

施している国内の製薬企業および CRO の業務内容とデータマネジメント支援システムを把握する。規制要件（ICH-GCP、21CFR Part11、Investigator IND と Commercial IND の違いなど）を把握するために FDA(US Food and Drug Administration)を視察する。また、海外の多施設共同試験におけるデータセンターの業務内容とデータマネジメント支援システムを把握するために、Harvard 大学にある ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) を視察する。

C 研究結果

現在、国内外の製薬企業や CRO のデータマネジメント部門では、CRF 設計、データベース設計、CRF の進捗・保管管理、データ入力、データ品質管理、帳票作成など多岐に亘る膨大な業務を行っている。データ入力後の品質管理業務では、規制要件により、その業務の監査証跡を電子的に記録することができるシステムが必要とされている。そのため、リレーショナルデータベース Oracle を基本とした、数千万から数億円の高額なデータマネジメント支援システムを導入している企業が多い。

多施設の医師主導型治験の実施における 1 つの問題点は、データ収集のためのモニタリングである。この問題点を解決するために、ECOG では RDC(Remote Data Capture)システムを採用している。このシステムは、各医療機関からインターネットを用

いてデータ入力するシステムである。RDC システムの利点は、モニタリングのための人員を削減することができ、スキップロジックを使い入力間違いを軽減し、即時にロジカルチェックを行い、入力データの妥当性を確認することができる。すなわち、迅速かつ質の高いデータを安価で収集することが可能になることである。この RDC システムを稼働させるためには、CRF の簡素化、高度なプログラミング、薬剤師や看護師の治験協力者の教育および配置が必要不可欠となる。ECOG では治験協力者に対し、プロトコルの説明、CRF の記載方法および遠隔データ入力の方法に関する教育を独自に行うシステムまで構築している。一方、RDC システムの不利な点は、インターネットを使うことによるデータベースへの不当アクセス、転送中のデータが盗まれるなどのセキュリティ問題である。しかしながら、ファイアウォール、SSL(Secure Sockets Layer)による暗号化、仮想専用ネットワーク (VPN Virtual Private Network)といった技術を使うことにより、この問題を解決することが可能となっている。

D 考察

医師主導型治験の場合であっても、企業主導の治験と同等の治験実施基準が設けられる予定である。そのため、製薬企業が保有するデータマネジメント支援システムと同等の機能

を持った支援システムが必要となるであろう。しかしながら制限された研究費や助成金だけでは、新たな人員を配置し、この支援システムを導入・維持してゆくことは難しいと考えられる。また、CRO へ外部業務委託することも考えられるか、高額な費用が掛かる。そのため、医師主導型治験を実施するためには、データマネジメント業務を支援する非営利団体や学術研究機関の第三者によるデータセンターが必要不可欠であると考えられる。また、第三者がデータ管理を行うことにより、データの質を向上させ、結果の公平性を保つことか期待される。FDA においても、“Trusted 3rd party repository”が検案されている。

現在のところ、DRC システムを用いて実施された臨床研究、または企業主導治験の実例に関する報告は少ない。費用および人員に限りのある医師主導型治験の場合、この DRC システムは強力な道具になることが期待される。DRC システムを使うことにより、データマネジメント業務の効率がどの程度上がるかについては今後の検討課題である。

E. 結論

非営利団体や学術研究機関などの第三者によるデータセンターは、薬剤師や看護師などの治験協力者と協力し、医師主導型治験において迅速かつ質の高いデータを収集できるといって重要な役回りを果たすこと

が期待される。また、RDC システムを用いることにより、モニタリングおよびデータマネジメント業務の効率化を図ることが期待される。

F. 健康危険情報

該当項目なし

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) Takeuchi, M The issues to be considered in global drug development Control Clin Trials 23 55-57, 2002

