

- Expert Opin. Emerging Drug. 2008; 13(3): 1-4.
4. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, Nakahara K, Yamada H, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Tanaka T. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107: 253-259.
 5. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, Udagawa Y, Kuzuya 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 irinotecan-cisplatin: retrospective analysis. *Int J Clin Oncol* 2007;12: 256-260.
 6. 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.
 7. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, Nakahara K, Yamada H, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Tanaka T. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107: 253-259.
 8. Sugiyama T, Fujiwara K. Clear cell carcinoma of the ovary. *ASCO educational book (J Clin Oncol)* 2007, p313-26.
 9. Shimada M, Kigawa J, Terakawa N, Yoshizaki A, Shoji T, Suzuki M, Hatae M, Tsuda H, Ohwada M, Sugiyama T. Phase I trial of paclitaxel, doxorubicin, and carboplatin (TAC) for the treatment of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1-5.
 10. Izutsu T, Izutsu N, Iwane A, Takada A, Nagasawa T, Kanasugi T, Sugiyama T. Expression of human telomerase reverse transcriptase and correlation with telomerase activity in placentas with and without intrauterine growth retardation. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 2006; 85: 3-11.
 11. Sugiyama T. Is paclitaxel/carboplatin really a useful regimen for ovarian cancer compared with platinum/doxorubicin/cyclophosphamide? *Int J Clin Oncol* 2006;11: 163.
 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 multicenter experience of 254 patients with complete surgical staging. *British J Cancer* 2006; 94: 1369-1374.
13. Yokoyama Y, Moriya T, Takano T, Shoji T, Takahashi O, Nakahara K, Yamada H, Yaegashi N, Okamura K, Izutsu T, Sugiyama T, Tanaka T, Kurachi H, Sato A, Tase T, Mizunuma H. Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumors. *British J Cancer* 2006;94: 1586-1591.
 14. 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;16:1301-1306.
 15. Murai S, Maesawa C, Masuda T, Sugiyama T. Aberrant maspin expression in human endometrial cancer. *Cancer Sci* 2006; 97:883-888.
- (研究分担者：竹原和宏)
1. 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 佐村 修, 江川美砂, 水之江知哉, 佐治文隆, 倉岡和矢, 坂根潤一, 西村俊直, 戸田 環, 谷山清己 子宮内膜間質肉腫の1例. *日臨細胞広島会報* 29; in press 2008.
 2. 江川美砂, 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 佐村 修, 花岡美生, 水之江知哉, 佐治文隆 最近経験した子宮脂肪平滑筋腫の一例. *現代産婦人科* 56; 51-54 2008.
 3. 吉川愛沙, 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 花岡美生, 秋本由美子, 新甲さなえ, 水之江知哉, 佐治文隆, 谷山清己 初回治療後肝, 横行結腸に再発した子宮頸部腺扁平上皮癌の1例. *広島医学* 61: 13-17 2008.
 4. 竹原和宏, 川上洋介, 熊谷正俊, 新甲さなえ, 藤本貴美子, 戸田 環, 倉岡和矢, 谷山清己: 子宮頸部原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日本臨床細胞学会雑誌* 2007, vol. 46 no. 6 p365-369
 5. 竹原和宏, 山本弥寿子, 川上洋介, 秋本由美子, 花岡美生, 熊谷正俊, 新甲さなえ, 水之江知哉, 藤井恒夫, 佐治文隆: 当院における進行卵巣癌の治療成績-TC療法とCAP療法の後方視的検討-. *癌の臨床* 2007, vol. 53 no. 4 p255-258.
 6. 熊谷正俊, 秋本由美子, 花岡美生, 川上洋介, 竹原和宏, 新甲さなえ, 水之江知哉, 谷山清己, 佐治文隆: セルトリ・間質細胞腫瘍(低分化型)の1例. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2007, 第25巻 第3号 p296-301.
 7. 佐治文隆, 水之江知哉, 新甲さなえ, 竹原和宏, 熊谷正俊, 川上洋介, 花岡美生, 永田由美子: 子宮頸部腫瘍に対する妊孕性温存手術. *産婦人科治療* 2007, vol. 94 no. 3 p261-266.
 8. 藤本幸子, 竹原和宏, 川上洋介, 秋本由美子, 花岡美生, 熊谷正俊, 新甲さなえ, 水之江知哉, 佐治文隆: 術後に重複卵巣癌が発見された若年者の子宮体癌の1

例. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 2007, 第25巻 第2号 p117-121. ©山本弥寿子、竹原和宏、川上洋介、永田由美子、花岡美生、熊谷正俊、新甲さなえ、水之江知哉、藤井恒夫、佐治文隆: 進行卵巣癌における初回手術、術後化学療法に関する検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 2007. 第25巻 第1号 p50-56.

