

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

分子生物学的情報に基づく婦人科癌化学療法への検討

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 准教授

**研究要旨**

子宮体癌に対する有効な化学療法レジメンを腫瘍の分子生物学的情報から検討するため、最も治療頻度の高い上皮性卵巣癌について検討を行った。この結果癌組織の遺伝子学的情報は化学療法の奏効性と密接に関係する事実が確認された。

**A. 研究目的**

子宮体癌化学療法への検討のため上皮性卵巣癌組織の分子生物学的情報と化学療法の奏効性について検討した。

必要な情報であることが確認された。

**B. 研究方法**

上皮性卵巣癌組織における DNA 修復遺伝子・腫瘍増殖遺伝子の発現を検討し、化学療法の奏効性との関連性について比較研究を加えた。

**E. 結論**

子宮体癌化学療法への検討においても癌組織の分子生物学的検討は必要であると考えられた。

**C. 研究結果**

上皮性卵巣癌組織における hMLH1・metastatin・AXOR12・HIF1-alpha の発現は化学療法奏効性規定因子であった。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

1) Watanabe Y, Ueda H, Etoh T, Koike E, Fujinami N, Mitsuhashi A, Hoshiai H: A change in promoter methylation of hMLH1 is a cause of acquired resistance to platinum-based chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res*, 27: 1449-1452, 2007

**D. 考察**

癌組織の分子生物学的特徴の検討は有効かつ安全な化学療法への検討に

2) Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N, Disease Committee of

Uterine Endometrial Cancer,  
Japanese Gynecologic Oncology  
Group: Status of surgical treatment  
procedures for endometrial cancer in  
Japan: Results of a Japanese  
Gynecologic Oncology Group  
Survey. Gynecol Oncol, 105:  
325-328, 2007

- 3) Hata K, Dhar DK, Watanabe Y,  
Nakai H, Hoshiai H: Expression of  
metastatin and a G-protein-coupled  
receptor (AXOR 12) in epithelial  
ovarian cancer. Eur J Cancer. 43:  
1452-1459, 2007
- 4) Nakai H, Watanabe Y, Ueda H,  
Hoshiai H: Hypoxia inducible factor  
1-alpha expression as a factor  
predictive of efficacy of  
taxane/platinum chemotherapy in  
advanced primary epithelial ovarian  
cancer. Cancer Lett, 251: 164-167,  
2007

2. 学会発表

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

「Q-TWiST 解析を用いた子宮体がん併用化学療法の評価」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 道前 洋史 北里大学薬学部臨床統計部門 助教

### 研究要旨

近年生活の質(QOL)は、がん治療の評価において重要な構成要素となっている。これは、たとえ同じ生存期間であっても、QOL によってその価値が異なるという考えに基づいている。Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity (Q-TWiST)解析は、期待される生命の「質」と「量」を統合した指標で表現し、治療レジメンの比較検討を容易にする一つの統計学的手法として発展してきた。本論では、子宮体がん併用化学療法の無作為化試験に Q-TWiST 解析を用いた評価を提案する。

#### A. 研究目的

一般的に、新たに開発されたがん治療レジメンの多くは全生存率や無増悪生存期間の延長に寄与しているが、他方でその高い副作用発現率が大きな問題となっている。このような問題から、近年同じ生存期間であっても、生活の質(QOL)によってその価値が異なるという考え方が支持されはじめた。

Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity (Q-TWiST)の概念は、早期乳癌の手術後に行われる術後補助療法（抗がん剤治療やホルモン療法）の意義を評価するために、Gelber と Goldhirsch らによって 1986 年に始めて提唱された。その解析 (Q-TWiST

解析) においては、患者の QOL を加味した生存期間を割り出すために、期待される生命の「質」と「量」を統合した指標で表現し、治療レジメンの比較検討を目的としている。