2 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

進行子宮体がんに対する多施設共同研究のための背景データの
作成と feasibility study

分担研究者 勝俣範之 国立がんセンター中央病院第一領域外来部乳腺科 医員
研究協力者 秋月晶子 国立がんセンター中央病院婦人科 医員

研究要旨

子宮体がんの予後改善を目指すために多施設共同での臨床試験を計画する。そのための基礎データとして、臨床試験の背景となるデータの整理、taxane系薬剤の feasibility study を計画した。

A 研究目的

- 1 「子宮体がんに対する標準的化学療法確立に関する研究」をするための臨床試験計画書の作成となる基礎データの作成
- 2 CAP (cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin) 耐性進行子宮体癌に対する weekly paclitaxel の feasibility について検討する

B 研究方法

- 1 進行子宮体がん治療についてデータベースから文献検索をし、evidence に基づく形で現在の標準的治療について検討。
- 2 1999年11月から、2002年11月までに国立がんセンター中央病院でCAP療法施行後、増悪し weekly paclitaxel を施行した患者について、診療録をもとにした retrospective な検討を行う。

C 研究結果

- 1 文献検索による進行子宮体がんの標準的治療についてのまとめ
 - A) 進行子宮体がんに対する化学療法
化学療法剤の進歩により、子宮体がんに対してもある程度の奏効率が得られるようになったか、依然として進行子宮体がん（手術不能な III 期以上の進行がんや再発期のがん）に対する化学療法は姑息的手段 (palliative therapy) の域を出ない。現状では進行子宮体がんに対する化学療法の効果は約 40-60%であり、効果の持続期間は 3-6 ヶ月、生存期間の中央値は 7-10 ヶ月とされている。
 - B) 化学療法単剤
子宮体がんに対する単剤での化学療法の奏効率を表 1(Hoskins WJ *et al.*, 1997)に示した。これを見ると単剤での奏効率が 20%を越えているのは、

Cisplatin (CDDP), Carboplatin (CBDCA), Doxorubicin (ADM), Epirubicin (EPI), Fluorouracil (5-FU), Paclitaxel (PTX) の 6 剤のみである。Paclitaxel (タキソール) は卵巣がん に優れた成績を示しているか、子宮体がんにも単剤ではこれまでの化学療法の中で最もよい奏効率を示している。GOG (Gynecologic Oncology Group) で行われた第 II 相試験 (Ball HG *et al*, 1996) によると、28 名の再発・進行子宮体がん患者に PTX 250mg/m² を 3 週間毎に投与し、CR 4 名 (14%)、PR 6 名 (21%)、奏効率 36% を得ている。また、Lissoni ら (1996) も 19 名の進行子宮体がん患者に PTX 175mg/m² を 3 週間毎に投与し、奏効率 37% (CR2 名、PR5 名) を報告している。また最近行われた docetaxel の第 II 相試験 (Gordon A *et al*, 2002) では奏効率 33% (CR4 名、PR11 名) と報告されている。

C) 併用化学療法 (ADM based chemotherapy)

併用化学療法の基本的な考え方は単独で有効とされ、異なる機序の化学療法剤を組み合わせ、その相乗効果によってより高い奏効率を得ようとするものである。奏効率を表 2 に示すが、単剤に比較して良好な成績が得られている。CAP 療法で 31-56%、AP 療法で 33-81%、CA 療法で 31-46% の奏効率か認められている。しかし、単アームだけの結果からは背景も異なるし、selection bias も存在すること

から一概に比較することは困難である。より高い evidence を供給するのはランダム化比較試験 (Randomized controlled trial RCT) の結果であるが、進行子宮体がんに対する RCT は多くは行われていない。GOG で行われた RCT が代表的なものであるが、ADM 単独 (60mg/m²) と CA 療法 (ADM 60mg/m²+ Cyclophosphamide, CPA 500mg/m²) の RCT (Thigpen JT *et al*, 1994) では奏効率で 24% vs 32%、無増悪期間の中央値で 32 ヶ月 vs 39 ヶ月、生存期間の中央値でそれぞれ 67 ヶ月 vs 73 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。一方、ADM 単独 (60mg/m²) と AP 療法 (ADM 60mg/m²+ CDDP 50mg/m²) の RCT (Thigpen JT *et al*, 1993) では奏効率では 25% vs 42% と AP 療法が優れていたが、生存期間の中央値は 92 ヶ月 vs 90 ヶ月と差が認められなかった (GOG statistical report より)。