(研究分担者: 日浦昌道)

1. ウロブレスキ順子, 野河孝充, 白山裕子, 松元 隆, 横山 隆, 日浦昌道: ワークショップ1 進行子宮頸癌の治療-CCRT 4. 四国がんセンターにおける Concurrent Chemoradiotherapy の検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌. 2008, 26(1):33-39.
2. 横山 隆, 平田英司, 白山裕子, ウロブレスキ順子, 松元 隆, 野河孝充, 日浦昌道: ワークショップ2 子宮体癌の予後因子 4. 手術進行分類 Ib 期子宮体癌の予後因子. 日本婦人科腫瘍学会雑誌. 2008, 26(2):130-134.
3. 日浦昌道, 河村 進, 野河孝充, 白山裕子: III. 手術療法の問題点 1. 外陰癌手術. 産婦人科の実際. 2008, 57(11):1713-1719.
4. 日浦昌道: 2. 術後補助療法: 婦人科がん標準化学療法の実際-グローバルスタンダードを目指して- (宇田川康博, 八重樫伸生編集). 金原出版. 2008, pp61-66.
5. 日浦昌道, 大下孝史: 子宮鏡検査, 子宮腫瘍病理アトラス (石倉 浩, 本山悌一, 守谷卓也, 手島伸一編集, Steven G Silverberg 編集協力) 文光堂 pp83-87, 2007.
6. 松元 隆, 日浦昌道: 2. 疫学 1) 罹患率と死亡率の推移-国際比較, リスクファクターを含めて, よくわかる卵巣癌のすべて (安田 允編集). 永井書店 pp11-16, 2007.
7. 日浦昌道, 松元 隆, 野河孝充: 婦人科手術と QOL 若年子宮体癌の子宮温存療法. 産婦人科治療 94:3, 273-279, 2007
8. 野河孝充, 日浦昌道: 広汎子宮全摘出時の膀胱・直腸腹膜による腔内蓋形成の試み. 産婦人科手術 18:49-52, 2007.
9. 日浦昌道, 横山 隆, 白山裕子, ウロブレスキ順子, 松元 隆, 野河孝充: 特集 37号 産婦人科診療 Data Book 子宮体癌II-IV期. 産婦人科の実際 56(11):1743-1747, 2007.
10. 日浦昌道: クリニカルカンファレンス (腫瘍領域); 1. 子宮体癌の診断から治療まで 5) 子宮温存療法. 日本産科婦人科学雑誌 59(9):307-311, 2007.
11. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T.: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J Clin

- Oncol. 25(19): 2798-803, 2007.
12. 野河孝充, 大亀真一, 田中教文, 大下孝史, 松元 隆, 横山 隆, 日浦昌道: 腫瘍術後リンパ嚢腫に対する積極的切開ドレナージの有効性の検討; 産婦人科の実際 55(4): 705-709, 2006.
 13. 大下孝史, 日浦昌道: 特集 子宮体癌治療の最新のトピックス 子宮体癌の手術療法; 産婦人科の実際 55(5): 775-782, 2006.
 14. 大亀慎一, 大下孝史, 野河孝充, 日浦昌道: 若年子宮体癌における卵巣温存の可能性に関する検討; 産婦人科の実際 55(5): 869-875, 2006.
 15. 大下孝史, 松元 隆, 日浦昌道: 婦人科領域のがん治療, 検診に関する展望について ①子宮体癌の手術療法; 愛媛県産婦人科医会報 42: 9-16, 2006.
 16. 松元 隆, 大下孝史, 日浦昌道: 婦人科領域のがん治療, 検診に関する展望について ②子宮がん検診の現状と問題点; 愛媛県産婦人科医会報 42: 17-20, 2006.
- (研究分担者: 竹内 聡先生)
1. 竹内 聡. 平滑筋肉腫: 婦人科がん標準化学療法の実際。宇田川康弘、八重樫伸生編、金原出版、東京、2008: 154-164
 2. 竹内 聡: 進行子宮頸部腺癌に対するCPT-11Weekly 化学療法併用放射線療法第 I/II 相試験および、Cisplatin 併用化学放射線療法と CPT-11Weekly 化学療法併用放射線療法の無作為第 II 相試験、がん治療の歩み 26: 63-71 (2007)
 3. 竹内 聡: 婦人科癌診療の新たな潮流 子宮肉腫の手術と化学療法、診断と治療社 産と婦 Vol7 3 (9): 1099-1111
 4. 井谷嘉男、細川健一、伊藤公彦、田畑務、竹内 聡、秋山 稔、藤田宏行、安達 進: 治療抵抗性・再発卵巣癌に対する化学療法 再発卵巣癌に対する docetaxel/gemcitabine 併用化学療法、診断と治療社 産と婦 Vol73(5): 594-600 (2006)
 5. 杉山 徹、吉崎 陽、竹内 聡: ホルモン 子宮体癌とホルモン治療: 産婦人科の治療 92 (5): 888-893, 2006
 6. 続木康夫、奥野藍、上野智子、梨あゆみ、西田真佐夫、和田弘忠、中多泉、山崎直美、上田なつみ、陰下敏昭、竹内聡、由宇芳才、中村 慶: がん化学療法の全レジメン対応型患者向けパンフレットを使用した薬剤指導の試みと評価、医療薬学 32 (7): 657-666, 2006
 7. 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, Oncology Reports 16: 1301-1306, 2006
 8. Takano M, Kikuchi Y, 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, 94 : 1369-1374,
2006

- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 波多江 正紀 鹿児島市立病院産婦人科 部長
研究協力者 山本 文子 鹿児島市立病院産婦人科 医師

