

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

子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹内 聡

平成 15(2003)年 4 月

## 目次

### I. 総括研究報告書

子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究	1
竹内 聡	
(資料1)子宮肉腫(子宮平滑筋肉腫・癌肉腫)に対する塩酸イリノテカン (CPT-11)単剤療法 of 臨床第Ⅱ相試験プロトコール	5
(資料2)基礎研究プロトコール	45
(資料3)図1, 2	55

### II 分担研究報告

1. 子宮平滑筋肉腫に対するカルボニン h1 を用いた遺伝子治療法の開発 小西郁夫、堀内晶子	57
2. 臨床研究: 塩酸イリノテカン(CPT-11)による第Ⅱ相試験 杉山 徹	60
3. 臨床研究: Retrospective study of uterine sarcoma 寒河江 悟	63
4. 子宮肉腫に対する多施設共同研究のための背景データの作成 勝俣範之	66
5. 子宮肉腫に対する基礎研究: 凍結検体の送付システムの構築および子宮肉腫、抗がん剤耐性 機序の分子生物学的検討 紀川純三	74
6. 子宮肉腫の臨床病理学的検討 豊田進司	77
7. 子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究: 基礎的研究 細胞株樹立と抗がん剤 耐性遺伝子の分子機構の検討 梅咲直彦、田中哲二	79

8. 子宮肉腫に対する多施設共同研究のための背景データの作成	
寺井義人	82
9. 子宮肉腫の臨床病理学的検討	
藤田宏行	84
10.子宮肉腫の病理学的検討	
小笠原利忠	85
11.子宮肉腫の臨床病理学的検討	
西田正人	87
12 腫瘍の薬剤耐性に関する基礎的研究	
喜多恒和、菊池義公ほか	89
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	94
IV 研究成果の刊行物、別冊	95

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)

総括 研究報告書

研究課題 : 子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究  
課題番号 : (H14-効果(がん)-041)  
主任研究者: (所属施設)国立神戸病院 婦人科  
: (氏名) 竹内 聡

子宮肉腫に対する臨床試験として、世界ではじめて、塩酸イリノテカン(以下 CPT-11)単剤療法の、第 II 相試験を企画した。また、本研究の独創的な点として、全症例網羅し、その、新鮮、凍結、ホルマリン固定標本を利用し、それぞれの基礎的研究に裏打ちされた臨床研究、いわゆるトランスレーショナルリサーチを行うことで、研究精度および密度をあげることを意図した。本疾患が稀な疾患であるため、症例集積には、全日本レベルでおこない、また複数年度研究を行う。

1. 本年度の研究成果

A. 研究目的: 死亡率が高く、難治性婦人科悪性腫瘍の一つであり、その治療法が確立されていない子宮肉腫に対して、有効な化学療法を、エビデンスの高いスタディーで確立することを目標とする。また、確固たる裏づけとなる基礎研究を同時に行う、トランスレーショナルリサーチという、スタンズで行うことを基本とする。

B. 研究方法:

(方法)

臨床研究①: 子宮肉腫(子宮平滑筋肉腫・癌肉腫)に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)単剤療法の臨床第 II 相試験

各施設で新規発生した子宮肉腫症例(測定可能病変あり症例)を対象とする。塩酸イリノテカン(CPT-11)単剤療法の臨床第 II 相試験をおこなう。新 GCP に則った医師主導型臨床試験と同レベルで行う(資料1-プロトコル)。

臨床研究②: 子宮肉腫に対する術後補助化学療法の有用性の検討

子宮肉腫完全手術例に対して IA (Ifosphamide,

Doxorubicin) 群, CyVADIC(Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dacarbazine) 群, 無治療群に施設を振り分け、PFS(無再発生存期間)を検討する。採用した化学療法レジメンは、GOG での、Phase II study でエビデンスのある IA 療法、症例報告では、有効性の高いといわれる、CyVADIC 療法を選択した。IA 療法プロトコル(作成中)。

③基礎研究1: 凍結組織による研究

分担研究者 紀川(鳥取大)を中心に、分子生物学的に、子宮肉腫の cDNA をマイクロアレイ法で検討し、i) 肉腫発生遺伝子の特定、ii) 薬剤耐性遺伝子の検討、iii) 新分子標的制御遺伝子の検討を行う。(資料2-基礎研究プロトコル)

