

6. Woodle MC. Surface-modified liposomes: assessment and characterization for increased stability and prolonged blood circulation. *Chem Phys Lipids* 1993;64:249-62.
7. Needham D, McIntosh TJ, Lasic DD. Repulsive interactions and mechanical stability of polymer-grafted lipid membranes. *Biochim Biophys Acta* 1992;1108:40-8.
8. Huang SK, Martin FJ, Jay G, Vogel J, Papahadjopoulos D, Friend DS. Extravasation and transcytosis of liposomes in Kaposi's sarcoma-like dermal lesions of transgenic mice bearing the HIV tat gene. *Am J Pathol* 1993;143:10-4.
9. Huang SK, Lee KD, Hong K, Friend DS, Papahadjopoulos D. Microscopic localization of sterically stabilized liposomes in colon carcinoma-bearing mice. *Cancer Res* 1992;52:5135-43.
10. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987-93.
11. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, Hainsworth J, Lopez A, Weissman C, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3093-100.
12. Johnston SRD, Gore ME. Caelyx: phase II studies ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl. 9):S8-14.
13. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-22.
14. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
15. O'Byrne KJ, Bliss P, Graham JD, Gerber J, Vasey PA, Khanna S, et al. A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:203a [Abstract 808].
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Ovarian Cancer V.1.2008. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf).
17. National Cancer Institute. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer. Available from: <http://www.cancer.gov/cancer topics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ovarian cancer (advanced) - paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA91>.
19. Fujisaka Y, Horiike A, Shimizu T, Yamamoto N, Yamada Y, Tamura T. Phase I Clinical Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin (JNS002) in Japanese Patients with Solid Tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:768-74.
20. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-8.
21. Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, Liebes L, Rafique NM, Alving CR, et al. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil®): possible role in hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 2003;14:1430-7.
22. O'Brien MER, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil®) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-9.
23. Ferrero JM, Weber B, Geay JF, Lepille D, Orfeuvre H, Combe M, et al. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO phase II trial. *Ann Oncol* 2007;18:263-8.
24. du Bois A, Pfisterer J, Burchardi N, Loibl S, Huober J, Wimberger P, et al. Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: A prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut). *Gynecol Oncol* 2007;107:518-25.
25. Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, Clouser MC, Lopez AM, Michelin DP, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol Oncol* 2008;108:90-4.

## クリニカルカンファレンス1 婦人科がんとTR

# 1) 分子標的関連

座長：佐賀大学  
岩坂 剛

国立がんセンター中央病院腫瘍内科  
勝俣 範之

札幌医科大学  
斎藤 豪

### 抗がん剤の歴史と分子標的薬

抗がん剤の歴史は1940年代にマスタードガスから応用されたナイトロジェンマスタードを初めてホジキン病の治療に用いたことから始まる。以後、がん化学療法は飛躍的進歩をとげ、不治の病とされてきた白血病も治療ができるようになった。また、それまでは手術療法と放射線療法しか有効な治療手段がなかった固形癌も化学療法を組み合わせることによって治療成績の向上がみられるようになった。1960年代には cyclophosphamide をはじめとするアルキル化剤が評価され、70年代には抗がん性抗生物質である doxorubicin、80年代には cisplatin が登場し、90年代には taxane 製剤、oxaliplatin、irinotecan などの薬剤が登場し、治療成績の向上をもたらした。化学療法剤はわずか50年間で輝かしい進歩をとげたといえる。しかし、これまでの殺細胞効果だけを有する化学療法剤には効果、毒性の面で限界がある。21世紀になってから、細胞を核を攻撃し正常細胞にも影響を与えてしまう従来の cytotoxic drug と違って、癌細胞に特有に発現している増殖因子に対する抗体を作成しがんの増殖を抑制しようとする抗体療法や、シグナル伝達系の酵素を抑制する薬剤や、癌細胞の増殖に必要な血管新生を抑制する阻害剤などの分子標的薬の開発が盛んになってきている。その代表薬剤が、trastuzumab(ハーセプチン®)、rituximab(リツキサン®)、imatinib(グリベック®)、gefitinib(イレッサ®)などである。がん細胞に対する分子標的となるもの、また標的に対する分子標的薬を表1にまとめた。表に示すようにがん細胞の標的となる分子にはさまざまなものがあり、現在ではこれらの標的に対して、何百もの新規分子標的薬が開発され、臨床試験が開始されている。

分子標的薬を作用機序別に分類すると表2のように分類され、標的分子別に分類したものが、表3である。表4に現在、海外の第三相試験にて有効性が認められ、承認されている分子標的薬の一覧を示した。最近では、腎臓癌に対する分子標的薬の開発がめざましい。婦人科がんに対しては残念ながら、まだ第三相試験で有効とされた薬剤はなく、承認されていないのが現状である。

#### Molecular Targeted Therapy

Noriyuki KATSUMATA

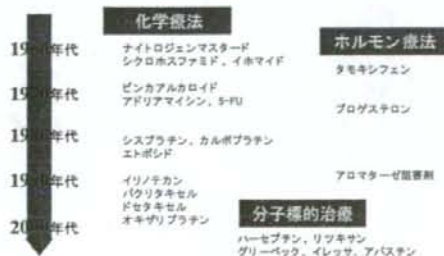
Department of Medical Oncology, National Cancer Center, Tokyo

Key words : Targeted therapy · Molecular target chemotherapy

(表1) がん細胞の標的

分類	標的	分子標的薬
Growth Factor	Hormones	Hormone
	EGF	agonist/antagonist
	FGF	
	PDGF	
Growth Factor Receptor	Cytokine receptor	Anti-receptor
	Tyrosine kinase	antibody
		TK inhibitor
		Small molecule inhibitor
Intracellular Signaling Molecule	Farnesyltransferase	Farnesyltransferase inhibitor
	Nonreceptor TKs	Small molecule kinase inhibitor
	MAP kinase	
	JAK/STAT	
Apoptosis	CDK	Apoptosis agonist
	Rb	
	Akt	
Oncogenesis	K-ras	Anti-sense oligonucleotide
	N-myc	
	Bcl-2	
Tumor Suppression Angiogenesis and Metastasis	P53	Viral vectors
	VEGF	Angiostatin
	Rho B	Endostatin
	Matrix metalloproteinase	Anti-VEGF
	Integrin	Metalloproteinase inhibitor
		Collegnease
Immune System	T cell	Vaccine
	NK cell	Monoclonal antibody
	Macrophage	CSF
	Dendritic cell	

抗がん剤の歴史



(図1)

(表2) 分子標的薬の分類(作用機序別)

<p>■ Tyrosine kinase inhibitor : 小分子化合物          Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva)          Imatinib (Gleevec)          Sorafenib, Sunitinib, Temcirolimus,          Lapatinib</p>
<p>■ Monoclonal antibody : 大分子          Trastuzumab (Herceptin)          Rituximab (Rituxan)          Bevacizumab (Avastin)</p>

(表3) 分子標的薬の分類(標的分子別)

■ EGFR	Tyrosine kinase inhibitor : Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva), Lapatinib
	Monoclonal antibody : Cetuximab (Erbix)
■ HER2	Monoclonal antibody : Trastuzumab (Herceptin)
■ Bcr-Abl, c-Kit	Tyrosine kinase inhibitor : Imatinib (Gleevec)
■ VEGF-VEGFR	Monoclonal antibody : Bevacizumab (Avastin)
	Tyrosine kinase inhibitor : Sorafenib, Sunitinib
■ CD20	Monoclonal antibody : Rituximab (Rituxan)

(表4) 悪性疾患に対する分子標的薬

Targeting agents for malignant disease		
Agents	Target	Indication
Imatinib (Gleevec®)	Bcr-Abl, c-Kit	CML, GIST
Trastuzumab (Herceptin®)	Her 2	Breast Cancer
Rituximab (Rituxan®)	CD20	B Cell Lymphoma
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF	Colon Cancer, Lung cancer
Erlotinib (Tarceva®)	EGFR	Lung cancer, Pancreatic cancer
Cetuximab (Erbix®)	EGFR	H&N cancer, Colon cancer
Sunitinib (Sutent®)	Multi target	GIST, Renal cancer
Sorafenib (Nexavar®)	Multi target	Renal cancer
Temsirolimus (Torisel®)	mTOR	Renal cancer
Lapatinib (Tykerb®)	Her1, Her2	Breast cancer

