

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： H20 - がん臨床 - 一般 - 009

研究代表者： 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

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 200~350 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の 600 例 (200 例/年) は集積可能と考えられた。本プロトコルは既に 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で承認され、2006 年 12 月より症例登録を開始した。2009 年 11 月現在、108 施設より 591 例が登録されている。これまでに予定通り計 5 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ないが、登録症例の手術進行期別の分布を見てみると、Ⅲa 期 (漿膜ならびに/あるいは付属器をおかす、ならびに/あるいは腹腔細胞診陽性) の症例がおおよそ 1/3 を占めており、この中には筋層浸潤が浅い比較的低リスクのものも含まれることから、検出力を増加させる手立てを講じる必要がある。因果関係の否定できない grade 3/4 の非血液毒性としては、手術を要するイレウス 1 例、脳梗塞 1 例、肺動脈血栓症 1 例、肝機能障害 (ALT/AST の上昇) が 2 例、に認められたが、何れも既知の有害事象であり軽快あるいは回復している。

2. これまでの研究成果

本研究に先立って実施した docetaxel + cisplatin, docetaxel + carboplatin, paclitaxel + carboplatin の 3 併用療法の第Ⅱ相試験の結果 (奏効率はそれぞれ 51.7%, 48.3%, 60.0%) 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症例登

録を開始した。登録は終盤にさしかかっているものの、この1年間では1ヶ月あたり23例の登録があり登録状況としてはきわめて順調に推移している。参加施設数も多いことから6ヶ月おきのモニタリングを厳密に行い、試験の精度の向上に努めるとともに、順次施設監査も進行中である。一方、子宮体がんの取り扱いに関する海外の状況を調査したところ、術後の放射線照射に化学療法の有意な上乘せ効果が報告されている。しかしながら、どのようなregimenを用いるべきかについては明らかにされていない。さらにタキサン+プラチナ併用療法の有効性は未だ明確にされているとは言い難く、欧米を中心に本試験の結果が注目されている。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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、本邦では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療法と放射線療法とを比較した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、それに見合うだけの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。また北欧におけるランダム化比較試験で、主治療である術後放射線療法単独に各種化学療法(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、本試験の主目的であるタキサン+プラチナ併用療法としてはどのような組み合わせが最適かについて興味を持たれている。また、この北欧の試験の対象は本試験のそれと近似しており、survivalの結果は目標症例数が妥当であるか再考するための貴重なデータとなり得ると考えられる。このような背景のもと、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ー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、さらに臨床研究に関する倫理指針(平成21年4月1日)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

Aoki D, Watanabe Y, Jobo T, Ushijima K, Hasegawa K, Susumu N, Suzuki N, Aoki R, Isonishi S, Sagae S, Ishizuka B, Kamura T, Udagawa Y, Hoshiai H, Ohashi Y, Ochiai K, and Noda K: Favourable prognosis with modified dosing of docetaxel and cisplatin in Japanese patients with ovarian cancer. *Anticancer Res.* 29(2): 561-566, 2009

Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N and Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group: Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: A survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 115(3): 456-459, 2009
Anticancer Res. 29(2): 561-566, 2009

Nishimura S, Ito YM, Tsuda H, Ohnishi Y, Kataoka F, Nomura H, Chiyoda T, Suzuki A, Susumu N, Aoki D, Hatae M. The sensitivity and specificity of a new formula to distinguish endometrioid type endometrial carcinoma from ovarian endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Oct 6. [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	臨床試験の統括と参加施設間の連絡、調整。 データマネジメント	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	臨床試験の実施と新規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 産婦人科学	教授
八重樫伸生	臨床試験の実施と新規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 婦人科	東北大学大学院医学系研究科 産婦人科学	教授
深澤一雄	臨床試験の実施と新規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	臨床試験の実施と新規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
青木陽一	臨床試験の実施と新規試験のための調査研究	新潟大学医学部 医学科・昭和 59 年卒・医学博士 産婦人科学	琉球大学医学部 女性・生殖医学分野(産婦人科学)	教授
竹内正弘	医療統計学的解析とデータセンターマネジメントの実施	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 臨床医学(臨床統計学)	教授
寒河江 悟	海外の状況把握と国際共同試験の可能性の検討	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
渡部 洋	臨床試験の実施と監査委員会を構成	近畿大学医学部・昭和 58 年卒・医学博士 産科婦人科学	近畿大学医学部 産科婦人科学	准教授
中西 透	臨床試験の実施と新規試験のための調査研究	名古屋大学大学院医学研究科・平成 8 年卒・医学博士 産科婦人科学	愛知県がんセンター中央病院 婦人科	部長
勝俣範之	臨床試験の実施とデータマネジメント	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 臨床試験・治療開発部 薬物療法室	医長
進 伸幸	海外の状況把握と国際共同試験の可能性の検討	慶應義塾大学医学部・昭和 61 年卒・博士(医学) 産婦人科学	慶應義塾大学医学部 産婦人科学	専任講師