研究要旨

再発、不応性婦人科癌のsecond line / third lineとして有用なレジメンが確立されていない中、Gemcitabine.Docetaxel併用療法（以下GD療法）の有用性と副作用について検討した。2004年9月から2008年9月までの4年間に、second line以降の抗癌剤としてGD療法を施行した22症例を対象とした。奏効率4.5%、無進行生存率の中央値は、196日であった（second line : 196日 / third line : 91日）。副作用は、G3/G4の白血球、好中球減少の割合が高かった。また、浮腫、皮疹、倦怠感といった副作用も多く、それが治療中止の原因となるケースも認められた。

A. 研究目的

2002年、Hensleyらにより、Doxorubicin-based therapy/Radiation therapy 抵抗性のLeiomyosarcoma に対するGD療法の有用性が示された。

再発、不応性婦人科癌のsecond line / third lineとして有用なレジメンが確立されていない現状の中で、今回、当科において再発、不応性婦人科癌と診断した22症例に対してsecond line以降の抗癌剤としてGD療法を行い、その有効性と副作用について後方視的に検討した。

B. 研究方法

2004年9月から2008年9月までの4年間に、当科において再発、不応性婦人科癌と診断した22症例を対象とした。

GD療法は、3週毎に以下の様に投与した。
Day1 : Gemcitabine 900mg/m²/30min div
Day8 : Gemcitabine 900mg/m²/30min →
Docetaxel 70mg/m²/60min div
有効性の評価は、原則としてCT/MRIによ

るRECISTを用い、副作用評価には、NCI-CTCAE v3.0を用いた。

（倫理面への配慮）後方視的臨床研究であり、問題ないと考えられる。近年の病理標本の取り扱いについては患者への説明文、同意書を文書で保存しており、それ以前の標本については当院の倫理委員会にはかり了承を得ている。

C. 研究結果

22症例の内訳は、子宮頸癌（全て腺癌）3例、子宮体癌/子宮平滑筋肉腫7例、卵巣癌/腹膜癌12例であった。年齢の中央値は60歳（39-77歳）、前治療は全例でtaxane based therapyであった。前治療からGD療法までの期間の中央値は3.5ヶ月（1-47ヶ月）、GD療法のコース数の中央値は5コース（1-14コース）であった。有効性の評価は、CR:0例（0%）、PR:1例（4.5%）、SD:6例（27.3%）、PD:11例（50.0%）、評価不能:4例（18.2%）であった。血液毒性は、G3の白血球減少を14例（63.6%）、G4の好

中球減少を 17 例(77.3%)に認めた。非血液毒性は、浮腫 9 例(40.9%)、皮疹 7 例(31.8%)、倦怠感 7 例(31.8%)、発熱 5 例(22.7%)を認めた。

治療開始時点ですでに PS が不良な症例も多く、浮腫や倦怠感の増悪のため、患者希望にて治療中止となる症例が認められた。

D. 考察

再発、不応性婦人科癌に対する有用な second line / third line のレジメンは、未だ確立されていない。今回、無進行生存率の中央値は、second line では 196 日であり、副作用が許容範囲であれば、salvage therapy としてある程度の有用性はあると考えられた。今後、非血液毒性への対処法や減量規定などを工夫していく必要があると考えられた。

E. 結論

- 1) 奏功率は、4.5%であった。
- 2) 無進行生存率の中央値は、196 日であった (second line : 196 日 / third line : 91 日)。
- 3) 副作用は、G3/G4 の白血球、好中球減少の割合が高かった。また、浮腫、皮疹、倦怠感といった副作用も多く、それが治療中止の原因となるケースも認められた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

山本 文子、波多江正紀、他
2008 年日本癌治療学会

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（分担）研究報告書

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

研究分担者 藤原 恵一 埼玉医科大学婦人科腫瘍科教授

研究要旨 卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌に対するペバシズマブの有効性を検討する目的で、米国GOGで行われている第Ⅲ相試験に参加し、本施設からも症例登録を行った。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A. 研究目的

進行上皮性卵巣癌・腹膜癌患者に対するカルボプラチン、パクリタキセル＋プラセボ vs カルボプラチン、パクリタキセル＋同時併用Bevacizumab に引き続くプラセボ維持療法 vs カルボプラチン、パクリタキセル＋同時併用Bevacizumab に引き続くBevacizumab 維持療法の多施設共同ランダム化比較試験を、医師主導治験かつ国際共同試験で行い、Bevacizumab の卵巣癌に関する日米同時承認取得を目指す。

B. 研究方法

米国Gynecologic Oncology Group (GOG)で行われている、第Ⅲ相試験(GOG 218試験)に参加し、本施設からの症例登録を行い、プロトコル治療を施行する。
（倫理面への配慮）

本研究は施設のIRBで倫理的審査を受け承認された上で行われている。文書による説明を行い、同意文に署名を得る。

C. 研究結果

当院からはこれまで2例の症例が登録されている。1例目はPhase Bに入ったが、2例目は好中球減少症のためGCSFの投与が頻回となっている。

D. 考察

これまで登録した2症例には特に問題となる毒性は発生していないが、多施設では腸管穿孔例も発生しているため、今後も慎重に投与、観察をしていく必要がある。

E. 結論

さらなる症例登録が必要である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 竹内正弘 北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授