### 卵巣癌に対する分子標的薬

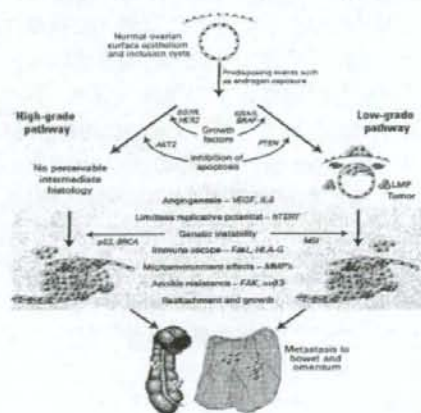
卵巣癌の発生に関して、最近の論文で図2に示すような pathway が示されている<sup>1)</sup>。すなわち、Low malignant potential(LMP)tumor になるべく、Low-grade pathway と、通常の癌化に関連した High-grade pathway である。High-grade pathway には、EGFR, HER2, AKT2などの遺伝子が、Low-grade pathway には、KRAS, BRAF, PTENなどの遺伝子が関わっている。また、その後の腫瘍の進展に、VEGF, IL-8, hTERT, FasL, HLA-G, MMP, FAK,  $\alpha V\beta 3$ などの遺伝子が関わっているという。卵巣癌に対しても、これらの遺伝子を Target とした分子標的治療が考えられる。これまでに卵巣癌に対して、表5に示すような薬剤の臨床試験が行われたが、このうち、Bryostatins, Trastuzumab, Gefitinib は効果が認められなかった。その他の薬剤に対しては、現在臨床試験が進行中である。CA125に対するモノクローナル抗体である Oregovomab はその効果が期待がされたが、卵巣癌術後、化学療法後の維持療法として、Oregovomab と Placebo とを比較した phase III study では Oregovomab の有効性が証明されなかった<sup>2)</sup>。

Erlotinib(Tarceva)はEGFR(epidermal growth factor receptor: 上皮成長因子受容体)を分子標的とした選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。チロシンキナーゼは細胞内のシグナル伝達の主役を担う細胞内の蛋白質のリン酸化活性に関与し、100種類以上存在、受容体型、非受容体型に分類される小分子化合物である。ErlotinibはEGFRのATP活性化ドメインに結合し、ATPと競合し、自己リン酸化を阻害することでチロシンキナーゼ活性を阻害する。Erlotinibは、非小細胞性肺癌に対するRCTで生存期間延長効果をもたらしたため、2005年には、米国、欧州で承認、2007年に我が国でも承認されている。EGFRは卵巣癌に対しても、35~70%発現されているという報告があり、卵巣癌にもerlotinibの効果が期待できる。卵巣癌では、EGFR陽性であることが確認された再発・難治症例34例を対象としたerlotinib単剤投与による第Ⅱ相試験が行われ、2例(6%)でPR、15例(44%)でSDの結果であった<sup>3)</sup>。他剤との併用投与では、カルボプラチン(+パクリタキセル)との併用投与およびBevacizumabとの併用投与が検討されている。Erlotinib+bevacizumab併用療法では、これまでに有害事象として消化管穿孔が高頻度であることが報告されており、慎重に判断していく必要がある<sup>4)</sup>。また、初回標準治療後の維持療法として、erlotinibとプラセボ投与を比較するRCTが現在EORTCで行われている(図3)。

### 卵巣癌に対する Bevacizumab

固形がんが浸潤や転移を起こす過程の一つに血管新生がある。微小環境では腫瘍細胞が

### ■ Model of Ovarian Carcinogenesis



Charles N. J Clin Oncol; 26:995, 2008

(図2)

(表5) Molecular Targeted Agents for Ovarian Cancer

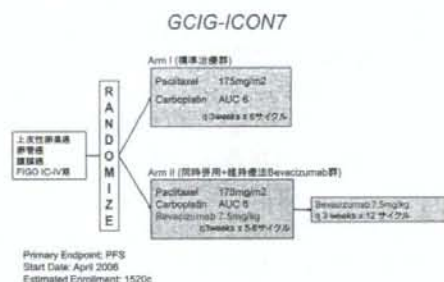
Agent	Target
Bortezomib	proteasome
Bevacizumab	VEGF-A
R115777	FTI
Lapatinib	EGFR/HER1, Her2
BAY 43-0006	Raf-1
Imatinib	C-kit/PDGFR
Pertuzumab	Her-2
Volociximab	VEGFR-1, 2, 3, PDGFR, c-kit
Sunitinib	PDGFR, c-kit, FLT-3
AMG-706	VEGFR-1,2,3, c-kit
Solafenib	Raf, VEGFR-2,3,FLT-3, c-kit, PDGFR
Temsirolimus	M-TOR
Enzastaurin	PKC-β
Erlotinib	EGFR



(図3)



(図4)



(図5)

糖たんぱく質の一種である VEGF などの血管新生因子を放出することにより、血管新生シグナル経路が活性化される。このように VEGF は腫瘍細胞が腫瘍周囲の間質へ増殖、移行、進展するのを促進する。Bevacizumab はマウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体のヒト組み換え型抗体であり、VEGF の働きを抑制する。いまだ明確ではないが、微小血管の増生を抑制し腫瘍の増殖を防ぐ、血管の normalization により抗がん剤を有効に拡散させる、血管の成長や新生を防ぐことにより抗腫瘍効果を示すといった、いくつかの作用機序が考えられる。卵巣癌に対して VEGF の発現は、腹水産生、癌化、予後不良因子と関わっており、preclinical study では、anti-VEGF 療法が腫瘍の増殖を抑制、悪性腹水を減少、化学療法との併用効果が証明されている<sup>5)</sup>。

Bevacizumab は、大腸癌、非小細胞性肺癌については米国等、世界各国で承認されているが、卵巣癌については患者数が少なく経営的な判断から企業主導の臨床試験は海外でも実施されておらず、承認のある国はない現状である。しかし、既治療の治療抵抗性卵巣癌に対して Bevacizumab 単剤投与でも高い奏効率が得られていることから、その臨床導入は世界中から求められている。これまで再発・難治性卵巣癌に対して行われた Bevacizumab 単剤投与の第二相試験は米国から二つ報告<sup>57)</sup>があり、奏効率 18% (11/62人)、16% (7/44人)と、Bevacizumab 単剤による奏効率は固形癌の中で最も高かった。この結果から、現在、卵巣癌に対する Bevacizumab 投与の有用性を検討するために、ランダム化第三比較試験が、2005年9月26日より米国 GOG により患者登録が開始されている(図4)。欧州では ICON7として、第三相試験が進められている。

### 国際共同医師主導治験としての GOG218

GOG218は、予定症例集積期間3年である目標症例数2,000例にもかかわらず、2006年12月の時点で、221例の登録しか進んでおらず、試験参加がNCIより求められた。日本からも、企業治験で行うことを当初企業に打診したが、企業としては、日本で Bevacizumab の卵巣癌に対する治験を行う予定が全くないということであった。今後、GOG218 また、ヨーロッパでも計画されている卵巣癌に対する Bevacizumab のランダム化比較試

験によって、Bevacizumabの有用性が証明された場合、試験が終了してから、改めて企業治験を開始した場合、他の薬剤と同様5~10年の日本での承認の遅れが予想されるため、医師主導治験として手続きを行い、日本から、GOG Japanのメンバー施設10施設が、GOG218へ参加することとした。2007年から準備を開始、NCI-CTEPとの治験薬輸入に関する協議、厚生労働省担当部署と治験薬搬送手続きについての協議、米国GOGミーティングに参加し、米国の研究者と国際共同臨床試験をどうやって進めていくかについて協議を行った。また、医師主導治験開始に際して、治験審査委員会に提出する書類作成として、GOG218プロトコル(英文)の和訳、説明同意文書(対訳版、意識版)、標準業務手順書(医師主導治験取り扱い規定、治験審査委員会、自ら治験を実施する者、モニタリング、監査、被験者補償、治験薬取扱い、安全性情報取扱い、治験調整医師、効果・安全性評価委員会、治験薬概要書の作成、治験実施計画書の作成、説明同意文書)の作成を行った。その後、企業からの治験薬概要書の提供、企業への監査業務の委託契約、効果安全性評価委員会の設置・依頼、各施設での米国臨床試験に参加するための用件取得・書類提出(治験責任医師、治験分担医師のNCI investigator numberの取得、施設倫理審査委員長・倫理担当官・患者相談担当窓口・CRC・安全性業務担当者の倫理セミナーの受講)、効果安全性評価委員会の業務委託契約、などの作業を9月までに終了、9~10月の期間で、各施設にて、プロトコルの治験審査委員会への提出・承認を得た。平成19年11月6日独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届提出。現在、参加施設システム監査および各施設 Kick-off meeting 開始している。今後は、平成19年度12月初旬までに、NCIからの治験薬の搬送テストを実施し、安全に搬送可能であることを確認、各施設のシステム監査・Kick-off meeting 終了、2008年3月31日現在までに4例の登録が進んでいる。

