

200925030B

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 19～21 年度 総合研究報告書

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 19～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 勝俣 範之

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I.	総合研究報告	
	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.	研究成果の刊行物・別刷	17
III.	参考資料	
	英文・和文プロトコル	33

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

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 に引き続き 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 19 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 月登録開始。平成 21 (2009) 年 8 月 10 日に登録終了した。治験全体として日本から 44 症例を登録、米国、韓国と合わせて計 1873 例が登録された。治験の質を確保するために、施設訪問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。平成 22 年 2 月 25 日プレスリリースとして、化学療法+同時併用 Bevacizumab に引き続き Bevacizumab 単独維持投与群が、有意性を示したとの報告がなされた。詳細は本年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) にて報告される予定である。今後は、規制当局への申請に向けて準備をすすめていく予定である。日本での医師主導治験は制約が多くまだまだやりにくい現状にある。今後日本での抗がん剤開発をより活性化するためにも、医師主導治験の体制をもっとやりやすくしていく工夫が必要であると考えられる。

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) のプロトコール (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、悪性プレッナー腫瘍、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年10月プロトコール改訂)。

[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

本研究に関して平成 19 (2007) ~21 (2009) 年度に実施した研究事業は以下の通りである。

- 1) 治験準備から開始まで

① 国際共同医師主導治験の実施に必要な

文書(下記文書を作成した)

- ・ GOG218プロトコール (英文) の和訳
- ・ 説明同意文書 (対訳版、意訳版)
- ・ 標準業務手順書(13種類)

医師主導治験取り扱い規定、治験審査委員会、自ら治験を実施する者、モニタリング、監査、被験者補償、治験薬取扱い、安全性情報取扱い、治験調整医師、効果・安全性評価委員会、治験薬概要書の作成、治験実施計画書の作成、説明同意文書の作成

- ② 中外製薬株式会社からの治験薬概要書の提供
- ③ 中外製薬株式会社への監査業務の委託契約
- ④ 効果安全性評価委員会の設置・依頼
- ⑤ 治験開始までのタイムスケジュール

平成 19 年 5 月 17 日 米国 NCI (National Cancer Institute) 所属機関である CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program) Gynecologic Cancer Therapeutics and Quality of Cancer Care Therapeutics, Clinical Investigations Branch の Head である Edward L. Trimble, MD, MPH 氏来日。厚生労働省監視指導・麻薬対策課にて、治験薬の輸入の手続きについて協議。

6 月 中外製薬株式会社と覚書 (機密保持・責務・データの所有権と取得方法など) 締結

6 月 9 日 第 1 回班会議 (プロトコール概要、医師主導治験実施手順、治験開始までのタイムスケジュール、治験審査委員会へ

の提出資料、安全性情報の流れ、治験薬剤の搬入手続き、モニタリング、監査の方法について協議)

7 月 19-22 日 米国フィラデルフィアにて、GOG annual meeting に出席。GOG218、国際共同臨床試験の具体的な実施体制・作業について、日米韓の代表者が集い協議。

9 月 1 日 第 1 回実務担当者会議 (参加施設の治験責任医師、治験事務担当者、治験担当 CRC、治験薬担当者、安全性情報担当者の出席の元、治験実施体制の確認、安全性情報のハンドリング、治験薬の管理、CRC 業務などの協議、倫理セミナー開催)

9 月 治験調整医師と各施設との治験調整医師委嘱契約

各施設において、米国臨床試験に参加するための用件取得・書類提出 (治験責任医師、治験分担医師の NCI investigator number の取得、施設倫理審査委員長・倫理担当官・患者相談担当窓口・CRC・安全性業務担当者の倫理セミナーの受講)

10 月 中外製薬株式会社と監査業務の委託契約、効果安全性評価委員会の業務委託契約

9-10 月 各施設にて、プロトコールの治験審査委員会への提出・承認

施設名	治験審査委員会承認日
埼玉医科大学国際医療センター	2007/9/12
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	2007/9/14
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	2007/9/27
国立大学法人東北大学東北大学病院	2007/10/1

岩手医科大学附属病院	2007/10/2	
鳥取大学医学部附属病院	2007/10/15	
独立行政法人国立病院機構神戸医療センター	2007/10/17	5)
鹿児島市立病院	2007/10/22	
国立がんセンター中央病院	2007/10/23	
慶應義塾大学病院	2007/10/29	

