

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

子宮体がんに対する標準的化学療法の  
確立に関する研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青木 大輔

平成 17 (2005) 年 3 月

## 目 次

I. 構成員名簿-----	2
II. 総括研究報告	
子宮体がんに対する標準的化学療法的确立に関する研究-----	3
青木大輔	
III. 分担研究報告	
1. 子宮体癌における新規化学療法の試み、新規分化度診断の有用性、な	
らびに子宮肉腫の臨床病理学的検討-----	7
寒河江 悟	
2. 大阪医科大学産婦人科における子宮体がん治療の現状-----	9
植木 實, 寺井義人	
3. 進行・再発子宮体癌における Taxan + Platinum 併用化学療法の有効性の	
検討-----	12
星合 昊, 渡部 洋	
4. 進行・再発子宮癌肉腫に対するタキソール・カルボプラチン併用療法	
に関する研究-----	14
八重樫伸生, 田勢 亨	
5. モンテカルロ・シミュレーションによる最小化法の性能評価に関する	
研究-----	17
竹内正弘, 高橋史朗	
6. 再発または子宮平滑筋肉腫に対する、Gemcitabine と Docetaxel 併用化学	
療法の feasibility study-----	21
勝俣範之	
IV. 資料	
中間解析結果報告書-----	25
V. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	61
VI. 研究成果の刊行物・別刷-----	63

## 構 成 員 名 簿

### 主任研究者

青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

### 分担研究者

寒河江 悟 札幌医科大学産婦人科 助教授  
植木 實 大阪医科大学産婦人科 教授  
星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科 教授  
八重樫伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 教授  
竹内正弘 北里大学薬学部臨床統計部門 教授  
勝俣範之 国立がんセンター中央病院通院治療センター 医長

### 研究協力者（五十音順）

片岡史夫 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手  
斉藤英子 東京電力病院産婦人科 副科長  
鈴木 淳 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手  
鈴木 直 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手  
鈴木雅美 荻窪病院産婦人科 医員  
進 伸幸 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師  
高橋史朗 北里大学薬学部臨床統計部門 講師  
田勢 亨 宮城県立がんセンター婦人科 部長  
玉田 裕 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手  
寺井義人 大阪医科大学産婦人科 講師  
富永英一郎 東京歯科大学市川総合病院産婦人科 助手  
野中美和 北里研究所・臨床薬理研究所  
臨床試験コーディネーティング部門  
野村弘行 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手  
渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科 講師

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

主任研究者 青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

研究要旨

子宮体がんの標準的化学療法の確立を目途としてタキサン系薬剤およびプラチナ製剤による第Ⅱ相臨床試験を実施し、有効性（奏効率）と安全性を確立する多施設共同の臨床試験を実施する。これまで行われてきた臨床試験の内容および現行の実地医家での治療内容を調査した結果から抗がん剤としてはドセタキセルとシスプラチン、ドセタキセルとカルボプラチン、パクリタキセルとカルボプラチンを用いて、これら3群の併用療法による無作為化比較第Ⅱ相試験を行うものとする。本試験は子宮体がんに対する薬物療法としてタキサンの導入をめざしたものであり、将来計画される第Ⅲ相試験の適切な試験アームを選択することを目的としている。

分担研究者

寒河江 悟

札幌医科大学産婦人科 助教授

植木 實

大阪医科大学産婦人科 教授

星合 昊

近畿大学医学部産科婦人科 教授

八重樫伸生

東北大学大学院

医学系研究科婦人科学分野 教授

竹内正弘

北里大学薬学部臨床統計部門 教授

勝俣範之

国立がんセンター中央病院

通院治療センター 医長

研究協力者

寺井義人

大阪医科大学産婦人科 講師

渡部 洋

近畿大学医学部産科婦人科 講師

田勢 亨

宮城県立がんセンター婦人科 部長

高橋史朗

北里大学薬学部臨床統計部門 講師

野中美和

北里研究所・臨床薬理研究所・臨床

試験コーディネーティング部門

進 伸幸

慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

鈴木 直

慶應義塾大学医学部産婦人科 助手

鈴木 淳

慶應義塾大学医学部産婦人科 助手

玉田 裕

慶應義塾大学医学部産婦人科 助手

片岡史夫

慶應義塾大学医学部産婦人科 助手

野村弘行

慶應義塾大学医学部産婦人科 助手

富永英一郎

東京歯科大学市川総合病院

産婦人科 助手

鈴木雅美

荻窪病院 産婦人科 医員

斉藤英子

東京電力病院 産婦人科 副科長

#### A. 研究目的

子宮体がんの標準的化学療法の確立を目途としてタキサン系薬剤およびプラチナ製剤による臨床第Ⅱ相試験を実施し有効性（奏効率）と安全性を検証する臨床試験を実施し、今後計画される第Ⅲ相試験の最も有用な試験アームを選定することを目的とする。