## Drug Lag と日本

難治性卵巣癌の今後の方向性は、再発卵巣癌では doxil, topotecan, gemcitabine などの薬剤が、進行卵巣癌では, bevacizumab, erlotinib などが期待される薬剤である。上記のうち, doxil は既に世界80カ国で卵巣がん治療に承認されており, アジア地域で承認されていない国は, もはや北朝鮮民主主義人民共和国と日本くらいになってしまっている状況である。また, topotecan は世界70カ国以上で承認されており, gemcitabine は米国, 欧州で承認されている。卵巣癌は chemo-sensitive tumor であるため, 再発後も全身状態が良好で化学療法が奏効し, 3rd line, 4th line と化学療法を続けながら, うまく癌と共存が望める癌種である。そういった状況で doxil, topotecan, gemcitabine などの薬剤が再発卵巣癌に対して保険適応上の問題で使用できない, 治療オプションとして説明することができないことは, 患者さんに大きな不利益をもたらすことと思わ

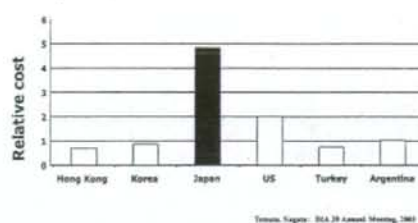
(表6) 世界初上市から各国上市までの平均期間

		承認製品数 (1995-2005)	平均年数
1	米国	25	0.8
2	ドイツ	25	1.0
2	イギリス	23	1.0
2	カナダ	18	1.0
5	フランス	27	1.1
5	スイス	25	1.1
5	スウェーデン	24	1.1
8	オーストリア	24	1.2
8	デンマーク	22	1.2
10	フィンランド	23	1.3
10	オーストラリア	21	1.3
25	日本	14	3.4
	世界	28	1.6

れる<sup>2)</sup>。世界と日本との Drug Lag の問題は、Annals of Oncology で取り上げられている<sup>3)</sup>。この論文によると、67の抗がん剤を対象とした世界初上市から各国上市までの平均期間が主要先進国25カ国中、日本が最下位であり、平均3.4年かかっている(世界の平均は1.6年)(表6)。Drug Lagの原因としては、承認審査の遅れが取り上げられることが多いが、最近では、承認審査にかかる時間は海外と比べてそれほど遅れているわけではない<sup>10)</sup>。むしろ日本における臨床試験/治験実施体制の不備、企業の日本からの治験離れ、治験開始の遅延、なども問題点としてあげら

れる。特に、治験がグローバル化している中で、日本の治験のコスト高は、外資系製薬企業から日本の薬剤開発が避けられる要因の一つとなっている(図6)。また、婦人科がんは罹患数者が他癌種よりも少ないため、企業治験の薬剤開発戦略からははずされることが多い。こうした Drug Lag に対する対策としては、未承認薬剤に対しては、医師主導治験の促進、compassionate use の制度化、適応外薬剤に対しては、診療ガイドラインなどに記載されているような標準治療は保険支払基金で認可する制度へ(2007年9月卵巣癌に社会保険支払基金がエトポシド、子宮体癌にカルボプラチンを承認)、また、臨床試験での使用を保険支払基金が認容する制度へ(2008年4月より高度医療評価制度として開始)<sup>11)</sup>。などの対策が必要と思われる。

#### ● 国際治験での1症例に要する費用比較



(図6) 国際治験での1症例に要する費用比較(日本製薬工業協会会長田徹氏のスライドより引用)

#### 《参考文献》

1. Landen CN Jr, Birrer MJ, Sood AK. Early Events in the Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 995—1005
2. Berek JS, Taylor PT, Gordon A, et al. Randomized, Placebo-Controlled Study of Oregovomab for Consolidation of Clinical Remission in Patients With Advanced Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3507—3516
3. Gordon AN, Finkler N, Edwards RP, et al. Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor(HER1/EGFR)tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma : results from a phase II multicenter study. Int J Gynecol Cancer 2005 ; 15 : 785—792
4. Friberg G, Oza AM, Morgan RJ, Vokes EE, Gandara DR, Fleming GF. Bevacizumab(B)plus erlotinib(E)for patients(pts)with recurrent ovarian(OC)and fallopian tube(FT)cancer : Preliminary results of a multi-center phase II trial. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 5018
5. Burger RA. Experience With Bevacizumab in the Management of Epithelial Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2902—2908
6. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JL. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 5165—5171



7. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5180—5186
8. スマイリーホームページ. (Accessed at [http://ransougan.e-ryouiku.net/drug\\_lag.html](http://ransougan.e-ryouiku.net/drug_lag.html).)
9. Wilking N, Jonsson B. A global comparison regarding patient access to cancer drugs. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 3: iii1—iii82
10. 小野俊介, 安積穢衛. 日本における新医薬品の承認審査期間. *政策研ニュース* 2003; 12: 1—3
11. 厚生労働省高度医療評価制度について. (Accessed at <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>.)

## 特集

## 国際共同臨床試験

## 米国多施設共同研究グループへの参加 1) 医師の立場から\*

勝俣 範之\*\*

**Key Words** : GOG, international clinical trial, bevacizumab

## はじめに

がんの臨床試験が国際化(グローバル化)が進んできている理由として、①新規抗がん剤の開発が爆発的に進んでおり、より早く、より多くの患者を登録することが必要となった、②分子標的治療薬が台頭してくることによって、がん腫の中でもtargetがしぼられることになり、より多くの患者が必要となった、③稀少疾患に対する臨床試験の必要性が増してきた、などがあげられる。近年の国際共同試験の成果としては、一つの国際共同大規模臨床試験によって、全世界的に新たな標準治療が確立されるようになったことは、大きな成果と言えよう。

## 婦人科がん領域の国際共同試験

婦人科がん領域は、発生頻度が比較的稀であるため、研究者の数が多いこともないこともあり、国際協調性が以前より取られてきた。欧州ではEORTC(ヨーロッパ中心)(<http://www.eortc.be/>)、ICON(イギリス中心)のグループで国際共同試験が行われてきた。米国も巻き込んだ組織としては、Gynecologic Cancer Intergroup(GCIG)が1995年に創設され(<http://ctep.cancer.gov/resources/gcig/index.html>)、国際共同臨床研究を行っている。現

在では16か国が参加しており、日本からは、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(Japanese Gynecologic Oncology Group : JGOG (<http://jgog.gr.jp/>))が参加しており、現在日本発の国際共同臨床試験である卵巣明細胞がんに対するCDDP+CPT-11 vs. CBDCA+Paclitaxelの臨床第III相試験(JGOG3017)が開始されており、すでに韓国が参加を表明、登録を開始。今後も英国、イタリアが参加予定である。

米国多施設共同試験グループ  
(Gynecologic Oncology Group : GOG)

米国GOGは、米国国立がん研究所(National Cancer Institute : NCI)スポンサーのがん臨床試験グループで米国で唯一の婦人科がんを対象とするグループである。GOGは1970年2月に設立された。研究費はNCIのがん研究費3,200億円(2006年、ちなみに日本のがん研究費の総額は2006年度は61億円)のうち、Cooperative Group Programに年間115億円費やされる。GOGは12のCancer Cooperative Groupの一つであり、年間の研究費は約15億である。これまで行われてきた臨床試験の数は461あり、現在のactive trialは55ある。GOGの組織構造を図1に示す。運営部門のofficeや統計センターなどが設置され、各がん種ごとの委員会が設置されている。Executive committeeとして、Data and Safety Monitoring Board (DSMB)は日本では効果・安全性評価委員会に

\* Participation in American clinical trial group as a investigator.

