

盤リンパ節の系統的郭清は 97.8%の施設で行われていたが、標準術式として傍大動脈リンパ節郭清あるいは生検を行っている施設は 12.2%であり、81.2%の施設では術前もしくは術中所見によって傍大動脈リンパ節の郭清または生検が行われていた。

D. 考察

今回の調査から本邦においては子宮体がんに対する手術術式は統一されておらず、術後化学療法にかかわる臨床試験を実施するためには、グループ内でコンセンサスの得られた surgical manual の作成とその遵守が望ましいと考えられた。臨床試験治療標準化のための前方視的臨床試験による手術治療成績の検証が必要であると考えられた。

E. 結論

多施設のアンケート調査によって子宮体がんに対する手術術式は必ずしも統一されていないことが判明したことから、治療標準化のための前方視的臨床試験による手術治療成績の検証が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe Y., Aoki D., Kitagawa R., Takeuchi S., Sagae S., Sakuragi N., Yaegashi N.: Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan. Results of a

Japanese Gynecologic Oncology Group Survey. Gynecol. Oncol., 2007 (in press)

2. 学会発表

- 1) Kitagawa R., Yaegashi N., Aoki D., Sagae S., Sakuragi N., Takeuchi S., Watanabe Y., Ochiai K., Sugimori H., Noda K.: Practice patterns for the postoperative management of endometrial cancer: A survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). The 11th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, October 2006, Santa Monica, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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

「第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験を併合した臨床試験」に関する研究

分担研究者	竹内正弘	北里大学薬学部臨床統計部門	教授
研究協力者	宇野 一	北里大学薬学部臨床統計部門	助教授
研究協力者	高橋史朗	北里大学薬学部臨床統計部門	講師

研究要旨

効果が期待される集団が試験計画段階で明確でない状況において、第一段階で効果の期待できる集団を選択し、第二段階で効果を検証する二段階試験法を提案する。

A. 研究目的

ヒトゲノムの解読や再生医療などの生命科学技術の急速な発展に伴い、ゲノム創薬やテーラーメイド医療などの新たな医薬品開発の時代に突入した。特に抗がん剤領域ではハーセプチンなどの分子標的薬剤が数多く開発されている。分子標的薬剤は、ある限られた集団に対して効果が期待される薬剤である。そのため、もし試験対象集団を効果の期待できる集団に限定することができるならば、より明確に新薬としての有用性を示すことができるであろう。しかしながら、新薬開発段階で効果が期待される集団を同定する検査方法が確立していないなどの理由から、試験集団を明確に限定することは難しい状況にある。この状況で既存の試験デザインを用いると、効果の期待できる集団とそうでない集団の割合による見ための

薬効を評価しているだけで、正しい薬効を評価することができない。そこで本論では、ハーセプチンなどの分子標的薬剤の開発において、生存期間もしくは無増悪生存期間を主要評価項目とする平行群比較試験を考え、中間解析実施時の結果にもとづき、効果が期待される集団を選択し、その集団のみを対象に試験を継続する試験デザインを提案する。

B. 研究方法

本論では、生存期間もしくは無増悪生存期間を主要評価項目とする平行群比較試験において、中間解析実施時の結果にもとづき、効果が期待される集団を選択し、その集団のみを対象に試験を継続する adaptive design を考える。この問題に対する論文を調査し、新たな試験デザインを提案する。

C. 研究結果

生存期間を主要評価項目とする臨床試験に対して、数多くの adaptive design が提案されている。Schafer & Muller(2001) は、Proschan & Hunsberger(1995)によって提案された条件付の第1種の過誤の考えを生存時間解析に応用した。また、Lawrence (2002)は、第1種の過誤の確率を制御するために Cuiら(1999)によって提案された重みつき検定統計量の考えを生存時間に応用した。Shen & Cai(2003)は、Fisher(1998)や Shen & Fisher(1999)によって提案された分散消費法や Self-designing 法を生存時間解析に応用した。これらの方法は、①中間解析時に予期に反して被験薬の効果が低い場合に試験全体を早期に中止する、もしくは②その結果に基づき、第1種の過誤を増大させることなく、標本数を再設定し十分な検出力を保証した試験を実施することを目的としている。すなわち、いずれの方法も、本論で問題としている選択問題へ直接応用することができない。

そこで本論では、Bauer & Koren(1994) および Baure & Kieser(1999)によって提案された Fisher の Combination test を用いた二段階試験法を本論の問題設定へ拡張することを考える。

提案する二段階法：

試験実施計画書を作成する段階で、薬剤の作用機序や第2相臨床試験結果から効果が期待できる集団がある程

度わかっている場合を想定する。さらに、効果が期待される集団とそうでない集団で層別割付を実施した臨床第III相比較試験を考える。ここでは、一般的に L 層の層別割付を実施した場合を考える。