D) Taxane 系薬剤による化学療法

Taxane 系薬剤の代表格である paclitaxel は、イチイ科の植物 (学名 *Taxus baccata*) から抽出される 10-デアセチルバッカチン III を原料として合成された新規化学構造を有する抗悪性腫瘍剤であり、作用機序として微小管の蛋白重合を促進し、微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、その結果細胞分裂を阻害して抗腫瘍効果を示すと考えられ、既存の抗悪性腫瘍剤とはその作用機序が異なる。

卵巣がんで優れた効果を発揮し我が国でも既に卵巣がんに対して認可されている薬剤である。単剤化学療法の項でも示したように、子宮体がんに対しても PTX の効果が注目を浴びている。併用化学療法としては、プラチナ製剤や EPI, ADM と併用した結果が報告されている(Lissoni A *et al*, 1997, Markman M *et al*, 1997, Price FV, *et al*, 1997)。2000 年 ASCO で AP (ADM 60mg/m², CDDP 80mg/m²) vs AT (ADM 60mg/m², PTX 175mg/m² 3h) の比較試験(GOG163)が報告された(Fleming GF *et al*, 2000)。314 名が登録され、奏効率 AP 40%、AT 43%であり、TTPでも AP 72ヶ月、AT 60ヶ月と、AT は AP を優ることができなかった。GOG は CDDP, ADM と PTX の 3 剤 (TAP 療法) を組み合わせた第 I 相試験を施行し(Fleming GF *et al*, 2001)、推奨投与量を PTX 160mg/m², ADM 45mg/m² CDDP 60mg/m² とし、2002 年 ASCO で AP (ADM 60mg/m², CDDP 50mg/m²) vs TAP (PTX 160mg/m² 3h, day2, ADM 45mg/m², day1, CDDP 50mg/m² day1)の比較試験を報告した (GOG177) (Fleming GF *et al*, 2002)。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 が AP より有意 (P=0.024) に優っていた。この結果は進行子宮体がんの比較試験ではじめて生存率で有意差が認められた試験として注目される。この試験は TAP 群で、PTX が day2 に投与されること、

grade3 神経毒性が多かったこと (12%)、G-CSF が予防的に投与されていることから、実地診療に取り入れるのには、困難な点も多いが、現在 EORTC が同様のデザインで GOG177 の追試を開始しているの、その結果が期待されるどころである。

また同じ taxane 系薬剤である docetaxel も第 II 相試験(Gordon A *et al* 2002)で奏効率 33% (15/45 例) と報告され今後が期待されている。わが国でも進行・再発子宮体がんに対して、現在 docetaxel 70mg/m² の phase II study が進行中である。今後の子宮体がんの化学療法は taxane 系薬剤が key drug となってくる可能性が高いと考えられる。

2 CAP 耐性進行子宮体がんに対する weekly paclitaxel の feasibility の検討

当科で 1999 年 11 月から現在まで CAP 耐性進行子宮体癌に対し、weekly paclitaxel を 4 例に施行した。4 例とも CAP 療法を 2~6 コース施行した 1~13 ヶ月後の増悪・再発例で、weekly paclitaxel(80mg/m²)を 6 週投与 2 週休薬を 1 コースとし、外来にて施行した。4 例中 3 例で 3 コース (18 回) 投与完遂でき、1 例では 1 コース (6 回) 投与後、PD となったため投与を中止した。3 コース施行した 3 例のうち 1 例は CR、2 例は PR であった。有害事象は grade3 の白血球減少 1 例、grade3 の好中球減少 1 例で、末梢神

