynecol Obstet 70: 209-262, 2000
4. FNCLCC Guideline: Cancer of the endometrium. British J Cancer 84: 21-36, 2001
5. PDQ (The U.S. National Cancer Institute)
<http://www.cci-japan.com/index.html>

⑤ 総評

子宮体癌に対する化学療法としての AP 療法について、今までに報告された試験結果を考察し、以下の理由より、用法・用量が ADM 60 mg/m²(1 日目投与)および CDDP 50 mg/m²(1 日目投与)、3 週間隔投与の AP 療法の有用性は認められると考えられる。

- 1) 進行・再発子宮体癌に対し、アドリアマイシン単剤 (ADM 60 mg/m²) の第 2 相試験では 43 例中 16 例が奏効した(奏効率 37%、CR 率 26%) (Cancer Treat Rep 63:21-27, 1979)。また、first-line としてのシスプラチン (CDDP 50 mg/m²) は 49 例中 20 例(20%)の奏効が確認された (Gynecol Oncol 33:68-70, 1989)。これらの 2 剤を併用した AP 療法での進行・再発子宮体癌に対する有用性は ADM:50 mg/m² と CDDP: 50 mg/m² での奏効率は 60%(12/20) (Am J Obstet Gynecol 149:379-381, 1984)、ADM:60 mg/m² と CDDP: 60 mg/m² での奏効率は 82%(13/17) であり、過去に化学療法を受けていない症例では 92%(11/12) であった (Cancer Treat Rep 69:539-542, 1985)。進行・再発子宮体癌に対する ADM 単剤 (ADM 60 mg/m²) と AP 療法 (ADM 60 mg/m² および CDDP 50 mg/m²) との二つの第三相比較試験 (Proc Am Soc Clin Oncol:261, 1993、

Ann Oncol 14(3): 441-448, 2003) において、AP 療法が奏効率において有意に上回り、生存期間に関しては、有意差は認められなかったものの、AP 療法が良好な成績だったこと、毒性も許容できるものであったことから、AP 療法 (ADM 60 mg/m² および CDDP 50 mg/m²) は進行・再発子宮体癌に対する有用な化学療法レジメンの一つであると考えられる。また、子宮体癌の補助療法として、全腹部放射線照射と AP 療法 (ADM 60 mg/m² および CDDP 50 mg/m²) の第三相比較試験の結果 (Proc Am Soc Clin Oncol 21:2, 2003) においても、AP 療法が全腹部放射線照射よりも無再発生存期間、全生存期間において優っていたことより、子宮体癌の補助療法においても AP 療法の有用性が確立したと考えられる。

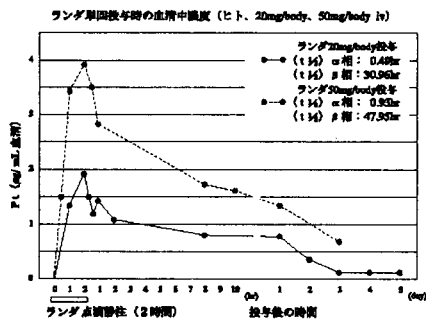
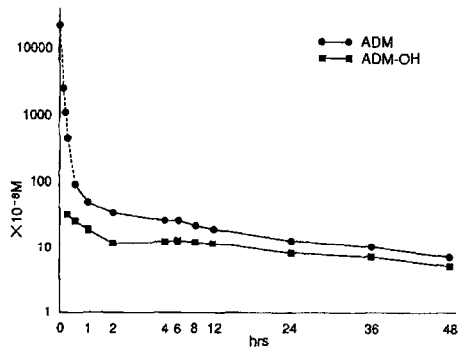
- 2) 用法・用量が AP 療法 (ADM 60 mg/m² および CDDP 50 mg/m²)、3 週間隔の主な毒性は、悪心・嘔吐、脱毛および白血球減少である。国内においては CAP (CPA+ADM+CDDP) 療法として既に十分な使用経験があり、CAP 療法より毒性の少ない AP 療法に対する使用における安全性に関しては特に問題ないと考えられる。最近では、海外からの報告に基づいて、AP 療法を行う施設も増えてきている。AP 療法を行うにあたって、化学療法に熟知した医師が骨髄抑制、および悪心・嘔吐に十分な注意を払い、AP 療法を行うのであれば、安全性は担保できると考えられる

3. 裏付けとなるデータについて

薬理作用に関する資料

基礎的非臨床実験における CDDP の効果に関して、子宮内膜癌細胞株 9 種に対して 96 穴プレートを用いたクロノジェニックアッセイにて、細胞株により 12 倍～25 倍の効果相違を認めたと報告した (Rantanen V, Comparative evaluation of cisplatin and carboplatin sensitivity in endometrial adenocarcinoma cell lines. Br J Cancer. 69(3): 482-486, 1994)。一方、Doxorubicin に関しては、Yasui らが、子宮内膜癌細胞株を用いたクロノジェニックアッセイ系で、ADM がもっとも抗腫瘍効果が強かったことを示した (Yasui Y. Efficacy of anticancer agents in vitro and in vivo using cultured human endometrial carcinoma cells—study of therapeutic index. 日産婦誌 39(2):303-306, 1987)。