#### B. 研究方法

測定可能病変を有する進行・再発子宮体がんを対象に進行・再発子宮体がんに対するドセタキセル (docetaxel, DOC) + シスプラチン (cisplatin, CDDP)、ドセタキセル (DOC) + カルボプラチン (carboplatin, CBDCA) およびパクリタキセル (paclitaxel, PTX) + カルボプラチン (CBDCA) の各併用療法（各群とも3コース以上）に

よる無作為化比較第Ⅱ相試験を多施設共同研究として実施する。

（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（GCP）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。本臨床試験は実施計画書を遵守して行うものとし、実施計画書、同意説明文書については各参加施設の倫理委員会または機関審査委員会（IRB）の承認を得るものとする。

#### C. 研究結果

測定可能病変を有する進行・再発子宮体がんを対象に DOC 70mg/m<sup>2</sup> + CDDP 60mg/m<sup>2</sup>, DOC 60mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6, PTX 180mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6、各群とも3コース以上、による無作為化比較第Ⅱ相試験の実施計画書を作成し、平成15年11月に特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）の臨床試験審査委員会の承認が得られたことから、各施設のIRBの承認手続きを経て症例登録を平成15年12月1日から開始した。

試験の primary endpoint は奏効率、secondary endpoint を有害事象の grade 別発現率、完遂率（3コース以上の実施）、無増悪生存期間とし、各群の

閾値奏効率を 25%、期待奏効率を 50% として  $\alpha$ エラー=0.05,  $\beta$ エラー=0.20 の条件下で脱落症例も考慮に入れて各群 30 例、合計 90 例を目標症例数とした。平成 17 年 3 月 31 日現在、IRB の承認が得られた施設が 69 施設。症例は 74 例が登録されており、予定の症例集積状況を上回っている。

## 2) モニタリングと中間解析

平成 16 年 9 月にはモニタリング委員会を開催し、症例集積状況、不適格例の有無、治療前背景因子、逸脱例、有害事象発現状況、中止症例・中止理由などについて検討した。さらに中間解析では各群 9 例が集積された時点で各群とも 3 例以上の奏効が確認できたので予定通り試験を続行することとなった（添付資料参照）。

## D. 考察

現在、本邦では子宮体がんに対するタキサン製剤の evidence が乏しいにもかかわらず、その使用が散見されるのが実状である。一方、米国では、放射線療法と ドキソルビシン (ADR) + CDDP (AP 療法) の進行子宮体がんに対する無作為化比較試験によって後者が勝ることが報告され、さらに PTX+ADR+CDDP (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が、毒性が強く実地臨床では許容できない regimen と考えられていることから、現行では AP 療法が標準療法と考えられている。このような背景のもと PTX

や DOC といったタキサン製剤は ADR や CDDP に勝るとも劣らない奏効率を示していることから、子宮体がんに対してタキサン系製剤を含む有効で認容性の高い併用療法の確立が求められてきた。したがって、現行で考え得るタキサンとプラチナ製剤による組合せ (PTX+CDDP は神経毒性が顕著なため除外) の有効性に関して同じ背景因子を有する対象集団で比較検討できるという点で本研究は重要な意味を持つ。本臨床研究の成績が得られれば進行子宮体がんを対象として AP 療法との間で有効性を比較する第Ⅲ相試験に移行することが可能である。以上の点を勘案すると、子宮体がんの増加傾向が明らかである現在、子宮体がんの標準的化学療法の確立に向けて本研究遂行による新たな evidence 構築の意義は大きい。

## E. 結論

進行・再発子宮体がんに対するタキサン系薬剤とプラチナ製剤による併用療法の第Ⅱ相試験を多施設共同研究として開始した。本邦ではタキサン系薬剤とプラチナ製剤による子宮体がんに対する有効性の報告は少数例の奏効率のみのデータであることから、また海外においても新規 regimen としてタキサンが注目されていることから、本試験の結果が得られれば、子宮体がんの化学療法の break through となることが期待される。

