

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

化療ニュース

編集委員 / 落合 和徳、青木 大輔、勝俣 範之
喜多 恒和、清水 敬生、上坊 敏子
中山 裕樹、松井 英雄、矢島 正純

Vol.11 No.4

(2003年3月25日発行)

発行 / 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構
東京都千代田区神田小川町2-8
サニーセントラルビル 5F
TEL (03)3294-7215 FAX (03)3219-2739

日本における抗がん剤の承認審査の実際とその周辺問題

— 婦人科がん治療薬とのかねあい —

国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科グループ医長

藤原 康弘

はじめに

臨床家が自分の処方するクスリが如何なるプロセスを経て世に出てきたものかを知る機会是非常に少ないと思われる。治験が完了した後、一体いつになったら自分の参加した治験で検討された新薬が使用できるようになるのかと気をもむことも多い気がする。そこで本稿では日本における新抗がん剤の承認審査プロセスとその周辺諸問題のいくつかを簡単に紹介してみたい。

日本における抗がん剤の承認審査の実際^{1,2)}

新薬の製造/輸入承認審査は、厚生労働省医薬局審査管理課、審査センター（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センターの略称）、医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の略称；認可法人である）の3部門が各々役割を分担して担っている。その役割分担の概略と具体的な承認審査の流れ（上から下へ）を図1に

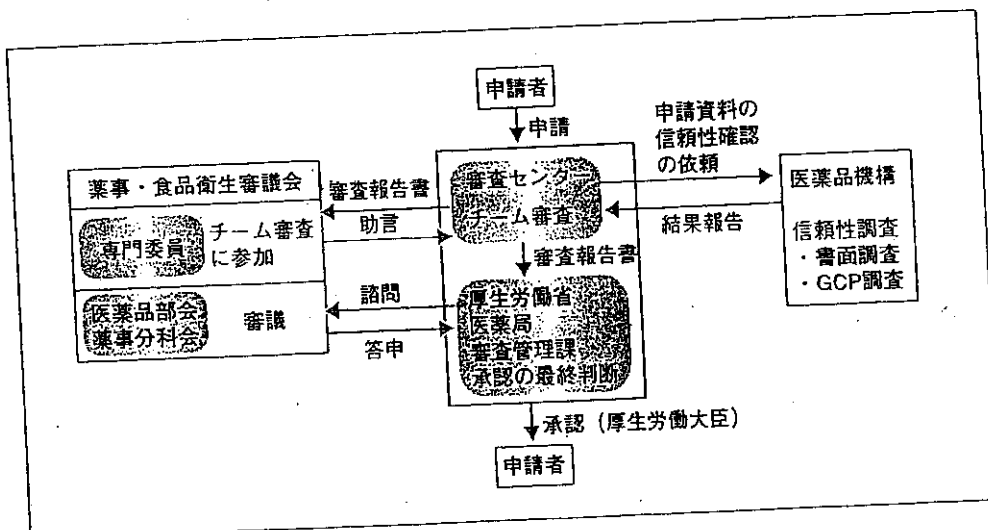


図1 医薬品の承認・審査の流れ

表1

子宮頸癌					
一般名	商品名	NCI-PDQ (08/2002)	2002AHFS	FDA	厚生労働省
シクロホファミド	エンドキサン	—	—	—	○
イホスファミド	注射用イホマイド	○	—	—	○
シスプラチン	ブリブラチン、ランダ	◎	○	—	○
カルボプラチン	パラプラチン	—	○	—	○
ネダプラチン	アクブラ	n.d.	n.d.	未承認	○
チオテバ	テスパミン	—	—	—	○
フルオロウラシル	5-FU	◎	○	—	○
テガフル・ウラシル	ユーエフティ	n.d.	n.d.	未承認	○
シタラビン	キロサイドC、サイトサル	—	—	—	○*1
ハイドロキシウレア	ハイドレア	—	△*2	—	—
塩酸ゲムシタピン	ジュムザール	○	—	—	—
塩酸ドキソルピシン	アドリアシン	—	○*3	—	—
エビルピシン	ファルモルピシン	—	—	—	—
ブレオマイシン	ブレオ	—	△*4	—	○
ビラルピシン	テラルピシン、ピノルピン	n.d.	n.d.	未承認	○
硫酸ベブレオマイシン	ベブレオ	n.d.	n.d.	未承認	—
マイトマイシンC	マイトマイシン	—	○	—	○
エトポシド	ベプシド、ラストット	—	—	—	○*5
塩酸イリノテカン	カンプト、トボテシン	○	○	—	○
バクリタキセル	タキソール	○	○	—	—
酒石酸ビンレルピン	ナベルピン	—	○	—	—
ボルフィマーナトリウム	フォトフィリン	—	—	—	○
硫酸ビンクリスチン	オンコピン	—	—	—	—