研究協力者 山田隆行 北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学）特任助教

研究要旨：本研究は、米国NCI(National Cancer Institute)傘下の臨床研究グループであるGOG(Gynecologic Oncology Group)の医師主導型国際共同試験へ、日本からの参加である。期待される効果は、卵巣癌のさらなる治療効果の向上として、日米による共同同時承認申請・習得が可能であり、参加する医師の臨床研究レベルの向上にもつながると判断できる。また、海外で承認されていても国内では承認されていないために適応できないという、ドラッグラグ問題解消の糸口にもなってくると考えられる。

本研究は、標準治療群、同時併用群、同時併用＋維持療法群の3群で実施され、一群180症例の540症例を予定している。日本からの参加症例数は各群30症例の90症例を集積することが最大の目標となっている。そのため、日本人での有効性を判断するためには、海外データを外挿し、有効性の類似性を検討しなければならない。本研究報告書では、本研究で集積される各群30症例の妥当性と類似性を統計学的に検討した。

A. 研究目的

近年、特に抗がん剤の領域に置いては、臨床研究の進歩が目覚ましくなっている。日本で第1相試験を開始するときには、すでに海外では新薬の承認申請に向けた第3相試験が開始されている。海外で実施されている臨床試験に参加しない限りは、日本において独自の臨床試験実施が必要となり、現在、臨床現場で直面しているドラッグラグ問題の原因にもなってくる。しかしながら、日本での臨床試験実施の環境を考えると、海外で集積される症例数と比較し、日本で集積される症例数は限定されてしまう。日本での有効性を判断するためには海外データを外挿し、有効性の類似性を考察しなければならない。本研究の目的は、日本で集積予定の症例数の適切性を類似性の定義を鑑みて、統計学的に考察することである。

B. 研究方法

海外臨床試験から予想されたPFS(Progression Free Survival)の中央値を用いてシミュレーションデータを発生しブートストラップ法により信頼区間を構成する。

信頼区間の算出法は、海外で日本と同じ症例数で臨床試験が実施されたと仮定した上で、その症例数毎にブートストラップ法を用いて信頼区間を構成する。この信頼区間に、国内で実施された臨床試験より推定されたPFS中央値が含まれていれば、国内被験者により推定された有効性が海外被験者により推定された有効性と類似性があると定義する。この類似性の定義より、国際共同臨床試験における、海外被験者と国内被験者より推定されたPFSの類似性を示す。アルゴリズムの詳細については、添付資料

を参照。SAS プログラムのマクロは、北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学）修士1年生の栗城正朗により作成された。

C. 研究結果

本研究では、パーセンタイル法とブートストラップ法の二つのブートストラップ法を用いて、日本で予定されている症例数の統計学的な意義を検討した。添付報告書の図1、図2は、予想 PFS が13ヶ月と16ヶ月の場合による2つのブートストラップ法により、症例数の増加に従って、上限・下限の信頼区間の変化を視覚的に表している。両図により以下のことが考察できる。

1) 症例数が増加するにつれて、両法のブートストラップ法で算出された信頼区間の幅が減少してきており、大標本漸近論に基づく信頼区間に近づいている。

2) 症例数が60例を超えてくると、症例数の増加に伴う信頼区間の幅の減少率が小さくなっていく。しかしながら、20症例から40症例に増加することによって、信頼区間の減少率は非常に大きくなっていくことが推察できる。即ち、20症例から40症例の間では、1症例が提供する情報量は大きいということが言える。添付資料の表4、5は、予想 PFS が13ヶ月と16ヶ月の場合、症例数が20増加する毎の信頼区間の変化率を表している。両表より症例数が10から30に増加する区間で、信頼区間の減少率が最大に、症例数が30から50に増加する区間では、信頼区間の減少率が2番目に大きくなっている。しかしながらその後の20症例の増加ごとの区間での信頼区間の減少率は、一定になっていることが窺える。

これらより、日本で予想される1群30症例は、統計学的に適切な症例数であると判断できる。しかしながら、ブートストラップ法によれば、可能であれば、1群50症例集積することが望ましいと言える。

D. 考察

本研究では、国際共同臨床試験に参加する場合の日本からの参加可能な症例数を統計学的に検討した。通常、臨床試験では、検定という枠組みで、症例数の設定、有効性の検証を実施する。しかしながら国際共同試験での各地域からの参加数は限定されており、検定での枠組みでの有意性は検証不可能である。本研究ではブートストラップ法の応用により、各地域、ここでは日本を中心として、有効性の類似性、統計的に妥当と判断できる症例数を考察した。ブートストラップ法の応用により、信頼区間の減少率を指標とした場合には、可能であれば1群50症例が適切であると判断した。

E. 結論

本研究においては、国際共同臨床試験に日本から参加する際の症例数設定について統計学的に考察した。海外データを外挿し、海外と日本における有効性の類似性を示さなければならない。ブートストラップ法により、類似性の定義、適切な症例数を検討した。その根底にある臨床的意義は、海外データと日本データは同じターゲット人口よりサンプルされていることである。即ち、民族差が存在しないとの仮定に立ち、統計的考察を行った。国際共同臨床試験を実施する際には、各地域の民族差がないような患者層を特定することがキーポイントとなる。

