

研究課題：がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究

課題番号：H19-がん臨床-一般-030

主任研究者： 国立がんセンター中央病院 医長

勝俣範之

## 1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、進行上皮性卵巣癌、腹膜癌に対して、標準的化学療法（カルボプラチン/パクリタキセル）単独と比べて、化学療法+同時併用 Bevacizumab、化学療法+同時併用 Bevacizumab に引き続く Bevacizumab 単独維持投与の有用性を評価するものである。卵巣癌に対する Bevacizumab 投与のランダム化第三相試験としては、世界初の研究である。試験実施体制は、米国 NCI 傘下の公的臨床試験グループである GOG（Gynecologic Oncology Group）のプロトコール（GOG218）へ、日本から国際共同・医師主導治験として参加する。

進行卵巣癌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 は卵巣癌に最も期待がされている。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比較的少なく企業主導の臨床試験（治験）は世界でも実施されていない。本試験の米国での実施体制も日本の医師主導治験に該当している。本試験は国際共同臨床試験と行われており、既に韓国から 5 例が登録されている。

平成 19 年度の進捗状況としては、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すす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 プロトコール（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 後、各施設から、症例登録開始予定である。今年度中に10例の登録を予定する。次年度からは、積極的症例登録（年間30-40例目標）データ管理業務の本格稼働、また、登録された施設において、モニタリング、監査を実施し、平成21年度中に登録を終了する予定である。日本全体から、最終的に80-90例の登録を目標とする。

## 2. 研究成果の意義及び今後の発展性

本試験は進行性卵巣癌の初回化学療法における Bevacizumab の併用療法及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癌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、卵巣癌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る。また、本試験は、医師主導治験初の国際共同試験であり、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、参加施設の臨床・研究レベルの向上にも貢献できる。

## 3. 倫理面への配慮

本臨床試験は、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(改正 GCP)を遵守する医師主導治験として実施されるため、被験者の保護や安全性情報の取り扱いなどの倫理面に対する適切な配慮がなされている。

## 4. 発表論文

- 1) 卵巣がん治療ガイドライン 作成委員・評価委員(八重樫伸生, 青木大輔, 勝俣範之, 藤原恵一, 杉山徹, 紀川純三, 波多江正紀, 日浦昌道) 2007年版日本婦人科腫瘍学会/編 金原出版
- 2) Utsunomiya, H., Akahira, J., Tanno, S., Moriya, T., Toyoshima, M., Niikura, H., Ito, K., Morimura, Y., Watanabe, Y., Yaegashi, N.; Paclitaxel-platinum combination chemotherapy for advanced or recurrent ovarian clear cell adenocarcinoma: A multicenter trial. *International Journal of Gynecologic Cancer* 16, 52-56 (2006).

- 3) Higashiguchi A, Yamada T, Susumu N, Mori T, Suzuki A, Aoki D, Sakamoto M: Specific expression of hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  in the ovarian clear cell adenocarcinoma and its application to cytological diagnosis. *Cancer Sci.*, 2007, 98 (3): 387-391
- 4) Yamaguchi, H., Hishinuma, T., Endo, N., Tsukamoto, H., Kishikawa, Y., Sato, M., Murai, Y., Hiratsuka, M., Ito, K., Okamura, C., Yaegashi, N., Suzuki, N., & Tomioka, Y., Goto, J.; Genetic variation in ABCB1 influences paclitaxel pharmacokinetics in Japanese patients with ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 16, 979-985 (2006).
- 5) Sakuma, M., Akahira, J., Ito, K., Niikura, H., Moriya, T., Okamura, K., Sasano, H., Yaegashi, N.; Promoter methylation status of the Cyclin D2 gene is associated with poor prognosis in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Science* 98, 380-6 (2007).
- 6) Ota, K., Ito, K., Akahira, J.I., Sato, N., Onogawa, T., Moriya, T., Unno, M., Abe, T., Niikura, H., Takano, T., Yaegashi, N.; Expression of Organic Cation Transporter SLC22A16 in Human Epithelial Ovarian Cancer -A Possible Role of Adriamycin Importer. *International Journal of Gynecologic Pathology* 26, 334-340 (2007).
- 7) Nishimura, S., Tsuda, H., Ito, K., Jobo, T., Yaegashi, N., Inoue, T., Sudo, T., Berkowitz, RS., Mok, SC.; Differential expression of ABCF2 protein among different histologic types of epithelial ovarian cancer and in clear cell adenocarcinomas of different organs. *Human Pathology* 38, 134-139 (2007).
- 8) Akahira, J., Suzuki, F., Suzuki, T., Miura, I., Kamogawa, N., Miki, Y., Ito, K., Yaegashi, N., Sasano, H.; Decreased expression of RIZ1 and its clinicopathological significance in epithelial ovarian carcinoma: Correlation with epigenetic inactivation by aberrant DNA methylation. *Pathology International* 57, 725-733 (2007).
- 9) Kawaguchi W, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Oishi T, Shimada M, Sato S, Himogai R, Sato S, Terakawa N. simultaneous inhibition of the mitogen-activated protein kinase kinase and phosphatidylinositol 3'-kinase pathways enhances sensitivity to paclitaxel in Ovarian carcinoma. *Cancer Sci.* 2007 Dec;98(12):2002-8.
- 10) Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, Udagawa Y, Uzuya K, Kigawa J, Takeuchi S, Tsuda H, Moriya T, Kikuchi Y. Progression-free survival and overall survival of patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with paclitaxel-carboplatin or ririnotecan-cisplatin: retrospective analysis. *Int J Clin Oncol.* 2007 Aug;12(4):256-60.
- 11) Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Oishi T, Bartholomeusz C, Nahta R, Esteva FJ, Sneige N, Terakawa N, Ueno NT. denovirus type 5 E1A gene therapy for ovarian clear cell