子宮体癌					
一般名	商品名	NCI-PDQ	2002AHFS	FDA	厚生労働省
シクロホファミド	エンドキサン	—	○*3	—	○
イホスファミド	注射用イホマイド	—	—	—	○
シスプラチン	ブリブラチン、ランダ	—	○*3	—	—
カルボプラチン	パラプラチン	—	—	—	—
チオテバ	テスパミン	—	—	—	○
フルオロウラシル	5-FU	—	—	—	○
シタラビン	キロサイドC、サイトサル	—	—	—	○*1
塩酸ドキソルピシン	アドリアシン	○	○*6	—	—
ビラルピシン	テラルピシン、ピノルピン	n.d.	n.d.	未承認	○
マイトマイシンC	マイトマイシン	—	—	—	○
バクリタキセル	タキソール	○	—	—	—
メドロキシプロゲステロン	ヒスロンH、プロベラ200	○*7	n.d.	未承認*8	○
megetrol acetate	MEGACE	○*7	○	○	未承認
タモキシフェン	ノルバデックス他	○	—	—	—

*1: 女性性器癌(子宮癌、卵巣癌等)が効能・効果に記載、*2: 他剤がより有効と記載、*3: other usesにて、*4: 最近は使用されない旨の記載、*5: 経口剤のみ、*6: other usesにて子宮癌として、*7: progestinとして、*8: 他剤型で他効能の承認、n.d.: 記載なし
(AHFS, AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS DRUG INFORMATION)

示す。なお、最終的には薬事・食品衛生審議会(新抗がん剤は薬事分科会傘下の医薬品第二部会と薬事分科会で審議される)の審議結果をもとに厚生労働大臣が承認の可否を決定している。

承認申請書は、申請者の住所地の都道府県を経由して審査センターに提出される。医薬品機構は厚生労働省が示す3つの承認審査資料収集作成基準(①医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準(GLP)(平成9年3月26日厚

生省令第21号及び平成9年3月27日薬発第424号)、②医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)(平成9年3月27日厚生省令第28号及び平成9年3月27日薬発第430号)、③信頼性の基準(薬事法施行規則第18条の4の3))への適合性に関して、原データと照合・検証する調査(書面または実地;いわゆるGCP査察とは、このうちの実地調査のことである)を行う。これに並行して、審査センターにおいて医学、薬学、獣医学(毒性)、生物統計学などを専門とする審査担当官

表2

卵巣癌	一般名	商品名	NCI-PDQ	2002AHFS	FDA	厚生労働省
	シクロホファミド	エンドキサソ	○	○	○	○
	イホスファミド	注射用イホマイド	○*3	○	—	—
	シスプラチン	ブリブラチン、ランダ	◎	○	○	○
	カルボプラチン	バラブラチン	◎	○	○	○
	ネダブラチン	アクブラ	n.d.	n.d.	未承認	○
	チオテバ	テスパミン	—	○*2	○	○
	カルボコン	エスキノン	n.d.	n.d.	未承認	○
	フルオロウラシル	5-FU	○*3	○*2	—	○
	シタラビン	キロサイドC、サイトサル	—	—	—	○*1
	ハイドロキシウレア	ハイドレア	—	△*4	○	—
	塩酸ゲムシタビン	ジェムザール	○*3	○	—	—
	塩酸ドキシソルピシン	アドリアシン	△*5	△*5	○	—
	リボソーマル塩酸ドキシソルピシン	ドキシソ	○*3	○	○	未承認
	エビルピシン	ファルモルピシン	—	—	—	○
	ビラルピシン	テラルピシン、ピノルピシン	n.d.	n.d.	未承認	○
	塩酸アクラルピシン	アクラシノン	n.d.	n.d.	未承認	○
	エトボシド	ベブシド、ラステット	○*6	○	—	—
	塩酸イリノテカン	カンプト、トボテシン	—	—	—	○
	塩酸ノギテカン	ハイカムチン	○*3	○	○	○
	バクリタキセル	タキソール	◎	○	○	○
	ドセタキセル水和物	タキソテール	—	—	—	○
	hexamethylmelamine	—	○*3	n.d.	未承認	未承認
	タモキシフェン	ノルバデックス	○*3	—	—	—
	amifostine	Ethiol	—	○	CDDPの毒性軽減*7	未承認

