

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)
研究代表者 (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(JCOG 0602)が進行中である。平成18年11月に登録を開始したが、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1年6か月はほぼ順調に登録が進み124名で、平成20年11月11日現在132名の登録となっている。モニタリングでは特に問題なく進行している。150名の登録後、中間解析を予定している。

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」(B群)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」(A群)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32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(プロトコール)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に関する第III相ランダム化比較試験が進行中である。最新のモニタリングレポートは平成20年9月26日に120症例について行われた。モニタリングにおいて早期に診断が判明する手術先行治療群(A群)において、I/II期例や他臓器原発がんが多く含まれることが危惧されるが、第II相試験で高い正

診率を確認したように対象症例に問題は出ていない。また、プロトコール改訂を要するような有害事象も出ていない。登録時の画像による進行期はA群；III期42名、IV期18名、B群；III期40名、IV期19名であった。

平成20年11月11日現在のJCOG 0602のIRB承認は32施設中31施設、登録は132例である。年100名の登録が必要であるが、最近の1年6か月の登録は124例（年83例）で必要なペースに近づいている。本年度中には中間解析の150例に達し、臨床試験続行の是非が判断される。

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、技術的にも難しい治療体系のため均てん化が遅れている。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。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

本試験はやや登録が遅れてはいるが、概ね順調に進行している。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、現在登録を終了した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。

F. 発表論文

1. Onda T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H, et al. Japan Clinical Oncology Group. 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(1):74-77, 2008.
2. Satoh T, Yoshikawa H, et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer*, 97(8):1053-1057, 2007.
3. Katsumata N, Kamura T, Nakanishi T, Ochiai K, et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol*, 38(11): 777-785, 2008.
4. Takano M, Yaegashi N, et al. The impact of complete surgical staging upon survival in early-staged ovarian clear cell carcinoma: a multi-institutional retrospective study. *International Journal of Gynecological Cancer*. in press.
5. Takano M, et al. Survival analysis of ovarian clear cell carcinoma confined to the ovary with or without comprehensive surgical staging. *Oncology Reports*, 19:1259-1264, 2008.
6. Watanabe Y, Hoshiai H, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in heavily pretreated Japanese patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*, 13(4): 345-348, 2008.

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
吉川 裕之	研究計画全般、 症例登録、治療、 追跡(総括)	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 産婦人科	教授
勝俣 範之	プロトコール作成 (化学療法担当) 事務局補佐	富山医科薬科大学 昭和 63 年卒 医学博士 乳腺・婦人科腫瘍学	国立がんセンター 中央病院 薬物療法部・薬物療法室	医長
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 医学博士 婦人科腫瘍学	国立がんセンター 中央病院 第二領域外来部	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 医学博士 婦人科腫瘍学	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	新潟大学医学部 平成 4 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	防衛医科大学校 産婦人科	助教
中西 透	症例登録、治療、 追跡	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 医学博士 婦人科腫瘍学	京都大学大学院 医学研究科 産婦人科	教授
中川 俊介	症例登録、治療、 追跡	東京大学医学部医学科卒 平成元年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	東京大学医学部附属病 院 女性外科	助教
星合 昊	症例登録、治療、 追跡	東北大学医学部 昭和 46 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	近畿大学医学部 産科婦人科学教室 産婦人科	教授
齋藤 俊章	症例登録、治療、	九州大学医学部		部長

	追跡	昭和 53 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	国立病院機構 九州がんセンター 婦人科	
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
斎藤 豪	症例登録、治療、 追跡	札幌医科大学 大学院博士課程 平成 2 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	札幌医科大学医学部 産婦人科	教授
横田 治重	症例登録、治療、 追跡	東京大学医学部 昭和 57 年卒 医学士 婦人科腫瘍学	埼玉県立がんセンター 婦人科	科長兼部 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 医学博士 婦人科腫瘍学	国立病院機構 四国がんセンター 婦人科	手術部長
西村 貞子	症例登録、治療、 追跡	大阪市立大学医学部 平成 6 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	大阪市立総合医療セン ター 婦人科	副部長