

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

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

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 勝俣 範之

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

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

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 勝俣 範之

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

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

勝俣 範之 1

II. 研究分担者研究報告 7

III. 文 献 40

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

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

研究要旨

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 9 症例になされた。消化管穿孔 1 例、発熱性好中球減少 3 例、嘔吐・脱水 1 例、腸閉塞 1 例、大腸炎 1 例、急性胆嚢炎 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。GOG218 試験は、平成 21 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。まだ治験薬投与中の患者もあり、今後も引き続き経過をモニタリングしていく。

研究代表者	勝俣 範之	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
研究分担者	波多江 正紀	鹿児島市立病院 産婦人科
	藤原 恵一	埼玉医科大学 婦人科、婦人科腫瘍科
	竹内 正弘	北里大学 薬学部臨床統計部門
	青木 大輔	慶應義塾大学医学部 産婦人科学
	八重樫 伸生	東北大学大学院医学系研究科 婦人科学分野
	紀川 純三	鳥取大学医学部 生殖機能医学
	杉山 徹	岩手医科大学医学部 産婦人科
	竹原 和宏	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
	日浦 昌道	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科

A. 研究目的

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) のプロトコル (GOG218) へ、日本から国際共同・医師主導治験として参加し、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

【試験デザイン】多施設共同国際ランダム化第 III 相比較試験

【エンドポイント】プライマリーエンドポイント：全生存期間、セカンダリーエンドポイント：無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、毒性、生活の質(QOL)、トランスレーショナル研究

【対象症例】

- 1) 組織学的に証明された上皮性卵巣癌、または、腹膜癌で、FIGO Stage IIIで残存腫瘍径が1cmを越える または、FIGO Stage IV
- 2) 以下の組織径を有する上皮性癌：漿液性腺癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌、未分化癌、明細胞腺癌、混合型腺癌、移行上皮癌、悪性ブレンナー腫瘍、分類不能腺癌
- 3) Performance Status (PS) 0, 1, 2
- 4) 切除・診断・Staging目的の初回手術から12週以内であること
- 5) 測定可能病変は問わない
- 6) 臓器機能が保たれていること
- 7) 試験参加、かつ個人情報取得に関して、本人または代理人の署名付きの同意が得られていること

【治療方法】

Arm I (標準的化学療法群)

化学療法* (21日ごと、6 サイクル) + プラセボ** (21日ごと、2サイクル最初より開始し、5サイクル投与) に続いて、プラセボ** (21日ごと、16サイクル投与)

Arm II (同時併用Bevacizumab群)

化学療法 (21日ごと、6 サイクル) + Bevacizumab** (21日ごと、2サイクル最初より開始し、5サイクル投与) に続いて、プラセボ (21日ごと、16サイクル投与)

Arm III (同時併用+維持療法Bevacizumab群)

化学療法 (21日ごと、6 サイクル) + Bevacizumab (21日ごと、2サイクル最初より開始し、5サイク

ル投与) に続いて、Bevacizumab (21日ごと、16 サイクル投与)

*化学療法:パクリタキセル 175mg/m² 静注3時間投与後、カルボプラチン AUC 6 静注30分投与 day1(注:ドセタキセル 75mg/m² 静注1時間投与をパクリタキセルの代用として可)

**Bevacizumab / プラセボ: 15mg/kg静注day 1 [登録予定症例数] 3年間で合計 1800 例 (2008/10/14 プロトコル改訂)。

[研究期間] 2007年4月1日より3年間 (米国では2005年9月26日から登録が開始されている)

C. 結果

本研究に関して今年度(平成20年度)に実施した研究事業は以下の通りである。

- 1) 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)
- 2) 施設訪問モニタリングが行われ、これまでに、モニタリング担当者と治験調整医師とのモニタリング報告会が毎月1度行われ、各症例の直接閲覧の状況、必須文書の保存状況、などが報告・確認されている。
- 3) 当該治験においては、重篤な有害事象報告は合計9症例になされた。消化管穿孔1例、発熱性好中球減少3例、嘔吐・脱水1例、腸閉塞1例、大腸炎1例、急性胆嚢炎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。治験薬であるBevacizumab/プラセボと関連性が否定できない重篤な有害事象 (SAE) と考えられ、米国AdEERS (Adverse Event Expedited Reporting System) より米国GOG, NCIへ報告、国内へは、各治験責任医師より、各医療機関IRBならびに、規制当局、効果安全性評価委員会に報告がなされた。
- 4) 平成21年3月19日、6月5日、米国GOGよりプロトコル改訂のアナウンスあり、各施設IRBへ提出した。