\*\* Noriyuki KATSUMATA, M.D.: 国立がんセンター中央病院内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

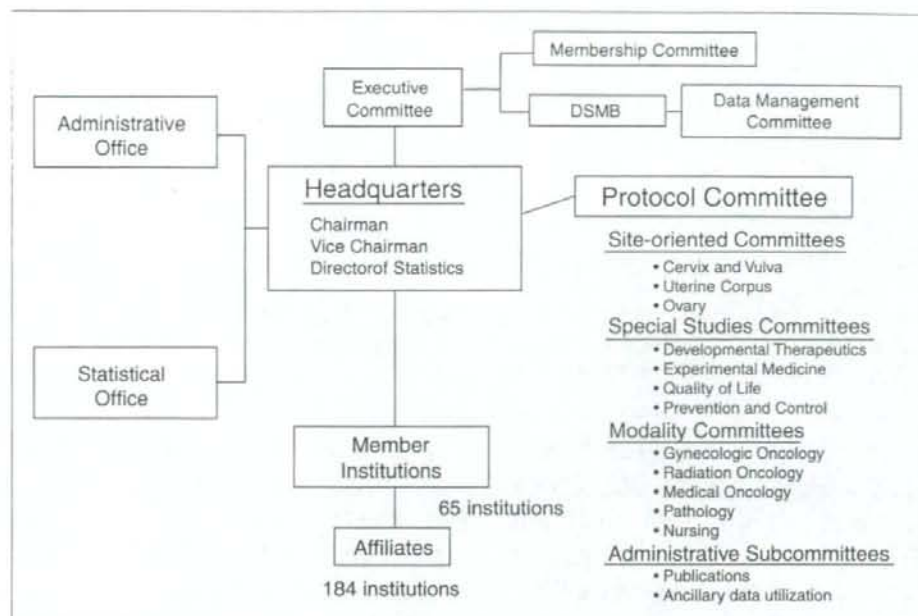


図1 Organizational Structure of GOG

相当する委員会である。Membership committeeでは、施設の認定を行う委員会である。参加メンバー施設はfull memberとprovisional memberと分けられるが、full memberとは正規の認定された施設であり、provisional memberとは見習い段階の施設、言うなれば二群施設というわけである。現在のGOGメンバー施設(full member)は65施設、メンバー施設に付随した関連施設(affiliate institute)は184施設であり、計249施設が参加している。Full membershipを維持するためには、①最低登録症例数の確保(関連施設を合わせた合計の年間150ポイントが必要、1症例登録ごとにポイントが加算される。Phase II studyで3ポイント、phase III studyで6ポイントであり、150ポイント維持には、phase III studyで25症例の登録が年間必要。メンバー施設、関連施設ともに年間3例以上の登録が必須)、②施設データのqualityとして、登録症例の90%以上が適格例であること、case report form (CRF)の85%以上が遅滞なく提出されていること、CRFの90%以上が常に完全に記載されていること、施設訪問監査を3年に1度受けなければならないこと、その際に85%以上の正確性が確保されていること、

③年2回のbusiness meetingに参加すること、が義務づけられており、full membershipを維持するためにはかなり厳しい規準となっている。それゆえ、GOGのfull membershipを獲得することは、施設のqualityの高いことが保証されることにもなる。GOGは2001年より、国際共同プロジェクトを開始し、2001年には英国、豪州・ニュージーランドが参加、2002年に日本が、2003年に北欧グループが、2005年に参加、provisional memberとなっている。GOGが行った国際共同試験としては、進行卵巣がんに対する初回化学療法のランダム化比較試験(GOG182)があり<sup>1)</sup>、この試験は4,312名の患者が、わずか3年間という速さで登録されており、英国、豪州・ニュージーランドが参加している。

### 米国GOGへの参加

わが国でもJGOGやJapan Clinical Oncology Group (JCOG)が婦人科がんの臨床試験を行ってきたが、国際共同試験を行おうという機運がしだいに高まり、2001年、米国GOGより国際メンバーとして参加の打診を受け、当時川崎医大(埼玉医科大学国際医療センター)婦人科の藤原恵一

表1 GOG-Japan登録状況

Phase	Diagnostic	III	III	III	II	II	I	Total
GOG Study ID	171	174	175	209	187	232B	9917	
2003年	29	1	—	—	0	—	—	30
2004年	35	1	0	—	2	—	1	39
2005年	28	1	15	0	0	—	1	45
2006年		3	14	5	0	0	0	22
2007年				24	0	2	3	29+
								165+

参加施設：鹿児島市立病院，国立がんセンター，北海道大学，慶應義塾大学，九州がんセンター，呉医療センター，慈恵会医科大学，四国がんセンター，岩手医科大学，近畿大学，東北大学，埼玉医科大学，鳥取大学，神戸医療センター，広島大学

先生を中心にして米国への申請手続きの準備を開始した。参加各施設は、10施設を選定し、GOG Japanとして組織した。GOG JapanはJGOGの付属委員会として組織された。米国の臨床試験に参加するためには、米高規制当局への諸手続きをまずは行わなければならない。すなわち、各参加施設の倫理審査委員会(IRB)を米国規制当局(Office for Human Research Protections: OHRP)へ登録、Federalwide Assurance (FWA)取得(施設登録)、各参加施設医師NCI investigator numberの取得、investigatorの被験者保護に関する教育記録の提出〔米国NIHが規定する一定の倫理教育プログラムを受講・承認されなければならない。OHRPホームページから受講可能である(<http://ohrp-ed.od.nih.gov/CBTs/Assurance/login.asp>)〕・conflict of interest宣誓書の提出を行った。また、米国GOGへ、がん診療専門医の配置確認証明書、施設長および各科長の承諾書、年間症例数およびがん患者登録に関する調査書などの提出を行い、米国2002年1月にprovisional memberとして承認された。また、GOGの臨床試験へ登録するに際し、プロトコルの日本語版作成、同意説明文書の日本語訳作成を行い、施設IRBに提出、2003年3月より症例登録を開始した。2004年8月米国GOGによる監査(監査員2名)を受け入れ、日本の代表2施設(鹿児島市立病院、川崎医科大学)がGOG臨床試験の実施状況を監査され、IRB(年1回のプロトコルの更新)、informed consentのレビュー、薬剤の管理状況、治療状況の詳細、評価判定の確認、毒性の判定、などが、米国NCIが規定する監査事項に従って行

われたが、acceptableと判定され、米国NCIにも報告された。2003年には25症例、2004年には36例、2005年には54例を登録し、full memberに必要となる年間150ポイントを獲得し、2005年にfull memberに昇格。2007年12月現在、日本からは15施設(国立がんセンター中央病院、九州がんセンター、四国がんセンター、東北大学、神戸医療センター、鹿児島市立病院、慶応大学、慈恵医科大学、近畿大学、鳥取大学、北海道大学、呉医療センター、岩手医科大学、埼玉医科大学、広島大学)が参加し、2007年12月現在まで日本から、165例を登録している(表1)。

### 米国GOG参加の問題点と課題

現在、日本から米国へ登録している臨床試験は、表2に示す4つのみである。Full membershipを維持していくためにも、多くの臨床試験に参加することが必要であるが、GOGで行われている臨床試験の多くは、日本での未承認薬、または適応外薬剤が使用されている。国際共同試験を円滑に効率に進めていくためにも、未承認/適応外薬剤の問題は一刻も早く解決することが必要である。未承認薬に関しては、後述する医師主導治験を推進させることが望ましい。適応外薬剤の問題に関しては、こうした国際共同試験のようなレベルの高い臨床試験を行う場合には、保険適応を認めるなどの仕組みを作っていくことも必要となろう。また、今後も国際共同試験を行っていくに際して、海外の研究者たちと対等にdiscussionできる若手研究者の育成も大切である。JGOGでは、若手研究者育成のため

表 2

- ・ GOG9917 : A dose-escalating phase I study with an expanded cohort to assess the feasibility of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in patients with previously untreated epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube carcinoma
- ・ GOG232B : A phase II evaluation of paclitaxel (taxol NSC #673089) and carboplatin (paraplatin NSC #241240) in the treatment of advanced, persistent or recurrent uterine carcinosarcoma
- ・ GOG187 : Phase II study of paclitaxel for ovarian stromal tumors as first-line or second-line therapy
- ・ GOG209 : Randomized Phase III trial of doxorubicin/cisplatin /paclitaxel and G-CSF versus carboplatin/paclitaxel in patients with stage III & IV or recurrent endometrial cancer