## F. 健康危険情報

目下のところ試験薬と明らかな因果関係のある重篤な有害事象の報告はない。有害事象については添付資料を参照。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Banno, K., Susumu, N., Yanokura, M., Hirao, T., Iwata, T., Hirasawa, A., Aoki, D., Sugano, K., Nozawa, S.: Association of HNPCC and endometrial cancers. *Int. J. Clin. Oncol.*, 9: 262-269, 2004
- 2) Susumu, N., Aoki, D., Noda, T., Nagashima, Y., Hirao, T., Tamada, Y., Banno, K., Suzuki, A., Suzuki, N., Tsuda, H., Inazawa, J., Nozawa, S.: Diagnostic clinical application of two-color fluorescence *in situ* hybridization that detects chromosome 1 and 17 alterations to direct touch smear and liquid-based thin-layer cytologic preparations of endometrial cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 15: 70-80, 2005
- 3) Kuwabara, Y., Susumu, N., Banno, K., Hirao, T., Kawaguchi, M., Yamagami, W., Suzuki, N., Aoki, D., Nozawa, S: Clinical characteristics of prognostic factors in poorly differentiated (G3) endometrioid adenocarcinoma in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 35: 23-27, 2005

### 2. 学会発表

- 1) Susumu, N., Aoki, D., Hirao, T., Nomura, H., Ezawa, S., Higashiguchi, A., Kataoka, F., Hirasawa, A., Banno, K., Suzuki, A., Suzuki, N., Tsuda, H., Inzawa, J. Nozawa, S.: Diagnostic clinical application of two-color FISH to cytologic specimens of endometrial cancers. Tenth Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS), October 2004, Edinburgh, Scotland
- 2) 青木大輔：婦人科癌における化学療法－問題点と新たな展開－。第42回日本癌治療学会総会（京都），2004，10
- 3) 武木田茂樹，西村隆一郎，勝俣範之，青木大輔，蔵本博行，他：ワークショップ：新規抗癌剤の臨床応用（食道・乳腺・子宮）進行・再発子宮体癌に対する Docetaxel の第2相臨床試験。第42回日本癌治療学会総会（京都），2004，10
- 4) 青木大輔，進 伸幸，鈴木 直，阪 埜浩司，鈴木 淳，野澤志朗：シンポジウム：子宮体癌の集学的治療。子宮体癌に対する臨床試験の問題点と新たな化学療法。第37回日本婦人科腫瘍学会・学術集会（東京）2004，11

H. 知的所有権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

子宮体癌における新規化学療法の試み、新規分化度診断の有用性、  
ならびに子宮肉腫の臨床病理学的検討

分担研究者 寒河江 悟 札幌医科大学産婦人科 助教授

研究要旨

子宮体癌における新規化学療法の試みにおいては、Paclitaxel, Doxorubicin, Cisplatin 併用化学療法（TAP 療法）の有用性を検討した。新規分化度診断の有用性については、従来の FIGO による G1, G2, G3 という 3 分類から Low と High の 2 分類での有用性を検討した。さらに北海道で経験した子宮肉腫 106 例の臨床病理学的検討を行い、組織型、進行期、治療法での予後を解析した。

A. 研究目的

1. 子宮体癌における新規化学療法の試みにおいて、TAP 療法の有用性を検討し、2. 従来の FIGO による G1, G2, G3 という 3 分類から Low と High の 2 分類である新規分化度診断法の有用性を検討し、さらに 3. 北海道で経験した子宮肉腫 106 例の臨床病理学的検討を行い、組織型、進行期、治療法での予後を解析した。

B. 研究方法

1. 子宮体癌における新規化学療法である TAP 療法については、本人の同意を得て、8 症例の子宮体癌で Paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 30mg/m<sup>2</sup> を 4 週毎に 3 - 5 コース行った。2. 200 例の子宮体癌症例の標本から、2 分類である

binary 法、FIGO 分類、nuclear 分類の 3 種類で分化度診断を行い、予後との関連を検討した。3. 北海道で 1990 年代に経験した 106 例の子宮肉腫症例を後方視的に臨床病理学的検討を行った。

C. 研究結果

1. 評価可能病変を有する症例 5 例では 4 例で PR, 1 例 NC であった。顆粒球減少が G3/G4 が全コースで認められたが G-CSF で回復した。  
2. binary 法では、標本別、鏡検者別一致率が 82%, 84%であったが、FIGO 分類では 60%, 73%、nuclear 分類 49%, 65%と明らかに劣っていた。5 年生存率では、早期癌 highgrade と進行癌 lowgrade が同等の予後であった。  
3. 癌肉腫では 93.5%が術前に悪性