D. 考察

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)。平成21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(米国1800例、日本44例、韓国29例)。平成22年度には、治験結果が公表される予定(2010年6月米国臨床腫瘍学会にて)であり、その結果を元に、今後治験総括報告書を作成する。治験がPositiveであった場合、当該企業と連絡をとり、薬剤の申請作業を行っていく予定である。

GOG218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にも貢献できることとなるが、現段階での問題点と今後の課題は多くある。

我が国では平成15年の薬事法改正により医師主導治験が可能となったが、煩雑な事務手続き、巨額な費用がかかることが問題となっている。米国の医師主導治験はIND (Investigational New Drug) と呼ばれる新薬の承認を得るための臨床試験を、Cooperative Groupの場合は、NCIが行っている。今回のGOG218試験に関しても、NCIが企業 (Genentech社) から薬剤の提供を受け、治験届け、治験薬の管理、SOP作成などの事務作業は全てNCIが行っている。プロトコール作成もNCI-FDAが関与しており、研究者のみで立案されているわけではなく、peer reviewがかかるシステムになっている。また、有害事象報告は全てWEB上で行われるようになっており、SAE (重篤有害事象) 報告に際しては、施設からのSAE報告は、同時にGOG, NCI, FDAに報告されるシステムになっており、タイムラグが生じないようにしている。データマネージメントは、NCIが認定したデータセンターにて管理される。GOGのactive trial数が55あり、そのうち、医師主導治験は14あり、医師主導治験の割合が大きいことがわかる。一方、日本の医師主導治験は、個人としての自ら治験を実施する者が、治験届け、プロトコール作成、有害事象報告など、全て医師自ら行わなければならない、医師個人にかかる負担が大きい。治験届けは、多施設共同試験を行う場合、施設代表者連名で届けるため、全ての施設のIRB承認を待ってから、治験届けを出さなければいけないため、治験の開始が遅れてしまう。データマネージメントやモニタリング、監査などは、外部委託に頼ることが多くなるので、コスト高となる。我が国でも国際共同医師主導治験をより活性化させるためには、米国Cooperative Groupの良いシステムを積極的に取り入れることによって、こうした問題点を早急に解決することが望まれる。

E. 結論

進行卵巣がんに対するBevacizumabの有用性を

検討するランダム化比較試験に国際共同医師主導治験として参加している。これまでに日本から44例登録。平成21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。まだ治験薬投与中の患者もあり、今後も引き続き経過をモニタリングしていく。

F. 健康危険情報

本研究に、現在までに44例が登録されて、これまでに国内より、9例のSAE (重篤な有害事象) が報告されている (結果参照)。

G. 研究発表

1. 論文発表

(主任研究者：勝俣範之)

1. 小谷凡子、勝俣範之「第三相試験」がん薬物療法学、日本臨床 67 巻 408-413、2009
2. 本多和典、勝俣範之「卵巣癌」がん薬物療法学、日本臨床 67 巻 695-699、2009
3. 山口智宏、勝俣範之「がん薬物療法専門医のための模擬テスト 1」腫瘍内科 3(1):132-134、2009
4. 平田泰三、勝俣範之「乳がん術後化学療法としてAC療法に引き続く毎週投与のパクリタキセル」critical eyes no.30, 3-4, 2009
5. 東光久、勝俣範之「子宮頸がん」Pharma Tribune 1(7)22-29, 2009
6. 橋本淳、勝俣範之「第47回日本癌治療学会関連特集 婦人科癌」Medicament News 1992.11-13, 2009
7. 原野謙一、勝俣範之「婦人科癌化学療法クリニカルパス」婦人科癌化学療法ポケットマニュアル メディカルビュー社 2009
8. Yonemura M, Katsumata N, Hashimoto H, Satake S, Kaneko M, Kobayashi Y, Takashima A, Kato Y, Takeuchi M, Fujiwara Y, Yamamoto H, Hojo T. Randomized Controlled Study Comparing Two Doses of Intravenous Granisetron (1 and 3 mg) for Acute Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients: A Non-inferiority Trial. Jpn J Clin Oncol. 2009 Apr 24.
9. Iwasa S, Ando M, Ono M, Hirata T, Yunokawa M, Nakano E, Yonemori K, Kouno T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y. Relapse with Malignant Transformation After Chemotherapy for Primary Mediastinal Seminoma: Case Report. Jpn J Clin Oncol. 2009 Apr 24.
10. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Mukai H, Katsumata N, Sunada Y, Watanabe T, Hausheer FH. Feasibility

