

- 2) Niikura, H., Okamura, C., Utsunomiya, H., Yoshinaga, K., Akahira, J., Ito, K., Yaegashi, N.: Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 92: 669-674, 2004
- 3) Utsunomiya, H., Suzuki, T., Ito, K., Moriya, T., Sato, S., Yaegashi, N., Okamura, K., Sasano, H.: The correlation between the response to progestogen treatment and the expression of progesterone receptor B and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human endometrial carcinoma. *Clin. Endocrinol.*, 58: 696-703, 2003

2. 学会発表

- 1) 新倉 仁, 岡村智佳子, 赤平純一, 片平敦子, 北村恭子, 佐藤直子, 丹野純香, 会田剛史, 阿部遵子, 高野忠夫, 伊藤 潔, 八重樫伸生: 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節と cytokeratin 陽性細胞の出現, 第 41 回日本癌治療学会 (札幌), 2003, 10

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

無作為割付支援システムの構築に関する研究

分担研究者 竹内 正弘 北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 教授
研究協力者 高橋 史朗 北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 講師

研究要旨

ECOG における無作為割付支援システムを視察し、同様のシステムを構築する。

A. 研究目的

臨床試験において第三者による無作為割付は、選択バイアスをなくし、二重盲検性を保証し、統計解析およびその結果の妥当性を保証する重要な手段である。検証的な臨床試験では、層別無作為化、置換ブロック無作為化に代表される静的な無作為化が一般的に行われている。しかしながら、抗がん剤領域のように対象症例数が少なく、予後因子が多い疾患を対象とする臨床試験では、積極的に予後因子ごとの症例数の均衡を図る必要があると考えられる。この要求に応えるものが動的割付であり、代表的な動的割付方法として Efron の biased coin design, Wei の urn design, 最小化法がある。これらの方法論は統計理論としては確立しているが、実際に適用された臨床試験は少ない。その理由としては、(1)事前に割り付け表を準備できず、症例が登録され

るごとにコンピュータにより割付を行う必要があること、(2)バリデーションの取られた割付プログラムが存在しないことが挙げられる。そこで、静的および動的な割付が実施可能で、かつバリデーションの取られたシステムを構築することとした。現在、日本において第三者的に無作為割付業務を行っている CRO は数多く存在するが、いずれも多額な費用が掛かることが知られている。今後、医師による自主研究や医師主導治験を支援していく上でも、このシステムを構築することは有益であると考えられた。

B. 研究方法

静的および動的な割付を実施するシステム(PRS; Patient Randomization System)が稼働している ECOG を視察し、本システムを構築した Dana-Farber Cancer Institute の Gentleman 教

授と協議し、システム構築を実施した。

C. 研究結果

本システムは C 言語で記述され、Linux 上で構築されていた。そして、以下の機能を持つ。

- 1) 医療機関より Web 上から入力されたデータを入力し、その時点で登録データが適格基準を満たしているかどうか判断するロジカルチェックを行う。もしそれを満たしていない場合は、その旨を医療機関へ電子メールで送付する。
- 2) 満たしている場合は、割付プログラムが実行され、登録データおよび割付コードをリレーショナルデータベース PostgreSQL に書き込むと同時に、医療機関へ割付コードを電子メールで送付する。
- 3) 割付方法は、1)permutated block design, 2)Efron's biased coin design, 3)Wei's urn design, 4)minimization の 4 通りから選択できる。

本研究では、Windows 上で SAS および Excel を用い、タキサン系薬剤の前治療の有無および放射線療法の有無を因子とした最小化法のプログラムを作成した。また、ダミーデータを用い、その稼動確認を行った。平成 16 年 3 月 19 日現在、4 症例が登録され、本プログラムを用い割付業務を行った。

D. 考察

作成したプログラムは、

- 1) 3 因子以上の層別因子を考慮することができない。等しい重みでしか不均衡の指標を計算することができない。
- 2) 入力データを、Postgres 等のリレーショナルデータベースで管理していない。
- 3) Efron's biased coin design や Wei's urn design となどの方法による割付ができない。
- 4) インターネットを用いた外部入力を行うことができない。

といった様々な問題点がある。今後これらの問題点を改善したシステムを構築する必要がある。

E. 結論

本研究では第三者による無作為割付を実施するために、SAS および Excel を用いて最小化法のプログラムを作成した。本プログラムは未だ汎用性に乏しく、また、品質管理および保証の観点からも十分なものとはいえない。今後、医師による自主研究や医師主導治験を支援していく上で、さらなる改良が必要である。

F. 健康危険情報

該当項目なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当項目なし

2. 学会発表

該当項目なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当項目なし

2. 実用新案登録

該当項目なし

3. その他

該当項目なし

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

分担研究者 勝俣範之 国立がんセンター中央病院薬物療法部薬物療法室医長

研究要旨

CAP 耐性進行子宮体がんに対する weekly paclitaxel の検討を行った。

A. 研究目的

CAP (cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin) 耐性進行子宮体がんに対する weekly paclitaxel の feasibility について検討する。