の診断がされていたが、平滑筋肉腫や間質肉腫では 65%、75%の診断率であった。また 5 年生存率は癌肉腫と平滑筋肉腫は 70%台であるが、間質肉腫では 94.7%と予後良好であった。癌肉腫と平滑筋肉腫では拡大手術や術後化学療法が予後への好結果には結びつかなかった。

#### D. 考察

1. TAP 療法は進行子宮体癌に対し G-CSF の投与を必要とするが、安全に行うことが可能で、かつ効果も期待できる治療法と考えられた。2. Binary2 分類分化度診断は他に比べ再現性に勝り予後を反映すると考えられた。3. 正確な術前診断は困難で、残存腫瘍の有無が予後に最も影響し、術後療法は生存率には寄与しなかった。

#### E. 結論

1. TAP 療法は今後進行癌症例には有効な治療法と考えられた。2. Binary 分類は術後治療法を決定する際には重要な診断法と考えられた。3. 子宮肉腫の診断と治療は極めて困難な状況であることが再認識された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 本間寛之, 寒河江 悟, 寺澤勝彦, 田中綾一, 千田 学, 水元久修, 石岡伸一, 斎藤 豪, 工藤隆一: 進行子宮体癌に対する Paclitaxel, Doxorubicin, Cisplatin 併用化学

療法 of 臨床的検討, 癌と化学療法, 31 : 549-553, 2004

- 2) Sagae, S., Yamashita, K., Ishioka, S., Nishioka, Y., Terasawa, K., Mori, M., Yamashiro, K., Kanemoto, T., Kudo, R.: Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology*, 67: 33-39, 2004
- 3) Sagae, S., Saito, T., Satoh, M., Ikeda, T., Kimura, S., Mori, M., Sato, N., Kudo, R.: The reproducibility of a binary tumor grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma, compared with FIGO system and nuclear grading. *Oncology*, 67: 344-350, 2004

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

大阪医科大学産婦人科における子宮体がん治療の現状

分担研究者 植木 實 大阪医科大学産婦人科 教授  
研究協力者 寺井義人 大阪医科大学産婦人科 講師

研究要旨

大阪医科大学産婦人科で治療した子宮体がん完全手術症例 419 例を対象に検討を行った。予後因子について単変量解析を行ったところ、BMI、CA125、腹水細胞診、年齢では有意差は認めなかったものの、組織分化度、筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、脈管浸潤、腫瘍 size、リンパ節転移では有意差を認めた。そして、多変量解析の結果、リンパ節転移、卵巣転移が独立した予後因子となった。進行がん症例、再発症例における従来の化学療法は、その効果は十分とは言えず、今後有効な治療法の確立が望まれる。その中で、卵巣癌で既に適応となっている Docetaxel などの新規抗癌剤併用療法が注目される。

A. 研究目的

子宮体がんは欧米では一般的に子宮頸がん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、本邦では子宮体がんの頻度が子宮頸がんよりも低いといわれていたが、年々増加傾向にある。子宮体がんはほとんどの症例が早期がん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症例で治癒が望める一方、進行・再発子宮体がんには有効な治療法がないためにその予後は極めて悪い。近年子宮体がんは増加傾向にあり、それに

伴い進行子宮体がん例や再発例も増加しているが、未だに有効な治療法や標準的な治療が確立されていないため、卵巣がんに準じた抗がん化学療法を行っているのが現状である。そこで、今回同研究班では、子宮体がんの標準的治療法の確立を目指して研究することとなった。

B. 研究方法

大阪医科大学産婦人科で 1978 年から 2001 年までに治療した子宮体がん 443 例のうち完全手術を施行しえた 419 例を対象とし、子宮体癌に対する補助化

学療法をはじめとする治療成績と多変量解析した結果から過去に導入した各症例の risk 群(I, II, III)別化管理法について検討した。

### C. 研究結果

子宮体がんに対する治療として手術療法を施行した後、子宮筋層浸潤 1/2 以上の症例に対しては、術後追加化学療法として CTP (Cyclophosphamide + THP + Carboplatin) 療法を追加してきたが、24 年間に治療した子宮体がん 419 例の 5 年生存率は、stage Ia 期 96%、Ib 期 96%、Ic 期 89%、II 期 86%、IIIa 期 82%、IIIb 期以上 50%であった。さらに、予後因子について年齢、組織分化度、筋層浸潤度、子宮頸部への浸潤、卵巣転移、リンパ管への浸潤、腫瘍 size、リンパ節転移の有無、腹水細胞診、BMI、CA125 について単変量解析を行ったところ、BMI、CA125、腹水細胞診、年齢では有意差は認めなかったものの、組織分化度、筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、脈管浸潤、腫瘍 size、リンパ節転移では有意差を認めた。そして、多変量解析の結果、リンパ節転移、卵巣転移が独立した予後因子となった。