④基礎研究2: 新鮮組織/培養細胞株による検討

分担研究者 喜多(防衛医大)、小西(信州大)、梅咲(和歌山県立医大)

新鮮組織、細胞検体を用いて、継代培養して株を樹立するとともに、初期培養にて、抗がん剤耐性機序につき検討する。また、培養細胞株において、サイクリン、サイトカインの発現を検討し、新分子標的遺伝子異常につき検討した。

### ⑤基礎研究 3:後方視的検討

各施設および、KCOG(Kansai Clinical Oncology Group)施設における過去 10 年間に発生し治療した子宮肉腫の臨床病理学的検討を行い、病理学的予後因子、臨床的予後因子の特定を行った。

研究に際しては患者及び、その家族に十分な インフォームドコンセントを行った後に症例登録(センター方式)するものとする。

基礎研究では、子宮肉腫症例の個々の組織を迅速かつ適切に採取・一次或いは、経代培養して抗がん剤感受性試験を行う(鳥取大・紀川担当)と同時に、基礎的にはその分子標的異常(信州大・小西担当)、DNA 異常(和歌山県立医大・梅咲担当)を検討する。

#### 倫理面への配慮等

倫理面への配慮としては、臨床試験・基礎研究ともに、文書による説明・同意はもちろんのこと、同意撤回に おける患者の不利益はないと考える。また、基礎研究における遺伝子検討に際しては国の遺伝子取り扱い倫理規定を遵守して行われた。

### C.研究結果

#### 臨床的研究

- ① 塩酸イリノテカン(CPT-11)による第Ⅱ相試験:(プロトコル委員会を、分担研究者杉山(岩手医大)を委員長として、3回の班会議において、検討作成した。現在、本プロトコルは、厚生労働省支援の新 GCP に準拠する医師主導型臨床試験として、CPT-11 の子宮肉腫への適応拡大を取得すべく検討中である(資料1)。
- ② 子宮肉腫の補助化学療法の有効性検討について。  
治療群(CyVADIC, IA 群)と無治療群と

の間で、無病生存率に関する無作為試験をすべく、平成14年度班会議において討議・検討されたが、CPT-11 PII study を先行さすべく無作為試験ではなく、各施設自由参加型のいわゆる open study を行うことになった。

#### 基礎的研究

前方史的研究:基礎研究1, 2: 症例の集積、登録、検体の集積保存、搬送、に関して、図1、2のように決定された。症例の登録は、センター方式で、KCOG(Kansai Clinical Oncology Group:NPO)の登録センターであるサイエンスタッフ社(有)に依頼した。また、基礎研究プロトコルを作成し(資料2)登録開始され、平成15年3月31日現在、登録数は4である。

個別結果に関しては、各分担研究者結果を参照。順次症例を登録予定 50 例。

- ① 凍結保存検体による基礎研究:分担研究者 紀川(鳥取大)の報告を参照。
- ② 新鮮検体による基礎研究:分担研究者 喜多、小西、梅咲の報告を参照。
- ③ 鮮検体による浸潤・転移能の検討 現時点でプロトコルを作成中である。

#### 後方視的検討

本班研究に先立ち KCOG10施設で行われていた、子宮肉腫に関する retrospective study protocol に則り、KCOG一本研究班計24施設の臨床的、病理学的データが解析された。なお、解析については、竹村 正、田口考爾先生、米国、マサチューセッツ総合病院、ハーバード大学医学部病理学教室の R.H.Young 教授、R.E.Scully 教授、ならびに、カリフォルニア州立大学サンフランシスコ校、UCSF メディカルセンター、外科病理学 C. Zaloudek 教授に診断アドバイスをいただいた。本検討において、子宮肉腫の臨床病理学的な予後規定因子を抽出することが出

来、臨床研究、基礎研究への基盤を作成することが可能であった。なお、詳細に関しては、2002年日本がん治療学会プレナリーセッション、2002年 International Gynecologic Cancer Society (IGC)に発表した(資料4)。また、最終報告を、2003年 ASCO、2003年 European Clinical Cancer Conference (ECCO)(資料5, 6)に発表予定である。尚、2003年がん治療学会発表内容についての詳細は、分担研究者豊田の報告を参照。

