

研究課題： 子宮体がんに対する標準的化学療法確立に関する研究

課題番号： H17- がん臨床 - 一般 - 010

主任研究者： 慶應義塾大学医学部産婦人科

青木大輔

1. 本年度の研究成果

子宮体がんの予後改善を目指し、タキサン+プラチナ併用療法の臨床的有効性を従来から標準的化学療法とされてきた doxorubicin+cisplatin (AP 療法) とランダム化比較第Ⅲ相試験を実施して評価することを本研究の目的とした。わが国では 2005 年に AP 療法 (doxorubicin 60mg/m²+cisplatin 50mg/m²) ならびに paclitaxel と docetaxel がそれぞれ子宮体がんに対する保険適応が認められ、また同用量の AP 療法の feasibility study により 6 サイクル程度は安全に実施可能であるとの報告からも、全国レベルでの多施設共同研究として本臨床研究を遂行することは妥当であると考えられた。そこで、本第Ⅲ相試験に先立って行われた第Ⅱ相試験の結果から、試験治療として DP 療法 (docetaxel 70mg/m²+cisplatin 60mg/m²)、TC 療法 (paclitaxel 180mg/m²+carboplatin AUC6) を選択し、3 群によるランダム化比較第Ⅲ相試験のプロトコルを作成した。対象は子宮全摘出術+両側付属器切除術+骨盤リンパ節郭清術が行われた筋層浸潤 1/2 を超える G2, G3 のハイリスク症例またはⅢ, IV 期症例とし、主評価項目は無増悪生存期間、副次的評価項目は全生存期間、有害事象発生率、投与状況 (tolerability) とした。また、第Ⅱ相試験参加施設を中心に (約 70 施設) 子宮体がんの治療実態調査を行ったところ、本試験の対象となる症例はおおよそ 250~300 症例/年と推定できたことから、登録期間を 3 年として目標症例数を 600 例 (200 例/年) とした。本プロトコルは 2006 年 9 月に NPO 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構の臨床試験審査委員会に承認され、同年 12 月より症例登録を開始した。2007 年 12 月 4 日現在、施設審査委員会 (IRB) の承認施設が 94 施設、119 例が登録されている。2007 年 7 月に第 1 回のモニタリングを実施したところ、症例の割り付けに問題はみられず、grade 4 の非血液毒性といった重篤な有害事象は認められていない。また、同年 10 月にプロトコル変更を行い、適格基準の一部を緩和することによって、臨床実務にプロトコル治療を合わせより登録しやすくした。

2. 前年までの研究成果

本研究に先立って 2003 年 12 月より開始した docetaxel+cisplatin, docetaxel+carboplatin, paclitaxel+carboplatin の 3 併用療法の第Ⅱ相試験の登録 (各群 30 例) が終了し、2006 年 3 月の中央判定委員会における検討の結果、奏効率はそれぞれ 51.7%, 48.3%, 60.0% であり、それぞれの併用療法の有害事象についても許容範囲であったことから、これらの結果に基づき本ランダム化比較第Ⅲ相試験のプロトコルを作成し、諸手続を経て症例登録を開始した。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

現在、本邦では子宮体がんに対するタキサン+プラチナ併用療法の生存に関する **evidence** が乏しいにもかかわらず、その使用が増加しているのが実状である。一方、米国では、標準治療とされる AP 療法と放射線療法の進行子宮体がんに対するランダム化比較試験によって AP 療法が勝ることが報告され、さらに **paclitaxel+doxorubicin+cisplatin** (TAP 療法) の 3 剤併用療法は AP 療法に勝ることが報告されているものの、毒性がきわめて強く、それに見合う生存期間が得られていないとの判断から実地臨床では許容できない **regimen** と考えられている。また欧州における試験で、術後放射線療法単独よりも各種化学療法（このプロトコルでは化学療法の **regimen** は規定されていない）を加えることによって生存期間の延長が認められたことから、どのような **regimen** が最適かについて興味を持たれている。このような背景のもと、**paclitaxel** や **docetaxel** といったタキサン製剤は単剤で **doxorubicin** や **cisplatin** に勝るとも劣らない奏効率が報告されているところから、現時点で標準治療と位置づけられる AP 療法に対するタキサン+プラチナ併用療法の **survival benefit** の優位性を検証しようという本研究は、さらに有効で安全な子宮体がんの標準的化学療法の確立に向けてのブレイクスルーとなり得ることから重要な意味を持つ。