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

11月15日- 参加施設システム監査および各施設 Kick-off meeting 開始。

11月20日 登録可能となる。12月初旬、NCI からの治験薬の搬送テスト終了。安全に搬送可能であることを確認、各施設のシステム監査・Kick-off meeting 終了。

平成20年1月5日第一例目登録。

- 2) 平成21(2009)年8月10日に登録終了した。治験全体として日本から44症例を登録、米国、韓国と合わせて計1873例が登録された。
- 3) 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。
- 4) 本治験では、本治験薬であるBevacizumabについて、国内外で発生した全てのSAE(重篤有害事象)について、情報を入力するとともに、治験責任医師全員の名前をもって、当局に意見書を作成し、報告しなければならないが、2007年11月～2010年2月までに入手した全てのSAE件数は、251件であった。そのうち、本治験での報告数は55件、FDA報告は139件、

研究報告16件、措置報告25件、症例報告15件、定期報告1件、であった。

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。

- 6) 2008年10月28日、2009年3月30日、2009年4月15日、3月19日、6月1日、と計4回のプロトコール改訂のアナウンス米国GOGよりあり、各施設IRBへ提出した。
- 7) 平成22年2月25日プレスリリースとして、化学療法+同時併用Bevacizumabに引き続くBevacizumab単独維持投与群が、有意性を示したとの報告がなされた。詳細は本年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)にて報告される予定である。今後は、当局への申請に向けて準備をすすめていく予定である。

D. 考察

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、今後は、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なっている。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（2008年現在）、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。具体的な提案事項として、①医師主導治験を現行のような個人名で申請（治験届け）するのではなく、JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）やJGOG（婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構）のような臨床試験グループで行えるようにする。②有害事象の当局報告を簡便化する。二重報告をしないでよいようにする。③研究費の取扱いに関して、米国並みに、CRCをフルタイムで雇えるような人件費にも使用できるようにする、外部委託費の上限（50%）の撤廃、以上を提案したい。

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。今後は、規制当局への申請に向けて準備をすすめていく予定である。今後日本での抗がん剤開発をより活性化するためにも、医師主導治

験の体制をもっとやりやすくしていく工夫が必要であると考えられる。

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. 片山博文、勝俣範之 「がん緩和医療化学療法」日本臨床 65(1) 98-102, 2007
2. 植原貴史、勝俣範之 「子宮頸がんとヒトパピロウイルス」がん分子標的治療 4(4) 298-304, 2007
3. 西尾真、勝俣範之 「臨床試験（治験）よくわかる卵巣癌のすべて」永井書店 398-403, 2007
4. 「がん診療レジデントマニュアル第 4 版」医学書院 2007 年 3 月 15 日
5. 橋本浩伸、勝俣範之 「がん薬物治療法におけるがん専門薬剤師と腫瘍内科医の連携について」くすりをつかうエビデンスをつかう 医学書院 p66-73、2007 年
6. 後藤悌、勝俣範之 「がん性浮腫の薬物療法」PTM 治療マニュアル 1(1)4 月号 2007 年
7. 小野麻紀子、勝俣範之 「再発卵巣癌に対する化学療法」産婦人科 専門医にきく最新の臨床 326-328, 2007
8. 新明裕子、勝俣範之 「乳がんの骨転移の特徴と治療」がん患者と対症療法 vol18, no.1 54-58, 2007
9. 斎藤文香、勝俣範之 「卵巣がん患者の治療をめぐる 再発・転移例への対応は化学療法の進め方」臨床腫瘍プラクティス 3(2) 168-174, 2007
10. 山本春風、勝俣範之 「外来化学療法の実際」産科と婦人科 74(11) 1464-1469, 2007
11. 前田隆司、勝俣範之 「乳癌」内科 腫瘍内科診療データファイル 100(6) 1275-1283, 2007
12. 卵巣がん治療ガイドライン 評価委員 2007 年版日本婦人科腫瘍学会/編 金原出版
13. 勝俣範之 「第 8 章女性患者の場合」がん医療におけるコミュニケーションスキル 医学書院 2007 年
14. 中野絵里子、勝俣範之 「女性外来のためのがんスクリーニング」Medicina vo.44, no.13 2297-2300, 2007
15. 勝俣範之 「診断結果の告知方法」がん看護実践シリーズ 乳がん 79-84, 2007
16. 斎藤文香、勝俣範之 「婦人科がんの化学療法」がん看護実践シリーズ 婦人科がん 2007