D. 考察 本研究立ち上げのスタンスは、世界的に標準治療法が未確立の難治性婦人科悪性腫瘍である子宮肉腫(子宮内膜間質肉腫、子宮平滑筋肉腫、子宮癌肉腫)に対する標準治療確立のためにエビデンスの高い臨床試験を行うことにある。子宮肉腫の頻度は全子宮悪性腫瘍の3%と低いが、症例が少ないがゆえにその治療法は確立されておらず、本治療法を確立することは働き盛りの女性国民の健康増進に資するところが大きく、ひいては国民の公衆衛生を向上させることより、行政上非常に有用な研究である。子宮肉腫は、症例数が少ないがゆえに、短期間で多数例の集積が困難である。ゆえに、本研究では、症例の確保を、抗がん化学療法の臨床試験を行うと同時に、各症例を、完全に掌握検討することで、基礎検討に根ざしたいわゆるトランスレーショナル・リサーチを行うことを基本とした。、当疾患のいまだその発生機序が未解明であり、予防が困難である。また、抗がん剤への不応性ゆえに、5年生存率が劣悪である。本研究の基礎的検討で、抗がん剤耐性の検討および、種々の分子標的の発現態度を検討することが生存率の延長を求めるに際して肝要である。本研究班は、世界に先駆け、緻密な臨床—基礎トランスレーショナル・リサーチを行うことを目的として、第1年目に、そのシステムが構築され、症例の登録・集積を開

始したところである。3年にわたる多年度研究は、臨床試験であることより必須である。本臨床研究プロトコルは従来の、企業依存型の臨床試験としてではなく、平成15年度に厚生労働省により策定された新GCPに基づく医師主導型の臨床試験として、子宮肉腫に対する新規適応薬剤の検討に当たる。企業依存型の臨床試験では億単位の費用と長年の時間を要することにより、欧米に太刀打ちできない。そのため、新しく設定された、医師主導型の臨床試験として検討され、迅速な集積と解析、データの信頼性のもと、子宮肉腫に対する新規抗がん剤の確立を全世界に先駆け目指している。データ管理に関しては、政府・厚生労働省があらたに安価で、確実な公的な施設としてのデータ管理システム設立を行っていただきたい。現状では、1試験あたり1000-3000万円相当の人的費用(CRC、データマネジャー、データ監査各1人・1年当たり+登録事務経費・旅費)が必要である。早急な対応を要望するものである。各人、ボランティア精神で本疾患の治療法確立に対して全力を尽くしていることを最後に明記しておきたい。

E. 結論 子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究は、国民の健康・福祉向上のために必要な研究である。引き続き、全日本規模で研究を継続していく必要がある。

F. 重篤な健康被害 臨床研究プロトコルでは、すでに、卵巣癌において投与量が決定されており、現在までのパイロットスタディーでは重篤な健康被害は現れていない。

#### G.1. 発表論文

1. Takeuchi S., Terai Y., Ogasawara T., Toyoda S., Suzuki A., Fujita H., Yano J., Hamana S., Kim T: Present Review of

Management for Uterine Sarcoma, Int. Gynecol Cancer, proceedings, 9th Biennial Meeting of the IGCS, 221-225

2. 豊田進司, 竹内 聡, 寺井義人, 小笠原利忠, 山辺晋吾, 永野忠義, 中山理本山 覚 矢野樹理, 藤田宏行, 菱田克己, 広瀬敏行 過去10年間に子宮肉腫の治療法は進歩したか? Retrospective study of uterine sarcoma , 日癌治 PS69-4 (抄録)

## 2. 学会発表

2002 年日本癌治療学会

2002 年国際婦人科癌会議 International Gynecological Cancer Society IGCS; Souel)

2003 年米国臨床癌学会 American Society of Clinical Oncology, ASCO

2003 年ヨーロッパ臨床癌学会 European Clinical Cancer conference (ECCO)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

子宮肉腫（子宮平滑筋肉腫・癌肉腫）に対する  
塩酸イリノテカン（CPT-11）単剤療法の  
臨床第Ⅱ相試験

Phase II study of CPT-11 weekly chemotherapy for  
the patients with leiomyosarcoma and  
carcinosarcomas of the uterus