本論では、子宮体がん併用化学療法の無作為化試験に Q-TWiST 解析を用いた評価を提案する。

#### B. 研究方法

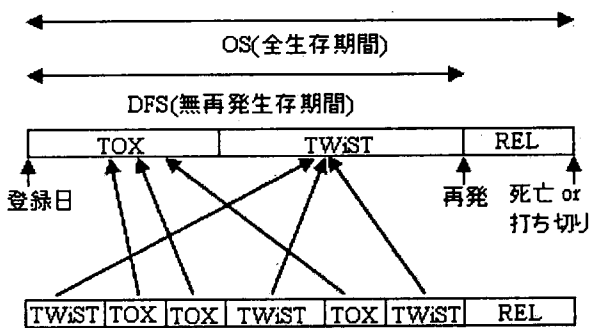
##### 【Q-TWiST 解析概要】

##### 1) 臨床的な健康状態の評価

登録日から死亡または打ち切りまでの全生存期間を、治療による自覚的な副作用がある時期(TOX 期:toxicity)と、自覚的な副作用もがんによる症状もなくすごしている時期(TWiST 期)と、

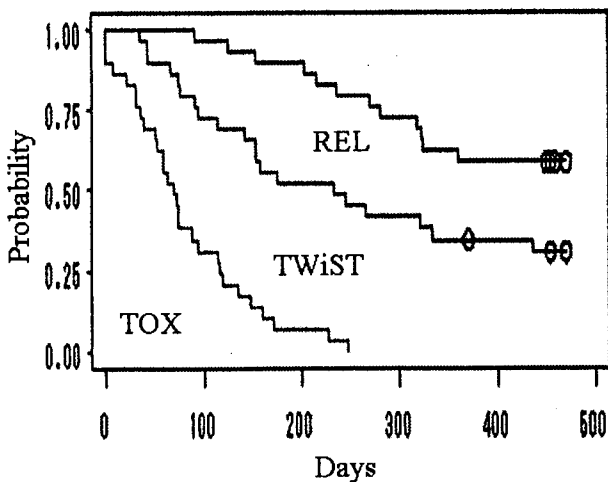
再発が認められてから死亡または打ち切りまでの時期(REL 期:relapse)の3つの健康状態に分割する。すると、各治療群に割り付けられた各々の患者から、以下の3つの健康状態の期間が算出される。

- ・TOX=副作用発現期間
- ・TWiST=DFS-TOX
- ・REL=OS-DFS



## 2)全生存期間の分割と概算

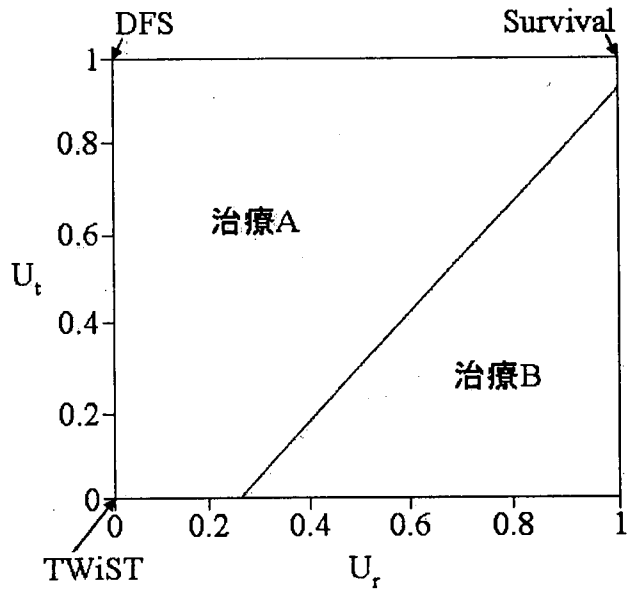
治療群ごとに別な座標を用いてKaplan-Meier法により生存曲線を描く。その下の領域をTOX、TWiST、RELの3つに分ける。生存曲線の下面積が生存期間の平均値と一致するのと同様、ここで示された各領域の面積は、それぞれの期間の平均値となる。



## 3)治療方法の比較

治療群ごとに求められた3つの健康状態の平均値に、効用値による調整を加える。TWiST期の効用値を1、死の効用値を0とし、TOX期とREL期の効用値を、それぞれ $U_t$ と $U_r$ で示すと、 $Q-TWiST = U_t \times TOX + TWiST + U_r \times REL$ となる。