- carcinoma: a potential treatment strategy. Mol Cancer Ther. 2007 Jan;6(1):227-35.
- 12) Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Ueki M, Tsuda H, Suzuki M, Kigawa J, Takeuchi S, Tsuda H, Moriya T, Sugiyama T. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. Br J Cancer. 2006 May 22;94(10):1369-74.
- 13) Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, Udagawa Y, Kuzuya K, Kigawa J, Takeuchi S, Tsuda H, Moriya T, Sugiyama T. Adjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and cisplatin for clear cell carcinoma of the ovary. Oncol Rep. 2006 Dec;16(6):1301-6.
- 14) Minagawa Y, Kigawa J, Kanamori Y, Itamochi H, Terakawa N, Okada M, Kitada F. Feasibility study comparing docetaxel-cisplatin versus docetaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006 Jun;101(3):495-8.
- 15) Nishio S, Sugiyama T, Shouji T, Yoshizaki A, Kitagawa R, Ushijima K, Kamura T. Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum- and taxane-resistant epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007;106:342-347.
- 16) Sugiyama T, Fujiwara K. Clear cell carcinoma of the ovary. ASCO educational book 2007, p313-326.
- 17) Fujiwara K, Sugiyama T, Aotani E, Kigawa J, Kuzuya K, Saji F, Ochiai K, Noda K. Pattern of case study for treatment of ovarian cancer patients among Japanese gynecologists. A Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) study. 42th American Society of Clinical Oncology. Atlanta, USA, 2006/6
- 18) Sugiyama T. ASCO educational session 「Clear cell carcinoma of the Ovary」 43th American Society of Clinical Oncology. Chicago, USA, 2007/6

## 5. 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
勝俣範之	総括、研究計画全般、事務局、監査、症例登録、治療、追跡	富山医科薬科大学 医学部昭和63年卒、婦人科腫瘍学、腫瘍内科学	国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室	医長

波多江正紀	プロトコール作成、事務局、渉外担当、監査、症例登録、治療、追跡	鹿児島大学医学部 昭和49年卒、医学博士、産婦人科学、婦人科腫瘍学	鹿児島市立病院 産婦人科	部長
藤原恵一	プロトコール作成、事務局、渉外担当、監査、症例登録、治療、追跡	岡山大学医学部 昭和54年卒、医学博士、婦人科腫瘍学	埼玉医科大学 婦人科、婦人科腫瘍科	教授
竹内 正弘	プロトコール作成、データマネージメント、モニタリング、監査、統計解析	ハーバード大学大学院 1991年卒 理学博士、生物統計学	北里大学 薬学部臨床統計部門	教授
青木大輔	症例登録、治療、追跡	慶應義塾大学医学部 昭和57年卒、医学博士、産婦人科学	慶應義塾大学医学部産婦人科学	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、医学博士、婦人科腫瘍学	東北大学大学院医学系研究科 婦人科学分野	教授
紀川純三	症例登録、治療、追跡	鳥取大学大学院 昭和52年卒、医学博士、産科婦人科学	鳥取大学医学部 生殖機能医学	生助教授
杉山徹	プロトコール作成、監査、症例登録、治療、追跡	久留米大学大学院 医学研究科 昭和57年卒、婦人科腫瘍学	岩手医科大学医学部産婦人科	教授
竹原和宏	プロトコール作成、症例登録、治療、追跡	広島大学医学部 昭和63年卒、医学博士	独立行政法人国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 婦人科	医長
日浦昌道	症例登録、治療、追跡	広島大学医学部 昭和47年卒、医学博士	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 婦人科	部長
竹内 聡	症例登録、治療、追跡	神戸大学 1986年卒 医学博士 婦人科	国立病院機構 神戸医療センター 婦人科腫瘍学	医長