厚生労働省科学研究  
「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究  
（H14-効果（がん）-041）」班  
実施要綱

Ministry of Health, Labour and Welfare

Clinical Research for Evidenced Based Medicine

Based on Health and Labour Sciences Research Grants

研究代表者 国立神戸病院 婦人科 竹内 聡

住所 〒654-0155 神戸市須磨区西落合 3-1-1

TEL: 078-791-0111(代表)、078-791-0280(522)(ダイヤルイン)

FAX:078-791-5213

E-mail: [s-take@kba.att.ne.jp](mailto:s-take@kba.att.ne.jp), or, [stakeuchikobe@aol.com](mailto:stakeuchikobe@aol.com)

運営事務局

研究事務局

データセンター代表

## 0. 概要

### 0.1 標題

子宮肉腫（子宮平滑筋肉腫・癌肉腫）に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)単剤療法の臨床第Ⅱ相試験

### 0.2 目的とエンドポイント

#### 0.2.1 目的

子宮肉腫（子宮平滑筋肉腫・癌肉腫）を対象として、CPT-11 単剤での安全性および有効性を検討する。

#### 0.2.2 エンドポイント

1) 抗腫瘍効果（奏効率、奏効期間）、2) 安全性（有害事象の頻度・程度）

### 0.3 対象疾患

初発、再発を含む子宮肉腫（子宮平滑筋肉腫・癌肉腫）症例

### 0.4 適格基準

0.4.1 組織診または細胞診で子宮平滑筋肉腫・癌肉腫であることが確認されている症例

0.4.2 根治切除不能な初発・再発例

0.4.3 年齢が 20 歳以上、75 歳未満の症例（登録日時点）

0.4.4 PS (ECOG 基準) が 0~2 の症例

0.4.5 前治療の有無は問わない。ただし、前治療（化学療法、BRM、放射線療法）のある症例においては、終了後 2 週間以上の休止期間があること

0.4.6 測定可能病変または評価可能病変を有する症例（CT/MRI で 2 cm 以上あるいはヘリカル CT で 1cm 以上）

0.4.7 主要臓器（骨髄、心、肺、腎など）に高度な障害がなく、かつ、少なくとも登録前 7 日以内（登録日含めず）の臨床検査値が以下の基準を満たす症例。

0.4.7.1 白血球、 $3,000/\text{mm}^3$  以上、あるいは、好中球数： $1,500/\text{mm}^3$  以上

0.4.7.2 血小板数： $10 \times 10^4/\text{mm}^3$  以上

0.4.7.3 血色素数：9.0g/dL 以上

0.4.7.4 AST (GOT)、ALT (GPT)：施設基準値の 2.5 倍以下

0.4.7.5 総ビリルビン：1.5mg/dL 以下

0.4.7.6 血清クレアチニン：1.5mg/dL 以下

0.4.8 12 週間以上の生存が期待できる症例

0.4.9 本試験登録前に、患者による署名、日付が記載された同意文書が作成されている症例

### 0.5 除外基準

0.5.1 重篤な薬物アレルギーの既往を有する症例

0.5.2 多量のがん性体腔液（胸水、腹水、心嚢水）を有する症例

- 0.5.3( 症状を有する脳転移例<sup>\*1</sup>。
- 0.5.4 活動性の感染症を有する症例
- 0.5.5 Grade2 以上の下痢のある症例
- 0.5.6 不安定狭心症、または、6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往のある、または、治療を有する重篤な不整脈の合併
- 0.5.7 腸管麻痺、腸閉塞を有する症例。
- 0.5.8 胸部レントゲンで明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例。
- 0.5.9 活動性の重複癌を有する症例(同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。
- 0.5.10 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性のある女性、または避妊する意思のない症例。
- 0.5.11 その他主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例。

## 0.6 治療

### 0.6.1 投与スケジュール

CPT-11 100mg/m<sup>2</sup>を day1, 8, 15 に投薬する。投与後2週間休薬し、4週間ごとに、少なくとも3コース以上の投与を行う。

図1 投与スケジュール

Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78
コース	1 コース			2 コース			3 コース					
CPT-11	↑	↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑	↑	