提案する二段階法の第一段階で興味のある統計的仮説検定問題の帰無仮説は、層 $l(l=1, \dots, L)$ における治療 $t(t=1,2)$ の生存関数を S_{lt} で表すと、

$$H_0^{(l)} : S_{1l} = S_{2l}, (l=1, \dots, L)$$

である。第一段階での帰無仮説の積集合

$$H_0 = H_{01} = H_0^{(1)} \cap \dots \cap H_0^{(L)}$$

は、いずれの層においても標準治療と試験治療は同じであることを示している。この検定問題に対する自然な検定方法は層別 logrank

検定であり、この検定に基づく p 値を p_1 で表すことにする。提案する二段階法の第二段階は、第一段階で選択された仮説群において、帰無仮説

$$H_0^{[j]} : S_{1j} = S_{2j}, j \in L_2 \subseteq L_1 = \{1, 2, \dots, L\}$$

を仮説検定することである。第一段階と同様に上記仮説の積集合

$$H_{02} = \bigcap_{j \in L_2} H_0^{[j]}$$

に対する自然な検定方法は、層別 logrank 検定であり、これに基づく p 値を p_2 で表すことにする。

両段階の併合仮説 $H_0 = H_{01} \cap H_{02}$

に対する仮説検定問題の決定を、各段階の p 値である p_1 と p_2 の combination test によって実施することができる。試験実施計画書には、 H_{01} を早期に棄却もしくは受容する限

界値 α_1 と α_0 ($\alpha_1 < \alpha < \alpha_0$) を定める必要

がある。そして、併合帰無仮説 H_0 の

もとでの有意水準 α を制御するために、combination test の棄却限界値

$C_{\alpha_2} \leq \alpha_1$ ($\alpha_2 \leq \alpha_1$) および α , α_1 と α_0 は、

$$C_{\alpha_2} = \exp\left[-\frac{1}{2}\chi_4^2(1-\alpha_2)\right]$$

および

$$\alpha_1 + C_{\alpha_2}(\ln \alpha_0 - \ln \alpha_1) = \alpha$$

を満たさなければならない。ただし $\chi_4^2(1-\alpha)$ は、自由度 4 の中心 χ^2 分布の $(1-\alpha)$ 点を示している。

このとき、二段階法は以下のとおりとなる。

[第一段階]

- もし $p_1 \leq \alpha_1$ ならば、 H_0 を棄却し試験を早期中止。
- もし $p_1 > \alpha_0$ ならば、 H_0 を受容し試験を早期中止。
- もし $\alpha_0 < p_1 \leq \alpha_1$ ならば、試験を継続し第二段階へ移行。

[第二段階]

- もし $p_1 p_2 \leq C_{\alpha_2}$ ならば、 H_0 を棄却。
- もし $p_1 p_2 > C_{\alpha_2}$ ならば、 H_0 を受容。

各層での対比較を行う際には、第 i 段階のける層 l における Logrank 検

定統計量に基づく p 値を $p_i^{(l)}$ で表すと

すると、

[第一段階]

- $p_1 \leq \alpha_1$ で H_0 が棄却されたときに限り個々の対比較を実施し、もし $p_1^{(l)} \leq \alpha_1$ ならば $H_0^{(l)}$ を棄却する。

[第二段階]

- $\alpha_1 < p_1^{(l)} \leq \alpha_0$ の層 l を対象に試験を継続し、

$\{p_1 \leq \alpha_1\} \cap \{p_1 p_2^{(l)} \leq C_{\alpha_2}\}$ のときに限り

個々の対比較を実施し、 $\{p_1^{(l)} p_2^{(l)} \leq C_{\alpha_2}\}$

ならば $H_0^{(l)}$ を棄却する。

ここで、各段階の併合仮説に対しては、適切な多重性の調整を行うひつようがある。たとえば、Hochberg の方法を用いるとすると、

$$p_i = \min\left[2 \min(p_i^{(l)}, \max(p_i^{(l)}))\right] \quad (i=1,2)$$

D. 考察

本論では、Bauer & Kieser(1999)をもとに、分子標的薬剤のがん臨床試験において、効果の期待される集団を選択する試験デザインと提案した。

combination test を用いる際に第一段階と第二段階の p 値の独立性、およびそれらが一様分に従うことを未だ証明していないが、logrank 検定統計量を構成する異なるイベント時間での超幾何分布が、漸近的に独立であることから上記の条件を証明することは可能であると考えている。また、モンテカルロシミュレーションや実データによる事後的な検証を通して、既存の試験デザインに比べて提案した方法のよさを検証していく必要性がある。さらに、本方法を実際に用いる上での主たる問題は、集団を選択する際に仮説検定を用いている点であろう。Thall ら(1989)のように第一段階を純粋な選択問題として取り扱うことにより、第一段階で有意水準を用いない方法を考えていく必要がある。