B. 方法

1. 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。
2. weekly paclitaxel の投与方法は、80mg/m² を週一回一時間で外来投与。6 週間連続投与、2 週間休薬を 1 コースとし、最大 3 コース (18 回) まで投与。
3. 腫瘍マーカーの上昇、画像診断での腫瘍の増大が認められ、PD と判断されるまで継続

C. 研究結果

feasibility study として、4 例に投与。患者背景は年齢 55-73 歳、組織型 endometrioid 2 例、mucinous+clear cell

1 例、serous papillary 1 例。再発例 2 例、Stage IV 2 例。4 例とも全て前治療として CAP 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin) を 2-6 コース投与されており、CAP 療法後 1-13 ヶ月後の増悪・再発例である。腫瘍縮小効果は 4 例中 1 例が CR、2 例が PR、1 例が PD であった。PD となった 1 例は肝転移があり、投与 1 コースにて PD となった。CR となった 1 例の評価病変は鎖骨上リンパ節であり、PR の 2 例はそれぞれ肝転移、肺転移を有していた。PR、CR の 3 例は 3 例とも 3 コース (18 回) の投与を完遂している。無増悪期間は 1.5 ヶ月-12 ヶ月であった。有害事象は白血球減少 grade 2 が 1 例、grade 3 が 1 例、好中球減少 grade 1 が 1 例、grade 2 が 1 例、grade 3 が 1 例。貧血 grade 2 が 2 例、血小板減少は全て grade 0 であった。脱毛は grade 2 が 4 例、知覚障害 grade 1 が 4 例、関節痛 grade 1 が 2 例、筋肉痛 grade 1 が 1 例、grade 2 が 1 例であった。grade 3 以上の有害事象は血液毒性のみであり、全体的に軽度であると考えられ

た。

D. 考察

進行・再発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。進行子宮体がんでは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ジメンとしては、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。

CAP 耐性の進行子宮体がんに対する weekly paclitaxel の feasibility study を行った。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。

E. 結論

CAP 耐性の進行子宮体がんに対する weekly paclitaxel の feasibility study を行った。weekly paclitaxel は外来で施行可能であり、feasibility は十分に保たれている治療法であると考えられた。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究結果

1. 論文発表

- 1) Katsumata, N.: Docetaxel: an alternative taxane in ovarian cancer. *Br. J. Cancer*, 89: S9-S15, 2003
- 2) Kouno, T., Katsumata, N., Mukai, H., Ando, M., Watanabe, T.: Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 33: 309-313, 2003
- 3) Oishi, T., Kigawa, J., Fujiwara, K., Fujiwara, M., Numa, F., Aotani, E., Katsumata, N., Kohno, I., Kato, H., Terakawa, N.: Sankai Gynecology Study Group: A feasibility study on biweekly administration of docetaxel for patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 90: 421-424, 2003
- 4) Mukai, H., Watanabe, T., Ando, M., Katsumata, N.: Unknown primary carcinoma: a feasibility assessment of combination chemotherapy with cisplatin and docetaxel. *Int. J. Clin. Oncol.*, 8: 23-25, 2003
- 5) 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.*

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 回日本産科婦人科学会総会 (福岡), 2003, 4

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

子宮体がん研究

JGOG 2041

実施要綱

進行・再発子宮体癌に対する DP (Docetaxel+Cisplatin)、
DJ (Docetaxel+Carboplatin)、TJ (Paclitaxel+Carboplatin) の
ランダム化第-II 相試験 実施計画書

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

作成日：平成 15 年 11 月 28 日

目次

0-0. 実施計画書の要約.....	3
0-1. 目的.....	3
0-2. 対象.....	3
0-3. 治療計画.....	5
0-4. 目標症例数.....	6
0-5. 目標症例数の設定根拠.....	6
0-6. 評価項目.....	6
0-7. 評価方法.....	6
0-8. 試験実施期間.....	6
1-0. 試験の目的とエンドポイント.....	7
1-1. 目的.....	7
1-2. エンドポイント.....	7
2-0. 背景と根拠.....	8
2-1. 単剤の効果.....	8
2-2. 併用療法の効果.....	9
2-3. Taxane 系薬剤について.....	10
2-4. プラチナ製剤について.....	10
2-5. 本プロトコルを作成した理由.....	11
2-6. 投与量の設定根拠.....	12
3-0. 患者の選択基準.....	13
3-1. 適格基準.....	13
3-2. 除外基準.....	13
4-0. 薬剤情報.....	15
4-1. 使用薬剤情報.....	15
4-2. 薬剤の供給.....	15
5-0. 治療計画と症例登録・割付.....	19
5-1. 試験方法.....	19
5-1-1. 試験のデザイン.....	19
5-1-2. 症例登録.....	19
5-1-3. 治療スケジュール.....	20
[1-1] 投与量の算出方法.....	21
[1-2]. A群：DOC + CDDP.....	21
[1-3]. B群：DOC + CBDCA.....	24
[1-4]. C群：PTX + CBDCA.....	26
5-2. 治療期間中の併用療法.....	28
5-3. 相互作用.....	29
6-0. 治療内容の変更・修正.....	30
6-1. 2コース目以降の投与時期の変更.....	30
6-2. 2コース目以降の投与量の変更（減量）.....	31
6-3. プロトコル治療の中止基準.....	33
7-0. 観察・検査・方法および時期.....	34
7-1. 登録前評価項目.....	34
7-2. 治療開始中の検査と評価.....	35
7-3. 検査観察項目と実施時期.....	36
7-4. 追跡調査.....	36
8-0. 有害事象.....	37
8-1. 予期される薬物有害反応.....	37
8-2. 健康被害への補償について.....	37