卵巣原発胚細胞腫瘍 (ovarian germ cell tumor)		日本では「胚細胞腫瘍」という効能・効果が無いことが大きな問題			
一般名	商品名	NCI-PDQ	2002AHFS	FDA	厚生労働省
シスプラチン	ブリブラチン、ランダ他	◎(BEPなど)	○	*8	*9
エトボシド	ベブシド、ラステット	◎(BEPとして)	○	—	—
プレオマイシン	プレオ	◎(BEPとして)	○*2	—	—
硫酸ビンクリスチン	オンコピン	◎(VACとして)	—	—	—
アクチノマイシンD	コスメゲン	◎(VACとして)	○*10	—	—
シクロホファミド	エンドキサソ	◎(VACとして)	—	*11	*9
硫酸ビンブラスチン	エクザール、ビンブラスチン	○(salvage VeIP)	—	*12	—
イホスファミド	注射用イホマイド	○(salvage VeIP)	△*13	*14	—

*1: 女性性器癌 (子宮癌、卵巣癌等) が効能・効果に記載、*2: other usesにて、*3: salvage、*4: 他剤を推奨すると記載、*5: リポ化製剤で言及、*6: 経口剤でsalvage、*7: 卵巣癌と非小細胞肺癌、*8: 転移性卵巣腫瘍で承認、*9: 卵巣癌で承認、*10: other usesで、*11: adenocarcinoma of the ovaryとして承認、*12: 精巣原発胚細胞腫瘍で適応、*13: 卵巣癌として、*14: 精巣原発胚細胞腫瘍で適応、n.d.: 記載なし
(AHFS, AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS DRUG INFORMATION)

により審査チームが編成され審査 (チーム審査) が進められる。審査センターの申請資料に対する判断は審査報告書としてまとめられる。その過程においては、申請者との面談や薬事・食品衛生審議会の専門委員の意見を聞く専門協議さらには審査担当官、専門委員、申請者 (申請者側の医学専門家も含む) が一同に会して議論する面接審査会を経て審査報告書 (審査結果、審査報告 (1)、審査報告 (2) 等で構成される) が完成する。この審査報告書と申請者が審査を踏まえ改訂した申請資料をもとに医薬品第二部会 (薬事分科会の開催月 (通常3, 6, 9, 12月) 以外の毎月、原則として開催される) で審議が行われ、承認あるいは不

承認等の方向性が決定される。非常に新規性の高い品目や社会的な議論を要する品目については、さらに薬事分科会での審議が行われるが、実際に分科会審議にかかる品目は年に数件程度である。審査センターが作成した審査報告書 (審査センター設立当初は審査概要書と呼んでいた) 及び申請者より提出された申請資料の概要 (申請資料のサマリーともいうべきものだが、詳細な記述がなされている) については、承認日が平成11年9月以降の品目については「新薬の承認に関する情報」 (http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/shinyaku_index.html) にアクセスすることで、閲覧あるいはPDFファイルにてダウンロード入手すること

表3

絨毛腫瘍					
一般名	商品名	NCI-PDQ	2002AHFS	FDA	厚生労働省
メソトレキサート	メソトレキセート	○	○	—	○*1
ロイコボリンカルシウム	筋注用ロイコボリン	○	○	○	○*2
アクチノマイシンド	コスメゲン	○	○	○	○*3
chlorambucil	Leukeran tablets	○ (refractory disease)	—	—	未承認
エトポシド	ベブシド、ラストット	○ (EMA-CO等として)	○*4	—	○*5
硫酸ビンクリスチン	オンコビン	○ (EMA-COとして)	—	—	—
シクロホファミド	エンドキサン	○ (EMA-COとして)	—	—	○*1
シスプラチン	ブリプラチン、ランダ	○ (EMA-CE等として)	○*4	—	—
硫酸ビンブラスチン	エグザール、ビンブラスチン	○ (PVBとして)	○*4	—	○*1
プレオマイシン	プレオ (塩酸塩; 米団は硫酸塩)	○ (PEBAとして)	—	—	—
イフォスファミド	注射用イホマイド	○ (同種骨髄移植として)	—	—	—
カルボプラチン	パラプラチン	○ (同種骨髄移植として)	—	—	—
子宮肉腫 (mixed mesodermal sarcoma, leiomyosarcome, endometrial stromal sarcome 他)					
一般名	商品名	NCI-PDQ	2002AHFS	FDA	厚生労働省
シスプラチン	ブリプラチン、ランダ他	○	△ (子宮体癌で記載)	—	*6
塩酸ドキシソルピシン	アドリアシン	○	△ (子宮癌で記載)	—	—
イホスファミド	注射用イホマイド	○	○ (other usesにて)	—	—
(塩酸ドキシソルピシン+ダカルバジン+シクロホファミドは塩酸ドキシソルピシン単独に勝らないとの試験結果の言及あり)					
腫瘍					
一般名	商品名	NCI-PDQ	2002AHFS	FDA	厚生労働省
抗癌剤の推奨なし (Neither cisplatin nor mitoxantrone has significant activity in recurrent or advanced squamous cell cancerとの記載)					*7
外陰癌					
一般名	商品名	NCI-PDQ	2002AHFS	FDA	厚生労働省
フルオロウラシル	5-FU (協和発酵) 他	○	—	—	—
シスプラチン	ブリプラチン、ランダ他	○	—	—	—