E. 結論

近年の科学技術の進歩により、特定の集団に対して効果が期待される分子標的薬剤が開発されてきた。このような薬剤の臨床開発では、既存の試験デザインでは十分に新薬の有効性を検証することは難しいと考え、新たな試験デザインを提案した。提案した方法のような柔軟な試験デザインを用いることにより有益な薬剤をより早い段階に患者へ提供できるものと考えている。本方法は未だ理論的に正当化されておらず、またシミュレーションも実施していない段階である。これらを実施することにより、提案した方法のよさを評価することが今後の課題である

F. 研究発表

該当項目なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | 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

海外における子宮体がん術後療法の現状

分担研究者 寒河江 悟 札幌鉄道病院産婦人科 副院長

研究要旨

子宮体がんにおける術後療法は欧米のガイドラインにあるように放射線療法が依然標準である。しかし米国では進行子宮体がんにおいて放射線療法より化学療法が有効であるという報告も最近なされ、日本婦人科がん化学療法研究機構（JGOG）が1994年から行ってきた筋層浸潤 $>1/2$ 症例を集積して術後に放射線療法かCAP療法を比較するRCTについてこのほど解析が終了し、ASCO2006において発表した。成績は両治療法とも両群で同等の治療成績であったが、なかでも中間的リスクのIc期以上IIIa期までの症例群では明らかに化学療法が放射線療法より良好な成績であった。今年度は前年のASCOでの発表を受けて国内外で子宮体がんにおける化学療法の役割を講演し、11月には英国マンチェスターにて世界の精英によるコンセンサス会議が開催され、化学療法の有用性を論じてきた。最終論文も投稿できることになった。

A. 研究目的

中等度リスクの子宮体がんを中心にJGOGは骨盤内放射線療法とCAP療法の化学療法の有効性に関する無作為比較試験を行った。対象は1994年から2000年までの間に登録された、術後に筋層浸潤 $1/2$ 以上の425子宮体がん症例である。

B. 研究方法

425症例のうち、385例が解析可能で、193例が放射線療法を施行され、192例はCAP療法の化学療法が行われ

た。放射線療法は20回分割で40Gy以上の線量で行われ、CAP療法はcyclophosphamide $333\text{mg}/\text{m}^2$ 、doxorubicin $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、cisplatin ($50\text{mg}/\text{m}^2$)を4週ごとに3コース以上行われた。

C. 研究結果

症例とその背景には両群とも有意な差異は無かった。両治療群でのPFSならびにOSに有意な差はなかった。60ヶ月でのPFSは放射線療法群84.0%、化学療法群82.1%であり、一方OSはそ

れぞれ 85.9%、87.1%であった。再発の中等度リスク症例 (IR) について、進行期 Ic 期であり、年齢 70 歳未満で、さらに組織分化度が G1/2 の症例を低 IR 症例とすると、両治療法での PFS と OS にはまったく差はなかった。一方、高 IR 症例として Ic 期で 70 歳以上または G3 分化度症例や II 期、さらには腹腔内細胞診陽性の IIIa 期症例を定義すると、この群では明らかに CAP 療法群で PFS (83.6%と 66.2%)、OS (89.7%と 73.6%) に有意に予後良好であった。副作用には両治療群で差はなかった。

D. 考察

より再発リスクの高い IR 症例では、プラチナを含む化学療法が術後療法として有効な可能性を示した。さらに再発危険性の低い症例では追加術後療法の必要性さえも今後検討の対象と考えられた。米国 GOG での報告 GOG122 に続いて、イタリアからの Br J Cancer への投稿に次いで、わが国からも近く論文が発表されることになり、ますます子宮体がんにおける化学療法の重要度が増すことと考える。

E. 結論

中等度ないし高リスクの子宮体がんでは放射線療法より化学療法の方が有効である可能性が判明し、今後さらなる有効な化学療法の開発と他の治療法との比較試験が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 紀川純三, 寒河江悟: GCIG 委員会. 第 4 回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集: 50-52, 2006
 - 2) Watanabe Y., Aoki D., Sagae S., Kitagawa T., Takeuchi S., Sakuragi N., Yaegashi N.: Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: Results of Japanese Gynecologic Oncology Group Survey. *Gynecol. Oncol.*, (in press)
 - 3) Susumu N., Sagae S., Udagawa Y., Niwa K., Kuramoto H., Satoh S., Kudo R.: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial carcinoma: A Japan Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.*, (submitted)
 - 4) GCIG だより 第 2 号 2006 年 総集号 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 GCIG 委員会編集 2006
- ##### 2. 学会発表
- 1) 寒河江 悟: 子宮体癌治療における