Risk 群別の予後解析を確認したところ、高危険群とした risk III 群では、risk I,II 群に比べて有意に予後不良であった。Risk I 群、II 群間の予後には有意差は認められなかった。

### D. 考察

24 年間に治療した子宮体がん 419 例の検討から、進行がん症例や高危険群

とされた risk III 群での化学療法の効果については、従来の CTP 療法は十分とは言いきれないことが判明した。従って、今後進行子宮体がんや再発子宮体がんに対する有効な治療法を確立することが急がれている。今回本研究では、進行子宮体がんに対する標準的治療を確立することを目的としており、卵巣がんで既に標準治療となっている Taxane と Platinum との併用療法における治療効果と安全性を検討することを目指して現在、当科においても 2 例を登録し、研究に参加している。個々の症例に対する臨床効果については、未だ解析されていないが、この研究により進行子宮体がんに対する新たな治療方法が確立される可能性がある。

### E. 結論

従来から予後が悪く標準的治療法が確立できていない進行・再発子宮体がんにおける Taxane と Platinum の併用化学療法を検討することによって、新たに有効な治療法が確立される可能性がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ueda, M., Ueki, K., Kanemura, M., Izuma, S., Yamaguchi, H., Terai, Y., Ueki, M: Conservative excisional laser conization for early invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 95: 231-234, 2004

- 2) 寺井義人, 植木 實 : 若年卵巣癌に対する妊孕能温存手術のあり方. 産婦人科の世界, 56 : 357-361, 2004
- 3) 寺井義人, 植木 實 : 我が教室における子宮がん検診. 産婦人科治療, 89 : 332-338, 2004

## 2. 学会発表

- 1) 神田宏治, 植田政嗣, 寺井義人, 山下光里, 山口裕之, 明瀬大輔, 西山浩司, 安田勝行, 植木 實 : 婦人科癌における血管新生因子の遺伝子発現と浸潤動態. 第 56 回日本産科婦人科学会総会 (東京), 2004, 4
- 2) 山下光里, 神田宏治, 植田政嗣, 寺井義人, 山口裕之, 明瀬大輔, 安田勝行, 西山浩司, 植木 實 : 子宮頸癌細胞における survivin 遺伝子発現. 第 56 回日本産科婦人科学会総会 (東京), 2004, 4
- 3) 西山浩司, 寺井義人, 山口裕之, 神田宏治, 金村昌徳, 植田政嗣, 植木 實 : 当科における子宮体部非上皮性悪性腫瘍の臨床的検討. 第 110 回近畿産科婦人科学会学術集会 (京都), 2004, 6

G . 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（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

進行・再発子宮体癌における Taxane + Platinum 併用化学療法の有効性の検討

分担研究者 星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科 教授  
研究協力者 渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科 講師

研究要旨

子宮体癌に対する効果的な化学療法 regimen を確立するため、進行・再発子宮体癌症例を対象として Taxane + Platinum 併用化学療法の有効性について臨床第 2 相試験に基づいた有効性の検討を行った。本研究期間中に 4 例の症例登録を行ったが重篤な有害事象は認められず全例に有効な腫瘍縮小効果が得られた。

A. 研究目的

進行・再発子宮体癌に対する Taxane + Platinum 併用化学療法の有効性について検討を行った。

B. 研究方法

Docetaxel + Cisplatin (DP), Docetaxel + Carboplatin (DJ), Paclitaxel + Carboplatin (TJ) の 3 アームによる無作為臨床第 2 相試験から検討した。

C. 研究結果

DP 2 例、DJ 1 例、TJ 1 例の計 3 例の症例登録を行った。研究期間中に有効性の判定が可能であった 2 例についてはいずれも partial response が確定し、全 4 症例において現在のところ重篤な有害事象は認められていない。

D. 考察

Taxane + Platinum 併用化学療法は子宮体癌に対する安全かつ効果的な化学療法であると考えられた。

E. 結論

Taxane + Platinum 併用化学療法が子宮体癌における新たな標準的化学療法として検証するため臨床第 3 相試験を含む本研究の継続が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡部 洋, 星合 昊 : 子宮体癌の治療 化学療法—概論—. 日本臨床, 62 : 346-350, 2004
- 2) 上田晴彦, 渡部 洋, 星合 昊 : 子宮頸癌の治療 血中ヘモグロビン値と再発率. 日本臨床, 62 :