*1: 絨毛性疾患 (絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎) が効能・効果に記載、*2: 葉酸代謝拮抗薬の毒性軽減が効能・効果、*3: 絨毛上皮腫と破壊性胞状奇胎が効能・効果に記載、*4: other usesで、*5: 静注製剤で絨毛性疾患が効能・効果に記載、*6: 子宮頸癌で承認、*7: 当該効能・効果を持つ薬剤なし

(AHFS, AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS DRUG INFORMATION)

ができる。このうち審査報告書 (公開版) は、医薬品が如何なる評価を受けて薬事法上の承認を得たかについて詳細に知りうる貴重な資料であり、新薬の処方の前に、一度は目を通しておく必要があるものであると考え。なお、平成10年12月25日以降で平成11年9月以前の品目については「新医薬品情報公開資料 (テスト)」 (<http://www.nihs.go.jp/mhw/koukai/index.html>) にアクセスすることにより閲覧あるいはPDFファイルにてダウンロード入手することができる。

適応外使用問題の元凶は実は医療保険制度にあるのかもしれない

保険医療機関及び保険医療費担当規則 (昭和32年4月30日 厚生省令第15号) 第18条には、「保険医は特殊な療法

又は新しい療法等については、厚生大臣の定めるもののほか行つてはならない」との記述があり、同規則第19条には「保険医は、厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、又は処方してはならない。ただし、薬事法 (昭和35年法律第145号) 第2条第7項に規定する治験に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては、この限りでない。」との記述がある。しかしながら、がん治療の領域では、広範に適応外使用 (「薬事法の承認事項 (効能・効果あるいは用法・用量) をはずれた」という意味) がなされているのが現実である。むしろ適応外使用を実践しなければ適切な実地医療を実践できないとまで言えるかもしれない。

この適応外使用の問題の発生原因を多くの医療従事者あるいは患者は日本の医薬品承認審査が遅いことあるいは薬

事制度に求めているが、筆者はもっと別のところに根本的原因があると考えている。すなわち硬直化した保険医療制度が適応外使用を生んでいると考えている。なぜならば医薬品、とくに抗がん剤の承認審査期間は以前に比べて格段に早くなっており、またいわゆる適応外使用通知（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」平成11年2月1日 研第4号・医薬審第104号）の発出により種々の抗がん剤についても、新たに治験を実施することなく効能・効果等の承認の追加を受けられるようになってきているからである。ちなみに抗がん剤とがん支持療法薬の審査のスピードを合わせて検討した資料によれば、平成9年7月の審査センター設立以降に申請された品目の申請から承認に至るまでの所要期間中央値は13.9ヶ月で、平成9年7月以前の中央値32.3ヶ月に比べると大幅な改善となっている。

また大半の医療従事者、患者は日本では米国に比べて承認が遅いあるいは実地医療に必須の米国承認薬が日本では手に入らないと考えているので、米国国立がん研究所が作成しているPDQ (Physician Data Query) を標準的治療法の一例とみなし、PDQ内で言及されている婦人科がん治療に用いられる抗がん剤について、米国FDAの承認の有無と日本（厚生労働省）の承認の有無を比較してみた（表1～3）。興味深いことにPDQやAHFS (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS DRUG INFORMATION；米国において薬剤費の保険償還の判断に際して利用されている毎年更新される図書）でキードラッグに近い形で言及されているもの（表中では◎で表示）と単に単語の記載の見られるもの（表中では○で表示）いづれについても、日本の承認品目数の方がFDAのそれに比して明らかに多いことが一目瞭然となった（○は「承認あり」、◎は「製品は別の効能・効果で既承認だが、当該効能・効果には承認なし」、未承認は「製品自体が当該国に存在しない」の意）。

