

20102007/A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

進行卵巣がんに対する分子標的薬の国際共同・
医師主導治験

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 勝俣 範之

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

進行卵巣がんに対する分子標的薬の国際共同・
医師主導治験

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 勝俣 範之

平成 23 (2011) 年 3 月

目次

I.	総括研究報告.....	1
	進行卵巣がんに対する分子標的薬の国際共同・医師主導治験 勝俣 範之	
II.	研究分担者研究報告.....	7
III.	(資料)	49
	英文・和文プロトコル	

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

進行卵巣がんに対する分子標的薬の国際共同・医師主導治験

研究代表者	勝俣範之	国立がん研究センター中央病院 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

研究要旨

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 22 年度の進捗状況としては、2010 年 6 月 7 日 ASCO(米国臨床腫瘍学会) Plenary session にて本臨床試験の結果が発表された。プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間(PFS)は、化学療法単独群が 10.3 カ月、化学療法+Bevacizumab 群が 11.2 カ月で、ハザード比は 0.908、P 値は 0.08。一方、化学療法+Bevacizumab→Bevacizumab 群は 14.1 カ月で、化学療法単独群に対するハザード比は 0.717、p 値<0.0001 と、有意に PFS は延長した。治療による忍容性は認められ、有害事象も従来 Bevacizumab で報告されていた発生率とほぼ同じだった。本邦から登録された 44 症例の経過観察、モニタリングが行われた。医師主導治験としては、2011 年 2 月 28 日付で治験終了届を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出。今後は、各施設においては、臨床試験として、引き続き患者フォローアップが行われる。

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

本研究に関して今年度(平成 22 年度)に実施した研究事業は以下の通りである。

- 1) 2010年6月7日ASCO (米国臨床腫瘍学会) Plenary sessionにて本臨床試験の結果が発表された。プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間(PFS)は、化学療法単独群が10.3カ月、化学療法+Bevacizumab群が11.2カ月で、ハザード比は0.908、P値は0.08。一方、化学療法+

Bevacizumab→Bevacizumab群は14.1カ月で、化学療法単独群に対するハザード比は0.717、 p 値 <0.0001 と、有意にPFSは延長した。全生存期間の中央値は、3群でそれぞれ、39.3ヶ月、38.7ヶ月、39.7か月であり、有意差を認めなかった。治療による忍容性は認められ、有害事象は、高血圧（grade2以上）の頻度がBevacizumab併用群に有意に高かった（7.2%、16.5%、22.9%）。血栓性イベントの頻度はややBevacizumab併用群に多かったものの、有意差はなかった。

- 2) 2010/4/26プロトコル改訂、4/28 Q&Aについて、6/24治験調整事務局メールアドレス変更、8/2 Form D2M修正について、8/5メモランダム82～85の誤記について、12/22年末年始休暇、2011/1/11治験薬概要書補遺について、2/7 Investigator's Brochureの改訂について、2/16治験終了のご報告、2/25治験終了後の手続き、それぞれについて、メモラダムを発行し、研究施設への周知を図った。
- 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) 医師主導治験としては、2011年2月28日付で治験終了届を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出。

D. 考察

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しようとする、本邦発の国際共同医師主導治験である。現

時点での状況としては、プライマリーエンドポイントである PFS の延長は認められたが、全生存期間（OS）を評価するには、時期尚早であり、さらなる経過観察が必要である。今後、米国では本試験の結果を元に、FDA 申請するための準備をすすめていく。本邦では、医師主導治験としては、2011年2月28日付で治験終了届を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出。今後は、治験総括報告書の作成、提出をする予定である。各施設においては、臨床試験として、引き続き患者フォローアップが行われる。

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、全体で 1873 症例が登録された。プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間(PFS)は、化学療法+Bevacizumab→Bevacizumab 維持療法群が、化学療法単独群に対して、ハザード比は 0.717、 p 値 <0.0001 と、有意に延長した。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