F. 研究危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許習得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

GOG-0218 国際共同治験における日本人症例数の検討

平成 21 年 2 月 2 日

1. 目的国際共同治験 GOG-0218 における日本人の必要症例数を検討する。(海外被験者と国内被験者の PFS (無増悪生存時間) の類似性を示すための国内必要症例数の検討)

2. 方法

2.1 概要

海外予想 PFS 中央値をもちいてシミュレーションデータを発生し、ブートストラップ法により信頼区間を構成する。この信頼区間に国内の予想 PFS 中央値が含まれていることを確認し海外被験者と国内被験者の PFS 類似性を示す。

2.2 アルゴリズム

今回は次の 2 つのアルゴリズムを用いてブートストラップ信頼区間を作成する。

パーセンタイル法

- i 海外卵巣がん患者の PFS を指数分布 $\text{Exp}(\lambda)$ から海外の目標症例数に相当する 1 群 600 例の無作為標本 Y_1, \dots, Y_{600} を発生させる。
- ii ステップ (i) で生成した標本より復元無作為抽出によって互いに独立なブートストラップ標本 Y_1^*, \dots, Y_n^* を生成する。ここに、 n を日本人の症例数とする。
- iii ブートストラップ推定量 $\hat{\lambda}^* = \bar{Y}^* = \sum_{i=1}^n Y_i^*/n$ の値を計算する。これを B 回繰り返し $\hat{\lambda}_{(1)}^*, \dots, \hat{\lambda}_{(B)}^*$ を求める。これを大きさの順に並べ変えたものを $\hat{\lambda}_{(1)}^*, \dots, \hat{\lambda}_{(B)}^*$ とする。
- iv $(\hat{\lambda}_{([\alpha B/2])}^*, \hat{\lambda}_{(B-[\alpha B/2]+1)}^*)$ は λ に対する名目上の被覆確率 $1 - \alpha$ をもつブートストラップ信頼区間となる。ここに、 $[\alpha B/2]$ は $\alpha B/2$ を超えない最大の整数とする。

ブートストラップ t 法

- i 海外卵巣がん患者の PFS を指数分布 $\text{Exp}(\lambda)$ から海外の目標症例数に相当する 1 群 600 例の無作為標本 Y_1, \dots, Y_{600} を発生させる。
- ii ステップ (i) で生成した標本より復元無作為抽出によって互いに独立なブートストラップ標本 Y_1^*, \dots, Y_n^* を生成する。ここに、 n を日本人の症例数とする。
- ii ステップ (ii) で得られたブートストラップ標本を用いて平均 $\bar{Y}^* = \sum_{i=1}^n Y_i^*/n$ および分散 $(S^2)^* = \sum_{i=1}^n (Y_i^* - \bar{Y}^*)^2 / (n - 1)$ を計算する。
- iii ブートストラップ t 値 $T^* = \sqrt{n}(\bar{Y}^* - \bar{Y}) / \sqrt{(S^2)^*}$ を計算する。ここに \bar{Y} はステップ (i) で生成した標本の標本平均とする。 B 回繰り返し $T_{(1)}^*, \dots, T_{(B)}^*$ を求める。これを大きさの順に並べ変えたものを $T_{(1)}^*, \dots, T_{(B)}^*$ とする。

- iv $(\bar{Y} - (S/\sqrt{n})T_{(B-[\alpha B/2]+1)}^*, \bar{Y} - (S/\sqrt{n})T_{([\alpha B/2])}^*)$ は λ に対する名目上の被覆確率 $1 - \alpha$ をもつブートストラップ信頼区間となる。ここに、 S はステップ (i) で生成した標本の標本分散の平方根、 $[\alpha B/2]$ は $\alpha B/2$ を超えない最大の整数とする。

3. シミュレーションの設定

本検討では、GOG-0218 の目標登録数の計算に用いられた新たに III 期あるいは IV 期の上皮性卵巣がんまたは原発性腹膜がんと診断され、プラチナ製剤-タキサン製剤の標準的レジメンで治療した女性の予想される PFS の中央値を用いて検討した。予想される中央値は下記の表にまとめた通りである。

表 1: 予想 PFS 中央値

Patient stratum	予想 PFS 中央値 (月)
Stage III with gross disease > 1 cm or stage IV	13
Stage III with gross residual disease \leq 1 cm	16

GOG-0218 の目標登録数は 1800 例 (各治療群に約 600 例) とされている。国内の登録症例数は約 90 例 (各治療群に約 30 例) と見込まれている。この予想 PFS 中央値を指数分布の母数 λ の値として無作為標本 Y_1, \dots, Y_{600} を発生させた。復元抽出によるブートストラップ標本の作製は $B = 3000$ 回行いブートストラップ信頼区間を構成した。 n は 10 から 150 までの 141 通りの設定で行った。名目上の被覆確率を 95% として実験している。

4. 結果

初めに信頼区間を視覚的に比較するために図にまとめた。つぎの図は n の値を 10 から 150 まで 1 ずつ増やしていったときの信頼区間の限界の値を 2 次元座標平面に打点したものである。図内の "○" 印はブートストラップ t 法の信頼限界の値、"×" 印はパーセントイル法の信頼限界の値を表している。大標本漸近理論に基づく信頼区間に近づいていく様子を見るために、"●" でその信頼区間を表した。図 1 は $\lambda = 13$ の場合、図 2 は $\lambda = 16$ の場合を表している。