最近の動き. 長野県婦人科癌治療
セミナー(松本), 2006, 6月

- 2) Sagae S.: Role of chemotherapy in
CA endometrium. Interactive
session: endometrial cancer. The 11th
Biennial Meeting of International
Gynecologic Cancer Society,
October 2006, Santa Monica, USA.
- 3) Kitagawa R., Yaegashi N., Aoki D.,
Sagae S., Sakuragi N., Takeuchi S.,
Watanabe Y., Ochiai K., Sugimori H.,
Noda K.: Practice patterns for the
postoperative management of
endometrial cancer: A survey of the
Japanese Gynecologic Oncology
Group (JGOG). The 11th Biennial
Meeting of International
Gynecologic Cancer Society,
October 2006, Santa Monica, USA.
- 4) Sagae S.: Endometrial cancer
working group. Gynecologic Cancer
Intergroup annual meeting, October
2006, Santa Monica, USA.
- 5) 寒河江 悟:子宮体癌治療の標準化
を目指して 子宮体癌治療ガイドラ
インを中心に. 第112回日本産科婦
人科学会関東連合地方部会(横浜),
2006, 10月
- 6) Sagae S, Udagawa N, Susumu N, et
al.: JGOG2033: Randomized phase
III trial of whole pelvic radiotherapy

versus cisplatin-based combined
chemotherapy in patients with
intermediate risk endometrial
carcinoma. The 5th Korea-Japan
Gynecologic Cancer Joint Meeting,
November 2006, Seoul, Korea

- 7) Sagae S., Sakuragi N., Konishi I.:
ENDOMETRIAL CANCER STATE
OF THE SCIENCE MEETING.
National Cancer Research Institute
(NCRI), UK National Cancer
Institute (NCI), UK Gynecological
Cancer Inter Group November 28th &
29th 2006 Chancellors, University of
Manchester, UK

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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

進行がん治療における臨床病理学的予後因子の解析

分担研究者 勝俣範之 国立がんセンター中央病院第二通院治療センター医長

研究要旨

子宮頸がんIVb期に対する臨床病理学的予後因子をレトロスペクティブに検討した。36名の患者が治療された。年齢の中央値は54歳であり、無増悪生存期間の中央値は3.8ヶ月、生存期間中央値は11.1ヶ月であった。初回治療の内訳は、子宮全摘術4例、化学療法13例、放射線治療17例、2例は治療を拒否されていた。いずれかの時期に化学療法を受けたのは、21例であった。化学療法の腫瘍縮小効果は61.9%であった。多変量解析の結果、PS不良(P =0.002, hazard ratio; 2.64)、化学療法を受けなかった群(P =0.044, hazard ratio; 4.12,)は独立した予後不良因子として残された。子宮頸がんIVb期は依然として極めて予後不良であるが、この病期に対する化学療法は、治療戦略の選択肢として期待される。

A. 研究目的

子宮頸がん IVb 期に対する臨床病理学的予後因子をレトロスペクティブに検討する。

B. 研究方法

1997年から2005年まで、国立がんセンター中央病院で治療された子宮頸がんIVb期症例のカルテ調査をレトロスペクティブに行った。臨床病理学的予後因子を単変量解析、多変量解析にて検討した。

倫理面への配慮:本研究は、後方視的なカルテ調査による研究であり、患者の個人情報にはマスクされ調査されているため、個人情報保護や患者の安全性確保

には十分に配慮がなされている。

C. 研究結果

36名の患者が子宮頸がんIVb期で治療された。年齢の中央値は54歳であった。PS0-1が23例、2-3が13例、病理組織型は、腺癌が16例、扁平上皮癌が18例、小細胞癌が2例であった。無増悪生存期間の中央値は3.8ヶ月(0.1-51.0ヶ月)、生存期間中央値は11.1ヶ月(0.3-68.7ヶ月)であった。初回治療の内訳は、子宮全摘術4例、化学療法13例、放射線治療17例、2例は治療を拒否されていた。いずれかの時期に化学療法を受けたのは、21例であり、残る15例は化学療法を受けなかった。化学療

法の効果は、CR4 例、PR9 例、SD4 例、PD1 例、NE3 例であり、腫瘍縮小効果 (CR+PR) は、61.9% (95%CI; 41.1-82.6%) 単変量解析の結果、PS 不良 (2 以上)、化学療法を受けなかった群が予後不良因子となった。年齢、臓器転移の有無、転移個数、腫瘍型などは有意な予後因子とはならなかった。多変量解析では、PS 不良 (P =0.002, hazard ratio; 2.64, 95% CI; 1.42-4.91)、化学療法を受けなかった群 (P =0.044, hazard ratio; 4.12, 95%CI; 1.97-18.37) は独立した予後不良因子として残された。

D. 考察

子宮頸がん IVb 期は依然として極めて予後不良である。本研究の結果から、この病期に対する化学療法は、治療戦略の選択肢として期待される。現在、子宮頸がん IVb 期に対する標準治療は国際的にも定まっていないのが現状であるため、今後、さらなる臨床試験での検討が望まれる。