では、なぜ米国ではFDAの承認がなくとも実地医療において医師は大きな不自由を感じず、また臨床試験においてもFDAの承認事項を気に掛ける必要がさほど無いのであろうか。それは保険償還にあたって、FDAの承認事項のみならず種々の事項（臨床的エビデンス）が勘案されているからなのである。日本においても逼迫する財政の観点のみから医療保険を論ずることに終始するのではなく、世界に多

数存在する臨床的エビデンス（後述するように自国発のもので判断できることが理想ではあるが）をリアルタイムに保険者（さらには厚生省保険局医療課や中央社会保険医療協議会など）が自ら判断して薬剤費の保険償還を可能にするシステムを構築すべき時期に来ているのではないかと考える。そうなることで臨床試験の成果をリアルタイムに日常診療に取り入れる適正な医療が実現できると思うからである。

おわりに

研究者主導の臨床試験の振興

適応外使用問題の解決には、臨床試験の結果をスムーズに日常診療に結びつける方策が重要であることを前述したが、臨床試験の結果をそのように効率的に利用するためには、現在の日本で広く行われている「臨床研究まがい」（サプルサイズ不足でβエラーが多発し、結論が「……が示唆された」で終わり、試験の財政的な基盤に関する情報もオープンにせず、ましてや試験内容の第三者による監査など恐ろしくてできないしろもの）を淘汰し、高い質（すなわち結論をはっきりと導き出せる）の研究者主導の臨床試験を振興することが必要不可欠である。平成14年7月31日に公布された改正薬事法において「医療機関・医師主導の治験」が法制化され、平成15年度初頭にも「臨床研究に関する倫理指針」が告示されることが予想される今こそ、我々臨床家は自ら優れた臨床試験を立案・実施し、その成果をもとに日常診療をより良いものへと改善していく努力をすべき時であることを強調して、稿を終えたい。

文 献

- 1) 藤原康弘：本邦における抗がん薬の承認までの過程 最新医学 2001年3月増刊号 pp187-204
- 2) Fujiwara Y and Kobayashi K. : Oncology drug clinical development and approval in Japan: the role of the pharmaceuticals and medical devices evaluation center (PMDEC). Crit Rev Oncol Hematol 42 : 145-155, 2002
- 3) 藤原康弘：2000年に承認された新薬と外国臨床データの利用について -適応外使用とブリッジング試験を巡って- 医薬品研究 32 : 639-651, 2001
- 4) Fujiwara Y. : Effect of reforms to new drug application review in Japan. ASCO News 14 : 21, 2002.

事務局移転のお知らせ

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（理事長：野田起一郎）は2003年4月1日より事務局を下記に移転致します。

今後とも一層のご支援を賜りますようお願い申し上げます。

記

住所：東京都新宿区神楽坂6-22 小松ビル4階

電話：03-5206-1982 FAX：03-5206-1983

〈症例登録センターのフリーダイヤルは従来通りです〉電話：0120-106989 FAX：0120-106990

（会員の声）子宮頸部癌におけるchemo-radiationの新しいアプローチ

効果的な併用剤検討のための 新たなRCTの必要性

千葉大学大学院医学研究科生殖機能病態学

三橋 暁

はじめに

子宮頸部癌に対するCDDP併用 concurrent chemoradiationは、5つの大規模なrandomized controlled trial(RCT)の結果より、死亡に対する相対危険度は30-50%減少すると報告された¹⁾。2002年7月の米国 National Cancer Institute(NCI)のアナウンスでは、放射線療法を必要とする患者には、放射線療法と、シスプラチンを基本とした化学療法の同時併用を考慮すべきとし、子宮頸部癌におけるevidence gradeの高い標準治療として浸透している。しかし一方で、chemoradiationの有用性を否定するRCTも近年報告されている²⁾。これらのRCTは、局所進行癌(Ib2-IVa)の初回治療³⁾、bulky Ib2症例(+adjuvant hysterectomy)⁴⁾、広汎子宮全摘後のadjuvant chemoradiation⁵⁾と異なった対象に対し、併用する化学療法も、weekly CDDP (40mg/m²)、CDDP(50mg/m²-75mg/m²) + 5FU(3-4週毎2-4コース)といくつかのregimenで報告されており、子宮頸部癌に対する至適regimenはいまだ確立していないのが現状である。