以上の点を勘案すると、子宮体がんの増加が明らかである現在、本研究遂行による新たな **evidence** 構築の意義は大きい。

4. 倫理面への配慮

本臨床研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準等を遵守して行うものとする。「被検者への説明と同意」に関しては、担当者が説明文書やその他適切な資料を用いて十分に説明し、臨床研究への参加について自由意志による同意を文書で取得するものとする。本臨床研究はプロトコルを遵守して行うものとし、プロトコル、同意説明文書等については各施設の倫理委員会または IRB の承認を得るものとする。症例登録開始以降は 6 ヶ月おきにモニタリングを行い、結果については効果・安全性評価委員会で審議され試験の続行・中断が判断されるだけでなく、試験の質を確保するためにデータマネージメントの体制を強化し、施設監査も定期的に行うものとする。

5. 発表論文

1. Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N: Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group: Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: Results of a Japanese Gynecologic Oncology Group Survey. *Gynecol Oncol.*, 2007, 105: 325-328
2. Yanokura M, Banno K, Kawaguchi M, Hirao N, Hirasawa A, Susumu N, Tsukazaki K, Aoki D: Relationship of aberrant DNA hypermethylation of CHFR with sensitivity to taxanes in endometrial cancer. *Oncol. Rep.*, 2007, 17: 41-48

3. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov 9; [Epub ahead of print]

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤職名
青木 大輔	臨床試験の統括（中央事務局）と参加施設間の連絡、調整	慶應義塾大学医学部・昭和57年卒・医学博士 産婦人科学	慶應義塾大学医学部産婦人科学	教授
櫻木 範明	臨床試験の実施、新規臨床試験のための調査研究	北海道大学医学部・昭和51年卒・医学博士 産婦人科学	北海道大学大学院医学研究科 婦人科学	教授
八重樫伸生	臨床試験の実施、新規臨床試験のための調査研究	東北大学医学部・昭和59年卒・医学博士 外科	東北大学大学院医学系研究科 産婦人科学	教授
深澤 一雄	臨床試験の実施およびモニタリング、新規臨床試験のための調査研究	千葉大学医学部・昭和55年卒・医学博士 産婦人科学	獨協医科大学産婦人科学	教授
木口 一成	臨床試験の実施、新規臨床試験のための調査研究	慶應義塾大学医学部・昭和46年卒・医学博士 産婦人科学	聖マリアンナ医科大学 産婦人科学	教授
星合 昊	臨床試験の実施、新規臨床試験のための調査研究	東北大学医学部・昭和46年卒・医学博士 産婦人科学	近畿大学医学部産科婦人科学	教授
竹内 正弘	医療統計学的解析	ハーバード大学大学院・平成3年卒・理学博士 生物統計学	北里大学薬学部臨床統計部門	教授
寒河江 悟	臨床試験の実施およびモニタリング、国内外の治療実態の調査	札幌医科大学・昭和52年卒・医学博士 産婦人科学	札幌鉄道病院産婦人科	副院長
勝俣 範之	臨床試験の実施およびモニタリング	富山医科薬科大学医学部・昭和63年卒・内科学	国立がんセンター中央病院 薬物療法部薬物療法室 内科腫瘍学	医長
進 伸幸	臨床試験の実施とモニタリング、新規臨床試験のための調査研究	慶應義塾大学医学部・昭和61年卒・医学博士 産婦人科学	慶應義塾大学医学部産婦人科学	講師