

研究課題 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究
課題番号 H19-がん臨床一般-028
主任研究者 (研究施設・職名) 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授
(氏名) 吉川 裕之

研究要旨

進行卵巣がんにおいて化学療法先行治療を確立するために、第 III 相試験に先立つ第 II 相試験 (JCOG 0206) の最終解析が、平成 19 年 10 月に行われた。平成 18 年 11 月に JCOG 0602 として手術先行治療との第 III 相試験 (非劣性試験) の登録を開始したが、IRB 承認の遅れなどから、最初の 6 か月では 8 名の登録であったが、その後の 6 か月は順調に登録が進み 47 名で、平成 19 年 11 月 19 日現在 58 名の登録となっている。

A. 研究の目的

III、IV 期の卵巣がん、卵管がん、腹膜がんに対して、手術の前後に 4 コースずつ計 8 コースの化学療法を行う「化学療法先行治療」が、現在の標準治療である、手術後に計 8 コースの化学療法を行う「手術先行治療」よりも有用であるかどうかをランダム化比較試験にて検証する。Primary endpoint: 全生存期間。Secondary endpoints: 完全腫瘍消失割合、無増悪生存期間、奏効割合 (B 群のみ)、有害事象、手術侵襲指標 (開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量)。

B. 研究方法

研究形式は多施設共同の第 III 相ランダム化比較試験 (非劣性試験)。対象症例は、開腹以外の手段で組織学的または細胞学的に診断され、CT/MRI で進行期分類された上皮性卵巣がん、卵管がん・腹膜がん III/IV 期の初回治療例で、20-75 才、CA125>200 IU/ml、CEA<20 ng/ml、ECOG PS 0-3、適当な骨髄・肝・腎機能が保持され、初回腫瘍縮小手術の対象となりうる症例とする。

症例登録とランダム割付は、データセンターでの中央登録方式をとる。電話または FAX にて症例登録を行い、適格性の確認後、治療群の割付を受ける。ランダム化割付には、調整因子として施設、PS、臨床進行期、年齢を用いる。

解析方法としては、予定症例数の半数の登録時点と症例集積終了後にログランク検定にて両群の生存期間を比較する。予定登録数: 各群 150 例、両群計 300 例。症例数算定の根拠は次のとおりである。NAC 療法が標準治療に劣るかどうかは関心事項ではないため、有意水準 $\alpha=0.05$ の片側検定とする。PCS の真の 3 年生存率を 25% と想定し、NAC がそれを下回る許容限界を 5% とする。NAC 療法の真の 3 年生存率が 30.3% であれば、80% の検出力で非劣性を検証することができる。

実施施設は、本研究の研究者の所属施設を中心に、全国の卵巣がん治療の基幹施設 30 施設。

(倫理面への配慮; 参加患者の安全性確保については、正確な診断、有用性の高い治療等に配慮がなされており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書 (プロトコル) の IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報 (プライバシー) 保護を厳守する。研究の第三者的監視: 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。)

C. これまでの研究成果と本研究の進行状況

III/IV 期卵巣がん、卵管がん、腹膜がんの化学療法先行治療の第 III 相ランダム化比較試験の開始に先立ち、試験治療の NAC 療法の feasibility study (第 II 相試験; JCOG 0206) の最終解析が行われた。対象は第 III 相試験と同じで、完全腫瘍消失割合を primary endpoint

として、診断的腹腔鏡前の臨床所見の適格条件を満たした症例のうち、診断的腹腔鏡による観察所見と病理組織診にて適格であることが確認された症例の割合（90%以上）をmajor secondary endpointとして行った。完全腫瘍消失割合は41.5%、腹腔鏡前の正診率は53/56で診断的腹腔鏡を省略した第III相試験に進むことが決定されたのであるが、他のデータは以下のとおりである。

登録数は56例。平均年齢は55歳（33-73歳）で、登録時の病期（画像診断）はIII期38名、IV期18名であった。PSは0-1が46名、2が7名、3が3名であった。奏効率は77.4%(41/53)でPDは4例であった。IDSは88.7%(47/53)に施行された。残存腫瘍は0が29名、<1cmが9名、>1cmが9名であった。適格53名の3年生存率は60.1%、3年無増悪生存率は18.9%であった。IDSで残存腫瘍が0、<1cm、>1cmでは、3年生存率は72.1%、77.8%、22.2%で、3年無増悪生存率は34.5%、0%、0%であった。IDSでの完全切除の重要性が確認された。

