

研究課題： 進行卵巣・腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究

課題番号： H21-がん臨床一般-014

研究代表者： 埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科教授 藤原恵一

1. 本年度の研究成果

本研究の採択決定後、直ちに北里大学臨床試験コーディネーティング部門と共同でプロトコルおよび同意説明文書の作成に着手し原案を完成させ、2009年7月8日に第1回班会議を開催した。厚労科研分担研究者の施設担当者、北里大学臨床試験コーディネーティング部門のコーディネーター、統計家に加えて、本研究の主たる研究施設が所属する北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(GOTIC)のプロトコル委員会委員、日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)の卵巣癌委員会の委員が合同で原案プロトコルの問題点の抽出と対応を検討した。本研究では、試験開始当初は厚労科研参加施設およびGOTICメンバー施設で登録開始するが、その後随時、参加施設を全国規模で増やす予定である。JGOGはその際参加施設の多数が所属するグループであるため、試験計画の段階からの参画を依頼したものである。

最終案の主な変更点は以下の通りである。原案では本試験は第III相試験として計画していたが、多くの委員から、安全性を確認する上で第II相部分を含めるべきであるとの意見が出されたため、最終案では第II・III相試験として行うこととなった。また、研究者のバイアスを排除するために、症例登録は、仮登録後の術中ランダム化を行う二段階登録方式をとることが決定された。本試験の予定症例数は746例に決定された。

本研究は、高度医療評価制度に則って行う予定であるため、2009年8月13日厚労省研究開発振興課を訪問し高度医療評価制度適応に関する事前相談を行った。その際、本試験で用いるカルボプラチン腹腔内投与(IP)群のカルボプラチンとパクリタキセルの毎週投与については保険承認がないので、製薬メーカーから薬剤供給を受けるように指示があった。また、カルボプラチンのIP投与の有用性が証明された場合には、保険承認の公知申請を行うつもりがあるかどうか製薬メーカーに打診があり、その意図を確認した。この事前相談の結果を受けて、2009年8月21日、薬剤供給の可能性のある各社との薬剤提供交渉会議を開き、薬剤供給の依頼を行ったところ、前向きな回答が得られたため、高度医療評価制度適応に向けての準備を開始した。同時にJGOG参加施設に対して行ったアンケート調査では、高度医療評価制度下での本試験遂行可能な施設数は約50施設と推定された。

GOTIC臨床試験審査委員会でプロトコルが承認された後、2009年9月9日に埼玉医科大学国際医療センターIRBにおいて本試験計画が承認され、高度医療評価制度申請に関しても承認された。これを受けて、埼玉医大国際医療センター医務課による医療費計算書作成用シミュレーションを開始した。

薬剤提供については、これまでに4社より無償提供の合意を得られており、公正取引協議会での審議結果を待つのみとなっている(2009年12月1日現在)。提供された薬剤は、治験薬に準じた確実な保管、配送を行う必要があるため、薬剤保管配送業者選定などの最終調整を行っている。

また、本研究においては臨床試験保険を完備することとなり、各社の情報を収集し、契約保険会社を選定中である。

今後、高度医療評価制度への申請を行い承認が得られ次第、埼玉医科大学国際医療センターにおいて症例登録を開始し、平成22年2月中には第一例目の登録を目指す。同時に協力施設においても、IRB審議の後に高度医療評価制度の申請を行い、承認後すみやかに試験参加を目指す。

2. 前年度までの研究成果

2009年度は初年度のため該当せず

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本試験は、癌性腹膜炎を伴った卵巣癌・腹膜原発癌・卵管癌に対して、現在標準治療法である静注(IV)パクリタキセル(パクリ)+IVカルボプラチン(カルボ)の併用療法と比べて、カルボを腹腔内投与(IP)することによって予後を改善できるかどうかを検討するものである。

卵巣癌・腹膜原発癌・卵管癌は、早期から癌性腹膜炎に発展することから、化学療法の役割はきわめて重要である。これらの疾患に対して現存する最も有効と考えられる化学療法は、我が国で考案された Weekly パクリタキセル(IV)とカルボプラチン(IV)の併用である(JGOG3016試験:2009年Lancet掲載 文献3)。この効果をさらに改善するために現在最も注目されているのがIP療法であり、IPカルボプラチン療法の有効性が証明されれば、Weeklyパクリタキセル投与と併用することによって、卵巣癌治療の歴史上最も強力な化学療法となり得るのである。すなわち、本研究では、Weekly IVパクリタキセル+IVカルボプラチンに対して Weekly IVパクリタキセル+IPカルボプラチンを試験レジメとした第II/III相比較試験を行うことによって、本療法が新たな標準治療となり得るかどうかを検討する。また、これまで国際的に論議の的となっていたIP療法の毒性評価についても独立した効果安全性評価委員会を設置し、慎重に検討する。さらに、腹腔内化学療法におけるQOLと医療経済分析を行うことによって、IP療法の社会的な影響を評価する。