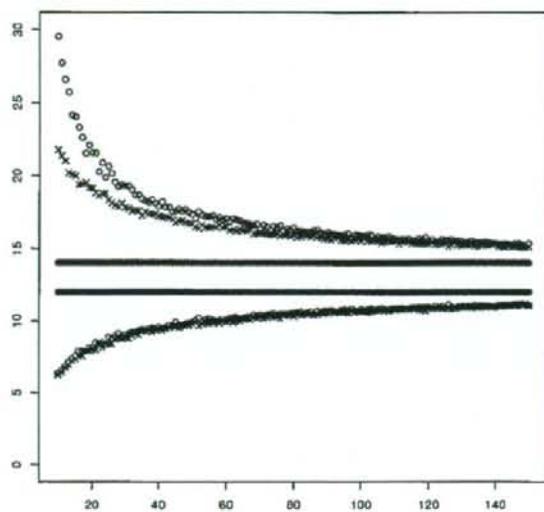


図 1: $\lambda = 13$ の場合の信頼区間

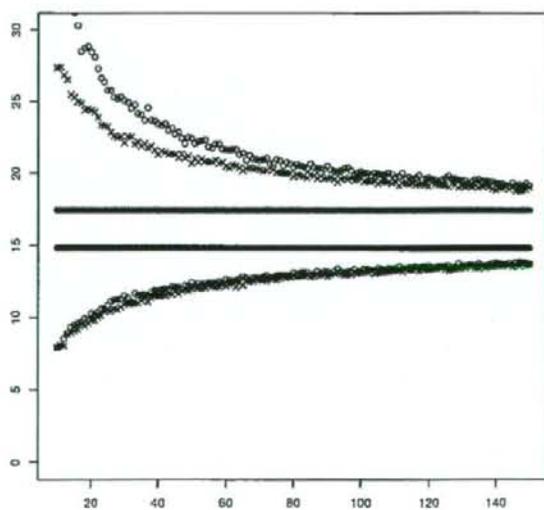


図 2: $\lambda = 16$ の場合の信頼区間

次に $n = 10, 20, \dots, 150$ のときのブートストラップ信頼区間の信頼限界の値を表にまとめた。
表 2 は $\lambda = 13$ の場合, 表 3 は $\lambda = 16$ の場合である。

表 2: $\lambda = 13$ の場合

シミュレーション条件	ブートストラップ t 法		パーセンタイル法	
	下限	上限	下限	上限
10	6.33	29.53	6.26	21.77
20	8.15	21.59	8.00	19.13
30	9.04	19.29	8.80	17.80
40	9.53	17.88	9.42	17.20
50	9.90	17.33	9.76	16.69
60	10.05	17.04	9.91	16.49
70	10.39	16.39	10.29	16.07
80	10.52	16.40	10.31	15.89
90	10.70	16.10	10.51	15.66
100	10.79	15.87	10.64	15.53
110	10.85	15.66	10.75	15.47
120	10.94	15.56	10.86	15.33
130	11.00	15.49	10.88	15.19
140	10.91	15.37	10.97	15.32
150	11.07	15.34	11.04	15.09

表 3: $\lambda = 16$ の場合

シミュレーション条件	ブートストラップ t 法		パーセンタイル法	
	下限	上限	下限	上限
10	7.90	37.20	7.91	27.36
20	10.28	28.45	9.79	24.38
30	11.48	25.05	10.88	22.10
40	11.88	23.41	11.49	21.33
50	12.44	22.43	11.97	20.70
60	12.63	21.64	12.16	20.47
70	12.74	20.88	12.63	20.24
80	13.10	20.45	12.87	19.77
90	13.20	20.51	12.84	19.68
100	13.18	20.11	13.10	19.64
110	13.43	19.74	13.26	19.41
120	13.59	19.70	13.30	19.13
130	13.59	19.49	13.45	19.11
140	13.78	19.31	13.57	18.82
150	13.72	19.15	13.69	19.02

最後に信頼限界の変化の割合を表にまとめた。表4は $\lambda = 13$ の場合、表5は $\lambda = 16$ の場合である。

表4: $\lambda = 13$ の場合の変化の割合

from	to	ブートストラップ t 法		パーセンタイル法	
		下限	上限	下限	上限
10	30	0.127	-0.199	0.135	-0.512
30	50	0.048	-0.055	0.043	-0.098
50	70	0.027	-0.031	0.024	-0.047
70	90	0.011	-0.020	0.016	-0.015
90	110	0.012	-0.010	0.007	-0.022
110	130	0.007	-0.014	0.008	-0.008
130	150	0.008	-0.005	0.003	-0.008

表5: $\lambda = 16$ の場合の変化の割合

from	to	ブートストラップ t 法		パーセンタイル法	
		下限	上限	下限	上限
10	30	0.149	-0.263	0.179	-0.607
30	50	0.054	-0.070	0.048	-0.131
50	70	0.033	-0.023	0.015	-0.078
70	90	0.011	-0.028	0.023	-0.018
90	110	0.021	-0.014	0.012	-0.038
110	130	0.009	-0.015	0.008	-0.013
130	150	0.012	-0.004	0.006	-0.017

参考文献

- [1] Efron, B. (1979) Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Annals of Statistics* 7, 1-26.
- [2] Efron, B. & Tibshirani, R. J. (1993) *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall.