当科におけるchemoradiation

当科でも進行子宮頸癌10例にweekly CDDP40mg/m²によるchemoradiationを施行した。外照射50Gy(2Gy/day)を行い、終了後腔内照射を施行。CDDPは外照射時に併用、完遂すると5-6回となるが、平均投与回数4.4回で完遂した症例は2例のみであった。白血球減少はgrade3が5例、grade4が1例、貧血はgrade3が4例、血小板減少はgrade4が2例と本邦女性に対し、weekly CDDP 40mg/m²はやや過量と考えられる。

chemoradiationにおけるCDDPの投与方法であるが、肺癌や喉頭癌などでは、daily low dose CDDPによるchemoradiationが、weekly CDDPと同様、RCTにて有用性が証明されている。我々は子宮頸部癌におけるdaily CDDPのphase I studyを検討した。

外照射50Gy(2Gy/day)をCDDP併用で行い、終了後腔内照射を施行。CDDPは外照射50mg/m²から始め、用量制限毒性

(DLT)を確認しながら3例毎に0.5mg/m²ずつ増量とした。grade 3以上の非血液毒性、grade4の白血球減少、血小板減少を、さらにgrade3の白血球減少、血小板減少の場合、回復するまでCDDP投与中止し、3日以上中止の場合DLTとした。現在7mg/m²までstep upし、DLTはgrade3の白血球減少1例認めるのみである。今後phase II studyを検討中である。

新しいregimen

近年、新たな薬剤を使用したchemo-radiationの報告がなされている。weekly paclitaxel⁶⁾、CDDP+weekly paclitaxel⁷⁾、weekly vinorelbine+ weekly paclitaxel⁸⁾、topotecan⁹⁾などのphase I study、gemcitabine¹⁰⁾でのphase IIが報告され、GOGではpaclitaxel + CDDPによるchemoradiationのphase I/II studyが進行中である(GOG-9803, 9804)。また本邦ではnedaplatinを使用したchemoradiationの報告があり¹¹⁾、併用は比較的 safely に施行可能とされるが、治療成績はまだ不明である。Greenら¹²⁾による、19のRCTのメタアナリシスでは白金製剤を含まないchemo-radiation群(mitomycin, epirubicin, bleo-

mycin)では全生存に対してhazard ratio 0.8, p=0.20と有意差を認めていない。新たな併用薬の治療効果に関しては有用性が証明されていないため、今後CDDPの投与方法と効果的な併用剤の検討のため、新たなRCTが必要と考えられる。

参考文献

- 1) Whitney CW, et al. : J Clin Oncol 17 : 1339-1348, 1999
- 2) Rose PG, et al. : N Engl J Med 350 : 1144-1153, 1999
- 3) Morris M, et al. : N Engl J Med 340 : 1137-1143, 1999
- 4) Keys HM, et al. : N Engl J Med 340 : 1154-1161, 1999
- 5) Peters WA 3rd, et al. : J Clin Oncol 18 : 1606-1613, 2000
- 6) Pearcey R, et al. : J Clin Oncol 20 : 966-972, 2002
- 7) Cerrotta A, et al. : Eur J Gynaecol Oncol 23 : 115-119, 2002
- 8) Pignata S, et al. : Ann Oncol 11 : 455-459, 2000
- 9) Mundt AJ, et al. : Gynecol Oncol 82 : 333-337, 2001
- 10) Dunton CJ, et al. : Gynecol Oncol 85 : 185-187, 2002
- 11) Pattaranutaporn, et al. : Gynecol Oncol 81 : 404-407, 2001
- 12) 上浦祥司ら : 癌と化学療法28 : 979-986, 2001
- 13) 児玉順一ら : 癌と化学療法, 28 : 351-355, 2001
- 14) Green JA, et al. : Lancet 358 : 781-786, 2001

さまざまな検討の必要性を痛感

鹿児島市立病院腫瘍内科

大西 義孝

はじめに

これまで子宮頸癌の基本治療は手術、放射線治療であったが、cisplatinの有効性が報告されて以来、放射線治療に化学療法を併用し、その予後の改善を期待したいくつかの治療法が試みられてきた。1999年にNew England Journal of Medicineの4月号にKeysら(RTOG 9001)¹⁾、Morrisら(GOG120)²⁾、Roseら(GOG123)³⁾の3つ