222-224, 2004

2. 学会発表

なし

G. 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（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発子宮癌肉腫に対するタキソール・カルボプラチン併用療法に  
関する研究

分担研究者 八重樫 伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 教授  
研究協力者 田勢 亨 宮城県立がんセンター婦人科 部長

研究要旨

再発・進行子宮癌肉腫に対するタキソール・カルボプラチン併用化学療法（以後、TJ療法と省略）の治療効果と副作用の程度を調べる目的で、症例の後ろ向き研究を行った。対象症例は病理学的に子宮癌肉腫が確認され、かつTJ療法を受けた6例（stage III; 2, stage IV; 4）。全例で副作用の程度の評価可能で、うち5例が評価可能病変部を有していた。副作用は National Cancer Institute-Common Toxic Criteria により、治療効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors に従い判定した。全6例において、許容できない重度の副作用は認められなかった。Grade3,4の血液毒性が見られたが、全てG-CSF製剤の投与と濃厚赤血球輸血にて回復した。評価可能病変部を持つ5例のうち、4例が Complete Response(CR)で、1例が Progressive Disease(PD)であった。無進行期間の中央値は18ヶ月、全生存期間の中央値は25ヶ月であった。症例数は少ないながら、本研究により進行・再発子宮癌肉腫に対するTJ療法は、非常に効果的でかつ副作用も軽度であると考えられる。

A. 研究目的

子宮癌肉腫は子宮体部に発生する癌と肉腫の病変部が混在する悪性腫瘍で、非常に進行が速く予後不良の疾患である。子宮癌肉腫は非常に遠隔転移を起こしやすいため、手術療法や放射線療法による局所的な治療に加えて抗癌化学療法が重要と考え

られる。現在、子宮癌肉腫に対する化学療法としては ifosfamide と doxorubicin を含むレジメが一般的であるが、これらのレジメは副作用が強いこともあり未だ標準的治療とはなっていない。

最近「子宮癌肉腫は子宮体癌の特殊形である」との考え方を支持する

研究が出てきており、この考え方によると進行子宮体癌に対して有効なレジメは子宮癌肉腫にも有効である可能性が高いとされている。進行子宮体癌に対する化学療法としては、近年タキサン系薬剤の有効性が報告されつつある。このような背景をもとに、我々は進行・再発子宮癌肉腫に対して TJ 療法の有効性と副作用を調べる目的で、対象症例の後ろ向き検討を行った。

## B. 研究方法

1997 年より 2003 年までに病理学的に子宮癌肉腫と確認され、かつ TJ 療法を受けた 6 名の患者を対象として検討を行った。6 名の内訳は stage III が 2 名、stage IV が 4 名で、化学療法や放射線療法による前治療歴のあるものはいなかった。6 例全例で副作用の程度が評価可能で、うち 5 例が評価可能病変部を持っていた。副作用は National Cancer Institute-Common Toxic Criteria により、治療効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors に従い判定した。タキソールは  $175\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 時間法で、カルボプラチンはカルバートの式で  $\text{AUC}=5$  となる量を 3 週間毎に点滴静脈注射にて投与した。副作用予防目的で 1) dexamethasone 20mg, 2) diphenhydramine 50mg, 3) ranitidine 50mg を前投薬として使用した。化学療法による貧血に対しては濃厚赤血球輸血、血球減少症に対しては G-CSF 製剤の注射にて対応した。

(倫理面への配慮)

TJ 療法に先立ち、全ての患者から書面によるインフォームド・コンセントを得た。

## C. 研究結果

6 名の患者に対し試行された TJ 療法の中央値は 9 回 (最少 4 回、最多 14 回) であった。血液毒性は Grade 3 が 4 名、Grade 4 が 2 名で認められたが、全員が G-CSF 製剤の投与と濃厚赤血球輸血により回復した。Grade 3 の神経毒性が 1 名で認められたが、プロトコールの中止は必要とされなかった。薬剤に対する過敏反応は 1 例も認められず、副作用によるプロトコールの延期も必要なかった。

評価可能病変部を持つ 5 例のうち、4 例が Complete Response(CR)で、1 例が Progressive Disease(PD)であった。CR 4 例のうち 2 例で再発を認めた。無進行期間の中央値は 18 ヶ月(0-32 ヶ月)、全生存期間の中央値は 25 ヶ月(6-32 ヶ月)であった。