8-3. 緊急時の連絡・処置	38
8-4. 試験の中止	38
9-0. 評価方法およびその基準	39
9-1. 有効性の評価 (RECIST)	39
9-2. その他の評価項目	41
10-0. 統計学的事項	42
10-1. 目標症例数	42
10-2. 目標症例数の設定根拠	42
10-3. 中間解析と試験の早期中止	42
10-4. 患者の取扱い	42
10-5. 統計学的考察	43
10-6. 最終解析	43
11-0. 試験期間	44
11-1. 試験実施期間	44
12-0. 倫理的事項	45
12-1. 患者の保護	45
12-2. 患者の同意に関する事項	45
12-3. プライバシーの保護と患者識別	45
12-4. プロトコールの遵守	45
12-5. 施設の倫理審査委員会 (機関審査委員会) の承認	46
12-6. IRB承認の年次更新	46
12-7. 試験実施計画書の内容変更	46
12-8. 試験実施計画書作成記録	46
13-0. モニタリング、監査および報告方法	47
13-1. モニタリング	47
13-2. プロトコール逸脱・違反	47
13-3. 施設訪問監査	48
14-0. 研究結果の発表	49
14-1. 論文発表に関するauthorship等に関する取り決め	49
15-0. 研究組織	50
15-1. 研究組織	50
15-2. 研究代表者	50
15-3. 研究事務局	50
15-4. JGOG事務局	50
15-5. モニタリング委員会	50
15-6. 監査委員会	50
15-7. 臨床試験審査委員会 (JGOG)	51
15-8. 効果安全性評価委員会 (JGOG)	51
15-9. プロトコール委員会	51
15-10. データセンター	51
15-11. 症例登録センター	52
15-12. 中央判定委員会	52
16-0. 参考文献	53
別紙一覧	55

0-0. 実施計画書の要約

0-1. 目的

進行・再発子宮体癌患者を対象に併用化学療法を行い、各併用療法の有効性と安全性について検討する。併用化学療法としてはドセタキセル (docetaxel, DOC) + シスプラチン (cisplatin, CDDP) 併用療法、ドセタキセル (DOC) + カルボプラチン (carboplatin, CBDCA) 併用療法およびパクリタキセル (paclitaxel, PTX) + カルボプラチン (CBDCA) 併用療法の3群とする。

A群：DP療法 DOC 70 mg/m² + CDDP 60 mg/m² day 1 q 3 weeks 3コース以上

B群：DJ療法 DOC 60 mg/m² + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

C群：TJ療法 PTX 180 mg/m² + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

本臨床試験は、Taxane系薬剤と白金製剤との併用療法の組み合わせのうち、今後計画される第III相臨床試験の最も有用な試験armを選定することを目的とする。その際には、3群間の奏効率を基本とし、secondary endpointである有害事象の発現率、完遂率、無増悪生存期間を考慮すると共に、背景因子によるsubanalysisも考慮に入れて臨床的見地から総合的に選定することとする。

0-2. 対象

進行・再発子宮体癌患者

0-2-1. 適格基準

- 1). 原発巣が子宮体癌（肉腫、癌肉腫を除く）であることが組織学的に確認されている（内臓組織診または手術病理組織による）進行（Stage III, IV期）または再発患者
- 2). 一般状態（ECOG Performance Status, P.S.）が0～2の患者
- 3). CT、MRIで計測可能な最長径（一方向）20 mm以上、またはヘリカルCTで計測可能な最長径（一方向）10 mm以上の病変を有する患者（病巣所見は登録日前14日以内）
- 4). 前治療からの休薬期間は以下の基準を満たす患者
化学療法剤：最終投与から6ヶ月以上経過していること
放射線療法：4週間以上経過していること
代謝拮抗剤（経口フッ化ピリミジン系薬剤）、ホルモン療法、免疫療法：2週間以上経過していること
- 5). 年齢20歳以上75歳未満の患者
- 6). 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている患者
（臨床検査値は登録前7日以内）