and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. Support Care Cancer. 2009 Mar 28.

11. Katsumata N, Watanabe T, Minami H, Aogi K, Tabei T, Sano M, Masuda N, Andoh J, Ikeda T, Shibata T, Takashima S. Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9802). Ann Oncol. 2009 Jul;20(7):1210-5.
12. Iura A, Katsumata N, Kouno T, Shimizu C, Ando M, Fujiwara Y. Outpatient management of low-risk febrile patients on paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2009 Jun;105(3):261-2. Epub 2009 Feb 20.
13. Ono M, Ando M, Yunokawa M, Nakano E, Yonemori K, Matsumoto K, Kouno T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y. Brain metastases in patients who receive trastuzumab-containing chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Int J Clin Oncol. 2009 Feb;14(1):48-52. Epub 2009 Feb 20.
14. Matsumoto K, Shimizu C, Arao T, Andoh M, Katsumata N, Kohno T, Yonemori K, Koizumi F, Yokote H, Aogi K, Tamura K, Nishio K, Fujiwara Y. Identification of predictive biomarkers for response to trastuzumab using plasma FUCA activity and N-glycan identified by MALDI-TOF-MS. J Proteome Res. 2009 Feb;8(2):457-62.
15. 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

厚生労働化学研究費補助金
(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)
(総合) 研究報告書

再発卵巣癌における臨床検討
研究分担者 波多江 正紀 鹿児島市立病院産婦人科 部長

研究要旨

当院における 10 年間の卵巣がんのうち再発に至った 76 例の臨床的背景を検討し、予後因子となるものを後視的に検討した。再発後生存に関与する独立予後因子は年齢、組織系及び再発間の期間であった。再発病変を手術にて摘出できた症例は、その他の群に関して再発後生存に有意差を認めしたが、独立予後因子とはならなかった。

A. 研究目的

再発卵巣癌に対する当院における治療を後方視的に検討し、予後因子を明らかにすること。

B. 研究方法

診療録の後方視的検討。倫理面への配慮は個人情報の漏洩に最も配慮した。

(倫理面への配慮)

当研究は標準治療を行った患者の治療成績に関する後方視的解析であり、入院時において病理的、臨床的解析を行い臨床研究として学会発表等に、個人情報保護を保護して活用させていただく事への同意を文書で取得しており、特に問題はないと考える。

C. 研究結果

1999 年 1 月から 2008 年 12 月の 10 年間に再発し当院で管理した卵巣癌 76 症例を対象とした。症例の背景として FIGO の臨床進行期は I 期 10 人

(13%) II 期 7 人 (9%) III 期 40 人 (53%) IV 期 19 人 (25%) で年齢の中央値は 60 歳 (範囲 25 歳-80 歳) であった。組織型は漿液性腺癌が 41 人 (54%)、明細胞腺癌が 12 人 (16%)、粘液性腺癌が 8 人 (10%)、その他 15 人 (20%) であった。