## D. 考察

本研究は子宮癌肉腫に対して TJ 療法の有効性を初めて報告したものである。本研究で得られた奏効率は、今まで子宮癌肉腫に対して報告されてきた化学療法のレジメと比較しても極めて高い奏効率で、かつ副作用は軽度に抑えられており、有用性は非常に高いと考えられる。

現在 GOG では進行・再発子宮癌肉腫に対して 2 つの臨床試験が進行中



である。一つは ifosfamide と paclitaxel の併用化学療法と、ifosfamide 単剤を比較する phase III randomized study (GOG161)で、もう一つは放射線療法と、ifosfamide と cisplatin の併用化学療法を比較する phase III randomized study (GOG150)である。将来子宮癌肉腫に対して TJ 療法の有効性が証明された場合、これらの phase III study の結果と TJ 療法を比較する phase III randomized study を計画することも可能になると思われる。

#### E. 結論

症例数は少ないながら、本研究では TJ 療法が再発・進行子宮癌肉腫に対して高い有効性を持つが、副作用は許容範囲内であることが確認できた。このレジメの子宮癌肉腫に対する有用性を追試するための phase II study が強く望まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Toyoshima, M., Akahira, J., Matsunaga, G., Niikura, H., Itoh, K., Yaegashi, N., Tase, T.: Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol. Oncol.*, 94: 774-778, 2004

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

モンテカルロ・シミュレーションによる最小化法の性能評価に関する研究

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

がん臨床研究でしばしば用いられる最小化法の性能を、小規模なモンテカルロ・シミュレーションにより評価する。特に、層別因子とされなかった因子の不均衡、およびそれによる処置効果の影響を、決定的な最小化法を用いた場合とバイアスコイン法に近い最小化法を用いた場合で比較検討する。

A. 研究目的

処置効果に関連する様々な予後因子が知られている。臨床研究において、これらの因子が処置間で均衡していないと、処置効果がないにも関わらず、見かけ上処置効果があるように判断してしまうことがある。予後因子の不均衡を小さくするために、臨床研究では無作為割付が必要不可欠である。しかしながら、がん臨床研究の第 II 相試験では、対象症例数に限りがあり、また多くの予後因子が知られているため、完全無作為化を行うと重要な予後因子の極端な不均衡が生じる場合がある。最小化法は、重要な予後因子の均衡を積極的にとる方法として提案され、多くのがん臨床研究で用いられてきた。

2003 年に EMEA は、「Point to Consider on Adjustment for Baseline

Covariates」において、対象症例数が少ないときに、2 個ないし 3 個以上の因子を層別因子とした最小化法を用いることは、決定的な方法でなくとも議論する余地があり、なるべく用いるべきでないとしている。

そこで本研究では、小規模なモンテカルロ・シミュレーションを通して最小化法の性能を評価することとした。

B. 研究方法

ここでは、もっとも単純な 2 群の腫瘍縮小効果の比較を考え、最小化法の性能を評価する。

処置 A と処置 B の効果を、それぞれ  $p_i (i=A,B)$  とあらわす。さらに、処置効果に寄与する 3 つの因子が存在するとする。処置効果とこれらの因

子との関連が、ロジットモデル、すなわち

$$\text{logit}(p_i) = -1 + \beta_1 \cdot \text{treat} + \beta_2 \cdot \text{factor1} + \beta_3 \cdot \text{factor2} + \beta_4 \cdot \text{factor3} \quad (1)$$

で表現できるものと仮定する。本研究では、各因子の効果を共通とし、

$\beta_2 = \beta_3 = \beta_4 = -0.5$  に設定した。処置

効果を  $\beta_1 = 1.2$  と設定した。各因子の割合は、因子 1 は 7 : 3, 因子 2 は 9 : 1, 因子 3 は 7 : 3 の割合で患者が分布していると仮定する。このとき、処置 A および B の期待有効率は、それぞれ約 21% と約 47% となる。この期待有効率の違いを、両側有意水準 5%, 検出力 80% で検出するために必要な症例数は、1 群あたり 58 例となる。よって、症例数は 1 群 60 例と設定した。

以上の設定のもとで、3 つの因子のうち因子 1 および因子 2 を層別因子とした最小化法を考え、層別因子とされなかった因子 3 における不均衡の程度を検討する。すなわち、決定的な最小化法と確率化の範囲を設定した最小化法を考える。そして、層別因子に含まれなかった因子の不均衡により、どれだけ処置間の効果の違いに影響を及ぼすか検討する。