経障害はいずれも grade2 以下であった。以上より CAP 耐性の進行子宮体癌に対する weekly paclitaxel は外来で施行可能であり、患者の QOL (quality of life) 維持の面でも feasibility があると考えられた。その有効性に関しては今後 phase II、III での更なる検討が望まれる。

D. 考察

進行子宮体がんは症例数が少ないため、世界的にも大規模な臨床試験の実施は多くは行われてはいない現状にある。進行子宮体がんの化学療法は今後は taxane 系薬剤が key drug となってくると考えられる。進行子宮体がんて評価可能病変をもつ症例は比較的少ないため、標準的治療確立のためには多施設で多くの症例を集める共同臨床試験が必要である。多施設共同試験のレシメンとしては、paclitaxel や docetaxel を組み込んだ多剤併用療法の評価が必要であると考えられる。

E 結論

進行子宮体がんの背景データの作成と weekly paclitaxel の feasibility study を行った。今後は多施設共同での臨床試験を実施するための、具体的な臨床試験計画実施案の作成が必要である。

F 健康危機情報

特になし

G. 研究結果

1 論文発表

- 1) Kasamatsu, T, Onda, T, Katsumata, N, Sawada, M, Yamada, T, Tsunematsu, R, Ohmi, K, Sasajima, Y, and Matsuno, Y Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus Br J Cancer 88 245-250, 2003
- 2) 勝俣範之, 山中康弘, 喜多川亮 子宮体がん 癌と化学療法, 29 1371-1376, 2002
- 3) 勝俣範之, 渡辺亨, 安藤正志, 清水千佳子, 喜多川亮, 山中康弘, 徳永伸也, 河野勤, 大江裕一郎 外来化学療法におけるセーフティーマネージメント 乳癌の臨床, 17 418-422, 2002

2 学会発表

- 1) 秋月晶子, 勝俣範之 CAP 耐性進行子宮体癌に対する weekly paclitaxel の検討 第 55 会日本産婦人科学会総会 (2003 年 4 月) にて発表予定

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 単剤化学療法の結果

薬 剤	n	CR+PR	%
Cyclophosphamide	37	4	11
Ifosfamide	56	4+4	14
Cisplatin	63	3+10	21
Carboplatin	82	5+18	28
Doxorubicin	161	18+24	26
Epirubicin	27	2+5	26
Pirarubicin	28	2+0	7
Mitoxantrone	46	0+2	4
Fluorouracil	34	7	21
Methotrexate	33	1+1	6
Vincristine	38	1+5	16
Vinblastine	48	1+3	8
Etoposide	29	0+1	3
Paclitaxel	47	6+11	36
Docetaxel	45	4+11	33

表 2 併用化学療法の結果

療 法 名	n	CR+PR	%	
CAP療法				
Edmonson (1987)	16	0+5	31	
Burke (1991)	87	12+27	45	
Turbow (1985)	19	2+7	47	
Dunton (1991)	17	3+5	47	
Hancock (1986)	18	5+5	56	
AP療法				
Seltzer (1984)	9	1+2	33	
Trope (1984)	20	2+10	60	
Barrett (1993)	30	6+12	60	
Pasmantier (1985)	16	6+7	81	
CA療法				
Seski (1981)	26	0+8	31	
Thigpen (1985)	105	15+19	32	
Muggia (1977)	11	3+2	45	
Campora (1990)	13	1+5	46	
Randomized study				
Thigpen (1994)	ADM	90	22	24
	vs			
	CA	105	34	32
Thigpen (1993)	ADM	150	38	25
	vs			
	AP	131	55	42

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
進 伸幸, 青木大輔, 塚崎克己, 野澤志朗	子宮内膜の癌化と糖鎖抗原の局在変化	日本臨床電子顕微鏡学会 編	病気の形態学	学際企画	東京	2002	223-225