のphase III studyの報告が1137ページから1160ページまで連続して掲載された。それぞれの研究の化学療法、対象は異なるもののいずれもcisplatinを中心とした化学療法を併用した群の方が放射線治療単独群より成績が良かったとの報告であった。つづいて同年Journal of Clinical Oncologyの5月号にGOG85⁴⁾の成績が報告された。放射線治療にhydroxyurea単剤併用群とcisplatin + hydroxyurea併用群との比較が

（会員の声）子宮頸部癌におけるchemo-radiationの新しいアプローチ

表2 254S Dose and DLT

Dose	case	age	course	DLT	WBC(neutro)	PLT
20mg/m ²	20-1	71	5		1000	9.1
	20-2	45	7		1100	9.1
	20-3	59	7		900	10.8
25mg/m ²	25-1	72	7		1500	17.7
	25-2	62	5		1100	11.3
	25-3	53	7		960	7.1
30mg/m ²	30-1	74	5		1700	15.1
	30-2	56	4		1800	7.0
	30-3	51	5		1900	15.3
35mg/m ²	35-1	70	5	grade 3 PLT grade 3 WBC, grade 2 PLT	460	8.4
	35-2	73	5		1270	4.1
	35-3	52	3		970	5.4

表1 Grade 3/4 hematologic adverse effect

course	number of pts	leuko-penia	neutro-penia	anemia
1	35	0	1	2
2	35	0	1	0
3	35	3	2	2
4	34	7	4	2
5	33	15	11	6
6	26	13	10	6

Eleven patients needed G-CSF

報告され、cisplatin + hydroxyurea群の予後が良好であった。これらの報告を元に放射線治療の適応となる患者に対して化学療法を併用する施設が増加したと思われるが、本邦でのcisplatin、放射線治療併用の成績はまだ少ないと思われる。第1にはcisplatin併用放射線治療の日本人での毒性について、また第2には日本で開発され、子宮頸癌に対して高い奏効率が報告されているnedaplatin、放射線併用療法のphase I studyについて簡単に報告する。

Cisplatinと放射線治療

2000年1月より2001年12月の2年間に従来の放射線治療の対象となる子宮頸癌患者に対してGOG123の報告に基づき、cisplatin 40mg/m²/weekと放射線治療の併用を行った。放射線治療は外照射50gy、内照射20gyを標準とした。症例は35例、年齢は29歳から85歳。組織型は26例が扁平上皮癌である。11例は術後補助療法として行った。cisplatin 6コースを目標として行ったが、35例中26例で6コース投与可能であった。主な毒性は骨髄毒性であり、5コース以上では約半数にgrade 3以上の白血球減少がみられた。11例でG-CSFが使用された。非血液毒性としては消化器系が主であり、悪心、下痢が10%前後にみられた。(表1)

Cisplatinに関しては当科での検討によると40mg/m²/weekの投与は4コースまでは安全に行えると言えよう。しかし、骨髄毒性により放射線治療の期間が7週間以上になった例が35例中15例あり、この治療期間延長が予後に影響しないか懸念される。日本人にとって40mg/m²/weekより少ない量で治療期間延長をきたさず、治療効果の効率がもっともよい量がいくらであるのかは今後の検討をまたなければならない

Nedaplatin、放射線治療

本邦で開発されたcisplatinの誘導体nedaplatin (254S)は、cisplatinにおける腎毒性と消化器毒性を軽減し、かつ抗腫瘍効果を高めた第二世代のplatinumである。本邦における子宮頸部癌に対するphase 2

studyにおいては、46%という cisplatin (40%)よりも高い奏効率が得られ、ifosphamide pepleomycinとの併用においても有効性が報告されている。またnedaplatinは培養細胞において、放射線の増感性が認められている。

そこで、局所進行子宮頸部癌(扁平上皮癌)に対して、放射線療法とnedaplatinの併用は有効である可能性が高いと考えられ、nedaplatinのweekly投与におけるphase 1 studyを行うとともに本併用療法の有効性を確認するための基礎データとしてphase 2 studyを行なうこととした。nedaplatinの投与量は、3例毎に20mg/m²より開始し、前コースのDLTを確認後5mg/m²ずつ増量する。なお最大投与量は40mg/m²とする。4コース終了後に、grade 3以上の血小板減少、grade 4の白血球減少または38度以上の発熱を伴うgrade 3の白血球減少、骨髄毒性以外のgrade 3以上の毒性を認めた場合はこれをdose limiting toxicity (DLT)とする。また全コースを通じてgrade2以上の血小板減少、grade3以上の白血球減少を認めた場合放射線、化学療法とも一時中止し、14日経過しても回復しなければDLTとする。この研究の結果として(表2)