に、臨床試験の立案・作成のための教育セミナーなどを2007年から開始している。また、臨床試験のインフラストラクチャーであるデータマネージメント、データ解析を行っていくためのデータセンターの設立、セントラルデータマネージャーの人員育成と確保も言うまでもなく重要課題である。

### 国際共同医師主導治験の開始

進行卵巣がんの治療成績は依然として不良であり、さらなる治療成績向上が望まれている。現在開発中の新しい薬剤の中で、血管新生阻害剤であるBevacizumabは卵巣がんにもっとも期待がされている。Bevacizumabは、大腸がん、非小細胞性肺癌については米国など、世界各国で承認されているが、卵巣がんについては患者数が少なく経営的な判断から企業主導の臨床試験は世界いずれにおいても実施されておらず、承認のある国はない現状である。しかし、既治療の治療抵抗性卵巣がんに対してBevacizumab単剤投与でも高い奏効率が得られていることから、その臨床導入は世界中から求められている。これまで再発・難治性卵巣がんに対して行われたBevacizumab単剤投与の第II相試験は米国から2つ報告<sup>23)</sup>があり、奏効率18% (11/62名)、16% (7/44名)と、Bevacizumab単剤による奏効率は固形がんの中でもっとも高かった。卵巣がんに対するBevacizumab投与のランダム化第III相比較試験として、2005年9月26日より米国GOGにより患者登録が開始されている(図2)。しかし、予定症例集積期間3年である目標症例数2,000例にもかかわらず、2006年12月の時点で221例の登録し

か進んでおらず、試験参加がNCIより求められた。日本からも、企業治験で行うことを当初企業に打診したが、企業としては日本でBevacizumabの卵巣がんに対する治験を行う予定がまったくないということであった。今後、GOG218またヨーロッパでも計画されている卵巣がんに対するBevacizumabのランダム化比較試験によって、Bevacizumabの有効性が証明された場合、試験が終了してから改めて企業治験を開始した場合、他の薬剤と同様5~10年の日本での承認の遅れが予想されるため、医師主導治験として手続きを行い、GOG218へ参加することとした。

2007年から準備を開始、NCI-CTEPとの治験薬輸入に関する協議、厚生労働省担当部署と治験薬搬送手続きについての協議、米国GOGミーティングに参加し、米国の研究者と国際共同臨床試験をどうやって進めていくかについて協議を行った。また、医師主導治験開始に際して、治験審査委員会に提出する書類作成として、GOG218プロトコル(英文)の和訳、説明同意文書(対訳版、意識版)、標準業務手順書(医師主導治験取り扱い規定、治験審査委員会、自ら治験を実施する者、モニタリング、監査、被験者補償、治験薬取扱い、安全性情報取扱い、治験調整医師、効果・安全性評価委員会、治験薬概要書の作成、治験実施計画書の作成、説明同意文書)の作成を行った。その後、企業からの治験薬概要書の提供、企業への監査業務の委託契約、効果安全性評価委員会の設置・依頼、各施設での米国臨床試験に参加するための要件取得・書類提出(治験責任医師、治験分担医師のNCI investigator numberの取得、施設倫理審査委員長・倫理担当官・

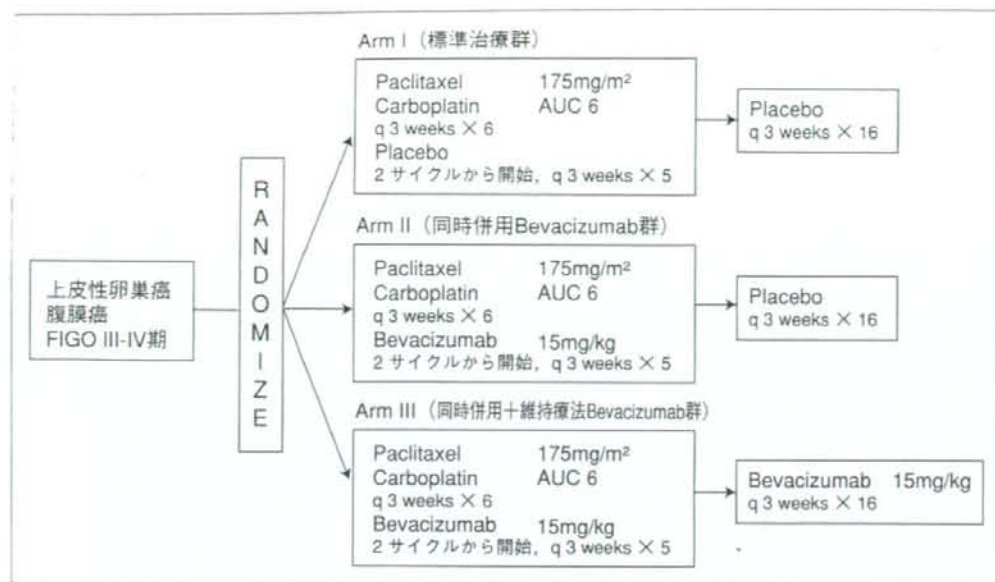


図2 GOG218試験デザイン  
AUC: area under the curve

表3 医師主導治験—米国との比較

	米国	日本
治験届け	NCI	自ら治験を実施する者(医師)
治験薬搬送業務, SOP作成	NCI	外部委託(北里研究所)
有害事象報告業務, SOP作成	NCI-FDA-GOG	自ら治験を実施する者(医師)
		外部委託(北里研究所)
プロトコル作成	NCI-FDA-GOG	自ら治験を実施する者(医師)
監査業務	NCI-GOG	企業に委託
モニタリング	GOGデータセンター	外部委託(北里研究所)
データマネジメント	GOGデータセンター	外部委託(北里研究所)
統計解析	GOGデータセンター	外部委託(北里研究所)
患者登録, 治験実施	GOG参加施設	自ら治験を実施する者(医師)
臨床試験数	55 (GOG)	4 (JGOG+本研究)
医師主導治験数	14 (GOG)	1 (婦人科がん)
	140 (NCI全体)	5 (日本全体)

SOP: Standard Operating Procedures, 標準業務手順書

患者相談担当窓口・CRC・安全性業務担当者の倫理セミナーの受講), 効果安全性評価委員会の業務委託契約, などの作業を9月までに終了, 9~10月の期間で, 各施設にて, プロトコルの治験審査委員会への提出・承認を得た。2007年11月6日, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届提出。現在, 参加施設システム監査および各施設Kick-off meetingを開始している。今後は, 2007年度12月初旬までに, NCIからの治

験薬の搬送テストを実施し, 安全に搬送可能であることを確認, 各施設のシステム監査・Kick-off meeting終了, 2008年3月31日現在までに4例の登録が進んでいる。

### 国際共同医師主導治験の問題点と課題

GOG218試験は進行性卵巣癌の初回化学療法におけるBevericuzumabの併用療法および維持療法としての有用性を評価するランダム化比較試験と

して計画したものであり、良い結果が得られれば、日米での公的臨床試験に基づく卵巣がん効能に対する同時期の承認申請・取得が得られることになる。その結果、卵巣がんに対する治療成績向上への国際貢献に結びつくことになり、また海外とのdrug-lag解消の糸口となる可能性があり、今後、国際共同臨床試験(治験)を推進させるための基盤整備の充実にも貢献できることとなるが、現段階での問題点と今後の課題は多くある。

わが国では2003年の薬事法改正により医師主導治験が可能となったが、煩雑な事務手続き、巨額な費用がかかることが問題となっている。米国の医師主導治験はInvestigational New Drug (IND)と呼ばれる新薬の承認を得るための臨床試験を、Cooperative Groupの場合はNCIが行っている(表3)。今回のGOG218試験に関しても、NCIが企業(Genentech社)から薬剤の提供を受け、治験届け、治験薬の管理、標準業務手順書(SOP)作成などの事務作業はすべてNCIが行っている。プロトコル作成もNCI-FDAが関与しており、研究者のみで立案されているわけではなく、peer reviewがかかるシステムになっている。また、有害事象報告はすべてweb上で行われるようになっており、重篤有害事象(SAE)報告に際しては、施設からのSAE報告は、同時にGOG, NCI, FDAに報告されるシステムになっており、タイムラグが生じないようにしている。データマネージメントは、NCIが認定したデータセンターにて管理される。GOGのactive trial数が55あり、そのうち、医師主導治験は14あり、医師主導治験の割合が大きいことがわかる。一方、日本の医師