好中球数 2,000/mm³以上

血小板数 10万/mm³以上

ヘモグロビン 9.0 g/dL以上

AST (GOT) 100 U/L以下

ALT (GPT) 100 U/L以下

（但し、AST、ALTともに明らかな肝転移による肝機能異常の場合は、150 U/Lまでは可とする。）

総ビリルビン 1.5 mg/dL以下

血清クレアチン	1.2 mg/dL 以下 (2回以上の測定で確認することが望ましい)
クレアチンクリアランス	60 mL/min 以上
心電図	心機能正常

7). 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者

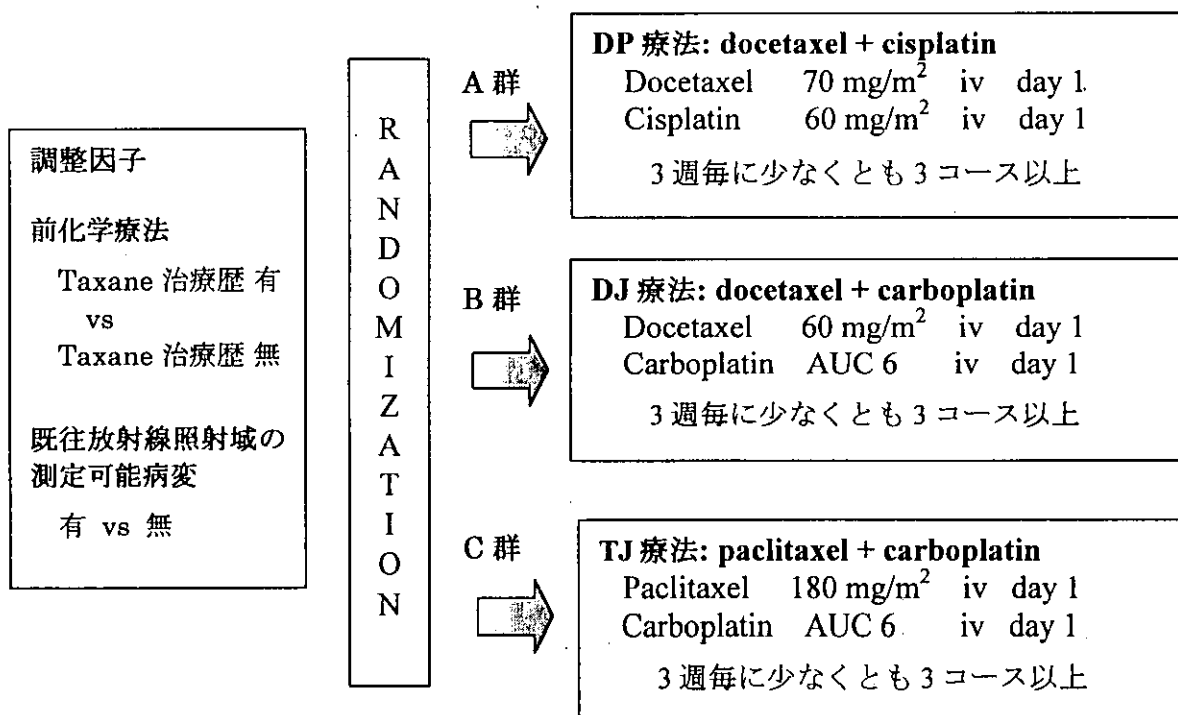
0-2-2. 除外基準

- 1). 肉腫成分を含む患者
- 2). 明らかな感染症を有する患者
- 3). 重篤な合併症 (心疾患、control不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等) を有する患者
- 4). 活動性の重複がんを有する患者
- 5). 胸部単純X線写真および CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 6). 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7). Grade 2以上の運動麻痺、末梢神経障害をきたしている患者あるいは浮腫のある患者 (原疾患によって発生する障害は含まない)
 - 神経障害 Grade 2: 他覚的な知覚消失または知覚異常 (疼きを含む)、機能障害はあるが日常生活には支障なし
 - 浮腫 Grade 2: 症状があり、治療を要する
- 8). ポリソルベート80含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油 (クレモホールEL®) 含有製剤 (シクロスポリンなど) および硬化ヒマシ油含有製剤 (注射用ビタミン剤など) に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 9). その他、施設責任医師が不相当と判断した場合

0-3. 治療計画

0-3-1. 治療デザイン

下記調整因子に基づいて最小化法により A 群、B 群、C 群の 3 群に 1 : 1 : 1 の割付を行う。



0-3-2. 治療法

A 群 : DP 療法 (DOC + CDDP)

1 日目に、**DOC 70 mg/m²** を 60 分以上 120 分以内で点滴静注し、DOC 投与終了直後から 180 分かけて電解質維持液を投与する。その後、**CDDP 60 mg/m²** を 120 分以上かけて点滴静注する。CDDP 投与後、240 分以上かけて電解質維持液を投与する。

これを 1 コースとして 3 週毎に少なくとも 3 コース以上可能な限り継続投与する。

B 群 : DJ 療法 (DOC + DBDCA)