17. 堀田洋介、勝俣範之「子宮体がんに対する化学療法」産婦人科の世界 59(11)1003-1010, 2007
18. 安田允、勝俣範之. 【がん化学療法】がん化学療法の現在と未来を語る. アニムス, 12: 6-11, 2007.
19. 温泉川真由、勝俣範之. 【がん外来化学療法コンセプトシート】各がんの外来化学療法 婦人科領域の外来治療. 医学のあゆみ, 222: 1052-1055, 2007.
20. 温泉川真由、勝俣範之, 米盛勸, 中野絵里子, 河野勤, 清水千佳子, 安藤正志, 藤原康弘. Endometrial stromal sarcoma(low grade)に対してホルモン療法を行った2症例. 日本癌治療学会誌, 42: 781, 2007.
21. 加藤有紀, 笹島ゆう子, 澤田守男, 恩田貴志, 山田拓郎, 笠松高弘, 勝俣範之. TAM内服の既往を有する子宮体癌症例の臨床病理学的検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 25: 257, 2007.
22. 加藤有紀, 勝俣範之. 【外科的治療と内科的治療の境界領域の討論】 卵巣癌 内科の立場から. 癌と化学療法, 34: 1017-1021, 2007.
23. 山本精一郎, 若尾文彦, 高山智子, 的場元弘, 三原華子, 勝俣範之, 祖父江友孝, 廣橋説雄. がん情報に関する一般国民のニーズと認識に関する調査. 日本癌治療学会誌, 42: 624, 2007.
24. 枝園忠彦, 明石定子, 北條隆, 吉田美和, 米盛勸, 清水千佳子, 河野勤, 安藤正志, 勝俣範之, 木下貴之, 藤原康弘. 術前化学療法の効果予測におけるHER2、EGFR および p53 の発現意義. 日本癌治療学会誌, 42: 467, 2007.
25. 柴田剛志, 河野勤, 温泉川真由, 中野絵里子, 米盛勸, 清水千佳子, 安藤正志, 勝俣範之, 藤原康弘. 切除不能進行副腎皮質癌に対しEDP+Mitotane療法を施行した2例. 日本癌治療学会誌, 42: 610, 2007.
26. 勝俣範之. 難治性卵巣癌の治療 難治性卵巣癌の治療. 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 25: 333, 2007.
27. 勝俣範之. 子宮頸癌に対する集学的治療 標準的治療の確立を目指して進行・再発子宮頸がんに対する化学療法. 日本癌治療学会誌, 42: 238, 2007.
28. 勝俣範之. 【臓器がん 最も困難な課題は何か】 婦人科がん 腫瘍内科医の立場から. 癌の臨床, 52: 573-578, 2007.
29. 前田隆司, 河野勤, 温泉川真由, 中野絵里子, 米盛勸, 清水千佳子, 安藤正志, 勝俣範之, 藤原康弘. 前立腺神経内分泌癌に対して CDDP/CPT-11 療法を施行した3例. 日本癌治療学会誌, 42: 743, 2007.
30. 谷岡真樹, 勝俣範之. 【婦人科がん再発への対応】 婦人科がん再発の治療