### 0.6.2 投与方法

CPT-11 100mg/m<sup>2</sup>を 250ml 以上の生理食塩液または5%ブドウ糖液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。なお、本剤は輸液に混和後、できるだけ速やかに投与する。

## 0.7 予定登録数と研究機関

予定登録数は、40例:最低奏効率を20%とし、8例以上PR異常が出た場合試験を中止する。研究機関は、札幌医科大学産婦人科、岩手医科大学産婦人科、国立霞ヶ浦病院、国立がんセンター中央病院、自治医科大学附属病院、防衛医科大学校付属病院、東京医科歯科大学附属病院、伊東市民病院産婦人科、三方が原聖隷病院産婦人科、浜松聖隷病院産婦人科、藤田保健衛生大学産婦人科、愛知癌センター婦人科、三重大学産婦人科、京都府立医科大学産婦人科、京都第2日赤病院産婦人科、大阪医科大学産婦人科、大阪大学産婦人科、国立大阪病院産婦人科、北野病院産婦人科、県立奈良病院産婦人科、奈良県立三室病院産婦人科、関西労災病院産婦人科、県立西宮病院産婦人科、兵庫医科大学産婦人科、神戸大学医学部産婦人科、国立神戸病院、明石市民病院産婦人科、川崎医科大学産婦人科、鳥取大学産婦人科、鹿

児島市民病院産婦人科,

他, 研究協力施設: 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学

## 0.8 問い合わせ先

研究代表者 国立神戸病院産婦人科学教室 竹内 聡

住所 〒654-0155 神戸市須磨区西落合 3-1-1

TEL: 078-791-0111(代表)、078-791-0280(522)(ダイヤルイン)

FAX:078-791-5213

E-mail: s-take@kba.att.ne.jp

運営事務局

研究事務局

データセンター代表

## 目次

1	目的とエンドポイント.....	1
2	背景と臨床試験計画の根拠.....	2
3	患者選択規準.....	4
4	薬剤情報.....	6
5	登録・割付.....	9
6	治療計画.....	11
7	治療変更規準.....	14
8	評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	16
9	有害事象.....	18
10	効果判定とエンドポイントの定義.....	22
11	統計的事項.....	25
12	倫理的事項.....	26
13	モニタリングと監査.....	29
14	研究組織.....	31
15	研究結果の発表.....	33
16	参考文献.....	33

- 0.1 APPENDIX①説明文書・同意書
- 0.2 APPENDIX②ECOG の Performance Status の日本語訳
- 0.3 APPENDIX③AE/AR/ADR 報告書
- 0.4 APPENDIX④ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- 0.5 APPENDIX⑤体表面積表
- 0.6 APPENDIX⑥造血因子製剤に関するガイドライン(ASCO1994年)
- 0.7 APPENDIX⑦発熱性好中球減少のガイドライン(IDSA2002年)
- 0.8 APPENDIX⑧毒性規準(NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版)
- 0.9 APPENDIX⑨薬剤添付文書
- 0.10 APPENDIX⑩症例登録票
- 0.11 APPENDIX⑪CRF (Case Report Form) 一式

# 1 目的とエンドポイント

## 1.1 目的

子宮肉腫（子宮平滑筋肉腫・癌肉腫）を対象として、塩酸イリノテカン(CPT-11)単剤での安全性および有効性を検討する。

## 1.2 エンドポイント

1) 抗腫瘍効果（奏効率、奏効期間）、2) 安全性（有害事象の頻度・程度）

## 2 背景と臨床試験計画の根拠

2.1 子宮肉腫は、子宮内膜間質性肉腫(ESS)、子宮平滑筋肉腫(LMS)、子宮がん肉腫(CS)の3種に大別分類されるが、特に、LMSの無病5年生存率は有意に、ESS、CSに比して劣悪でありそれぞれ27.1%、36.3%、37.1%である。これは、子宮頸癌/体癌IV期に匹敵するものである。その予後を左右する因子として子宮肉腫の治療前診断の困難さ、化学療法への不応性、発生過程が未知であることがあげられる。その発生頻度は全子宮悪性腫瘍の約3%と比較的稀な疾患である反面、もっとも多い子宮腫瘍である子宮筋腫との鑑別が困難であるため、誤診され発見が遅れるためである。