1 日目に、**DOC 60 mg/m²** を 60 分以上 120 分以内で点滴静注し、DOC 投与終了直後から **DBDCA AUC 6** を 60 分以上かけて点滴静注する。

これを 1 コースとして 3 週毎に少なくとも 3 コース以上可能な限り継続投与する。

C 群 : TJ 療法 (PTX + DBDCA)

1 日目に、**PTX 180 mg/m²** を 3 時間で点滴静注し、PTX 投与終了直後から **DBDCA AUC 6** を 60 分以上かけて点滴静注する。

これを 1 コースとして 3 週毎に少なくとも 3 コース以上可能な限り継続投与する。

0-4. 目標症例数

各群 30 症例 計 90 症例

0-5. 目標症例数の設定根拠

GOG 177 study の AP (doxorubicin + cisplatin) 療法で前化学療法のない(chemo naiv) 症例を対象に 34%の奏効率が報告されている。今回の研究対象患者には前化学療法のある患者が含まれることを考慮して、AP 療法の 95%信頼区間 (26%~43%) の下限 26%に従い、各群それぞれの併用療法の閾値奏効率を 25%とし、それぞれの群でこの 25%を下まわらないと仮定した場合、期待奏効率 50%、 α エラー=0.05、 β エラー=0.20 の条件下で Simon の Optimal Two Stage Design を用いて計算すると、患者数は各群 24 例となる。脱落例を考慮して最終的に目標症例数を各群 30 例とした。

0-6. 評価項目

primary endpoint : 奏効率 (腫瘍縮小効果)

secondary endpoints : 有害事象の Grade 別発現率
完遂率 (feasibility)
無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)

0-7. 評価方法

奏効率は RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドラインに従って評価を行う。

有害事象の発現率は「NCI-Common Toxicity Criteria version 2 - (日本語訳 JCOG 版第 2 版)」に従い Grade 分類し、評価する。

0-8. 試験実施期間

2003 年 12 月 1 日 ~ 2005 年 11 月 30 月 (登録期間 : 2 年間) 追跡期間 : 6 ヶ月
(ただし、患者の登録状況により期間の延長もしくは短縮することもある。)

1-0. 試験の目的とエンドポイント

1-1. 目的

進行・再発子宮体癌患者を対象に併用化学療法を行い、各併用療法の有効性と安全性について検討する。併用化学療法としてはドセタキセル (docetaxel, DOC) + シスプラチン (cisplatin, CDDP) 併用療法、ドセタキセル (DOC) + カルボプラチン (carboplatin, CBDCA) 併用療法およびパクリタキセル (paclitaxel, PTX) + カルボプラチン (CBDCA) 併用療法の3群とする。

A群：DP療法 DOC 70 mg/m² + CDDP 60 mg/m² day 1 q 3 weeks 3コース以上

B群：DJ療法 DOC 60 mg/m² + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

C群：TJ療法 PTX 180 mg/m² + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

本臨床試験は、Taxane系薬剤と白金製剤との併用療法の組み合わせのうち、今後計画される第III相臨床試験の最も有用な試験armを選定することを目的とする。その際には、3群間の奏効率を基本とし、secondary endpointである有害事象のGrade別発現率、完遂率、無増悪生存期間を考慮すると共に、背景因子によるsubanalysisも考慮に入れて臨床的見地から総合的に選定することとする。

1-2. エンドポイント

1-2-1. Primary endpoint

奏効率（腫瘍縮小効果）

1-2-2. Secondary endpoint

有害事象のGrade別発現率

完遂率 (feasibility)

無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)

2-0. 背景と根拠

子宮体癌は欧米では一般的に頸癌よりもその発生頻度が高く、婦人科がんの中でも最も発生頻度の高いがんの一つである。

一方、本邦では子宮体癌の頻度が頸癌よりも低いといわれていたが、年々増加傾向にあり、2000年の総患者数は約5,000人と推定される。しかし、子宮体癌のリスクファクターである肥満や糖尿病の増加を考慮すると、20年前にはその頻度は20数%（対頸癌）にすぎなかったのに対し、最近ではほぼ拮抗してきており、近い将来その比率が逆転し、子宮癌のうち体癌が72.5%を占める米国に近づく可能性もある。

子宮体癌はほとんどの患者が早期癌として診断されることが多く、通常手術と放射線療法との併用により多くの患者で治癒が望める一方、進行・再発子宮体癌には有効な治療法がないためにその予後は極めて悪く、III期、IV期の5年生存率はそれぞれ37.5%、8.5%¹⁾、再発子宮体癌の2年生存率は19~24%と報告されている²⁾³⁾。

このような進行・再発子宮体癌に対しては化学療法が用いられており、化学療法剤の進歩により子宮体癌に対してもある程度の奏効が得られるようになったが、依然として子宮体癌に対する化学療法は姑息的手段の域をでない。現状では進行子宮体癌に対する化学療法の効果は約30~60%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。