Threshold utility analysisによるQ-TWiSTの治療群比較を行う。あらゆる $U_t$ と $U_r$ の値の組み合わせを設定して治療群ごとにQ-TWiSTの差を算出し、その結果を平面グラフとして表示することで治療効果の比較を行う。図は2群の比較例である。



### 【使用データ概要】

婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構子宮体がん研究 JGOG2041(ランダム化第2相試験)のデータを使用した。

## 1)適格基準

- ・進行(stage3・4期)または再発患者
- ・PSが0~2の患者
- ・20~75歳の患者

## 2) デザイン

- ・DP療法(N=29)

docetaxel 70mg/m<sup>2</sup>+cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>  
3週ごとに3サイクル以上継続投与

- ・DJ療法(N=29)

docetaxel 60mg/m<sup>2</sup>+carboplatin AUC 6  
3週ごとに3サイクル以上継続投与

- ・TJ療法(N=30)

Paclitaxel 180mg/m<sup>2</sup>+carboplatin 60mg/m<sup>2</sup>  
3週ごとに3サイクル以上継続投与

## 3) 試験実施期間

- ・登録期間: 2003年12月1日から2005年11月30日までの2年間
- ・追跡期間: 6ヶ月

## C. 研究結果

TOX、TWiST、RELの平均期間は、Kaplan-Meier法を利用することで治療群ごとに求められた。本論では、TOXの平均期間を2タイプの副作用で分類した。その結果を以下の表に示す。参考までに、

$$U_t = U_r = 0.5$$

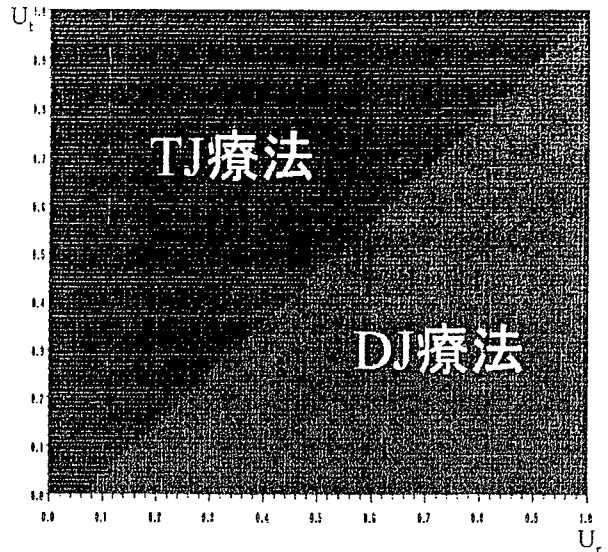
の場合のQ-TWiSTも示す。

各治療群における臨床的健康状態の平均期間(日)

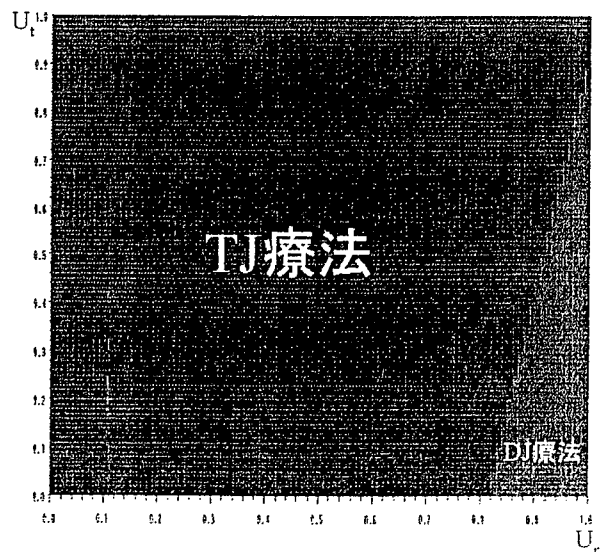
臨床的健康状態	治療群		
	DP群	DJ群	TJ群
TOX(血液毒性を含まないgrade2以上)	81	74	108
TWiST	166	173	175
REL	63	134	98
Q-TWiST( $U_t=U_r=0.5$ )	239	277	278
TOX(血液毒性を含むgrade3以上)	76	81	88
TWiST	172	166	195
REL	63	134	98
Q-TWiST( $U_t=U_r=0.5$ )	241	273	288
DFS	248	247	283
OS	311	381	381