初回治療では 68 例 (89%) が手術後に化学療法を受けておりそのレジメの 81% がパクリタキセル/カルボプラチン併用 (以下 TC) 療法であった。再発時の治療は化学療法が 57 人 (75%)、手術が 10 人 (13%)、放射線が 3 人 (4%) であった。化学療法のレジメとしては TC 療法 17 人、パクリタキセル単剤療法 13 人と続いた。観察期間において 53 人 (70%) が死亡した。再発後の生存に対する解析を log-rank test で行ったところ進行期 (III, IV 期 / I, II 期) $p=0.0301$ 、組織型 (明細胞腺癌、粘液性腺癌/その他) $p=0.0278$ 、再発時治療方法 (その他/手術で完全摘出) $p=0.0154$ 、再発までの期間 (2 年未満 / 2 年以上) $p=0.0056$ が有意差を認め

た。これらの因子を用いて多変量解析を行ったところ年齢（60歳以上/60歳未満）HR2.09(p=0.013)、組織型（明細胞癌、粘液性腺癌/その他）HR2.33(p=0.005)、再発までの期間（2年未満/2年以上）HR2.22(p=0.025)が独立予後因子となった。

D. 考察

再発病変を手術で完全摘出できた群は他の治療法で管理された群と比して再発後生存に有意差を認めしたが独立予後因子とはなっていなかった。その後の化学療法の有無やレジメの選択等様々な因子が複雑に関与している可能性が示唆された。再発卵巣癌の予後は厳しい。再発後治療に奏功しない場合、長期生存だけでなくQOLを重視した治療が今後重要である。

E. 結果

当院での再発卵巣癌患者の再発後生存に対する独立予後因子は年齢、組織型、再発までの期間であった。再発時の治療法や化学療法のレジメに関しては有意差を認めなかった。

F. 健康危惧情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

癌治療学会/再発卵巣癌に対する臨床検討/2009.10月/横浜市

H. 知的所有権の取得状況

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

卵巣がんに対する血管新生抑制剤の有効性についての検討

研究分担者 藤原恵一 埼玉医科大学国際医療センター
婦人科腫瘍科 教授
研究協力者 長尾昌二 埼玉医科大学国際医療センター
婦人科腫瘍科 准教授

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、本施設からも症例登録を行った。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

予後不良な、進行上皮性卵巣癌・腹膜癌患者に対して、血管新生阻害薬である Bevacizumab の有用性を検討する目的で、米国 GOG218 試験（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

本研究の適格症例（上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がん、肉眼的残存を認めるステージⅢまたはⅣ期）は、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群にランダム化割り付けされる。

プライマリーエンドポイントは PFS、セカンダリーエンドポイントは OS、有効率、毒性、QOL である。

(倫理面への配慮)

本試験は医師主導治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治験試験審査委員会(IRB)の承認を得て遂行された。患者からは文書による同意を得た。

C. 研究結果

症例の登録期間は 2007 年 11 月より 3 年間で予定されたいたが、プロトコル改訂により症例数が 1800 例に削減された影響もあり 2009 年 6 月で登録終了となった。当施設からは 4 例が登録されている。

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、他症例では進行は見られていない。2 例で好中球減少により投与遅延が発生し、また GCSF の長期投与が必要となっている。

D. 考察

本試験は医師主導国際共同治験であり、薬剤供給を米国 NCI から受けるなど数々の新しい試みに挑戦してきた。このようなスキームを運用して

いくにあたっては、各施設における治験のみならず臨床試験実施体制の整備や臨床試験コーディネータの充実、中央プロジェクトマネジメントなど専門職のサポートが必須であることが示された。この経験は、我が国における新薬開発、適応拡大をめざす新たな方法論確立に寄与すると考える。

E. 結論

血管新生阻害薬の有用性を検討するランダム化比較試験を医師主導国際治験として実施し、症例集積が完了した。

有効性、安全性の解析結果は近々行われる予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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*. 19:834-7,2009

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.; 27:5109-14,2009.

Nagao S, Ohishi R, Iwasa N, Shimizu M, Hasegawa K, Goto T, Fujiwara K. Is the Adjustment of Serum Creatinine Level from < 0.6 mg/dL to 0.6 mg/dL Justified in Estimating Carboplatin Clearance Calculated by the Jelliffe Formula? Clinical Ovarian Cancer 2:48-51, 2009.