シミュレーションは以下の条件で行う。

- ・ 確率化の範囲：決定的な最小化法をあらわす 0 から 10 までの 2 刻みで変化させる。

- ・ 確率化範囲での割付確率：完全無作為化の 0.5 から決定的な最小化法に近い 0.9 までの 0.1 刻みで変化させる。
- ・ 処置効果  $\beta_1$ ：検出力を検討するために、 $\beta_1$  を 0 から 1.4 まで 0.2 刻みで変化させる (1.2 のときが当初の期待される効果)。
- ・ シミュレーション回数：10000 回

### C. 研究結果

各因子において、有意水準 15% で治療間の不均衡が認められた割合(百分率)を表 1 にまとめた。最小化法の層別因子である因子 1 および因子 2 は、確率化範囲が大きく、確率化の割合が 0.5 に近くなるにつれて不均衡の割合が大きくなる。しかしながら、その一方で、層別因子でない因子 3 は、確率化の割合および範囲によらず有意水準と同程度の割合で不均衡が生じたにすぎなかった。

決定的な最小化法、および確率化の範囲が 10 とし、割付割合を 0.5, 0.7, および 0.9 としたパイアスコイン法に近い最小化法を用いたときに、2 群間の有効率の差の検定を行ったときの検出力を図 1 に示した。いずれの場合であっても、第一種の過誤の確率を過大もしくは過少評価することなく、検出力曲線はほぼ同じであった。

表 1：不均衡とされた割合

範囲	割付確率	因子 1	因子 2	因子 3
0(決定)	—	0.00	0.00	15.40
2	0.5	0.00	0.07	14.64
	0.7	0.00	0.10	15.26
	0.9	0.00	0.00	14.88
4	0.5	0.00	1.00	15.19
	0.7	0.00	0.13	14.69
	0.9	0.00	0.01	14.80
6	0.5	0.00	3.85	15.37
	0.7	0.00	0.76	14.87
	0.9	0.00	0.03	14.41
8	0.5	0.00	7.44	15.13
	0.7	0.00	1.31	14.02
	0.9	0.00	0.03	15.63
10	0.5	2.97	10.03	15.65
	0.7	0.00	1.54	14.63
	0.9	0.00	0.03	14.47

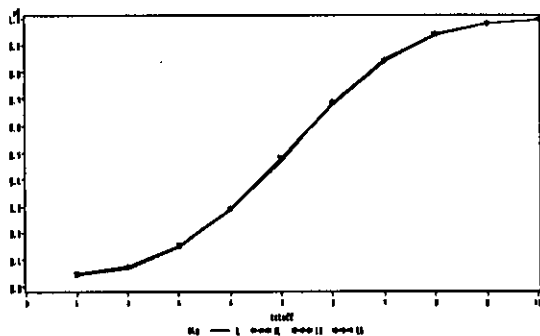


図 1：検出力曲線

#### D. 考察

患者背景の割合および有効率のモデルを様々に変更したシミュレーションも実施した。しかしながら、決定的な最小化法およびバイアスコイン法に近い確率化範囲をもつ最小化のいずれであっても、層別因子とされなかった因子で極端な不均衡が生じる可能性は、有意水準の 15%程度であった。これによる検出力への大

きな影響も窺われなかった。

本シミュレーションは、腫瘍縮小効果に対して、3 個の因子が影響を与えている状況を想定した。そのため、層別因子の組合せの各セルに対して、ある程度の症例数が期待された。これは、EMEA が想定している状況、すなわち少ない症例数に対して多くの層別因子を考える状況とは異なる。症例数を少なくした状況についても、同様のシミュレーションを実施したが、症例数の減少に伴う若干の検出力の低下が伺われただけであった。今後、プログラムのバリデーションを取り、より多くの因子が寄与する状況を想定したシミュレーションを実施する予定である。

#### E. 結論

決定的な最小化法の問題点は、興味のある層別因子の均衡を積極的にとるために、他の因子に大きな不均衡が生じる可能性があること、および中央登録でないときに選択バイアスが入ることである。近年の臨床研究では、中央登録を行っており、後者の問題はそれほど大きくないと考えられる。また、限られた状況であるが、本シミュレーションを通して前者の問題もそれほど大きなものではなかった。

今後、プログラムのバリデーションをとり、より大規模なシミュレーションを実施し、最小化法の性能を再度評価してゆく必要があると考えられる。