Threshold utility analysis によるQ-TWiSTの治療群比較結果を副作用のタイプ別でグラフに示した。

- ・血清毒性を含まない grade2 以上



- ・血清毒性を含む grade3 以上



縦軸は副作用に対する効用値を表し、また横軸は再発に対する効用値を表している。これらグラフを用いることで、効用値の変動が治療効果に与える影響を詳しく調べることが出来る。いずれの副作用のカテゴリーでも、DP

療法が他の療法より優れていることはなかった(Q-TWiSTが最長になることはなかった)。また、副作用のグレードが高くなるほどTJ療法が有用であった。

#### D. 考察

Q-TWiST解析は、乳がん術後補助療法、エイズのzidovudine治療、メラノーマのインターフェロン $\alpha$ 2b治療、直腸がんの放射線化学療法などの評価に用いられている。本論では、子宮体がん併用化学療法にQ-TWiST解析を用いた。

本解析の結果より、DP療法のQ-TWiSTが他の療法より優れていることはなかったため、本論ではDJ療法とTJ療法の比較検討を中心に議論を進める。副作用が血清毒性を含まないgrade2以上の場合、TJ療法はDJ療法と比べ、DFSとTOXは長いがTWiSTには差がなかった。Q-TWiSTを最長にする治療群は効用値により、判断が分かれる。しかし、血清毒性を含むgrade3以上のような重篤な副作用を考慮した場合、TOXに差がなくなるので、DFSの長いTJ治療群がより広い効用値の範囲でQ-TWiSTを最長にした。このような場合、TJ療法を原則とするが、患者の意思によりDJ療法も妥当と考えられる。

いずれの場合も、医療従事者が $U_t$ や $U_r$ の値を動かして、治療法の優劣を決定するは恣意的である。 $U_t$ や $U_r$ の値は、図を提示される前に患者があらかじめ決めるべきであり、それを図

の上にプロットすることで、その患者の価値観において、どの治療法が優れているか判断されるべきである。

Q-TWiSTは、 $U_t$ や $U_r$ の組み合わせにより無数に存在するエンドポイントであり、threshold utility analysisを行えば、治療の優劣が覆る $U_t$ や $U_r$ の組み合わせが存在する。あらかじめ、 $U_t=U_r=0.5$ でのQ-TWiSTをプライマリーエンドポイントと決めて臨床試験を行うのであれば、それを治療自体の優劣の評価に用いることができるかもしれないが、そのような臨床試験が受け入れられるとは考えられない。つまり、Q-TWiSTは、治療自体の優劣を客観的に評価するためのエンドポイントとしては相応しくないのである。しかし、一人の患者にとって、「客観的にどの治療法が優れているか」よりも「どの治療法が自分の価値観に適しているか」という方が重要であり、その意味においては、Q-TWiSTは、患者に有用な情報を提供することになる。

#### E. 結論

本論では、子宮体がん併用化学療法へのQ-TWiST解析適用の結果から、副作用のグレードにもよるが、DJ療法またはTJ療法が有用であると結論付けられる。しかし、患者各人における治療法の優劣は、2つの健康状態(TOX、REL)に対する効用値によって異なる。したがって、患者の価値観において、どの治療法が優れているかを判断されるべきである。

## **F. 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

## **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

子宮体癌における術後療法の有用性の検討

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**

子宮体癌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癌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、非特定営利活動法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（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、ASCO2005において発表した。成績は両治療法とも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。この成績に関する最終論文がGynecol Oncolにすでにacceptされている。2005年のASCOでの発表を受けて国内外で子宮体癌における化学療法の役割を講演し、2006年11月には英国マンチェスターにて子宮体癌コンセンサス会議にも参加し、さらに2007年ASCOにおけるNSGOの発表で放射線療法に化学療法を併用することの有用性が発表された。今後の展開として術後療法としての化学療法の確立と放射線療法との併用方法の解析が注目される。

**A. 研究目的**

中等度リスクの子宮体癌を中心に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化比較試験を行った。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子宮体癌症例である。