2. 学会発表

なし

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
分担研究報告書

3 群間比較国際共同治験における日本人集団の症例数割合に関する検討

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) 教授
研究協力者 道前 洋史 北里大学 薬学部 臨床医学 (臨床統計学) 助教
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) 助教

研究要旨

厚生労働省の国際共同治験に関する指針によれば、全集団と日本人集団の有効性結果に一貫性が得られるよう症例数を設計することが推奨されている。本研究では、2 群間比較を行う場合の日本人集団の症例数割合設計法を、GOG-0218 の試験デザインである 3 群間比較を行う場合へ拡張した。数値実験の結果では 一貫性の条件がやや厳しい条件でも、現実的な日本人症例割合が得られた。しかし、簡略化のため幾つかの仮定が置かれており、今後は実用に向けて更に症例数割合設計法を改善する必要がある。

A. 研究目的

2007 年に厚生労働省は国際共同治験に関する指針を発表した(「国際共同治験に関する基本的な考え方について」)。この指針では、全集団と日本人集団の有効性結果に一貫性が得られるよう症例数を設計することが推奨されている。この指針に基づき上坂は試験薬剤と対照薬剤の比較臨床試験を想定し、評価したい結果を薬効の差として日本人症例数設計法を提案した(「他地域試験における一貫性と被験者数の考え方」研究開発における多重決定方式の活用講演資料 2007)。その後浅野らは上坂が提案した症例数設計法を生存時間に適用した(ハザード比に基づく国際共同治験の症例数設計法の検討, 浅野淳一, 浜田知久馬, 吉村功, 日本計量生物学会 Abstract, 2008)。これらの研究は 2 群間比較であり、多群間比較への拡

張が望まれている。

本研究では、「初期のステージⅢまたはⅣ期の未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵巣がんに対する「カルボプラチン/パクリタキセルに続くプラセボ投与」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に続くプラセボ投与」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に続くベバシズマブ単独投与」のランダム化第三相試験(以下 GOG-0218 と略記)」の試験デザインを用い、3 群間比較を行う際の症例数設計法を検討する。

B. 研究方法

GOG-0218 ではベバシズマブ(CTB5 または CTB+)が標準治療(CT)と比べて PFS イベント発生率を低下させるかどうかを検討することが主要な目的である。

浅野らで提案された一貫性の条件をこの本試験に適用した場合に日本人症例数割合がいくつになるかを検討する。ここで一貫性は、

$$C_{CTB5} : \frac{1}{r} \Big| \frac{\log h_{JP}^{(CTB5)}}{\log h_A^{(CTB5)}} \Big| r,$$

$$C_{CTB+} : \frac{1}{r} \Big| \frac{\log h_{JP}^{(CTB+)}}{\log h_A^{(CTB+)}} \Big| r$$

が同時に満たされるときに存在すると判定する。ただし、 $\log h_{JP}^{(CTB5)}$ と $\log h_{JP}^{(CTB+)}$ は CTB5 群と CTB+群の日本人集団の対数ハザード比の推定値、 $\log h_A^{(CTB5)}$ と $\log h_A^{(CTB+)}$ は CTB5 群と CTB+群の全集団の対数ハザード比の推定値、 r は一貫性を定めるパラメータとする。

全集団で2つの帰無仮説

$$H_{01} : \frac{I_A^{(CT)}}{I_A^{(CTB5)}} \Big| 1, \quad H_{02} : \frac{I_A^{(CT)}}{I_A^{(CTB+)}} \Big| 1$$

を個別に評価する。いずれかの帰無仮説が棄却されるときに試験レジメンが標準レジメンにくらべて優れているとする。ここで、 I_A は全集団における各治療群の PFS イベント発生率とする。これら帰無仮説を対数ハザード比で表現すると以下のようなになる。

$$H_{01} : \log h_A^{(CTB5)} \leq 0, \quad H_{02} : \log h_A^{(CTB+)} \leq 0.$$

帰無仮説は検定統計量

$$Z_A^{(*)} = \frac{\log h_A^{(*)}}{\sqrt{\text{Var}(\log h_A^{(*)})}}$$

が標準正規分布の上側 α 点 z_α の負の値より小さくなるとき、つまり $Z_A^{(*)} \Big| -z_\alpha$ となるときに棄却され、ベバシズマブ (CTB5 もしくは CTB+) が標準治療に比べ PFS イベント発生率を低下させると結論づける (*は CTB5 もしくは CTB+)。このとき試験レジメンが標準レジメンに比べ優れていると結論づける確率 $P(R)$ は、

$$P(R) = P((C_{CTB5} \text{ 又 } R_{CTB5}) \text{ 又 } (C_{CTB+} \text{ 又 } R_{CTB+}))$$