- 戦略総論 化学療法. 産科と婦人科, 74: 1149-1154, 2007.
31. 谷岡真樹, 勝俣範之, 中野絵里子, 温泉川真由, 米盛勸, 河野勤, 清水千佳子, 安藤正志, 藤原康弘. 子宮体癌 IV 期の臨床経過と予後規定因子についての検討. 日本癌治療学会誌, 42: 785, 2007.
32. 中野絵里子, 米盛勸, 北條隆, 温泉川真由, 河野勤, 清水千佳子, 安藤正志, 勝俣範之, 明石定子, 木下貴之, 藤原康弘. 国立がんセンター中央病院における triple negative 乳癌患者の予後の検討. 日本癌治療学会誌, 42: 468, 2007.
33. 平田泰三, 安藤正志, 勝俣範之, 温泉川真由, 中野絵里子, 米盛勸, 河野勤, 清水千佳子, 藤原康弘. 当院における再発したデスマイド腫瘍の 2 例. 日本癌治療学会誌, 42: 614, 2007.
34. 米盛勸, 河野勤, 安藤正志, 中野絵里子, 清水千佳子, 勝俣範之, 藤元博行, 藤原康弘. 本邦における縦隔原発胚細胞腫瘍の Suboptimal Treatment の検討. 日本呼吸器学会雑誌, 45: 163, 2007.
35. 北條隆, 木下貴之, 吉田美和, 枝園忠彦, 米盛勸, 清水千佳子, 河野勤, 安藤正志, 勝俣範之, 明石定子, 藤原康弘. 乳癌に対する術前ホルモン療法の適応と問題点 術前内分泌療法における至適投与期間に関する検討. 日本癌治療学会誌, 42: 335, 2007.
36. 西谷仁, 勝俣範之「アンスラサイクリン系」婦人科関連抗がん剤の必修知識 産科と婦人科 3(43)303-307, 2008
37. 関好孝, 温泉川真由, 勝俣範之「婦人科がんと化学療法」ステップアップ がん化学療法看護, 学研 65-79, 2008
38. 平田泰三, 勝俣範之 「放射線治療、外科的治療を依頼する病態とタイミング」内科医のためのがん診療 Update, Medicina, 45(8)1426-1429, 2008
39. 勝俣範之 「分子標的薬関連」日産婦誌 60 (9) : 191-198, 2008
40. 勝俣範之「米国多施設共同研究グループへの参加 医師の立場から」腫瘍内科 2 (3) 220-225, 2008
41. 植原貴史, 勝俣範之「固形がんにおける薬物療法の進歩 婦人科がん」癌と化学療法 35(9)1488-1494, 2008
42. 田辺裕子, 勝俣範之「婦人科がんの化学療法」チームで行うがん化学療法 ナーシングとゥデイ 10 月臨時増刊号 日本看護協会出版会 23:112-116, 2008
43. 温泉川真由, 勝俣範之. 【婦人科がん 最新情報】 卵巣がんに分子標的薬ベバシズマブが効く. 産科と婦人科, 75: 1735-1739, 2008.
44. 温泉川真由, 勝俣範之.

- Gestational trophoblastic disease (GTD) high risk に対する、EMA/CO 療法 (etoposide, methotrexate, dactinomycin/cyclophosphamide, vincristine) の Feasibility study. 日本産科婦人科学会雑誌, 60: 573, 2008.
45. 吉田美和, 勝俣範之. 【非選択的治療から選択的治療へのパラダイムシフト】細胞毒抗がん剤の組織選択性を高める方法 Abraxane (ABRAXANE). *Mebio Oncology*, 5: 42-48, 2008.
46. 橋本堅治, 勝俣範之. 【がん患者の消化器症状マネジメント】がん治療に伴う消化器症状 抗がん剤治療に伴う消化器症状の特徴と問題点. *がん看護*, 13: 211-213, 2008.
47. 枝園忠彦, 吉田美和, 北條隆, 清水千佳子, 河野勤, 安藤正志, 明石定子, 関邦彦, 勝俣範之, 藤原康弘, 木下貴之. 原発性乳がんに対する Primary systemic therapy (PST) の適応 PST 抵抗性乳がんを治療前に判定可能か? 乳癌の臨床, 23: 49-53, 2008.
48. 枝園忠彦, 木下貴之, 吉田美和, 北條隆, 清水千佳子, 河野勤, 安藤正志, 明石定子, 勝俣範之, 藤原康弘. 80 歳以上の超高齢者乳癌の治療. 乳癌の臨床, 23: 118-122, 2008.
49. 柴田剛志, 河野勤, 平田泰三, 中野絵里子, 温泉川真由, 米盛勸, 清水千佳子, 安藤正志, 田村研治, 勝俣範之, 藤原康弘. プラチナ製剤既治療例の再発尿路上皮癌に対して Gemcitabine 療法を施行した 7 例. *日本癌治療学会誌*, 43: 485, 2008.
50. 柴田剛志, 勝俣範之. 【婦人科がん診療のリスクマネージメント】標準治療、臨床試験に関する問題点 がんの臨床試験. *産婦人科の実際*, 57: 1888-1893, 2008.
51. 柴田剛志, 勝俣範之. 【子宮がん・卵巣がん 最新の治療と看護】子宮がん・卵巣がんの全身化学療法およびホルモン療法. *がん看護*, 13: 28-32, 2008.
52. 勝俣範之. 難治性卵巣癌の治療. *日本婦人科腫瘍学会雑誌*, 26: 373-380, 2008.
53. 勝俣範之. 【国際共同臨床試験】米国多施設共同研究グループへの参加 1) 医師の立場から. *腫瘍内科*, 2: 220-225, 2008.
54. 勝俣範之. 分子標的薬関連. *日本産科婦人科学会雑誌*, 60: 404, 2008.
55. 勝俣範之, 斎藤豪. 婦人科がん と TR 分子標的関連. *日本産科婦人科学会雑誌*, 60: N-191-N-198, 2008.
56. 小野麻紀子, 清水千佳子, 枝園忠彦, 温泉川真由, 中野絵里子, 米盛勸, 河野勤, 北條隆, 田村研治, 安藤正志, 明石定子, 勝俣範之, 木下貴之, 藤原康

