

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

研究代表者：国立がんセンター中央病院

臨床試験・治療開発部 薬物療法室医長 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。対照群にはプラセボを使用し、二重盲検比較試験としてデザインされている。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(国立がん研究所)傘下の公的臨床試験グループである GOG (Gynecologic Oncology Group:婦人科がん研究グループ) のプロトコール (GOG218) へ、日本から本邦初の国際共同・医師主導治験として参加するものである。

平成 21 年度の進捗状況としては、平成 20 年度までの登録（平成 21 年 3 月 1 日までに 24 例）に加えて、20 例の登録を行った（治験全体として日本から 44 症例の登録）。施設訪問モニタリングに関しては、順調にモニタリングが行われ、治験調整医師とのモニタリング報告会が月 1 度行われており、各施設の直接閲覧の状況、必須文書の保存状況、などが報告・確認された。本邦登録例の内、重篤な有害事象報告は 5 症例になされた。腸閉塞 2 例、大腸炎 1 例、胆嚢炎 1 例、アルドステロン症 1 例であったが、死亡例はなかった。腸閉塞の 1 例は治験薬との関連性は否定されたが、残り 4 症例は治験薬/プラセボと関連あり、と判断された。GOG218 試験は、本年 8 月 10 日予定登録数を満たし登録終了となった。計 1873 症例が登録された。

2. 前年までの研究成果

本臨床試験は、2005 年 9 月 26 日より米国で開始されているが、日本からは、本試験へは、2007 年度より、米国 NCI、GOG と協議を重ね、9-10 月 日本 9 施設にて、プロトコールの治験審査委員会への提出・承認。平成 19(2007)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。平成 20 年 1 月 5 日第 1 例目登録。平成 21(2009)年 3 月 1 日現在まで 24 例の登録を行った（治験全体として 27 症例の登録）。

3. 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、また海外とのドラッグラグ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。

4. 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。

5. 発表論文

- 1) Noriyuki Katsumata, Makoto Yasuda, Fumiaki Takahashi, Seiji Isonishi, Toshiko Jobo, Daisuke Aoki, Hiroshi Tsuda, Toru Sugiyama, Shoji Kodama, Eizo Kimura, Kazunori Ochiai, and Kiichiro Noda, for the Japanese Gynecologic Oncology Group A Randomised Phase III Trial of “Dose-dense” Weekly Paclitaxel in Combination with Carboplatin for Advanced Ovarian Cancer. *Lancet* 2009 ; 374 : 1331-38
- 2) Trimble EL, Davis J, Disaia P, Fujiwara K, Gaffney D, Kristensen G, Ledermann J, Pfisterer J, Quinn M, Reed N, Schoenfeldt M, Thigpen JT; Gynecologic Cancer Intergroup. Clinical trials in gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 ;17:547-56.
- 3) Fujiwara K, Armstrong D, Morgan M, Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. Review *Int J Gynecol Cancer*;17:1-20, 2007.
- 4) 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 Frenckell R, Friedlander M, Fujiwara K, Kaplan RS, Meunier F. Improving cancer outcomes through international collaboration in academic cancer treatment trials. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):5109-14. Epub 2009 Aug 31.

- 5) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N: Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol, 115:456-9, 2009
- 6) 杉山徹、小見英夫、竹内聡. ③卵巣癌 3) 胚細胞腫瘍化学療法 婦人科癌化学療法 ポケットマニュアル pp85-94, 2009、メデイカルレビュー社 (東京)
- 7) 杉山徹編. 卵巣癌診療ハンドブック. pp1-267、バンメデイカル (東京)
- 8) 杉山徹. 卵巣がん・卵管がん. Pp604-615、新臨床腫瘍学 (改訂第2版、2009、日本臨床腫瘍学会編、南江堂 (東京))
- 9) 杉山徹. 子宮がん. pp187-190. 入門腫瘍内科学、「入門腫瘍内科学」編集委員会編集 (日本臨床腫瘍学会監修)、2009、篠原出版 (東京)
- 10) 杉山徹. 婦人科癌の化学療法. Pp258-270、エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2009、有吉寛監修、メデイカルレビュー社 (東京)
- 11) 杉山徹. セカンドライン化学療法・分子標的療法の進歩. 卵巣癌. 癌と化学療法、2009; 36(5):730-735
- 12) Sugiyama T, Kumagai S, Hatayama S. Treatment of epithelial ovarian cancer by histologic subtype. Jpn J Cancer Chemother 2009; 36: 187-192.
- 13) Sugiyama T. Second-line treatment using novel chemotherapeutic and biologic agents. Jpn J Cancer Chemother 2009; 36: 730-735.

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
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 臨床試験・治療開発部 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、データ管理、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	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