2-1. 単剤の効果

これまでに子宮体癌に対し、単剤で効果が認められているのは cisplatin (CDDP)、carboplatin (CBDCA)、adriamycin (ADM)、5-FU、cyclophosphamide (CPM) 等であり、単剤でそれぞれ4~42%、27~33%、19~37%、21~23%、11~28%の奏効率が報告されている(表1)⁴⁾⁵⁾。この中でも比較的奏効率が高いCDDPとADMがkey drugと考えられている。

表1. 単剤化学療法の成績⁴⁾⁵⁾

薬 剤	Author	N	CR + PR (%)
cyclophosphamide	Donovan	25	28
	Pawinski (EORTC)	14	14
		37	11
ifosfamide (既治療例) (未治療例) (未治療例)	Sutton (GOG)	40	15
	Sutton (GOG)	37	24
	Pawinski (EORTC)	16	25
cisplatin (既治療例) (既治療例) (未治療例) (未治療例) (未治療例)	Thigpen (GOG)	25	4
	Deppe	13	31
	Seski	26	42
	Edmonson	14	21
	Thigpen	49	20
carboplatin	Long	26	27
	Green	23	30
	Burke	27	33
doxorubicin (adriamycin)	Thigpen (GOG)	43	37
	Horton	21	19
epirubicin	Calero	27	26
pirarubicin	Chauvergne J	28	7
dactinomycin	Moore (GOG)	25	12

5-fluorouracil	DeVita	43	23
		34	21
methotrexate		33	6
vincristine		38	16
vinblastine		48	8
etoposide (未治療例)	Poplin (SWOG)	44	14
(既治療例)	Lissoni	19	37
paclitaxel (PTX) (既治療例)	Woo	7	43
(未治療例)	Ball (GOG)	28	36

2-2. 併用療法の効果

奏効率の向上をめざして作用機序の異なるこれらの薬剤を組み合わせた併用化学療法が試みられた。

その結果 CAP (CPM + ADM + CDDP) で 31~56%^{6,7)}、ADM + CDDP で 33~81%⁸⁻⁹⁾、CPM + ADM で 31~46%¹⁰⁾ 等が報告されており (表 2)、多くの国で CDDP、ADM を中心とした併用療法が標準 regimen となっている。しかし、奏効率が 50% を超える報告も少なくないが、奏効期間の改善が認められているものは少なく、今後検討すべき課題は多いと考えられる。

表 2. 併用化学療法の成績⁵⁾

療法名	N	CR + PR (%)
CAP 療法		
Edmonson	16	31
Burke	87	45
Turbow	19	47
Dunton	17	47
Hancock	18	56
AP 療法		
Seltzer	9	33
Trope	20	60
Barrett	30	60
Pasmantier	16	81
CA 療法		
Seski	26	31
Thigpen	105	32
Muggia	11	45
Campana	13	46
Randomized study		
Thigpen ADM vs CA	90 / 105	24 / 32
Thigpen ADM vs AP	150 / 131	25 / 42

2-3. Taxane 系薬剤について

一方、tubulin の重合を促進し、微小管を過剰形成させるとともに脱重合抑制により形成された微小管を安定化させることで抗腫瘍効果を示す Taxane 系薬剤 [Paclitaxel (PTX) あるいは Docetaxel (DOC)] が臨床導入され、卵巣癌領域では PTX + CBDCA の併用療法が標準療法として広く普及しつつある。これらのことから子宮体癌に対しても PTX による効果が検討され、GOG の phase II study で、PTX 250 mg/m²、24 時間投与で 35% (n=28, CR 4, PR 6) の奏効率を報告¹¹⁾しており、また CBDCA + PTX の併用で Price 等¹²⁾は 62.5%、中村等は 72.7%¹³⁾といずれも高い奏効率を報告している。この結果は、ADM + CDDP と遜色なく、今後 Taxane を組み入れた多剤併用療法による奏効率の向上が期待される。

DOC は 1984 年、ヨーロッパイイチイ (European yew, 学名 *Taxus baccata*) の針葉から抽出した前駆体 10-deacetyl baccatin III を用い半合成に成功し、PTX に比し薬理活性ならびに溶解性において優れ、実験腫瘍に対して優れた効果を示すことが見いだされている¹⁴⁾。主な毒性は、動物実験より、主薬理作用である微小管の脱重合抑制作用に基づくものであり、造血器、腸管、リンパ系、精巣等の細胞回転の速い臓器、または神経運動組織等の微小管が重要な機能を有する臓器に発現するが、抗悪性腫瘍薬として十分許容できるものと考えられている。すでに本邦でも乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、頭頸部癌、胃癌にその適応がみとめられており、これらの領域では広く使用されている。子宮体癌に対しては現在のところ 2 件の報告があり、1999 年の Günthert 等による DOC 単剤による著効例としての一例報告¹⁵⁾と Gordon AN 等が 2002 年の ESMO にて DOC 75/100 mg/m² を用いた phase II trial を報告している。Gordon 等は奏効率 33% (n=46, CR 4, PR 11)、median TTP 4.2 ヶ月、median OS 14.9 ヶ月の結果が得られたことを報告¹⁶⁾しており、DOC も子宮体癌に対する有効な薬剤の一つであると考えられる。