主導治験は、自ら治験を実施する者が、治験届け、プロトコル作成、有害事象報告など、すべて医師自ら行わなければならない、医師個人にかかる負担が大きい。治験届けは、多施設共同試験を行う場合、施設代表者連名で届けるため、すべての施設のIRB承認を待ってから、治験届けを出さなければいけなくなるため、治験の開始が遅れてしまう。データマネージメントやモニタリング、監査などは、外部委託に頼ることが多くなるので、コスト高となる。わが国でも国際共同医師主導治験をより活性化させるためには、米国Cooperative Groupの良いシステムを積極的に取り入れることによって、こうした問題点を早急に解決することが望まれる。

## 文 献

- 1) Bookman MG, including GOG, MRC, SWOG, ANZGOG, M Negri, and NCI-CTSU. Phase III Randomized Trial of Paclitaxel and Carboplatin vs Combinations with Gemcitabine, PEG-Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Patients with Advanced-Stage Epithelial Ovarian or Primary Peritoneal Carcinoma. Proc ASCO 2006. Abstract #5002.
- 2) Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25: 5165-71.
- 3) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5180-6.

\* \* \*

## 婦人科がん

植原 貴史\*<sup>1</sup> 勝俣 範之\*<sup>2</sup>[*Jpn J Cancer Chemother* 35(9): 1488-1494, September, 2008]

Gynecologic Cancer: Takashi Uehara\*<sup>1</sup> and Noriyuki Katsumata\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>Gynecologic Division, \*<sup>2</sup>Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

## Summary

Surgery and radiation therapy have been the main types of treatment for gynecologic cancer. However, chemotherapy in gynecologic oncology has recently made dramatic progress and presently is becoming the most widespread treatment. After the discovery of cisplatin in the field of chemotherapy for epithelial ovarian cancer, it has now become the leading treatment modality. According to the result of several important phase III randomized control trials (RCTs), the platinum-taxane combined therapy has now become the standard treatment regimen. Regarding endometrial cancer, Cisplatin-Adriamycin-Cyclophosphamide (CAP) therapy has been used as an effective adjuvant chemotherapy in Japan. The adjuvant chemotherapy (Adriamycin-Cisplatin therapy) for the endometrial cancer has now been recognized worldwide as the standard therapy based on the findings of a phase III RCT. Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer has also been recommended as the standard therapy in Japan since 1999 based on the successful results of numerous RCTs which proved its efficacy.

The chemotherapy for gynecologic cancers has been investigated and standardized based on the results of numerous clinical trials. These trials have been conducted by many clinical trial groups, such as the Gynecologic Oncology Group (GOG), Southwest Oncology Group (SWOG), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) throughout the world, in addition to the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) and the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) in Japan. The valuable contributions of these clinical trials are helping in the development of new drug therapies, thus leading to such treatment regimens playing increasingly important and wider roles in the field of gynecologic oncology treatment in the future. **Key words:** Ovarian cancer, Corpus cancer, Cervical cancer, **Corresponding author:** Takashi Uehara, Gynecologic Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

**要旨** 婦人科がん治療の主幹をなすのは手術療法と放射線治療であったが、近年薬物療法は進歩し婦人科がん治療に占める範囲は徐々に広がってきている。上皮性卵巣がんに対する化学療法は cisplatin の導入以降頻繁に行われてきたが、現在ではプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法が標準治療として定着している。子宮体がんでは、以前より CAP 療法が術後補助化学療法として日本で施行されていた。現在では世界中で化学療法 (AP 療法) が標準治療として行われようとしている。子宮頸がん治療において初回治療時放射線療法と cisplatin が同時に併用される治療法は、1999 年以降日本でも標準治療として推奨されている。このように、婦人科がん治療における薬物治療は、世界では GOG や SWOG, EORTC など、そして日本でも JCOG や JGOG などの様々な臨床試験グループによる臨床試験の結果を受け目覚ましい進歩をみせて発展し、その守備範囲を広げている。今後もこの傾向は続いていくものと考えられる。

\*<sup>1</sup> 国立がんセンター中央病院・婦人科\*<sup>2</sup> 同 腫瘍内科



## はじめに

婦人科がんにおける最近のエビデンスの多くは、Gynecologic Oncology Group (GOG) や Southwest Oncology Group (SWOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) などの臨床試験グループが行ってきた臨床試験によるところが大きい。日本でも日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) の婦人科グループや婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (Japanese Gynecologic Oncology Group; JGOG), また各大学や各地域拠点病院を中心とした臨床試験グループ (KCOG, SGS, TGCU など) による臨床試験も活発化し、研究成果が発表されてきている。これらの新しい知見を取り入れ、日本婦人科腫瘍学会が各がん腫に対しガイドラインを策定出版し、改定も行われている<sup>1-3)</sup>。婦人科がんで薬物療法が使用されるがん腫のうち、薬物療法は奏効するが疾患頻度の低い絨毛性疾患を除いた、卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がんについて以下に述べる。これらのがん腫において、治療に占める薬物治療は多様になってきている。

## I. 卵巣がん

## 1. 上皮性卵巣がん (epithelial ovarian cancer) に対する薬物療法

## 1) 術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy)

cisplatin の発見・臨床応用以降、卵巣がん治療成績は向上し、1980年代以降卵巣がん補助化学療法といえ、日本やヨーロッパでは CAP (cisplatin+adriamycin+cyclophosphamide) 療法が、または米国では CP (cisplatin+cyclophosphamide) 療法が標準治療であった。paclitaxel が卵巣がん治療に導入されたことにより薬物療法はさらに卵巣がん予後改善に寄与した。TP (paclitaxel+cisplatin) 療法と CP 療法による第Ⅲ相比較試験が行われ、TP 療法が奏効率や生存期間などすべてにおいて CP 療法に優り標準治療とされた (GOG111, OV10)<sup>4,5)</sup>。その後 carboplatin の導入により、TC (paclitaxel+carboplatin) 療法と TP 療法の第Ⅲ相比較試験が施行され、治療成績に差は認めないものの、神経毒性などの副作用が抑えられることより TC 療法が TP 療法の代用となり得るとされ、その臨床応用の容易さから TC 療法が標準治療として選ばれるようになった (GOG158)<sup>6)</sup>。以上より、卵巣がんに対する標準治療はプラチナ製剤とタキサン系製剤の併用療法と考えられる。一般的には進行卵巣がんに対する標準治療は TC 療法 6 コースと考えられるが、早期卵巣がんに対しては TC 療法 3 コースが reasonable であるとされた (GOG157)<sup>7)</sup>。

paclitaxel と同様にタキサン系製剤として知られる docetaxel については、DC (docetaxel+carboplatin) 療法と TC 療法の比較試験が行われ、両者において奏効率に差がないことが報告されており、DC 療法も用いられている。ただ、DC 療法では TC 療法で比較的多くみられる神経毒性が少ない反面、血液毒性が強いことが知られている (SCOTROC1)<sup>8)</sup>。

卵巣がん薬物療法は進歩してきているが、進行卵巣がんの予後はまだまだ厳しいものがあり、現在も新しい補助化学療法を求めて臨床試験が行われている。TC 療法よりも奏効するレジメンを追究し、再発卵巣がんで有効性を認めた薬剤を用いた 5 arm の第Ⅲ相比較試験が行われた。標準治療である TC 療法と、gemcitabine, liposomal doxorubicin, topotecan のそれぞれと TC 療法とを組み合わせた併用療法の 5 arm で、TC 療法を超える成績は認めなかった (GOG182-ICON5)<sup>9)</sup>。標準治療である TC 療法と bevacizumab を組み合わせた 3 arm の第Ⅲ相試験が、われわれの施設を含め日本の数施設が加わって GOG とともに現在進行中である (GOG218)。各組織型のうち明細胞腺癌は他の漿液性腺癌などに比べ、TC 療法などの奏効率が低いことが日本での研究により知られており、卵巣がんの標準治療である TC 療法と CPT-P (irinotecan+cisplatin) 療法の第Ⅲ相比較試験が世界とともに行われている (JGOG3017/GCIG)<sup>10)</sup>。