1. 放射線治療に併用するweekly 254Sの推奨用量は30mg/m²であった。
2. 主なDLTは骨髄抑制であった。
3. 効果は10例/12例にみられた。
4. 測定した254SのAUCと体表面積による投与量との関連は認められなかった。

254S、放射線治療併用は効果の期待出来る治療法であり、30mg/m²/weekの投与量が安全に行われた。しかし、254Sの薬物動態を考えると、腎機能の影響を無視することはできず、carboplatinと同様の腎機能に基づいた投与量の決定が望まれる。

くりかえすが、Nedaplatinについては、

腎機能を考慮にいれた投与量の決定が望ましいと思われる。最近シオノギ研究所よりCancer Chemotherapy and Pharmacologyにdose決定のためのformulaが発表されたので、今後は腎機能に基づいた投与が普及すると思われる。

今後の展望

白金製剤、放射線治療の併用療法は今後ますます一般的になると思われる。しかし、どの白金製剤が併用に適切か、さらにscheduleをどうするかまだまだ解決すべき点が多い。2001年のLancetに掲載されたmeta-analysis⁹⁾でもchemo-radiationが生存率、無病生存率を改善すると報告されているが、2002年のCanadaのグループの報告⁷⁾ではcisplatinを放射線治療に併用しても成績は変わらなかったとしている。今後、本邦でもchemo-radiationについてはさまざまな検討が必要と思われる。

参考文献

- 1) Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al : Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med, 340 : 1137-1143, 1999
- 2) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al : Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med, 340 : 1144-1153, 1999
- 3) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al : Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med, 340 : 1154-1161, 1999
- 4) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al : Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in

(会員の声) 子宮頸部癌におけるchemo-radiationの新しいアプローチ

stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol, 17 : 1339-1348, 1999

5) Ishibashi T, Yano Y, Oguma T. : A formula for predicting optimal dosage of nedaplatin based on renal function in

adult cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2002 Sep ; 50(3) : 230-6

6) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al : Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix : a systematic review and meta-analysis. Lancet, 358 : 781-86, 2001

7) Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al : Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. J Clin Oncol, 20 : 966-972, 2002

各委員会集積状況

(平成15年2月末日現在)

		北海道	東北	関甲 信越 東越	中部	近北 畿陸	四 国	中 国	九 州	総 計
子宮頸がん	一般研究 (JGOG1060)	0	0	9	3	8	0	0	1	21
	一般研究 (JGOG1062)	0	0	2	6	3	2	0	1	14
	特定研究 (JGOG1061)	0	0	5	0	5	0	0	0	10
	特定研究 (JGOG1063)	0	0	0	0	6	0	0	0	6
	小計	0	0	7	6	14	2	0	1	30
卵巣がん	特定研究 (JGOG3014)	2	0	9	1	7	0	0	7	26
	特定研究 (JGOG3015)	0	0	2	5	0	0	0	1	8
	小計	2	0	11	6	7	0	0	8	34
子宮体がん	一般研究 (JGOG2039)	1	0	9	0	1	0	0	1	12
	一般研究 (JGOG2040)	6	8	25	10	7	0	1	5	62
	小計	7	8	34	10	8	0	1	6	74
総計		9	8	52	22	29	2	1	15	138

賛助会員

- アベンティスファーマ(株)
- 科 研 製 薬(株)
- 協和発酵工業(株)
- 塩野義製薬(株)
- 第一製薬(株)
- 大鵬薬品工業(株)
- 中外製薬(株)
- 日本化薬(株)
- ブリストル・マイヤーズ(株)
- (株)ヤクルト本社



編集後記

イラクでの戦争のゆくえが気になる、寝る前にテレビをつけるのが最近の日課となっています。バクダッドの夕方の映像が写し出され、絶えまなく車が行き交う風景は戦争を行っている国とは信じられないほどであります。この「化療ニュース」が皆様のお手元に届く時期には、イラクにおける戦争は終結しているのでしょうか？ 早期の

平和到来を切に希望します。

さて振り返って我が国を見ると、桜の便りが南から続々と届き、新入医局員が希望に胸を膨らませて入局してきます。しかし2003年度が始まる4月1日から、医療費の自己負担をこれまでの2割から3割に引き上げる医療制度の改革、さら到来年度からは2年間の研修制度の必修化、国立大学の法人化などが予定されており、我々医療関係者にとっても激動の時代となっていく予感がします。大地にしっかりと足をつけた診療を通じて、患者の信頼を得る医療を実践していきたいものです。

(今号担当編集委員・松井英雄)