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授
研究協力者 野村弘行 慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

研究要旨

進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵管がんの予後改善を目指し、標準的化学療法である「カルボプラチン/パクリタキセル併用療法」と「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシズマブ」および「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシズマブに続くベバシズマブ単独投与」を比較するランダム化第Ⅲ相試験（GOG-0218）を医師主導治験として多施設共同で開始した。本試験の Primary endpoint は無増悪生存期間、Secondary endpoint は全生存期間、有効率、毒性、QOL である。

A. 研究目的

進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵管がんにおいては、初回手術後に標準的化学療法として Taxane 製剤 + Platinum 製剤併用療法、その代表としてカルボプラチン/パクリタキセル併用療法（TC 療法）が施行されるが、いまだに進行症例の長期予後改善には至っていない。

血管内皮増殖因子 VEGF を阻害する分子標的治療薬である Bevacizumab は、再発・難治性卵巣がん患者に対する第Ⅱ相試験の結果をふまえ、卵巣がんに対する新規治療薬として注目されている。すでに治験の行なわれた、直腸がん、肺がんと比較しても良好な成績であり、初回治療で標準治療に加え Bevacizumab を用

いることが進行卵巣がん患者の予後改善に有効である可能性が示唆されている。

現在、米国 NCI が後援する臨床試験グループである Gynecologic Oncology Group (GOG) において、進行卵巣がんに対する TC 療法併用 Bevacizumab の臨床試験（GOG218）が進行中であり、この臨床試験の枠組みを利用することによる医師主導治験としての本研究を計画した。本研究により、本邦においても卵巣がんに対する Bevacizumab およびその投与方法についての有効性・安全性を評価し、卵巣がんに対する Bevacizumab の日米同時承認取得を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、ランダム化第Ⅲ相試験であり、上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵巣がんで、肉眼的残存を認めるステージⅢまたはⅣ期が適格条件である。適格症例は、以下のように無作為に3群に分けられ、試験治療を行う。

I群（標準化学療法群）は、TC療法6サイクルにプラセボを併用し、引き続きプラセボを22サイクルまで投与を行う。II群（ベバシズマブ同時併用群）は、TC療法6サイクルにベバシズマブを併用し、引き続きプラセボを22サイクルまで投与を行う。III群（ベバシズマブ同時併用かつ維持療法群）は、TC療法6サイクルにベバシズマブを併用し、引き続きベバシズマブを22サイクルまで投与を行う。

無増悪生存期間をプライマリーエンドポイント、全生存期間、有効率、毒性、QOLをセカンダリーエンドポイントとして、試験治療群の臨床的有効性を標準治療群と比較検証する。

なお、本試験は医師主導試験として行われるため、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則や、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する症例（GCP）」を遵守し、実施計画書（プロトコル）、同意説明文書等は施設の試験審査委員会（IRB）の承認を得て遂行された。

C. 研究結果

症例の登録期間は2007年11月より2010年10月までの3年間、その後は追跡調査の期間として予定している。

本邦では3年間で90例、各施設10例を予定しており、当施設においては本年度3例が登録され、本試験を開始した。

3症例中1例は、TC療法+ベバシズマブ/プラセボ投与中に病状の進行を認め、1例はTC療法+ベバシズマブ/プラセボ6サイクル投与後のベバシズマブ/プラセボ投与中に病状の進行を認めたため、試験薬投与を中止し追跡調査に移行した。

当施設においては、2008年7月と2009年2月にモニタリングが、2008年7月に監査が行われた。

D. 考察

医師主導国際共同試験である本試験が開始され、実際に運用していくにあたっては、治験調整事務局を中心とした組織が順調に機能していることとともに、各施設における治験実施体制の整備や臨床試験コーディネータ等の専門職のサポートが必須である。本試験の運営にあたっては今後もデータマネージメント機能を強化し試験の質を維持することが重要である。

E. 結論

医師主導試験実施に必要な諸手続きを行い、本研究が開始された。

エンドポイントの評価は現時点ではできないが、安全面に配慮がなされ実施されている。現在、引き続き症例の集積が行われている。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表
 - 1) 進 伸幸, 野村弘行, 片岡史夫, 青木大輔, 佐藤裕史: 分子標的薬を用いた治験の実際—当院における医師主導治験実施体制の整備を中心に— 第7回日本婦人科がん分子標的研究会 (名古屋), 2008, 7月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫に対する術後療法の有効性に関する後方視的検討