## 2) 術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy; NAC)

現在の進行卵巣がん標準治療は初回手術で、進行期の確定 (surgical staging) と可能な限りの腫瘍切除 (maximum debulking surgery) を行い、必要があれば補助化学療法を行うことである。しかし、症例によっては腸管合併切除などの拡大手術を行わなければならないことがあり、患者への侵襲が大きくなって補助療法が遅れる場合もあり得る。現在のところ NAC の有用性については確立されておらず、卵巣癌治療ガイドラインでは「増悪生存期間の延長および QOL は改善するが、長期生存率の改善については意見が分かれている」と推奨レベルは低く抑えられている<sup>1)</sup>。現在、EORTC55971 や JCOG0602 などで NAC の第Ⅲ相比較試験が進行中である<sup>11,12)</sup>。

## 3) 腹腔内化学療法 (intraperitoneal chemotherapy; IP chemotherapy)

卵巣がんは主に腹腔内進展するため、抗がん剤を直接腫瘍に作用させるべく、抗がん剤、特に cisplatin の腹腔内投与が 1980 年代から行われてきた。1996 年以降、cisplatin または paclitaxel を腹腔内投与する三つの大きな第Ⅲ相比較試験の結果が報告され、経静脈投与よりも有意に生存期間の延長を認め (SWOG8501-GOG104,

GOG114, GOG172)<sup>13,15)</sup>。NCIが2006年に緊急の clinical announcement を発表するに至った。しかし、腹腔内投与群と比較された群は、標準治療である paclitaxel と carboplatin 併用療法でないことが問題としてあげられている。また、毒性が強いことや、ポートによるトラブル、腸管穿孔の危険性などがあり、ポートを留置する手間などから敬遠される傾向がある。

卵巣癌治療ガイドラインでは、「optimalに減量手術できた進行卵巣癌症例（Ⅲ期）に対しては、腹腔内化学療法法の選択肢を示すことを推奨する」としているが、様々な問題が解決されていないことを理由に、推奨基準までは示していない<sup>11)</sup>。

現在、cisplatin に代わり carboplatin を用いた腹腔内化学療法法の臨床試験が行われている。日本では以前より藤原らによって carboplatin の腹腔内投与の第Ⅰ相・第Ⅱ相試験が行われており<sup>16)</sup>、GOG も毒性の減少をめざして carboplatin を投与すべく第Ⅰ相試験が行われている (GOG9916, GOG9917)。

#### 4) 維持化学療法 (maintenance chemotherapy/consolidation chemotherapy)

手術・補助化学療法後、寛解に至った症例に対する paclitaxel とプラチナ製剤併用の維持療法については、Ⅲ/Ⅳ期症例では長期に施行するほうが有効という第Ⅲ相比較試験の報告もある (SWOG9701-GOG178)<sup>17)</sup>。しかし、それ以外の報告のなかには有効性を示さないものもあり、結果は一定しておらず、現在のところ確立した治療法とはいえない。GOG157の結果を受け、早期卵巣癌に対して TC 療法3コース後に paclitaxel の少量持続療法群と経過観察群の第Ⅲ相比較試験が施行され、その結果を待っているところである (GOG175)。現在、paclitaxel または paclitaxel poliglumex 群と経過観察群の第Ⅲ相比較試験が行われている (GOG212)。

#### 5) 再発腫瘍 (recurrent tumor) に対する化学療法 (second-line chemotherapy)

再発がんの場合、手術・補助化学療法 (プラチナ製剤 + タキサン系製剤) 後から再発までの期間の長さによって、再発治療時の薬剤が変わってくる。再発までの期間が6か月以上ならプラチナ製剤感受性であり、再発治療時に再度プラチナ製剤とタキサン系製剤または gemcitabine の併用療法を用いる (ICON4, AGO-OVAR)<sup>18,19)</sup>。再発までの期間が6か月未満ならプラチナ製剤抵抗性と判断し、再発治療時にはプラチナ製剤は用いない。多剤併用療法が必ずしも単剤療法より優れているとはいえない状況であり、現段階では liposomal doxorubicin 単剤または topotecan 単剤が標準治療と考えられる<sup>20)</sup>。種々の抗がん剤を用いた単剤療法が試みられているが、現在わ

れわれの施設では irinotecan を用いた再発治療を行っている。

#### 2. 悪性胚細胞腫瘍 (malignant germ cell tumor) に対する薬物療法

卵巣悪性腫瘍のうち約5%を占めるにすぎないが、若年発生が多いことと抗がん剤治療が非常に有効であることが重要である。精巣胚細胞腫瘍での比較試験の結果が卵巣悪性胚細胞腫瘍治療に導入された。bleomycin, etoposide, cisplatin を用いた BEP 療法が標準治療として確立されており、無病生存率は96%を認める (GOG78)<sup>21)</sup>。

### II. 子宮体がん

#### 1. 子宮内膜がん (endometrial cancer) に対する薬物療法

##### 1) 術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) および進行・再発がん (advanced/recurrent tumor) に対する化学療法

子宮体がん治療の第一選択は手術療法である。術後再発リスク因子により低・中・高のリスク分類がなされ、一般的に高リスク群に対して術後補助化学療法が施行されている。進行または再発子宮体がんに対する key drug として doxorubicin が1970年代より用いられていた (GOG30)<sup>22)</sup>。cisplatin との併用で奏効率の上昇を認め、AP (adriamycin+cisplatin) 療法が施行されてきた<sup>23)</sup>。

欧米では術後補助療法としては一般的に放射線治療が行われてきており、術後補助療法として化学療法と放射線治療の比較を行うための第Ⅲ相比較試験が計画された (GOG122)。Ⅲ・Ⅳ期で術後残存腫瘍径が2cmを超えない症例に対し、全腹部照射と AP 療法の第Ⅲ相比較試験を行い、無増悪生存期間および全生存期間が AP 療法で全腹部照射より優り、子宮体がん術後補助療法において化学療法の有用性が示された<sup>24)</sup>。

日本では以前より子宮体がん術後補助化学療法として CAP 療法が行われていたこともあり、JGOG では子宮体がん術後補助療法について、CAP 療法と全骨盤照射の第Ⅲ相比較試験を行った (JGOG2033)。両者で無増悪生存期間および全生存期間に差を認めなかったが、subgroup analysis では中高リスク群の CAP 療法で無増悪生存期間と全生存期間が有意に延長していた<sup>25)</sup>。

paclitaxel が卵巣癌に奏効するのを受け、子宮体がんに対しても進行がんや再発がんに対して用いられ良好な効果が確認された (GOG860)<sup>26)</sup>。paclitaxel が子宮体がんに対しても有効であることより、進行・再発がんに対して AP 療法と paclitaxel を加えた TAP 療法との比

比較試験が行われた。TAP療法は、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間ともにAP療法より優っていたが、副作用もAP療法より強く(GOG177)<sup>27)</sup>、一般臨床ではあまり行われていない。Ⅲ期症例で術後放射線治療施行後に、術後補助化学療法としてのAP療法、TAP療法の比較試験が行われた(GOG184)。2008年のSociety of Gynecologic Oncologists (SGO)のannual meetingで、paclitaxelを加えても無再発生存期間に有意な改善はみられず、morbidityが増加したとの結果が報告された<sup>30)</sup>。術後補助化学療法としてはAP療法が、進行・再発がんに対してはTAP療法が有効であると考えられるが、毒性などから一般臨床ではTC療法が行われている現状がある。しかしながら、TC療法が一般臨床で勧められるほどのエビデンスは確立されていないため、GOGでは進行・再発がんに対してTC療法、TAP療法の比較試験が行われており(GOG209)、JGOGではAP療法、DP(docetaxel+cisplatin)療法、TC療法の比較試験を現在行っている(JGOG2043)<sup>29)</sup>。

## 2) ホルモン療法 (hormonal therapy)

子宮体がんは発がん機序によりタイプ1とタイプ2に分類され、エストロゲン依存性発がんとしてされるタイプ1子宮体がん(類内膜腺癌G1, G2)についてはホルモン療法が施行される。しかし、術後補助療法としての有効性は示されておらず、術後ホルモン療法は推奨されていない。進行・再発がんに対してはプロゲステロン(黄体ホルモン)製剤であるmedroxyprogesterone acetate (MPA)(GOG081)やmegestrol acetate (GOG121)が用いられ、これらは高用量でも低用量でも効果が変わらないとされている<sup>30,31)</sup>。乳がん治療で用いられるtamoxifen (TAM)も抗エストロゲン作用を期待して臨床試験が行われたが、奏効率は10%程度と単剤では有効ではなかった(GOG81F)<sup>32)</sup>。しかし、注射MPA製剤とTAMの併用(GOG119)およびmegestrolとTAMの併用(GOG153)では奏効率がそれぞれ33%と27%と効果がみられた<sup>30,31)</sup>。