で与えられる。ただし、 R_{CTB5} は H_{01} の棄却域、 R_{CTB+} は H_{02} の棄却域とする。

本研究では $P(R)$ が 0.8 以上となるのに必要な日本人集団の症例数割合 p の値を検討する。 $P(R)$ の計算は次のように計算する。4 つの確率変数を、

$$X_{CTB5} = \log h_{JP}^{(CTB5)}, Y_{CTB5} = \log h_A^{(CTB5)}, \\ X_{CTB+} = \log h_{JP}^{(CTB+)}, Y_{CTB+} = \log h_A^{(CTB+)}$$

とおく。このとき

$(X_{CTB5}, Y_{CTB5}, X_{CTB+}, Y_{CTB+})$ は 4 次元正規分布に近似的に従うことが知られている。ここで平均ベクトル μ と分散共分散行列 Σ は以下のように与えられる。

$$m = \begin{pmatrix} \log h_{JP}^{(CTB5)} \\ \log h_A^{(CTB5)} \\ \log h_{JP}^{(CTB+)} \\ \log h_A^{(CTB+)} \end{pmatrix}$$

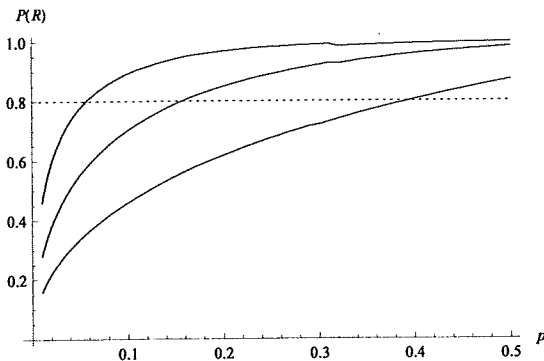
$$\cdot = \frac{2}{N} \begin{pmatrix} 2/p & 2 & 1 & 1/\sqrt{p} \\ 2 & 2 & 1/\sqrt{p} & 1 \\ 1 & 1/\sqrt{p} & 2/p & 2 \\ \sqrt{p} & 1 & 2 & 2 \end{pmatrix}$$

図1: p と $P(R)$ の関係

この近似分布を使うことで $P(R)$ の値を計算することができる。

C. 研究結果

全症例数 $N=1800$ とした。試験治療と標準治療のハザードの値はGOG-0218に記載されている5年目のPFS発生率から、それぞれ0.094と0.117と計算した。設定を簡略化するため日本人集団のハザード比と全集団のハザード比は等しいとして計算を行った。一貫性のパラメータ r の値を1.25、1.5、2.0と設定した場合について、 p と $P(R)$ の関係をグラフとして図示したものが図1である。グラフはMathematica Ver.7を用いて描画した。グラフの曲線は上から $r=2.0, 1.5, 1.25$ の場合を表す。 $r=2.0$ の場合、 $P(R)$ が0.8を超えるのは p が0.056以上のときであった。 $r=1.5$ の場合は p が0.156以上のとき、 $P(R)$ が0.8を超えた。 $r=1.25$ の場合は p が0.392以上のとき、 $P(R)$ が0.8を超えた。



D. 考察

本研究では、GOG-0218において全症例数を1800とした場合に試験レジメンが標準レジメンに比べ優れていると結論づける確率が80%以上となる日本人集団の症例数割合を検討した。数値実験の結果から一貫性のパラメータの値が大きくなると日本人集団の症例数割合は小さくなることがわかった。特にやや厳しい一貫性の条件である $r=1.5$ の時でも、日本人集団の症例数割合が15.6%以上あれば試験レジメンが標準レジメンに比べ優れていると結論づける確率が80%以上となった。本研究では打ち切りを考えずに日本人集団の症例数割合を検討したが、実用のためには打ち切りを考慮しなければならない。さらに今回は日本人集団のハザード比と全集団のハザード比は等しいと仮定しているが、生活環境や遺伝子などの影響もあり、この仮定は妥当ではない。今後ハザード比の違いを考慮した設計法を開発する必要がある。