2-4. プラチナ製剤について

プラチナ製剤としては、CBDCA は子宮体癌に対して単剤で 28~31% と CDDP に匹敵する効果が得られているが、併用療法におけるその役割についてはいまだ明確ではないと考えられている¹⁷⁾。

CDDP か CBDCA かについては、卵巣癌患者を対象として PTX との併用で CDDP と CBDCA の比較試験がいくつか報告されている。800 例以上の卵巣癌未治療例を対象に行われた米国の GOG 158 study では、TJ 療法 (PTX 175 mg/m²/3hrs + CBDCA AUC 7.5) と TP 療法 (PTX 135 mg/m²/24hrs + CDDP 75 mg/m²) の比較試験を行い、中間解析では progression-free survival に関しては TJ 療法、TP 療法でそれぞれ 22 ヶ月と 22 ヶ月で同等で、毒性の点では Grade 3 以上の血小板減少が TJ で 39%、TP で 5%、Grade 1 あるいは 2 の痛みの副作用が TJ、TP でそれぞれ 26% と 15% と TJ 療法の方が血小板減少と痛みの発現頻度が多かったこと以外は TJ 療法で良好であったと報告されている¹⁸⁾。

また、AGO study では GOG 158 study と同様の TJ 療法 (PTX 185 mg/m²/3hrs + CBDCA AUC 6) と TP 療法 (PTX 185 mg/m²/3hrs + CDDP 75 mg/m²) の比較試験を行い、progression-free survival は 15.9 ヶ月 vs 16.8 ヶ月と、GOG と同様の結果であり、TP 療法の方で神経毒性が強かった¹⁹⁾。卵巣癌患者における CDDP vs CBDCA の meta-analysis の結果からも、治療効果の点では両者はほぼ同等とされている。

一方、非小細胞肺癌を対象として CDDP と CBDCA を比較したランダム化第 III 相臨床試験が報告されている。Rosell R 等は PTX + CBDCA vs PTX + CDDP の比較試験を行い、奏効率は PTX + CBDCA 群で 25%、PTX + CDDP 群で 28% と同様であったが、MST、1 年生存率、2 年生存率は PTX + CBDCA 群でそれぞれ 8.2 ヶ月、33%、9%、PTX + CDDP 群でそれぞれ 9.8 ヶ月、38%、15% で PTX + CDDP 群で有意に生存の延長が認められたことを報告した²⁰⁾。また、Rodriguez J 等は vinorelbine (VNB) + CDDP を

control arm として DOC + CDDP あるいは DOC + CBDCA を比較した第 III 相臨床試験の結果を報告している²¹⁾。この試験では control arm との比較試験なので、CDDP と CBDCA との直接比較ではないが、MST、1 年生存率、2 年生存率がそれぞれ VNB + CDDP 群で 10 ヶ月、41%、14%、DOC + CDDP 群で 10.9 ヶ月、47%、21%、DOC + CBDCA 群で 9.1 ヶ月、38%、17%と DOC + CBDCA 群では control arm とほとんど同様な結果であったが、DOC + CDDP 群では control arm に比較して有意に生存が延長したことより、CDDP は生存の延長に寄与することが示唆されている。

2-5. 本プロトコールを作成した理由

本邦においては、子宮体癌を対象とした Taxane 系薬剤を含む化学療法の大規模な study もこれまでほとんど行われていないため、確固たるエビデンスがないのが現状で、標準的 regimen を模索中であるが、我々が関心を抱くテーマの一つは、2 剤併用療法を選択すべきか、あるいは 3 剤併用療法がそれに優るかという点である。

卵巣癌領域では Taxane 系薬剤にプラチナ製剤を併用した regimen により高い奏効率を得られ、その治療成績の向上が認められたにもかかわらず多くの患者で再発することから、さらに予後を改善することを目的にいろいろなアプローチが行われている。その一つとして Taxane 系薬剤およびプラチナ製剤に交叉耐性のない第 3 の薬剤 (epirubicin、topotecan、gemcitabine 等) を追加した 3 剤併用療法が行われている。AGO-GINECO trial では TEC (PTX + epirubicin + CBDCA) vs TJ (PTX + CBDCA) を行い、3 剤併用の TEC 療法は TJ 療法よりも毒性が強く、PFS は 18 ヶ月と 17 ヶ月で改善が認められなかったことを ASCO 2001 で報告した²²⁾。その他の 3 剤併用療法もいずれも 2 剤併用療法に比べて、毒性が増強される傾向にあるにもかかわらずそれに見合う成績が得られ難いと考えられている。

子宮体癌領域でも 2 剤併用と 3 剤併用を比較した study (GOG 177) で、3 剤併用群の方が高い奏効率 (表 3) が得られたにもかかわらず、毒性が強く実地診療では許容困難な regimen と考えられた²³⁾。