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 333mg/m<sup>2</sup>、doxorubicin 40mg/m<sup>2</sup>、cisplatin (50mg/m<sup>2</sup>)を4週ごとに3サイクル以上行われた。

**B. 研究方法**



### 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 (intermediate risk; 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 歳以上または分化度 G3 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%) とも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術後療法の追加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 論文が発表され、日本からもすでに論文が発表されており、ますます子宮体癌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癌

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示唆され、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) 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 cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 108: 226-233; 2008
- 2) 寒河江 悟, 杉村政樹: 子宮体癌における化学療法. *癌と化学療法*, 35:218-223, 2008
- 3) Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N, Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group: Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: Results of a Japanese Gynecologic Oncology Group Survey. *Gynecol Oncol*, 105: 325-328, 2007
- 4) 寒河江 悟, 長多正美, 杉村政樹:

進行子宮体癌における術前化学療法  
法の試み. 北産婦医学会報, 119:  
42-44, 2007

2. 学会発表

- 1) Sagae S, Susumu N: Endometrial cancer working group. Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting, June 2007, Chicago, USA.
- 2) Sagae S: Current status and future perspectives in the treatment of endometrial cancer in Japan and the World. Asia-Oceania Obstetrics and Gynecology meeting, September 2007, Yokohama, Japan
- 3) Sagae S, Susumu N: Endometrial cancer working group. Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting, October, 2007 Berlin, Germany
- 4) 寒河江 悟: GCIG 委員会報告. 第6回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会(東京), 2007, 11月
- 5) 寒河江 悟: FIGO 進行期分類改定の動き. 第43回日本婦人科腫瘍学会(米子), 2007, 11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 特になし

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 IV 期の臨床経過についての検討

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**

1995 年から 2006 年に当院で子宮体癌 IV 期と診断された 43 例を後方視的に解析した。Primary endpoint は overall survival とした。他癌腫である可能性が否定できない 2 例を除外し 41 例を解析した。年齢中央値 58 歳、範囲 32-80 歳。Overall survival は 745±708 日（51-3004 日）、無増悪生存期間は 395±365 日（19-1220 日）であった。IV 期症例でも、無増悪生存期間が 1 年期待できるためその間の十分な集学的治療が必要である。また増悪を認めてもさらに約 1 年生存が期待できることから、放射線治療を含めた局所治療が重要となる。ホルモン感受性であればホルモン治療の奏効が期待できる。

**A. 研究目的**

わが国の子宮体癌 IV 期症例数は限られており、その臨床経過を集積した報告は多くない。そこで当院の IV 期症例を検討し、その特徴を明らかにする。

**B. 研究方法**

1995 年から 2006 年に当院で子宮体癌 IV 期と診断された 43 例を後方視的に解析した。Primary endpoint は overall survival である。

**C. 研究結果**

他癌腫である可能性が否定できない 2 例を除外し 41 例を解析した。年

齢中央値 58 歳、範囲 32-80 歳。生存期間の中央値は 745±708 日（51-3004 日）、無増悪生存期間の中央値は 395±365 日（19-1220 日）であった。抗がん剤投与症例は 29 例、初回化学療法として行われたものは CAP 療法（シクロホスファミド、アドリアマイシン、シスプラチン）13 例、AP 療法（アドリアマイシン、シスプラチン）9 例（アドリアマイシン/カルボプラチン 1 例を含む）、TC 療法（パクリタキセル、カルボプラチン）（weekly 含む）5 例であり、PR 以上の効果は CAP 3 例、AP 2 例、TC 1 例で認められた。ホルモン療法は 7 例ですべて MPA（medroxyprogesterone）内服であり、

PR,CR 例は計 3 例であった。

#### D. 考察

子宮体がんIV期症例に対する標準治療に関してはまだコンセンサスが得られていないのが現状である。ホルモン療法も選択されることがあるが、ホルモン療法での長期生存例も認められた。子宮体がんIV期症例に対しては、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