現在、注射MPA製剤により組織学的な反応を示すかどうかの抗腫瘍効果を確認する臨床試験が進行しており(GOG211)、またエストロゲン antagonistのfulvestrantの臨床試験が行われている(GOG188)。

## 2. 子宮肉腫 (uterine sarcoma) に対する薬物療法

子宮肉腫は頻度が低く、手術以外に確立された治療法はない。抗がん剤で効果があると考えられるのはcisplatin, ifosfamide および paclitaxel である。ifosfamide と cisplatin の併用では ifosfamide 単剤に対し無増悪生存期間が少し伸びただけであった(GOG108)<sup>33)</sup>。進行・再発癌肉腫に対し ifosfamide と paclitaxel 併用と ifosfa-

mid 単剤の比較試験が行われ、ifosfamide と paclitaxel 併用で全生存期間の改善がみられたがまだ低く、臨床応用するほどではないと報告された(GOG161)<sup>34)</sup>。補助化学療法の有効性を調べるために行われた doxorubicin 単剤と無治療経過観察との比較試験では再発率に差がみられなかったが、optionで放射線治療を受けた群では骨盤内再発は減少した(GOG20)<sup>35)</sup>。CIM(cisplatin+ifosfamide+mesna)療法の術後補助療法としての第Ⅱ相試験が行われて feasibility が確認された(GOG117)<sup>36)</sup>。その結果を受け CIM療法と全腹部照射の第Ⅲ相比較試験が行われ、CIM療法群で若干の優位性を認めたが、高い再発率と低い全生存率から、長期間の使用または paclitaxel の使用なども考慮が必要と結んでいる(GOG150)<sup>37)</sup>。

現在、癌肉腫に対して thalidomide 単剤(GOG230B)、imatinib 単剤(GOG230C)やTC療法(GOG232B)の第Ⅱ相試験が進行しており、横紋筋肉腫に対しては docetaxel と gemcitabine と G-CSF 併用療法(再発・進行症例:GOG87L, 再発・存続症例:GOG131G)や sunitinib 単剤(GOG231C)などが第Ⅱ相試験として進行している。横紋筋肉腫に対する thalidomide 単剤の第Ⅱ相試験では有効性を認めなかった(GOG231B)<sup>38)</sup>。JGOGでは平滑筋肉腫に対する irinotecan の第Ⅱ相試験が行われている(JGOG2042)<sup>41)</sup>。

## Ⅲ. 子宮頸がん

### 1. 放射線同時併用化学療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT)

CCRT が局所進行子宮頸がんに対して有用であるとす比較試験の結果とメタアナリシスが相次いで報告された<sup>42-45)</sup>。I b2期、腫瘍径4cm以上のⅡa期およびⅡb期からⅣa期までの進行子宮頸がんに対してCCRTを行うことが強く推奨されている。子宮頸がんのkey drugはcisplatinと考えられており、CCRTでもcisplatinを含むレジメンが推奨されており、投与量はweekly 6コースで使用する場合は、40 mg/m<sup>2</sup>が、triweeklyで5-FUと併用して2コース行う場合は75 mg/m<sup>2</sup>を用いるのが標準的投与量と考えられる。CCRTについては、日本と米国での放射線治療方法の違いについても考慮する必要がある。日本で用いられる高線量半腔内照射でのCCRTについての第Ⅱ相試験がJGOGで現在行われている(JGOG1066)<sup>46)</sup>。

### 2. 術前化学療法 (NAC)

JCOGにより試験的治療であるBOMP療法4コースによるNAC+手術療法(+放射線治療)と、標準治療である手術療法(+放射線治療)との比較試験が計画実施された。中間解析によりBOMP療法4コースによる

NAC療法は、標準治療を上回る治療成績を上げる可能性が低いことが示され、試験期間途中で中止が勧告され試験中止となった (JCOG0102)<sup>50</sup>。現段階では、プラチナ製剤を用いたNAC+手術療法の治療成績が手術療法単独またはCCRTより優れているというエビデンスはまだなく、NACの有効性については定まっていない。以上から、NACは臨床試験の下で行われるべき試験的治療であると考えられる。

### 3. IVb期・再発腫瘍 (stage IVb/recurrent tumor) に対する化学療法

IVb期には根治をめざす治療は困難であり、症状緩和を主体とした治療となる。出血や疼痛などの局所コントロールのために、治療効果が高い放射線治療がまず骨盤に対して施行され、その後遠隔転移に対しての治療が考慮される場合が多いと考えられる。再発がんに関しては、前治療で放射線治療が施行されているかどうかや再発部位などにより選択される治療法が異なる。前治療での照射野内再発や多発性・多臓器再発では局所治療は困難であり、特殊な場合を除き化学療法・緩和療法が選択される。cisplatinとpaclitaxelとの併用で第II相試験が行われ46%と高い奏効率を認めた (GOG76X)<sup>51</sup>。cisplatin単剤とTP療法の比較試験が行われ、TP療法群で奏効率と無増悪生存期間が有意に改善した。しかし、全生存期間は改善していないため、まだ標準治療とはいえない (GOG169)<sup>52</sup>。これに引き続きGOGではcisplatinをベースにpaclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, topotecanの4種類を併用した4armの臨床試験を行っていたが、中間解析でTP療法を上回る成績を示すレジメンがないことがわかり、中止された (GOG204)。以上よりIVb期および再発がんに対する標準的化学療法はまだ確立されているとはいえ、今後さらなる臨床試験の積み重ねが要求されることである。

現在JCOG0505では、TP療法に対し、進行子宮頸がんが多い腎機能低下症例でも施行しやすいTC療法の有効性を比べる臨床試験が行われている<sup>53</sup>。

### まとめ

以上述べてきたように、婦人科がん治療でも薬物療法がカバーする範囲は拡大してきている。これまでは婦人科で抗がん剤治療といえば卵巣がん補助化学療法が主体であったが、現在では子宮体がん補助化学療法でも頻繁に行われ、子宮頸がんでの放射線同時併用化学療法なども広く施行されるようになってきている。新たな治療法を模索する各臨床試験の結果を受け、婦人科がん治療における薬物療法が進歩し、今後ますます一般臨床の場において広く用いられていくことと思われる。

### 文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会・編: 卵巣がん治療ガイドライン 2007年版. 金原出版, 東京, 2007.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会・編: 子宮頸がん治療ガイドライン 2007年版. 金原出版, 東京, 2007.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会・編, 子宮体がん治療ガイドライン 2006年版. 金原出版, 東京, 2006.
- 4) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1-6, 1996.
- 5) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three year results. *J Natl Cancer Inst* 92: 699-708, 2000.
- 6) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21: 3194-3200, 2003.
- 7) Bell J, Brady M, Young R, et al: Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 102: 432-439, 2006.
- 8) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96: 1682-1691, 2004.
- 9) Bookman MA: GOG182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combination with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *Proc ASCO* 24: 18S (5002), 2006.
- 10) [http://www.jgog.gr.jp/clinical\\_testing/pdf/JGOG\\_3017.pdf](http://www.jgog.gr.jp/clinical_testing/pdf/JGOG_3017.pdf)
- 11) 恩田賢志: 卵巣癌. 癌と化学療法 34(11): 1735-1739, 2007.
- 12) Onda T, Matsumoto K, Shibata T, et al: Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol* 38: 74-77, 2008.
- 13) Alberts D, Liu PY, Hannigan-EV, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage I/II ovarian cancer. *N Engl J Med* 335: 1950-1955, 1996.
- 14) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al: Phase III trial of standard dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the GOG, SWOG, and ECOG. *J Clin Oncol* 19: 1001-1007, 2001.
- 15) Armstrong DK, Bundy BN, Wenzel L, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354: 34-43, 2006.
- 16) Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, et al: Comparative phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) carboplatin administration with IV paclitaxel in patients with bulky residual disease after primary debulking surgery for epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: A Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Proc ASCO* 25: 18S (5584), 2007.