E. 結論

国際共同治験において、2群間比較を行う場合の日本人集団の症例数割合設計法を3群間比較を行う場合へ拡張した。一貫性の条件がやや厳しい条件でも、現実的な日本人症例割合であった。設計法自体に改善すべき点は数多くあり、修正する必要がある。

F. 健康危険情報

該当項目なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当項目なし

2. 学会発表

該当項目なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当項目なし

2. 実用新案登録

該当項目なし

3. その他

該当項目なし

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

卵巣がんに対する分子標的療法の有効性についての検討

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、本施設からも症例登録を行った。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、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

3年間で予定されたいたが、症例集積が順調であり今年度で登録が終了となった。当施設においては3例が登録の後試験治療が行われ、現在は追跡期間に移行している。

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。1例は予定の試験治療を完遂し、再発所見なく経過している。当施設では2010年1月にモニタリングが行われた。

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、各施設における試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。本試験の実施を通じ、卵巣がんに対する新規薬物療法のエビデンスを構築するだけでなく、今後の国際共同試験を行う組織構築や体制整備に寄与することができたと考える。

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、症例集積が終了した。

現在は追跡期間中でありエンドポイントの評価はできないが、今後は有効性評価や適応承認にむけ解析が行われる予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K, for the Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 374(9698): 1331-1338, 2009.

2. 学会発表 なし

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

子宮体部漿液性腺癌におけるマイクロ RNA の発現異常と臨床病理学的因子および
予後との関連

研究分担者 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

マイクロ RNA(miRNA) は遺伝子発現を転写後レベルで抑制する低分子の機能性 RNA として近年注目されており、様々な癌種における発癌過程において重要な役割を担うことが知られている。本研究では子宮内膜癌の中でも予後不良の組織型である漿液性腺癌において、miRNA の遺伝子発現異常と臨床病理学的因子および予後との関連を明らかにすることを目的とした。

miRNA マイクロアレイにより、正常内膜組織と比較して2倍以上の発現低下を認めた miRNA は 54 個あった。そのうち脈管侵襲と関連が認められたものは miR-10b*, miR-29b, miR-455-5p (各々 P=0.048, P=0.013, および P=0.032) であった。多変量解析により全生存率では miR-152 (P=0.021)、無病生存率では miR-101 (P=0.016) および miR-152 (P=0.010) において有意差が認められた。miR-101 および miR-152 を漿液性腺癌細胞株に導入したところ、いずれにおいても細胞増殖が有意に抑制された (各々 P<0.001 および P=0.01)。さらに、miR-101 の標的遺伝子候補のひとつとされている cyclooxygenase-2 (COX-2) の免疫染色を行ったところ漿液性腺癌 21 例中 11 例 (52.4%) が強陽性を示し、その強発現と miR-101 の発現低下には有意な相関が認められた (P=0.035)。

以上より、miR-101 と miR-152 は子宮体部漿液性腺癌において有意な予後因子となりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

漿液性腺癌は子宮内膜癌の 10%程度を占め、閉経後に好発するホルモン非依存性の疾患である。早期よりリンパ節転移、脈管侵襲、子宮外進展を高率に示し、再発および死亡率が高いなど予後不良の疾患として知られている。I 期に限定しても 5 年生存率が 15-51%であることや、Grade3 の類内膜腺癌と比較してもその予後が不良であるとの報告もあり、その組織学的悪性度の高さが注目されている。類内膜腺癌と比較して漿液性腺癌はその

症例数の少なさなどから発生および進展機序、予後因子を含め未だ不明な点が多い。

マイクロ RNA (microRNA: miRNA) とは、タンパク質をコードしていない 1 本鎖の内在性低分子 RNA であり、遺伝子発現を転写後レベルで抑制する機能性 RNA として近年注目されている。miRNA は多数の癌種における癌化の過程において、癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子として働くことがわかってきた。また、浸潤・転移に関与する miRNA についても報告がなさ