よって本研究では進行・再発子宮体癌に対して有用な治療 regimen を探索し、将来計画されるであろう第 III 相臨床試験実施計画の根拠に資することを目的としているので、卵巣癌で広く普及しており、子宮体癌に対しても近年高い奏効率が報告され key drug となりうると薬剤として注目されている Taxane 系薬剤にプラチナ製剤を併用する 2 剤併用 regimen を用い、進行・再発子宮体癌に対しその有用性を検討することとした。

選択される薬剤としては、表 3 に示すように GOG 163 (ADM + CDDP vs ADM + PTX)、GOG 177 (ADM + CDDP vs ADM + CDDP + PTX)、あるいは EORTC 55984 (ADM + CDDP vs ADM + CDDP + PTX) 等の study でも ADM + CDDP を control arm とした randomized study が行われ、いずれも CDDP が使われていること、さらに前述したように CDDP と CBDCA の子宮体癌化学療法における役割が、いまだ明確でないことから、CDDP、CBDCA の両プラチナ製剤と他剤との併用 regimen を考えた。

表 3. Taxane 系薬剤を含む Randomized Study の結果

Study	Regimen	CR + PR (%)
GOG 163	AP (ADM+CDDP)	40
	AT (ADM+PTX)	43
GOG 177	AP (ADM+CDDP)	33
	TAP (ADM+CDDP+PTX)	57

プラチナ製剤と併用される薬剤としては、近い将来本邦において適応が取得されるであろう Taxane 系薬剤が妥当と考えられる。その Taxane 系薬剤としては、子宮体癌では DOC と PTX を比較した trial がないために、今回両薬剤を選択した。

本来ならばプラチナ製剤と Taxane 系薬剤との組み合わせ regimen としては DP、DJ、TP、TJ の 4 つの regimen が考えられるが、先述したように PTX の場合は CDDP と併用すると神経毒性が増強される可能性があるために、TP (PTX+CDDP) は除外し、CBDCA と併用する TJ (PTX + CBDCA) 療法のみとした。

DOC の場合は PTX に比較して神経毒性が少ないために CDDP との併用療法が卵巣癌を始めとして、非小細胞肺癌、胃癌や頭頸部癌領域で広く使用されていること、さらに卵巣癌患者を対象として Scottish Gynaecological Cancer Trial Group が DJ (DOC + CBDCA) 療法 vs TJ 療法の比較試験 (SCOTROC study) を行い、奏効率、median progression-free survival とともに同等であったことを報告している²⁴⁾ことから、DP 療法、DJ 療法を選択し、DP 療法、DJ 療法、TJ 療法の 3 群の試験とした。

2-6. 投与量の設定根拠

DP 療法の投与量に関しては、卵巣癌患者を対象として DOC + CDDP 併用化学療法の推奨用量を決定するために行ったパイロット試験を参考とした。Starting dose (level 1) を DOC、CDDP をそれぞれ 60 mg/m²、60 mg/m² とし、level 2 (DOC 70 mg/m²、CDDP 60 mg/m²)、level 3 (DOC 70 mg/m²、CDDP 70 mg/m²) の用量群で開始し、その結果、安全性については level 1 で DLT (発熱性好中球減少と Grade 3 の下痢)が 6 例中 2 例に認められたのみで、他に問題となる有害事象は認められなかった。Level 2 でも DLT が 7 例中 2 例 (Grade 3 の下痢と Grade 2 の腎毒性)に認められたのみであった。

有効性については level 1 で 6 例中 CR 2、PR 3、PD 1、奏効率 5/6 (83.3%)、level 2 で 7 例中 CR 2、PR 5、奏効率 7/7 (100%)と高い奏効率が得られた。

本試験では、このパイロット試験の結果を基に DOC 70 mg/m²、CDDP 60 mg/m²の投与量を選択した。

DJ 療法の投与量については、葛谷らが DOC + CBDCA 併用の第 I 相試験を行い、推奨用量を DOC 70 mg/m² + CBDCA AUC 6 または DOC 75 mg/m² + CBDCA AUC 5 と報告している²⁵⁾。

一方、Markman 等も卵巣癌を対象として DOC 60 mg/m² と CBDCA AUC 6 の併用療法の phase II study を行い、Grade 4 の好中球減少の発現率は 64%で、有効性は初発・再発込みで 81%と良好であったことを報告している²⁶⁾。以上の結果をふまえ、今回は DOC 60 mg/m² + CBDCA AUC 6 の投与量を選択した。

TJ 療法の投与量については、卵巣癌を対象とした本邦における複数の第 I 相試験の結果から推奨用量は PTX 180 mg/m² + CBDCA AUC 6 と判断されたこと。また、先述したように、中村等¹³⁾も子宮体癌に対し PTX 180 mg/m² + CBDCA AUC 6 の併用療法で 72.7%と高い奏効率を報告していることより本試験では PTX 180 mg/m² + CBDCA AUC 6 の投与量を選択した。