E. 結論

子宮頸がん IVb 期の無増悪生存期間、全生存期間の中央値はそれぞれ 3.8 ヶ月、11.1 ヶ月であった。化学療法施行群が予後良好の傾向が見られた。予後因子は単変量解析では、PS、転移病巣抗腫瘍効果、化学療法施行の有無で、多変量解析では、PS、化学療法施行の有無であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 土井美帆子, 勝俣範之: 領域悪性腫瘍治療に関連する合併症に際して 化学療法. 産科と婦人科 (産婦人科救急対応マニュアル, 73: 11: 1627-1632, 2006
- 2) 西尾 真, 勝俣範之, 田部 宏, 松本光史, 米盛 勸, 河野 勤, 清水千佳子, 安藤正志, 藤原康弘: 進行子宮体癌に対する術後 Doxorubicin/Cisplatin (AP) 併用化学療法の認容性の検討. 癌と化学療法, 33: 1589-1593, 2006
- 3) 朝倉義崇, 勝俣範之: がん化学療法・婦人科腫瘍領域における分子標的治療法. 産婦人科の世界, 58: 1073-1081, 2006
- 4) 片山博文, 勝俣範之: がん緩和療法 化学療法. 日本臨床, 65: 98-102, 2007

2. 学会発表

- 1) N. Katsumata, H. Yoshikawa, T. Hirakawa, T. Saito, K. Kuzuya, T. Fujii, M. Hiura, R. Tsunematsu, H. Fukuda, T. Kamura: Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102).

American Society of Clinical
Oncology Annual Meeting, July
2006, Atlanta, USA

- 2) Tanabe, N. Katsumata, K.
Matsumoto, S. Nishio, Y. Kato,
K. Yonemori, T. Kouno, C.
Shimizu, M. Ando, Y. Fujiwara:
CA125 nadir as a prognostic
factor in advanced ovarian
carcinoma: A retrospective study
of 84 patients achieving clinical
CR. American Society of Clinical
Oncology Annual Meeting, July
2006, Atlanta, USA

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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

初期子宮体がんに対する妊孕性温存を目的とした
高容量黄体ホルモン療法の反復施行の効果と安全性の検討

分担研究者 進 伸幸 慶應義塾大学医学部産婦人科 専任講師
研究協力者 野村弘行 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手

研究要旨

初期体がんの妊孕性温存のための高容量黄体ホルモン（酢酸メドロキシプロゲステロン、MPA）療法の適応と安全性を検討した。異型内膜増殖症または高分化類内膜癌でI a 期が推定される体がん症例計 67 例に対して MPA（高容量）を投与し、前者で 100%、後方で 93%の症例が寛解した。子宮内再発率は約 50%と高いものの反復施行により病変は高率に消失することが判明した。7 回の妊娠も確認され、厳密な適応と管理のもとでは、再発後の MPA 療法の反復施行もほぼ安全であることが明かとなった。

A. 研究目的

体がんを罹患する若年婦人が増加しており、妊孕性温存のための黄体ホルモン療法の適応と安全性、また再発時のホルモン療法再試行の可否について明らかにする。

B. 研究方法

1998 年から 2006 年まで、慶應義塾大学病院産婦人科で妊孕性温存のため高容量黄体ホルモン療法を行った異型内膜増殖症（AEH）29 例、I a 期が推定される類内膜腺癌 G1 の 38 例に対して MPA（600mg/d）を 4 ヶ月以上投与した。毎月外来にて内膜組織診で治療効果の確認を行い、異常が

消失してからさらに 2 か月追加投与し、内膜全面搔爬にて残存病変なき事を確認して治療終了とした。以後 3 か月毎に内膜細胞診/組織診にて follow up した。AEH 以上の病変出現を再発とし、画像にて筋層浸潤、転移が否定的で患者が強く希望すれば MPA 療法を反復した。

C. 研究結果

初回治療効果が確認し得た 60 例のうち、非奏効例は G1 2 例（6.3%）のみで、1 コース後の再発は G1 腺癌で 56.7%(17/30)、AEH で 46.4%(13/28)で、2 コース後の再発は 10/15、3/10、3 コース後は 4/10、

3/10 であった。リンパ節転移例は 1 例の G1 例で初回治療終了後 4 か月にて確認された。他の治療中断例は肝機能異常 1 例、卵巣がん合併 1 例であった。妊娠例は 6 例計 7 回で、AEH では再発 1 ないし 2 回後の妊娠例をそれぞれ 1 例ずつ認めた。なお、有害事象としては、肝機能異常 (G2) 1 例と下肢深部静脈血栓 (G2) 1 例であり、G3 以上の有害事象は認められなかった。