このように、本試験は多角的な視点から見て非常に重要な試験であり、IPカルボプラチン療法の有用性が証明された場合は、国際的な標準治療法となり得る。本試験への海外からの注目度も高く、2010年にはオーストラリア・ニュージーランドの婦人科癌臨床試験グループ(ANZGOG)が、本試験への参加の意向を表明している。

4. 倫理面への配慮

本試験は「臨床試験に関する倫理指針」に則って適切に行われる。すなわち、被験者保護、個人情報保護、研究者の利益相反などについて各施設で十分に審議され、対象患者には、施設の倫理審査委員会で承認された同意説明文書をもとに十分な説明を行い、文書で同意を得る。

また、本試験は多施設共同試験として、統計家、臨床試験コーディネーティングセンター/データセンターの介入のもとに、科学性倫理性が第三者的に担保された適切な運営を行う体制整備を行った。

5. 発表論文

- (1) Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, Noma J, Akamatsu N, Miyagi Y, Numa F, Okada M, Aotani E. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer*.;19:834-837,2009.
- (2) Trimble EL, Abrams JS, Meyer RM, Calvo F, Cazap E, Deye J, Eisenhauer E, Fitzgerald TJ, Lacombe D, Parmar M, Seibel N, Shankar L, Swart AM, Therasse P, Vikram B, von Freneckell R, Friedlander M, Fujiwara K, Kaplan RS, Meunier F. Improving cancer outcomes through international collaboration in academic cancer treatment trials. *J Clin Oncol*.;27:5109-5114. 2009.
- (3) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*, early online publication. 2009.
- (4) Aoki D, Oda Y, Hattori S, Taguchi K, Ohishi Y, Basaki Y, Oie S, Suzuki N, Kono S, Tsuneyoshi M, Ono M, Yanagawa T, Kuwano M. Overexpression of class III beta-tubulin predicts good response to taxane-based chemotherapy in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*; 15:1473-80, 2009.
- (5) Sugiyama T, Kumagai S. Pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer in women who are refractory to both platinum- and paclitaxel-based chemotherapy regimens. *Clinical Medicine: Therapeutics*;1:1-10,2009.
- (6) Takeuchi M. Prediction of an outcome using trajectories estimated from a linear mixed model. *J of Bioharmaceutical Statistics*;19(5):779-790,2009.
- (7) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, Nishimura R, Tabata T, Sugiyama T, Kaku T : Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 113:331-4,2009

- (8) Onda T, Kobayashi H, Nakanishi T, Hatae M, Iwasaka T, Konishi I, Shibata T, Fukuda H, Kamura T, Yoshikawa H: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206, Gynecol. Oncol. 113(1): 57-62, 2009.
- (8) 青谷恵利子. 臨床試験マネジメント：臨床試験研究者主導臨床試験のサポート. Clinical Pharmacist1(5):448-452,2009.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
藤原恵一	研究代表者、計画の立案と統括	岡山大学・昭和54年卒・医学博士・婦人科腫瘍学	埼玉医科大学・医学部	教授
竹内正弘	計画立案、統計解析	ハーバード大学大学院・理学博士・生物統計	北里大学薬学部臨床医学(臨床統計学・医薬開発学)生物統計学	教授
杉山徹	計画立案、症例登録・治療・追跡	久留米大学医学部昭和53年卒 医学博士・婦人科腫瘍学	岩手医科大学医学部 産婦人科	教授
紀川純三	計画立案、症例登録・治療・追跡	鳥取大学大学院医学研究科・昭和57年修了・医学博士・婦人科腫瘍学	鳥取大学医学部がんセンター 婦人科腫瘍	教授
吉川裕之	計画立案、症例登録・治療・追跡	東京大学医学部・昭和53年卒・医学博士・婦人科腫瘍学	筑波大学・大学院人間総合科学研究科・婦人周産期医学	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	慶應義塾大学医学部 産婦人科	教授
勝俣範之	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
鈴木光明	症例登録・治療・追跡	慶應義塾大学医学部・昭和49年卒・医学博士・産科婦人科学	自治医科大学・産科婦人科・婦人科腫瘍	教授
青谷恵利子	計画立案、QOL調査、医療経済評価、国際共同試験コーディネータ	カリフォルニア大学サンフランシスコ校2001年卒 看護学修士・クリニカルリサーチマネージメント・臨床研究学	北里大学臨床薬理研究所・臨床試験コーディネーターティング部門	部長補佐