平成19年11月27日現在のJCOG 0602のIRB承認は30施設中27施設、登録は58例である。年100名の登録が必要であるが、最近の6か月の登録は47例で必要なペースに近づいている。

D. 考察

卵巣がんIII/IV期に対する治療成績は3年生存率25%、5年生存率20%であり、現在の標準治療は、診断優先で治療の負担も大きく、難しい治療体系のため均てん化も遅れている。治療成績の向上、治療の低浸襲化、均てん化には新たな治療体系の確立が必要であり、化学療法先行治療（NAC）の標準化を目指す本試験の実施が必要である。本研究では非劣性試験を行うが、これを立証するには3年生存率を5%以上向上させる必要がある。第II相試験（JCOG 0206）での3年生存率は60.1%で予測を大きく上回った（観察期間は短いものでもほぼ3年に達している）。3年無増悪生存率は18.9%であるが、化学療法先行治療が現在の標準治療である手術先行治療を上回ることが期待できる結果と考える。

E. 結論

第III相試験として進行中のEORTC55971では第II相試験を省略したために、多くの問題が生じている。本試験では第II相試験の成果により、化学療法先行治療の特性を最大限に生かし、EORTC試験の欠点を克服した厳密な臨床試験となっている。第II相試験で予想以上の高い生存率が確認され、また、第III相試験の登録も順調になってきたので、大きな成果が期待できる。

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関に おける職名
吉川 裕之	総括	東京大学医学部・昭和53年卒	筑波大学・大学院人間総合科	教授
勝俣 範之	研究計画全般、 プロトコール作成(化学療法担 当) 事務局補佐	医学博士・婦人科腫瘍学 富山医科薬科大学・昭和63年卒	国立がんセンター中央病院 内科	医長
恩田 貴志	プロトコール作 成(手術担当)、 事務局、症例登 録、治療、追跡	東京大学医学部・昭和61年卒	国立がんセンター中央病院 婦人科	医員
嘉村 敏治	症例登録、治療、 追跡	九州大学医学部・大学院博士課程 昭和55年卒・医学博士 婦人科腫瘍学	久留米大学医学部産婦人科	教授
八重樫伸生	症例登録、治療、 追跡	東北大学医学部・昭和59年卒	東北大学医学部産婦人科	教授
高野 政志	症例登録、治療、 追跡	医学博士・婦人科腫瘍学 新潟大学医学部・平成4年卒	防衛医科大学校産婦人科	助教
中西 透	症例登録、治療、 追跡	医学博士・婦人科腫瘍学 名古屋大学医学部・大学院博士課 程・平成8年卒・医学博士 婦人科腫瘍学	愛知県がんセンター中央病院 婦人科	部長
小西 郁生	症例登録、治療、 追跡	京都大学医学部・昭和51年卒	京都大学大学院医学研究科 産婦人科	教授
岩坂 剛	症例登録、治療、 追跡	九州大学医学部・昭和49年卒	佐賀大学医学部 産婦人科	教授
星合 昊	症例登録、治療、 追跡	東北大学医学部・昭和46年卒	近畿大学医学部 産婦人科	教授
齋藤 俊章	症例登録、治療、 追跡	九州大学医学部・昭和53年卒	国立病院機構九州がんセンタ ー・婦人科	部長
落合 和徳	症例登録、治療、 追跡	東京慈恵会医科大学・昭和49年 卒・医学博士・婦人科腫瘍学	東京慈恵会医科大学 産婦人科	教授
小林 裕明	症例登録、治療、 追跡	九州大学医学部・平成3年卒	九州大学医学部産婦人科	講師
波多江正紀	症例登録、治療、 追跡	医学博士・婦人科腫瘍学 鹿児島大学医学部・昭和43年卒	鹿児島市立病院 産婦人科	部長
日浦 昌道	症例登録、治療、 追跡	広島大学医学部・昭和47年卒	国立病院機構四国がんセンタ ー・婦人科	部長
竹原 和宏	症例登録、治療、 追跡	広島大学医学部・昭和63年卒	国立病院機構呉医療センター 産婦人科	医長