D. 考察

適応を画像診断と病理組織診にて厳密に検討を行った上で MPA 療法を施行することによって高率に内膜病変が消失することが判明した。治療効果の判定には内膜全面搔爬検体にて検討することが重要である。また再発後の MPA 療法を反復施行することにより、遠隔転移や筋層浸潤が進行した症例はなく、MPA 療法の反復施行はほぼ安全であることが示唆された。今後は妊娠率を高めるために生殖補助医療の適応なども検討する必要がある。

E. 結論

高容量 MPA 療法は、その適応を厳密にすれば高い効果と安全性を有する初期体がんの妊孕性温存治療法であり、また子宮内腔再発時の MPA 反復施行もほぼ安全であることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表
準備中

2. 学会発表

1) Susunu N., Noda T., Ichikawa Y., Suemori T., Tomita A., Hirao T., Hirasawa A., Tamada Y., Banno K., Suzuki A., Tsukazaki K., Aoki D.: Fertility-preserving repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy for patients with endometrial cancer. 11th biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). October 2006, Santa Monica, CA, USA.

2) 進 伸幸, 市川義一, 末盛友浩, 富田明代, 平沢 晃, 玉 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 塚崎克己, 青木大輔: シンポジウム: 子宮体癌における妊孕性温存高用量MPA(酢酸メドロキシプロゲステロン)療法の適応と安全性. 第 40 回日本婦人科腫瘍学会 (岐阜), 2006, 7 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



資料

婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構
子宮体がん研究
JGOG2043
実施計画書

子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としての
AP(Doxorubicin + Cisplatin)療法、
DP(Docetaxel + Cisplatin)療法、
TC(Paclitaxel + Carboplatin)療法の
ランダム化第Ⅲ相試験

研究代表者: 慶應義塾大学医学部 産婦人科 青木大輔
住所: 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-1211 FAX: 03-3226-1667

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構
子宮体がん委員会

実施計画書提案: 2006年 3月 31日
初版作成 Version 1.0 : 2006年 8月 5日
Version 1.1 : 2006年 8月 31日

JGOG2043 Ver. 1.1

0. 実施計画書の要約

0.1 目的

本試験の主要な目的は、子宮体がん再発高危険群を対象とし、術後化学療法としての AP 療法(ドキシソルビシン(doxorubicin, ADM) + シスプラチン(cisplatin, CDDP)併用療法)、DP 療法(ドセタキセル(docetaxel, DOC) + CDDP 併用療法)、TC 療法*(パクリタキセル(paclitaxel, PTX) + カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)併用療法)の無増悪生存期間(Progression-free survival, PFS)を比較することである。

A 群：AP 療法	ADM	60mg/m ²	+CDDP	50mg/m ²	day 1	q 3weeks	6 コース
B 群：DP 療法	DOC	70mg/m ²	+CDDP	60mg/m ²	day 1	q 3weeks	6 コース
C 群：TC 療法	PTX	180mg/m ²	+CBDCA	AUC 6	day 1	q 3weeks	6 コース

Primary endpoint : 無増悪生存期間(PFS)
Secondary endpoints : 全生存期間(overall survival)
有害事象発生率
投与状況(tolerability)
リンパ節郭清状況

* 従来、パクリタキセル(paclitaxel, PTX) + カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)併用療法を本邦では多くの場合 TJ 療法と称されてきたが、今後の国際的協調を視野に入れ本試験では TC 療法と称することとする。

0.2 対象

手術が施行された子宮体がん再発高危険群

0.2.1 適格規準

- 1) 原発巣が子宮体がん(肉腫、がん肉腫を除く)であることが組織学的に確認されている患者
- 2) 少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清が施行され、残存腫瘍の長径が 2cm 以下である患者
- 3) 原発巣からの摘出標本の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす子宮体がん患者
 - ・ 筋層浸潤 1/2 を超える手術進行期 I - II 期で、組織学的分化度 Grade 2 あるいは 3
 - ・ 手術進行期 III 期
 - ・ 腹腔を超えた部位への遠隔転移*を認めない手術進行期 IV 期

*例) 胸腔、縦隔あるいは頸部リンパ節等への転移
- 4) 子宮体がんに対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われていない患者
- 5) ホルモン療法の最終治療日より、登録時点で 14 日以上経過した患者
- 6) 一般状態(ECOG Performance Status, P.S.)が 0-2 の患者
- 7) 手術施行から 6 週以内に投与開始予定の患者
- 8) 年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者(登録時)

- 9) 主要臓器(骨髄、心、肝、腎など)の機能が保持されている患者
以下の検査は、臨床検査値は登録日前7日以内

好中球数	2,000/mm ³ 以上
血小板数	10万/mm ³ 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL以上
AST(GOT)、ALT(GPT)ともに	100U/L以下
総ビリルビン	1.5mg/dL以下
血清クレアチニン	1.2mg/dL以下

(2回以上の測定で確認することが望ましい)

以下の検査は、登録日前7日以内または投与開始予定日14日以内

クレアチニン・クリアランス	60mL/min以上
心電図	正常または無症状かつ治療を要しない程度
LVEF(Left Ventricular Ejection Fraction)	50%以上