研究者(竹内)らの後方視的検討では、LMSの予後を左右する因子は、その進行期および腫瘍径であり、それぞれodds ratio (OR)は、進行期、 $p=0.0007$ ,  $OR=1.12$ ,  $95\%CI: 1.023-1.227$ , 腫瘍径, diameter/cm;  $p=0.0176$ ,  $OR=1.024$ ,  $95\%CI: 1.004-1.045$ であると報告した(2002年米国臨床癌学会, ASCO)。また、早期の診断という点で、治療前診断においては、研究者(竹内)らが、dynamic MRIとLDH isozymeの併用により、良好な診断効率を報告した<sup>1)</sup>。一方、罹患患者に対する治療はまさに、暗中模索状態である。後方視的検討では、LMSにおいて、術後の補助化学療法(adjunct chemotherapy)が生存率向上に寄与する可能性が示唆されてはいるが、再発率は依然として高く、故に、有効な化学療法の確立が必要である。現在まで、子宮肉腫、とくにLMSに対する有効な化学療法に関して、米国婦人科腫瘍グループ(Gynecologic Oncology Group: GOG)などにより、以下のような検討が行われている。すなわち、単剤でとしてCisplatin<sup>2)</sup> Mitoxantrone<sup>3)</sup> Amonifide<sup>4)</sup>, Oral etoposide<sup>5)</sup>, Diazoquone<sup>6)</sup>, Trimentrexate<sup>7)</sup>は無効とされ、Ifosfamide (response rate 17%)<sup>8)</sup>, Intravenous Etoposide (RR=11%)<sup>9)</sup>, Doxorubicin (RR=25%)<sup>10)</sup>が報告されている。このようにtopoisomerase II阻害剤として作用するDoxorubicinがKey drugと考えられている。一方、多剤併用療法として、HU+DTIC+ETP スペルを!<sup>11)</sup> (RR=18%)<sup>11)</sup>, ADM+IFM (RR=30%)<sup>12)</sup>, Docetaxel+Gemcitabine (RR=53%)<sup>13)</sup>、CyVADIC療法<sup>14-16)</sup>などが報告されている。

塩酸イリノテカン(CPT-11)は本邦で開発されtopoisomerase I阻害という作用機序を有する新規抗癌剤であり<sup>17)</sup>、再発・進行子宮頸癌に対する第II相試験において、CPT-11 100mg/m<sup>2</sup>の週1回投与(Day1, 8, 15)あるいは150 mg/m<sup>2</sup>の2週に1回投与による、CPT-11単剤投与による奏効率は、23.6% (13/55)、扁平上皮癌では29.3% (12/41)、腺癌では9.1% (1/11)の成績を得ている<sup>18)</sup>。さらに、MMCや5FUとの併用で子宮頸部腺癌および子宮体癌への奏効例も報告されている<sup>19-22)</sup>。

そこでCPT-11が子宮悪性腫瘍全般に対し有効な薬剤であることを勘案し、CPT-11の子宮肉腫症例に対する有効性を検討するため、単剤による第I相臨床試験を計画した。

なお、毒性の観点よりCPT-11はday1, 8, 15に投与し、4週間隔で投与を繰り返す方法(A法)を選択した。

## 2.2 試験デザイン

- (1) 試験の種類：単群の非比較オープン試験（中央登録方式）。
- (2) 試験デザイン：少数例による第Ⅱ相試験デザイン。

## 2.3 試験参加に伴って予想される利益と危険性(不利益)の要約

### 2.3.1 予想される危険と不利益

本疾患に対する標準的療法は定まっておらず、試験に参加すること自体で特に不利益は生じないと思われる。プロトコルで規定された検査等も、通常の日常診療の範囲を越えるものではないため、特に不利益とは考えられない。有害事象に関しては、CPT-11 は子宮頸癌に対する標準的投与量に基づいており、有害事象の発現頻度・程度は、市販後調査での報告を大きく上回ることはないと考えられる。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、患者選択規準、治療変更規準、併用療法・支持療法等が慎重に検討されている。また、定期的なモニタリングを実施し、有害事象が予測された範囲内であるかどうかをデータセンター及び効果・安全性委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合は、規定に則った有害事象の迅速な報告と共に、慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