#### E. 結論

IV期症例でも、無増悪生存期間が約 1 年間期待できるためその間の十分な集学的治療が必要である。また増悪を認めてもさらに約 1 年生存が期待できることから、放射線治療を含めた局所治療が重要となる。ホルモン感受性であればホルモン治療の奏効が期待できる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 片山博文, 勝俣範之: がん緩和医療 化学療法. 日本臨床, 65 : 98-102, 2007
  - 2) 山本春風, 勝俣範之: 外来化学療法の実際. 産科と婦人科 74 : 1464-1469, 2007
  - 3) 堀田洋介, 勝俣範之: 子宮体がんに対する化学療法. 産婦人科の世界, 59 : 1003-1010, 2007

- 4) Mizuno T, Katsumata N, Mukai H, Shimizu C, Ando M, Watanabe T: The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone. Support Care Cancer, 15: 287-291, 2007

#### 2. 学会発表

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

初期子宮体癌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  
再発危険因子に関する検討

分担研究者 進 伸幸 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

### 研究要旨

初期体癌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 36 例と高分化(G1)類内膜癌で I a 期が推定される体癌 40 例の計 76 例に対して高容量 MPA を投与し、前者で 87.0%、後者で 97.2%が寛解した。再発危険因子として月経不正周期と癌家族歴に留意する必要があることが初めて判明したが、この 2 因子は、若年体癌発症に関わる排卵障害に伴うエストロゲン過剰刺激と DNA ミスマッチ修復機構異常を背景としていると考えられる。

#### A. 研究目的

若年での体癌を罹患する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施行例の病変消失後の再発例も増えており、黄体ホルモン療法の安全性と治療の個別化を目的として、再発危険因子について検討する。

#### 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 の 36 例、I a 期が推定される類内膜腺癌 G1 の 40 例に対して MPA(600mg/d) を 4 ヶ月以上投与した。毎月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。倫理委員会承認のもと患者の同意を得て 2 色 FISH 法にて内膜細胞診検体を用いて、1p、17p のゲノム異常も検索した。病変消失後、3 か月毎に内膜細胞診/組織診にて follow up した。既婚者には排卵誘発を、未婚者には Holmstrom 療法を施行し、AEH 以上の病変出現を再発と定義した。再発に関わる因子を多変量解析(Cox 比例ハザードモデル)にて検討した。

#### C. 研究結果

非奏効例は G1 の 2 例のみ(血栓症発症と TCR にて筋層浸潤を確認して中止)で、寛解率は G1 87.0%、AEH97.2%

であったが、経過観察2年時における累積再発率はそれぞれ39.8%、38.2%であった。年齢、BMI、月経不正周期、PCO、ER、PR発現の有無、近親2度以内のHNPCC関連癌(大腸癌、胃癌など)家系内集積、DNAミスマッチ修復蛋白(MLH1、MSH2、MSH6)発現、FISH異常所見持続、組織型、などの因子のうち、再発に関わる独立予後因子として、MLH1蛋白発現消失、HNPCC関連癌集積が有意なHR上昇を認めた(HR:7.576、3.428)。また、月経不正周期と治療終了時FISH異常所見持続も独立した予後因子として抽出された。

#### D. 考察

再発に関わる独立予後因子として、MLH1蛋白発現消失、HNPCC関連癌集積性、月経不正周期と治療終了時FISH異常所見持続に留意する必要があることが初めて判明した。これらは、若年体癌発症に関わる排卵障害に伴うエストロゲン過剰刺激とDNAミスマッチ修復機構異常を背景としていると考えられ、異なるタイプの再発機序が存在する可能性が示唆された。また、これらの再発危険因子を有する症例へ妊孕性温存のため高容量黄体ホルモン療法を行うことの適否、また他の治療法の開発について検討を行う必要性が示された。

#### E. 結論

初期体癌の妊孕性温存目的の黄体ホルモン療法には、異なるタイプの再発危険因子が関与していることが判

明した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 108: 226-233: 2008

##### 2. 学会発表

- 1) Ichikawa Y, Susumu N, Nomura H, Aoki D, et al.: Analysis of prognostic risk factors among patients with early endometrial cancer after fertility-preserving high-dose MPA therapy. 15<sup>th</sup> biennial meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), October 2007, Berlin, Germany
- 2) 進 伸幸, 市川義一, 末盛友浩, 東口敦司, 野村弘行, 平沢 晃, 玉田裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 塚崎克己, 青木大輔, 吉村泰典: 子宮体癌における妊孕性温存高用量MPA療法の予後解析. 第59回日本産科婦人科学会(京都), 2007, 4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



婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

子宮体がん研究

JGOG 2043

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  
Version 2.0: 2007年10月15日

JGOG2043 ver. 2.0



## 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 60 mg/m<sup>2</sup> + CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> day 1 q 3 weeks 6 コース  
B 群: DP 療法 DOC 70 mg/m<sup>2</sup> + CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> day 1 q 3 weeks 6 コース  
C 群: TC 療法 PTX 180 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 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 2 cm 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\*
  - \* 予後不良の組織型(漿液性、明細胞、未分化)についてはGrade3 として取扱う。  
それ以外の組織型については、腺癌成分の形態または細胞異型によりGradeを判定すること。
  - ・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 8 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 14 日以内

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

以下の検査は、登録日前 21 日以内または投与開始予定日 28 日以内

クレアチニン・クリアランス	60 mL/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

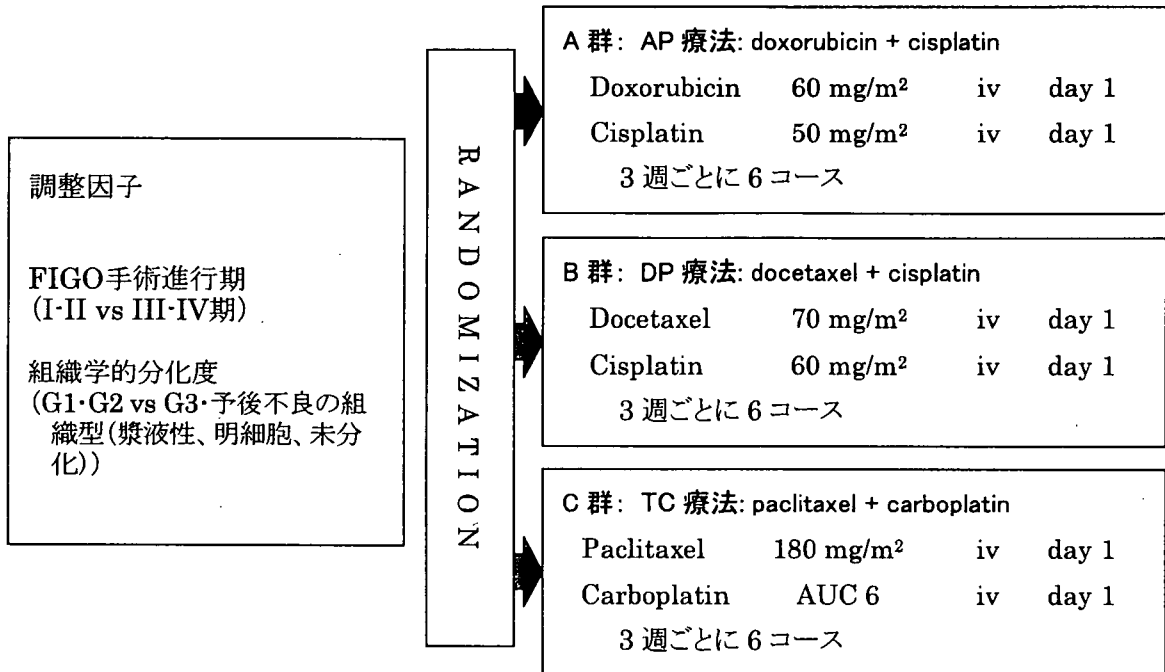
## 0.2.2 除外規準

- 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 60 mg/m<sup>2</sup> を 10 分以内で (点滴) 静注し、240 分かけて 1000 mL 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 50 mg/m<sup>2</sup> 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 1000 mL 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 70 mg/m<sup>2</sup> 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 60 mg/m<sup>2</sup> を 120 分以上かけて点滴静注する。CDDP 投与後、240 分かけて 1000 mL 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 180 mg/m<sup>2</sup> 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 2 cm 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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 療法のハザード比が 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。