- 弘. 乳癌の術前化学療法の効果と予後に関する検討. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 16回: 272, 2008.
57. 青谷恵利子, 川上温子, 福谷美紀, 野中美和, 沼上奈美, 福嶋明美, 竹内正弘, 藤原恵一, 勝俣範之. 国際共同医師主導治験の支援. 日本癌治療学会誌, 43: 630, 2008.
58. 田村研治, 清水千佳子, 小泉史明, 勝俣範之, 安藤正志, 河野勤, 米盛勸, 木下貴之, 青儀健二郎, 藤原康弘. IgG fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab in patients with HER2 positive breast cancer. 日本癌学会総会記事, 67回: 105, 2008.
59. 藤森麻衣子, 白井由紀, 堂谷知香子, 浅井真理子, 山田祐, 高橋幸子, 勝俣範之, 久保田馨, 秋月伸哉, 内富庸介. がん医療におけるコミュニケーション技術 がん医療における悪い知らせの際のコミュニケーション教育プログラムの予備的検討. 日本癌治療学会誌, 43: 329, 2008.
60. 平田泰三, 安藤正志, 温泉川真由, 米盛勸, 河野勤, 清水千佳子, 田村研治, 勝俣範之, 藤原康弘. 縦隔原発胚細胞腫瘍の検討. 日本癌治療学会誌, 43: 522, 2008.
61. 平田泰三, 中野絵里子, 温泉川真由, 米盛勸, 河野勤, 清水千佳子, 田村研治, 安藤正志, 勝俣範之, 藤原康弘. Metaplastic breast cancer に対する化学療法 of 検討. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 16回: 428, 2008.
62. 本多和典, 平田泰三, 温泉川真由, 中野絵里子, 米盛勸, 清水千佳子, 河野勤, 安藤正志, 田村研治, 勝俣範之, 藤原康弘. 原発不明神経内分泌癌の3例. 日本癌治療学会誌, 43: 722, 2008.
63. 野中美和, 青谷恵利子, 福谷美紀, 川上温子, 沼上奈美, 福嶋明美, 竹内正弘, 藤原恵一, 勝俣範之. 国際共同医師主導治験における治験薬の取り扱い. 臨床薬理, 39: S236, 2008.
64. 磯西成治, 勝俣範之, 木村英三, 安田允. 【婦人科がん治療の臨床試験 新たなエビデンスを求めて】 進行卵巣癌 化学療法の新たな選択肢. 産婦人科の実際, 57: 2141-2146, 2008.
65. 齋藤文香, 勝俣範之. 卵巣癌 TC 療法の投与方法、フォロー体制に関する検討. 日本産科婦人科学会雑誌, 60: 841, 2008.
66. 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
67. 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
68. 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
69. 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
70. 東光久、勝俣範之「子宮頸がん」Pharma Tribune 1(7)22-29, 2009
71. 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
72. 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
73. 谷岡真樹、勝俣範之「がん薬物療法の基本的考え方、抗悪性腫瘍薬の分類」抗悪性腫瘍薬コンサルトブック 2-11, 2010
1. Toshiro Mizuno, Noriyuki Katsumata, Hirofumi Mukai, Chikako Shimizu, Masashi Ando and Toru Watanabe The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone Support Care Cancer. 2007, 15:287-291
2. Shimizu C, Ando M, Kouno T, Katsumata N, Fujiwara Y.
- Current trends and controversies over pre-operative chemotherapy for women with operable breast cancer Jpn J Clin Oncol 37:1-8, 2007
3. Kouno T, Ando M, Yonemori K, Matsumoto K, Shimizu C, Katsumata N, Komiyama M, Okajima E, Matsuoka N, Fujimoto H, Fujiwara Y. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced urotelial carcinoma after failure of a platinum-based regimen Eur Urol 52: 1115-1122, 2007
4. Yonemori K, Yamaguchi U, Kaneko M, Uno H, Takeuchi M, Ando M, Fujiwara Y, Hosono A, Makimoto A, Hasegawa T, Yokoyama R, Nakatani F, Kawai A, Beppu Y, Chuman H. Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population. J Cancer Res Clin Oncol 2007
5. Noriyuki Katsumata, Yasuhiro Fujiwara, Toshiharu Kamura, Toru Nakanishi, Masayuki Hatae, Daisuke Aoki, Kenichi Tanaka, Hiroshi Tsuda, Shoji Kamiura, Kazuhiro Takehara, Toru Sugiyama, Junzo Kigawa, Keiichi Fujiwara, Kazunori Ochiai, Ryo