- 10) 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

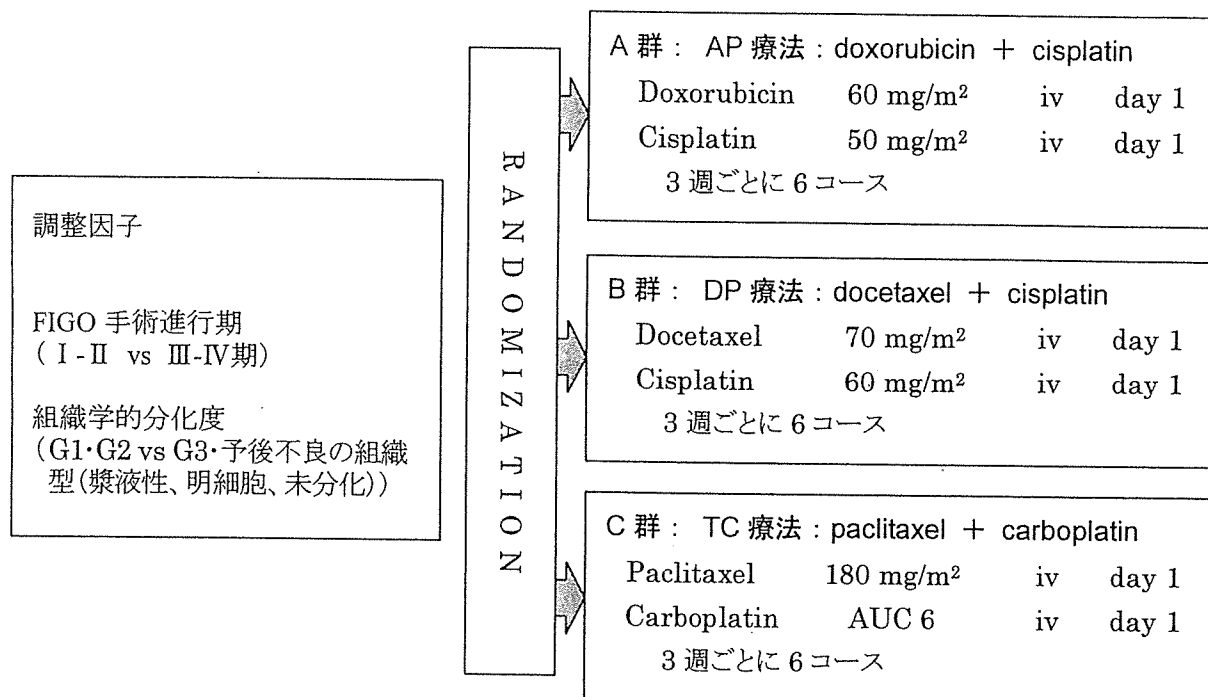
0.2.2 除外規準

- 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) 5年未満の無病期間の重複がん既往あるいは、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で間質性肺炎または肺線維症が疑われる患者
- 6) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7) grade 2以上の末梢神経障害(運動性・知覚性)をきたしている患者
- 8) grade 2以上の浮腫(四肢)のある患者(原疾患によって発生する障害は含まない)
- 9) ドキソルビシン(doxorubicin, ADM)による前治療歴がある患者
- 10) 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
- 11) その他、施設研究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 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 : AP 療法(ADM+CDDP)

1 日目に ADM 60mg/m² を 10 分以内で(点滴)静注し、240 分かけて 1000mL の電解質開始液(生理食塩液もしくは 1/2 生理食塩液に相当)を投与後、CDDP 50mg/m² を 120 分以上かけて点滴静注する。その後、さらに 240 分かけて 1000mL の電解質開始液を投与し、十分な利尿を図る。

これを 1 コースとして 3 週ごとに 6 コース投与する。

B 群 : DP 療法(DOC+CDDP)

1 日目に、DOC 70mg/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 分かけて電解質開始液(生理食塩液もしくは 1/2 生理食塩液に相当)を投与する。その後、CDDP 60mg/m² を 120 分以上かけて点滴静注する。CDDP 投与後、240 分かけて 1000mL の電解質開始液を投与し、十分な利尿を図る。

これを 1 コースとして 3 週ごとに 6 コース投与する。

C 群 : TC 療法(PTX+CBDCA)

1 日目に、PTX 180mg/m² を 3 時間で点滴静注し、PTX 投与終了直後から CBDCA 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 週ごとに 6 コース投与する。

0.4 目標症例数

600 症例(各群 200 例)