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakagawa-Okamura, C, Sato, S, Tsuji I, Kuramoto, H, Tsubono, Y Aoki, D, Jobo, T, Oomura, M, Hisamichi, S, Yajima, A	Effectiveness of mass screening for endometrial cancer	Acta Cytol	46 (2)	277-283	2002
青木大輔, 片岡史夫, 進 伸幸, 野澤志朗	腫瘍マーカーによる子宮体癌診断の要点	産婦人科の実際	51 (7)	949-957	2002
青木大輔, 平沢 晃, 進 伸幸, 野澤志朗	婦人科癌と DNA ミスマッチ修復遺伝子 - HNPCC に関連する婦人科癌を中心として -	産婦人科の実際	51 (10)	1361-1368	2002
青木大輔, 片岡史夫, 進 伸幸, 野澤志朗	子宮体部悪性腫瘍	産婦人科の世界	54 (12)	45-54	2002
進 伸幸, 青木大輔, 鈴木 直, 野澤志朗	子宮体癌の化学療法	産科と婦人科	69 (5)	595-603	2002
進 伸幸, 青木大輔, 金杉 優, 平尾 健, 阪笠浩司, 鈴木 直, 野澤志朗	子宮体癌の治療法	産婦人科治療	85 (6)	649-660	2002
Mizumoto, H, Saito, T, Ashihara, K, Nishimura, M, Tanaka, R, Kudo, R	Acceleration of invasive activity via matrix metalloproteinases by transfection of the estrogen receptor- α gene in endometrial carcinoma cells	Int J Cancer	100 (4)	401-406	2002

Ashihara, K , Saito, T , Mizumoto, H , Nishimura, M , Tanaka, R , Kudo, R	Mutation of β -catenin gene in endometrial cancer but not in associated hyperplasia	Med Electron Microsc	35 (1)	9-15	2002
Ashihara, K , Saito, T , Mizumoto, H , Adachi, K , Tanaka, R , Nishimura, M Ito, E , Kudo, R	Loss of γ -Catenin expression in squamous differentiation in endometrial carcinomas	Int J Gynecol Pathol	21 (3)	246-254	2002
工藤隆一, 寺澤勝彦	子宮体癌の手術療法	産婦人科治療	85 (6)	661-665	2002
Ueda, M , Terai, Y , Yamashita, Y , Kumagai, K , Ueki, K Yamaguchi, H Akise, D , Hung Y C , Ueki, M	Correlation between vascular endothelial growth factor-C expression and invasion phenotype in cervical carcinomas	Int J Cancer	98 (3)	335-343	2002
Ueda, M , Yamashita, Y , Takehara, M Terai, Y , Kumagai, K , Ueki, K , Kanda, K , Yamaguchi, H , Akise, D , Hung, Y C Ueki, M	Survivin gene expression in endometriosis	J Clin Endocrinol Metab	87 (7)	3452-3459	2002
丹野純香, 伊藤 潔, 片平敦子, 岡村智佳子, 八重樫伸生, 岡村州博	わか教室における子宮体癌の管理	産婦人科治療	85 (6)	683-689	2002
Takeuchi, M	The issues to be considered in global drug development	Control Clin Trials	23 (1)	55-57	2002
Kasamatsu, T , Onda, T , Katsumata, N , Sawada, M , Yamada, T , Tsunematsu R , Ohmi, K , Sasajima, Y , Matsuno, Y	Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus	Br J Cancer	88 (2)	245-250	2003
勝俣範之, 山中康弘, 喜多川亮	子宮体がん	癌と化学療法	29 (8)	1371-1376	2002
勝俣範之, 渡辺 亨, 安藤正志, 清水千佳子, 喜多川 亮, 山中康弘, 徳水伸也, 河野 勤 大江裕一郎	外来化学療法におけるセーフティーマネージメント	乳癌の臨床	17 (5)	418-422	2002

20020522

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P 27-P 28の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。