- Ishida, Mitsuo Inagaki, and Kiichiro Noda Phase II Clinical Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (JNS002) in Japanese Patients with Müllerian 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 Japanese Journal of Clinical Oncology Jpn. J. Clin. Oncol. 2008 38: 777-785
6. Shien T, Shimizu C, Seki K, Shibata T, Hojo T, Ando M, Kohno T, Katsumata N, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Fujiwara Y. Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome. *Breast Cancer Res Treat* 20 February 2008 [Epub ahead of print]
7. Ono M, Watanabe T, Shimizu C, Hiramoto N, Goto Y, Yonemori K, Kouno T, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y. Therapy-related acute promyelocytic leukemia caused by hormonal therapy and radiation in a patient with recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 36: 567-570.
8. Yonemori K, Katsumata N, Noda A, Uno H, Yunokawa M, Nakano E, Kouno T, Shimizu C, Ando M, Tamura K, Takeuchi M, Fujiwara Y. Development and verification of a prediction model using serum tumor markers to predict the response to chemotherapy of patients with metastatic or recurrent breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008, 134: 1199-1206
9. Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K, Tanabe H, Yonemori K, Kouno T, Shimizu C, Ando M, Kamura T, Kasamatsu T, Fujiwara Y. Usefulness of third-line chemotherapy for women with recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer who receive platinum/taxane regimens as first-line therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 Oct 1 [Epub ahead of print]
10. Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hashizume K, Ono M, Kouno T, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Hasegawa T, Kinoshita T, Fujiwara Y.

- Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neo-adjuvant chemotherapy. *Med Oncol* 2008 Nov 18 [Epub ahead of print]
11. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, Hirata T, Kouno T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Hirakawa A, Matsumoto K, Yamanaka Y, Arioka H, Fujiwara Y. A Phase II trial of Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer* 2008, 100:50-55.
 12. Goto Y, Katsumata N, Nakai S, Sasajima Y, Yonomori K, Kouno T, Shimizu C, Ando M, Fujiwara Y. Leptomeningeal metastasis from ovarian carcinoma successfully treated by the intraventricular administration of methotrexate. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 555-558.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hashizume K, Ono M, Kouno T, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Hasegawa T, Kinoshita T, Fujiwara Y. Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neo-adjuvant chemotherapy. *Med Oncol.* 2008 Nov 18.
21. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

Improving Cancer Outcomes Through International Collaboration in Academic Cancer Treatment Trials

Edward L. Trimble, Jeffrey S. Abrams, Ralph M. Meyer, Fabien Calvo, Eduardo Cazap, James Deye, Elizabeth Eisenhauer, Thomas J. Fitzgerald, Denis Lacombe, Max Parmar, Nita Seibel, Lalitha Shankar, Ann Marie Swart, Patrick Therasse, Bhadransain Vikram, Remy von Frenckell, Michael Friedlander, Keiichi Fujiwara, Richard S. Kaplan, and Françoise Meunier