### 2.3.2 本試験の意義

子宮肉腫の予後を改善させるために、標準的に推奨される薬剤を検討することが課題である。現在、Ifosfamide<sup>8</sup>、 Intravenous Etoposide<sup>9</sup>、 Doxorubicin<sup>10</sup>が報告されているに留まっている。

topoisomeraseII 阻害剤として作用する Doxorubicin の有効性も考慮し、topoisomerase I 阻害という作用機序を有する塩酸イリノテカンを用いた検討は意義があると考えられる。

### 3. 患者選択規準

#### 3.1 適格規準

- 3.1.1 組織診または細胞診で子宮平滑筋肉腫・癌肉腫であることが確認されている症例
- 3.1.2 根治切除不能な初発・再発例
- 3.1.3 年齢が 20 歳以上、75 歳未満の症例（登録日時点）
- 3.1.4 PS (ECOG 基準) が 0~2 の症例
- 3.1.5 前治療の有無は問わない。ただし、前治療（化学療法、BRM、放射線療法）のある症例においては、終了後 2 週間以上の休止期間があること
- 3.1.6 測定可能病変または評価可能病変を有する症例（CT/MRI で 2 cm 以上あるいはヘリカル CT で 1cm 以上）
- 3.1.7 主要臓器（骨髄、心、肺、腎など）に高度な障害がなく、かつ、少なくとも登録前 7 日以内（登録日含めず）の臨床検査値が以下の基準を満たす症例（登録日前 7 日以内に測定）。
  - 白血球、3,000/mm<sup>3</sup> 以上、あるいは、好中球数：1,500/mm<sup>3</sup> 以上
  - 血小板数：10×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> 以上
  - 血色素数：9.0g/dL 以上
  - AST (GOT)、ALT (GPT)：施設基準値の 2.5 倍以下
  - 総ビリルビン：1.5mg/dL 以下
  - 血清クレアチニン：1.5mg/dL 以下
- 3.1.8 12 週間以上の生存が期待できる症例
- 3.1.9 本試験登録前に、患者による署名、日付が記載された同意文書が作成されている症例

#### 3.2 除外規準

- 3.2.1 重篤な薬物アレルギーの既往を有する症例
- 3.2.2 多量のがん性体腔液（胸水、腹水、心嚢水）を有する症例
- 3.2.3 症状を有する脳転移例<sup>\*1</sup>。
- 3.2.4 活動性の感染症を有する症例
- 3.2.5 Grade2 以上の下痢のある症例
- 3.2.6 不安定狭心症、または、6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往のある、または、治療を有する重篤な不整脈の合併
- 3.2.7 腸管麻痺、腸閉塞を有する症例。
- 3.2.8 胸部レントゲンで明らかな間質性肺炎または肺腺維症を有する症例。
- 3.2.9 活動性の重複癌を有する症例（同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ ま

たは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。

3.2.10 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性がある女性、または避妊する意思のない症例。

3.2.11 その他主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例。

## 4 薬剤情報

CPT-11に関する一時情報は、薬剤添付文書(Appendix⑱)の記載内容とする。薬剤添付文書は本試験計画書に添付したが、最新版は「医薬品情報ホームページ(<http://www.pharmasys.gr.jp>)で参照できるので、常に最新情報を把握するよう努めること。

### 4.1 塩酸イリノテカン(CPT-11)

#### 4.1.1 一般名 CPT-11

#### 4.1.2 商品名 トポテシン(第一製薬)ノカンプト (ヤクルト本社)

#### 4.1.3 略名 特に定められたものはないが、本プロトコールではCPT-11と表記する。

#### 4.1.4 剤形

2mL(1バイアル中40mg含有)1バイアル

5mL(1バイアル中100mg含有)1バイアル

#### 4.1.5 特徴・作用機序

I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

#### 4.1.6 効能・効果

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)、結腸・直腸癌(手術不能または再発)、乳癌(手術不能または再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)

#### 4.1.7 主な薬物動態

##### ①血中濃度

各種悪性腫瘍患者に、本剤50~350mg/m<sup>2</sup>を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、t<sub>1/2</sub>が3.7~5.8時間であったが、SN-38のt<sub>1/2</sub>は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体およびSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した。

##### ②分布

ラットに<sup>14</sup>C標識体を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかにかつ良好な組織移行性が認めら