癌患者に ADM 50 mg/m² を静脈内に一括投与した時の未変化体 (ADM) と代謝物 ADM-OH の血中濃度推移を図に示す。ADM の血中濃度は最初は急峻に、終末期は緩やかに下降してくる。薬剤は急速に組織へ移行し長時間組織に留まり、徐々に遊離してくることを示唆している。ADM-OH の血中濃度は ADM の 40-60%であった。



卵巣癌の患者に、ランダ20mg/body及び50mg/bodyを単回点滴静注(2時間)した時の血清中濃度を測定すると、血清中濃度は投与終了時に最高値に達し、20mg/body投与で2 μ g/mL、50mg/body投与で4 μ g/mLを示し、その後2相性の減衰曲線を示した。

臨床試験の試験成績に関する資料

1. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 12:1408-1414, 1994

進行・再発子宮体癌 356 例を対象にアドリマイシン単剤 (ADM:60 mg/m²) と ADM:60 mg/m²+シクロフォスファミド (CPA:500mg/m²) のランダム化比較試験が行われた。3 週ごとに投与が反復された。登録全 356 例中、測定可能病変を有さない症例が 56 例で測定可能病変を有する症例は 300 例であった。実際、300 例中 24 例は評価不能であり、抗腫瘍効果は 276 例で判定された。ADM 単剤投与の 132 例中、完全寛解 (CR) 7 例、部分寛解 (PR) 22 例で奏効率は 22% であり、ADM+CPA 投与の 144 例中、CR 18 例、PR 25 例で奏効率は 30% であった。無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) は ADM 単剤と ADM+CPA でそれぞれ、3.2 ヶ月、6.7 ヶ月と 3.9 ヶ月、7.3 ヶ月であった。予後に関する PS、組織学的分化度、肝転移や腹腔内病変に関して多変量解析すると奏効率は差がなかつ

た (relative odds of response, 1.58; $p=0.06$, one-tailed test)。生存期間は ADM+CPA がやや長い傾向にあった (17% reduction in death rate; $p=0.048$)。毒性として白血球減少 (284 例で評価) は ADM+CPA に高頻度、血小板減少 (284 例で評価) は同程度であった。消化器毒性は 318 例中 151 例に出現し ADM+CPA に高頻度であったが、両群間で差はなかった。その他、貧血、悪心、心毒性、倦怠感、発熱も 320 例中 10 例未満であり両群間で差はなかった。この試験で 7 例が死亡したが、治療に関連する可能性がある死亡は 2%であった。この試験の結論は、ADM に CPA を併用することで ADM 単剤に比べてわずかに有効性が高まるがより頻繁な、重度な骨髄抑制や消化器毒性が増加する。この時点で ADM に CPA を併用することは標準的でないと考えられた。

2. Thigpen JT, Blessing JA, Homesley H, et al: Phase III study of doxorubicin with/without cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Proc Am Soc Clin Oncol:261, 1993 (GOG 107)

米国の臨床試験グループである GOG (Gynecologic Oncology Group) により行われた第三相比較試験 (GOG107) で、進行期 III/IV または、再発子宮体癌、化学療法の前治療歴のない、測定可能病変を有する患者を対象に ADM 単剤 ($60\text{mg}/\text{m}^2$ 3 週間隔) と AP 療法 (ADM $60\text{mg}/\text{m}^2$ + CDDP $50\text{mg}/\text{m}^2$ 3 週間隔) とにランダム化割り付けされた。本試験の主要評価項目は奏効率、無増悪生存期間、全生存期間であった。1988 年 12 月 1 日から 1992 年 12 月 1 日までに 281 名の患者が登録され (ADM 群 150 例、AP 群 131 例)、そのうち、18 例が不適格症例であった。患者背景について、それぞれ、年齢は、49 歳以下 4.7%、7.6%、50-59 歳 22.0%、22.1%、60-69 歳 38.7%、37.4%、70-79 歳 32.0%、29.0%、80 歳以上 2.7%、3.8%、PS は PS 0 35.3%、38.2%、PS 1 48.0%、39.7%、PS 2 16.7%、22.1%、前放射線治療歴有りは、29.3%、35.1%、組織型は、endometrioid 49.3%、47.3%、serous 15.3%、15.3%、adenosquamous 16.0%、13.0%、adenocarcinoma, unspecified 9.3%、13.0%、clear cell 6.0%、4.6%、mucinous 0%、0.8%、villoglandular 0.7%、1.5%、other 3.3%、4.6%であった。奏効率は ADM 群で 25% (CR 8%、PR 17.4%)、AP 群で 42% (CR 19.1%、PR 22.9%) と AP 療法が優れていた。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 群が優れていた。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。毒性 (GOG criteria) については、ADM 群、AP 群それぞれ、白血球減少は、 $1,000\sim 1,999/\text{mm}^3$ 32.9%、および 34.1%、 $1,000/\text{mm}^3$ 未満 7.4%、および 27.9%、血小板減少は、 $25,000\sim 49,999/\text{mm}^3$ 1.3%、および 8.5%、 $25,000/\text{mm}^3$ 未満 0.7%、および 5.4%、悪心・嘔吐は、悪心のみ、14.0%、および 10.9%、24 時間中 1-5 回の嘔吐 13.4%、および 27.1%、24 時間中 6 回以上の嘔吐 2.7%、および 9.3%であった。(文中のデータは GOG statistical report 1998 による)

3. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. Ann Oncol 14:441-448, 2003 (EORTC 55872)

ヨーロッパの多施設共同試験グループ EORTC によって行われた第二/三相比較試験で、進行・再発子宮体癌に ADM 単剤 (ADM: $60\text{mg}/\text{m}^2$) と AP 療法 (ADM $60\text{mg}/\text{m}^2$ + CDDP $50\text{mg}/\text{m}^2$) とを比較した。本試験の主要評価項目は抗腫瘍効果 (奏効率、生存期間) であり、副次的評価項目は毒性であっ

た。患者の適格規準は、組織学的に証明された進行・再発子宮体癌、①評価可能病変を有する、②75歳以下、③生命予後3ヶ月以上が期待できる、④PS 2以下、⑤十分な臓器機能を有する、⑥説明と同意が得られる、であった。除外規準は、①前化学療法がある、②放射線治療やホルモン療法から4週間以上の間隔がある、③同時・異時重複癌を有する、④脳・髄膜・胸水・腹水を有する、⑤骨転移のみ、⑥活動性の感染症、心不全、コントロールされない高血圧などの疾患を有する、であった。治療方法はADM単剤 (ADM:60 mg/m²)、AP療法 (ADM 60 mg/m²+CDDP 50 mg/m²)それぞれ、4週間隔に投与が反復された。骨転移などに対する放射線照射の併用は許容された。次コースの開始基準は白血球数 3,000/mm³、かつ血小板数 50,000-99,000/mm³であり、次コース開始基準を満たさない場合は投与が延期された。投与延期後、白血球数 2,000-2,900/mm³、または血小板数 50,000-99,000/mm³となった場合は、ADMの投与量を次コースより50%減量した。投与を2週間延期しても、白血球数 2,000/mm³未満、または血小板数 50,000/mm³未満であった場合は、プロトコル中止とした。Day15の白血球数 1,000-1,900/mm³または血小板数 50,000-74,000/mm³、またはビリルビン値 2.5-5.0mg/dlであった場合は、ADMを50%減量、Day15の白血球数 1,000/mm³未満、または血小板数 50,000/mm³未満、またはビリルビン値 > 5.0mg/dlであった場合はADMを25%に減量した。口内炎が起こった場合ADMを50%減量した。血清クレアチニン値が正常値の1.25倍以上となった場合、または、クレアチンクリアランスが半分以下に減少した場合は、CDDPの投与量を50%減量した。中等度以上の知覚異常、または筋力低下、または、聴力障害が出現した場合はCDDPの投与を中止した。最低2コース投与するものとし、増悪が認められるまで投与を継続した。ADMの投与は7コースまで(計420mg/m²)とした。本試験のデザインはランダム化第二/三相試験であり、第二相試験の段階でそれぞれの群で20例の登録があった時点で、5例以上奏効率があることが確認された後、第三相試験に移行した。1988年9月から1994年6月まで177名ADM群87例、AP群90例の患者が登録された。登録症例のうち、12例が不適格症例であった。うちわけは、ステージの違い (ADM群2例、AP群2例)、測定可能病変の欠如 (ADM群3例、AP群1例)、評価病変に放射線治療歴あり (ADM群1例、AP群1例)、全身状態不良 (AP群1例)、前治療あり (ADM群1例)であった。患者背景について、ADM群、AP群それぞれ、年齢の中央値は、63歳 (41-76歳)、63歳 (40-76歳)、PSはPS 0 39例、29例、PS 1 29例、42例、PS 2 17例、15例、不明2例、4例、進行例は、36例、36例、再発例は、51例、54例、腫瘍の分化度は、Well 16例、18例、Moderate/Poorly 71例、72例、前手術歴有りは、73例、79例、前放射線治療歴有りは、48例、40例、前化学療法歴有りは、1例、0例、前ホルモン療法歴有りは、15例、25例であった。

奏効率はADM群で17.2% (CR 9.2%、PR 8.0%)、AP群で43.3% (CR 14.4%、PR 28.9%)とAP療法が優れていた(p<0.001)。無増悪生存期間の中央値はADM群で7ヶ月 (95%信頼区間6-10)、AP群で8ヶ月 (95%信頼区間7-11)とAP群がやや優れていた。全生存期間の中央値は、ADM群で7ヶ月 (95%信頼区間4-9)、AP群で9ヶ月 (95%信頼区間7-14)であり、AP群がやや良好であった(long-rank p=0.107, Wilcoxon p=0.064)。

毒性 (WHO grading) は、165例 (ADM 82例、AP 83例) で評価され、ADM群、AP群それぞれ、白血球減少は、1,000~1,999 /mm³ 17.1%、および44.6%、1,000/mm³未満13.4%、および10.8%、