From the National Cancer Institute, Bethesda, MD; University of Massachusetts, Worcester, MA; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Kingston, Ontario, Canada; Institut National du Cancer, Paris, France; Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology, Buenos Aires, Argentina; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels; GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium; Medical Research Council Clinical Trials Unit, London; National Cancer Research Network, Leeds, United Kingdom; University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia; and Saitama Medical University, Hidaka City, Saitama, Japan.

Submitted February 20, 2009; accepted April 30, 2009; published online ahead of print at www.jco.org on August 31, 2009.

Written on behalf of the Writing Committee for International Collaboration in Academic Cancer Treatment Trials.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Edward L. Trimble, MD, MPH, 6130 Executive Blvd, Suite 7025, Bethesda, MD 20892-7436; e-mail: tt6m@nih.gov.

The Acknowledgment and Appendix are included in the full-text version of this article; they are available online at www.jco.org. They are not included in the PDF version (via Adobe® Reader®).

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2730-5109/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.22.5771

ABSTRACT

Purpose

The need for international collaboration in cancer clinical trials has grown stronger as we have made progress both in cancer treatment and screening. We sought to identify those efforts already underway which facilitate such collaboration, as well as barriers to greater collaboration.

Methods

We reviewed the collective experiences of many cooperative groups, governmental organizations, nongovernmental organizations, and academic investigators in their work to build international collaboration in cancer clinical trials across multiple disease sites.

Results

More than a decade of work has led to effective global harmonization for many of the elements critical to cancer clinical trials. Many barriers remain, but effective international collaboration in academic cancer treatment trials should become the norm, rather than the exception.

Conclusion

Our ability to strengthen international collaborations will result in maximization of our resources and patients, permitting us to change practice by establishing more effective therapeutic strategies. Regulatory, logistical, and financial hurdles, however, often hamper the conduct of joint trials. We must work together as a global community to overcome these barriers so that we may continue to improve cancer treatment for patients around the world.

J Clin Oncol 27:5109-5114. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

As improvements in cancer treatment have led to increased survival, the need for expanded collaboration on treatment trials has correspondingly increased. First, new active treatments which prolong survival in turn often require larger sample sizes to detect potential benefit from experimental regimens or to determine the similar efficacy of a less toxic regimen. Second, developments in molecular biology have allowed the use of molecular markers to define patient cohorts based on tumor biology.¹ As a result, we must cast a wider net to enroll the necessary number of patients with the appropriate molecular classification within a reasonable timeframe. Third, the success of effective screening and earlier diagnosis has decreased the incidence of advanced-stage disease for certain cancers in developed countries. Fourth, targeted therapy may offer effective treatment for relatively rare tumor types or rare subtypes of common cancers. Fifth, the integration of

the plethora of new cancer treatment agents into existing treatment regimens will require the rapid conduct of phase III trials so that results are relevant to current clinical practice. Finally, the completion of larger trials across multiple countries will assure the broad applicability of research findings worldwide as well as facilitate the uptake of improvements in cancer treatment into standard practice. The following discussion focuses on efforts made to facilitate global collaboration, as well as some of the barriers to such collaboration. Both clinical investigators and policy makers need to be aware of these issues.

FACILITATING INTERNATIONAL COLLABORATION IN CLINICAL TRIALS

Exchange of Information on Clinical Trials

The importance of a central registry for clinical trials was underscored by the WHO with the

creation of the WHO International Clinical Trials Registry Platform in 2005.² Registries contributing to this global trials registry include the US National Library of Medicine registry, called ClinicalTrials.gov, and the National Cancer Institute (NCI) registry of United States and international cancer clinical trials.^{3,4} The European Commission is considering the establishment of a public database for all clinical trials conducted in the European Union.