分担研究者 八重樫 伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野・教授

研究要旨

悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫は悪性卵巣腫瘍の中でも稀な疾患であり、卵巣外への進展を認める場合予後不良である。一般に上皮性卵巣癌に準じた外科的手術が行われることが多いが、術後療法に関しては未だ有効な治療法は確立されていない。我々は過去 20 年間に経験した成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化症例に関し、治療および予後を調査し今後の術後療法の方向性について検討した。本研究では 1988 年～2008 年に当院で手術を行い病理組織学的に成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化と診断されインフォームドコンセントを得られた 16 例の臨床因子、治療、予後について後方視的調査を行った。平均年齢は 54.7 歳（29-77 歳）、組織型は扁平上皮癌 13 例、腺癌 2 例、腺扁平上皮癌 1 例、進行期は I 期 7 例、II 期 4 例、III 期 4 例、IV 期 1 例であった。全症例に対し初回治療として開腹手術を行い、術後 16 例中 7 例に化学療法、2 例に化学療法併用放射線治療、1 例に放射線治療を施行した。初回化学療法にはすべて白金製剤を含むレジメンを用いた。II 期～IV 期の 1 例を除く 8 例は原病により死亡。1 年生存率は 61.1%であった。全 I 期例と III 期 1 例を含む 8 例は 7-171 ヶ月の観察期間中、再発を認めていない。初回手術時に残存腫瘍を認めない群は認める群と比較し有意に長期の生存期間が得られていた。また癌死例で化学療法含む治療を行った 5 例中 4 例で 1 年以上の生存期間が得られ、内タキサン製剤を用いた 2 例（扁平上皮癌）で一時的な治療効果を認めた。今回の後方視的検討により、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化では進行期および初回手術時の残存腫瘍の有無が生存期間に有意に関連していることが明らかになった。白金製剤、タキサン製剤を含む化学療法の有効性が示唆されたが、治療法の確立には今後さらに症例を重ねての検討が必要である。

A. 研究目的

成熟嚢胞性奇形腫は卵巣胚細胞腫瘍の中で最も頻度の高い組織型であり、卵巣腫瘍全体の 10-20%を占め、その中の 1-2%で悪性転化（成人型の癌組織）を生じている。悪性転化はどの胚葉成分からも生じうるが 80%は扁平上皮癌であり、好発年齢は 45-60 歳とされている。悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫は通常の上皮性卵巣癌と同様に進行期が重要な予後

因子であり、長期生存例の多くは早期癌症例であるが、進行癌は上皮性卵巣癌に比し予後不良であるとされている。稀な疾患であるため、現在のところ統一した手術療法および術後療法は確立されていない。これまでに上皮性卵巣癌や子宮頸癌の扁平上皮癌に対して白金製剤の有効性が報告されているため、悪性転化を伴う成熟嚢胞奇形腫（主に扁平上皮癌）においても放射線治療および白金製剤を含

む単剤または多剤併用化学療法を組み合わせた後療法が施行されることが多いが、その治療効果についてはいまだ明らかではない。そこで本研究では過去 20 年間に当院で経験した成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化 16 症例について臨床因子、治療および予後について後方視的に検討し、今後の術後療法の方向性について考察した。

B. 研究方法

1. 症例

1988 年から 2008 年の 20 年間に手術を行ない、病理組織学的検査により成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化と診断され、予め本学倫理委員会に承認されたインフォームドコンセントの下に同意を得られた 16 例について検討した。

2. 統計学的解析

生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、それぞれの臨床因子について全生存期間との関連を log-rank test で解析した。2008 年 6 月の時点で生存経過中またはフォロー終了、中止となっている症例は打ち切りとした。

C. 研究結果

1. 症例群のまとめ

年齢の中央値は 54.6 歳 (29-77 歳) であり、50 歳以上の症例は 16 例中 10 例 (62.5%) であった。組織型は扁平上皮癌 13 例 (81.3%)、腺癌 2 例 (12.5%)、腺扁平上皮癌 (6.2%) であった。進行期は FIGO I 期 7 例、II 期 4 例、III 期 4 例、IV 期 1 例となっている。すべての患者は初回治療として手術療法を施行されており、11 例は子宮全摘術および両側付属器切除 (リンパ節郭清を含む/含まない)、5

例は病変の浸潤により腫瘍生検または腫瘍部分切除、付属器切除のみの施行であった。リンパ節郭清は 6 例に施行され、1 例にリンパ節転移を認めた。初回手術で肉眼的残存病変を認めなかったものは 9 例 (I 期 7 例、III 期 2 例) であり、その内 8 例はこれまでに再発を認めていない。16 例中 8 例 (50%) の癌死例はすべて II 期以上の症例であり、内 7 例は初回手術時に肉眼的残存病変を認めていた。16 例中 10 例に術後療法を行い、白金製剤を含む化学療法を 9 例に、放射線治療を 5 例 (放射線単独は 1 例) に施行した。

2. 統計解析の結果

本症例群の 1 年生存率は 61.1% であり、全 I 期例と III 期 1 例を含む 8 例 (50%) は 7-171 ヶ月の観察期間中再発を認めていない。Log-rank test から初回手術における肉眼的残存病変の有無が全生存期間に有意に関連することが明らかとなり、肉眼的残存病変なし群の生存期間中央値 14 ヶ月 (5-171 ヶ月) に対し、肉眼的残存病変あり群の生存期間中央値 7.8 ヶ月 (1-16 ヶ月) であった ($p=0.0002$)。有意差は得られなかったものの、進行期と全生存期間との関連も示唆された。年齢 (50 歳未満 v. s 50 歳以上)、組織型 (扁平上皮癌 v. s 扁平上皮癌以外) については予後との相関を認めなかった。

D. 考察

本研究では成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化 16 症例について臨床因子、治療および予後を後方視的に検討した。初回手術において腫瘍を完全摘出することが予後の改善に有意に関連することが明らかとなり、肉眼的残存腫瘍を認めた症例は全