0.5 目標症例数の設定根拠

GOG122 試験ではⅢ-Ⅳ期子宮体がん患者(残存腫瘍が 2cm 以下)に対する術後化学療法としての AP 療法の 5 年無増悪生存率は約 42%と報告されている¹⁾。JGOG2033 試験では筋層浸潤 1/2 を超える子宮体がん患者に対する術後化学療法としての CAP 療法の 5 年無増悪生存率を 82%と報告している²⁾。GOG122 試験では、漿液性腺がんが 20%、組織学的分化度(Grade : G)も G3 が 50%含まれており、JGOG2033 試験は使用レジメンが CAP 療法であり、G1 の症例も 55%含まれているため、これらの成績を本試験の目標症例数の設定根拠にそのまま使うことはできない。

JGOG の参加施設に対する子宮体がん治療実態調査の結果は、本試験対象の再発高危険群に対して積極的な術後化学療法の実施状況を示しており、Ⅲ-Ⅳ期の完全施行例患者 G2-3 のⅠ-Ⅱ期筋層浸潤 1/2 を超える患者から広く登録されることを予測し、本試験における AP 療法の 5 年無増悪生存率は、60%程度と推測した。そして、AP 療法に対する DP 療法もしくは TC 療法の高リスク比が 63%であれば、本試験療法は臨床的に意義のある療法と考えることができる。

本試験の登録期間を 3 年間、登録終了後の追跡期間を 5 年間、試験全体としての両側有意水準を 5%と設定する。本試験では、検出力をハザードに違いのある対を少なくとも 1 つ検出する確率(any-pair 検出力)と定義し、これが 80%以上と設定する。無増悪生存期間に対しては指数分布を仮定する。症例数を変更しながら、上記の設定および「統計的事項」に記載した閉検定手順を用いた際の any-pair 検出力を 1000 回のモンテカルロシミュレーションにより評価した。乱数発生シード値を変更しながら同様のモンテカルロシミュレーションを 100 回施行し、any-pair 検出力が安定して 80%を超える 1 群あたりの症例数は 190 例であった。若干の FAS(full analysis set)除外例を考慮し、1 群あたりの症例数を 200 例と設定する。なお、症例数 190 例と設定したとき、すべての対の違いを検出する確率(all-pair 検出力)は、安定して 70%を超えており、本例数で十分な検出力が保証されているものと考えられる。

0.6 評価項目

Primary endpoint : 無増悪生存期間(PFS)
Secondary endpoints : 全生存期間(overall survival)
有害事象発生率
投与状況(tolerability)
リンパ節郭清状況

0.7 評価方法

無増悪生存期間および全生存期間は登録日を起算日とする。無増悪生存期間は、増悪と判断された日もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早い方をイベントとし、起算日からイベント確認日までの期間とする。増悪も死亡も確認されなかった場合は、最終無増悪生存確認日をもって打ち切りとする。全生存期間は、あらゆる原因による死亡日をイベントとし、起算日からイベント確認日までの期間とする。死亡が確認されなかった場合は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。イベントの確認は、追跡期間中起算日から少なくとも 6ヶ月ごとに実施する。

有害事象の発現率は[NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0(CTCAE)日本語訳 JCOG/JSCO 版]に従い grade 分類し、評価する。

0.8 試験実施期間

登録期間：2006年10月より3年

追跡期間：登録終了後5年

(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。)

目 次

1. 試験の目的とエンドポイント	1
1.1 目的	1
1.2 エンドポイント	1
2. 背景と根拠	1
2.1 子宮体がんについて	1
2.2 子宮体がんに対する化学療法	2
2.3 子宮体がん 術後再発高危険群	4
2.4 本邦での子宮体がんに対する化学療法の現状	5
2.5 本試験実施計画書を作成した理由	6
3. 患者の選択規準	7
3.1 適格規準	7
3.2 除外規準	8
4. 薬剤情報	8
4.1 使用薬剤情報	8
4.2 薬剤の供給	9
5. 治療計画と症例登録・割付	17
5.1 試験方法	17
5.2 治療期間中の併用療法	25
5.3 相互作用	26
6. 治療内容の変更・修正	26
6.1 2コース目以降の投与時期の変更	26
6.2 2コース目以降の投与量の変更(減量)	27
6.3 試験実施計画書治療の中止規準	29
7. 観察・検査・方法および時期	30
7.1 登録前評価項目	30
7.2 治療期間中の検査と評価	31
7.3 追跡調査	32
7.4 検査観察項目と実施時期	32
8. 有害事象	32
8.1 予期される薬物有害反応	32
8.2 健康被害への補償について	33
8.3 報告義務のある有害事象	33
8.4 施設研究責任医師の報告義務と報告手順	34
8.5 治療群別治療および試験の中止	35
9. 評価方法およびその規準	35
9.1 有効性の評価	35
9.2 その他の評価項目	36
10. 統計学的事項	36
10.1 目標症例数	36
10.2 目標症例数の設定根拠	36
10.3 患者の取扱い	37
10.4 統計学的考察	37
10.5 最終解析	39
11. 試験期間	39
11.1 試験実施期間	39