Harmonization of Staging, Classification, and End Points Definition

Consensus on standards for disease classification, staging, and trial end points is required to make international collaboration in clinical trials successful. At present, the International Union Against Cancer works in conjunction with the American Joint Committee on Cancer and the International Federation of Obstetrics and Gynecology to maintain and update the current cancer staging system.⁵ The WHO and the International Agency for Research on Cancer have led efforts toward standardization of pathologic diagnoses through publication of the International Classification of Diseases for Oncology, as well as various monographs on specific cancer sites.⁶ More recently, efforts to harmonize molecular staging of cancer have been led by the hematologic oncology and pediatric oncology communities.^{1,7-12}

Regulatory authorities in Europe, Japan, and the United States established the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use in 1990.¹³ The International Conference on Harmonisation issued a common technical document in 2000; it continues to work on harmonization for drug development and registration. As part of implementation of these efforts, the US Code of Federal Regulations now makes clear that foreign clinical data can be the sole basis for granting marketing approval to a new drug by the US Food and Drug Administration.¹⁴ Several agents, including bevacizumab for metastatic breast cancer, temozolamide in conjunction with radiation for newly diagnosed gliomas, and letrozole for early, hormone receptor-positive breast cancer in postmenopausal women, were approved for marketing in the United States and Europe based only on data from clinical trials conducted outside those jurisdictions.¹⁵⁻¹⁷

The NCI, the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG), and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) have undertaken to harmonize adverse event reporting and data capture for cancer clinical trials. These harmonization efforts have included the development of common nomenclature and scoring for treatment-related toxicity and adverse events.¹⁸⁻²⁰

Objective assessment of tumor response in both solid and hematologic tumors has recently been the subject of several international efforts. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Working Group (with membership from NCI, EORTC, NCIC-CTG, supplemented with input from the nine NCI-sponsored clinical trials groups, pharmaceutical industry, and regulators) published criteria for response assessment in 2000, which was updated in 2008.^{21,22} These criteria have been endorsed by regulatory bodies such as the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. The NCI and EORTC are currently revisiting the 1999 recommendations regarding use of [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography for use in evaluating tumor response.²³ Similarly, recommendations for standard response criteria for lymphomas and acute myeloid leukemia have been published.^{24,25}

The Breast Cancer Intergroup of North America has recognized the need for harmonization of clinical end points in trials of adjuvant treatment for breast cancer. They have proposed "standardized definitions for efficacy end points."^{26,27}

Other harmonization efforts have included the development of standard protocol language for surgical procedures, the details of chemotherapy administration, and supportive care measures. The International Atomic Energy Agency is working to develop harmonization for radiation treatment planning and dosing in cancer treatment trials.

Challenges to International Collaboration

In the face of these efforts to increase participation in clinical trials and to facilitate international collaboration, national and regional regulatory authorities have heightened the level of oversight and regulation required for clinical trials in recent years. Therefore, when trials are conducted in multiple jurisdictions, an increasingly complex array of differing regulations apply. For example, in 2001, the European Union issued a directive concerning clinical trials of medicinal products to ensure compliance with the International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice guidance.²⁸ This directive affects the conduct of almost all phase I, II, and III trials assessing a drug or drugs. The requirements of the European Union Clinical Trials Directive, which were developed for industry-sponsored studies, have hampered the opening of clinical studies with academic sponsors that often do not have the resources available to meet the expanded regulatory obligations.²⁹ In addition, the European Union Clinical Trials Directive has also slowed collaboration between European investigators and those outside the European Union. Implementation of this directive has varied from country to country within the European Union, adding to the level of complexity and staff requirements.³⁰

The US Department of Health and Human Services Office of Human Research Protection has mandated that all research sites outside of the United States that participate in research funded by the US government must file documentation certifying that each research site observes the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for the Conduct of Research on Human Subjects and has an independent ethics committee.³¹ Sites participating in trials sponsored by the NCI must also undergo regular on-site audits.³²

Both the systems and forms for reporting study-related adverse events can vary from country to country, although most cooperative groups and academic institutions do use the harmonized criteria for categorizing and grading adverse events. In addition, companies often differ in their requirements for reporting adverse events, as well as their interpretation of each country's regulatory requirements.

INDEMNITY INSURANCE

In many countries, independent ethics committees/institutional review boards may require indemnity or clinical trial insurance for institutions for non-negligent harm resulting from clinical research, as well as insurance coverage for patients for untoward events. In the European Union, such insurance is required by the European Union Clinical Trials Directive. Insurance availability often varies by country.