（主任研究者：勝俣範之）

1. Noriyuki Katsumata Dose-dense paclitaxel for advanced ovarian cancer - Authors' reply. Lancet 2010;375:281

2. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. A Phase III Trial of Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Stage IVB, Persistent or Recurrent Cervical Cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol.* 40(1): 90-93, 2010
3. Tamura K, Shimizu C, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Yonemori K, Kouno T, Katsumata N, Ando M, Aogi K, Koizumi F, Nishio K, Fujiwara Y. Fc γ R2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 [Epub ahead of print]
4. Nagase S, Katabuchi H, Hiura M, Sakuragi N, Aoki Y, Kigawa J, Saito T, Hachisuga T, Ito K, Uno T, Katsumata N, Komiyama S, Susumu N, Emoto M, Kobayashi H, Metoki H, Konishi I, Ochiai K, Mikami M, Sugiyama T, Mukai M, Sagae S, Hoshiai H, Aoki D, Ohmichi M, Yoshikawa H, Iwasaka T, Udagawa Y, Yaegashi N. Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. *Int J Clin Oncol.* 2010 Nov 11. [Epub ahead of print]
5. Tanioka M, Katsumata N, Yonemori K, Kouno T, Shimizu C, Tamura K, Ando M, Fujiwara Y. Second platinum therapy in patients with uterine cervical cancer previously treated with platinum chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 [Epub ahead of print]
6. Aoki D, Katsumata N, Nakanishi T, Kigawa J, Fujiwara K, Takehara K, Kamiura S, Hiura M, Hatae M, Sugiyama T, Ochiai K, Noda K. A Phase II Clinical Trial of Topotecan in Japanese Patients with Relapsed Ovarian Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Oct 25. [Epub ahead of print]
7. Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M. A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Oct 11. [Epub ahead of print]
8. Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K. Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose

cisplatin. *Cancer Sci.* 2010
Nov;101(11):2455-61.

9. Nomura H, Aoki D, Takahashi F,
Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, Jobo
T, Hatae M, Hiura M, Yaegashi N.

Randomized phase II study comparing
docetaxel plus cisplatin, docetaxel
plus carboplatin, and paclitaxel plus
carboplatin in patients with advanced
or recurrent endometrial carcinoma: a
Japanese Gynecologic Oncology Group
study (JGOG2041). *Ann Oncol.* 2010 Aug 9.
[Epub ahead of print]

10. Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K,
Yoshimura K, Tamura K, Kouno T, Ando M,
Katsumata N, Tsuda H, Kinoshita T,
Fujiwara Y. Predictors of recurrence in
breast cancer patients with a
pathologic complete response after
neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.*
2010 Jul 27;103(3):297-302.

11. Hashimoto K, Fujimoto H, Kouno T,
Koseki M, Yonemori K, Hirata T, Yunokawa
M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K,
Ando M, Takeuchi M, Nakanishi H,
Komiya M, Nakagawa T, Fujiwara Y. The
incidence and management of
metachronous testicular germ cell
tumors in patients with extragonadal
germ cell tumors. *Urol Oncol.* 2010 May
14. [Epub ahead of print]

12. Hashimoto K, Yonemori K,
Katsumata N, Shimizu C, Hirakawa A,

Hirata T, Kouno T, Tamura K, Ando M,
Fujiwara Y. Prediction of progressive
disease using tumor markers in
metastatic breast cancer patients
without target lesions in first-line
chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010
Nov;21(11):2195-200.

13. Hashimoto K, Yonemori K, Shimizu
C, Hirakawa A, Yamamoto H, Ono M, Hirata
T, Kouno T, Tamura K, Katsumata N, Ando
M, Fujiwara Y. A retrospective study of
the impact of age on patterns of care for
elderly patients with metastatic
breastcancer. *Med Oncol.* 2010 Mar 31.
[Epub ahead of print]

14. Yonemori K, Kouno T, Ando M,
Hirakawa A, Yamamoto H, Ono M, Hirata T,
Shimizu C, Tamura K, Katsumata N,
Fujiwara Y. Influence of suboptimal
treatment in patients with mediastinal
primary nonseminomatous germ cell
tumors. *Oncology.* 2010;78(1):34-9.
Epub 2010 Feb 25.

15. Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C,
Hatanaka Y, Hirakawa A, Ono M, Kouno T,
Katsumata N, Ando M, Tamura K, Hasegawa
T, Kinoshita T, Fujiwara Y.
Immunohistochemical expression of HER1,
HER3, and HER4 in HER2-positive breast
cancer patients treated with
trastuzumab-containing neoadjuvant
chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2010 Mar
1;101(3):222-7.

16. Tanioka M, Katsumata N, Sasajima Y, Ikeda S, Kato T, Onda T, Kasamatsu T, Fujiwara Y. Clinical characteristics and outcomes of women with stage IV endometrial cancer. *Med Oncol*. 2010 Dec;27(4):1371-7.

17. 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

18. 城戸秀倫、勝俣範之「がん」看護データバンク 中山書店 56-61, 2010

19. 本田和典、勝俣範之「遅発性嘔吐」*Oncology Nursing vol4 No.2* 17-18, 2010

20. 植原貴史、勝俣範之 CPT-11 による重症下痢に対して、ロペラミド大量療法が奏効した1例 *腫瘍内科*, 5(3):353-358, 2010

21. 小野麻紀子、勝俣範之 「乳がん患者を診る」レジデントノート Vol12, No. 9, 1519-1524, 2010

22. 「がん診療レジデントマニュアル 第5版」医学書院 2010年6月15日

23. 田部宏、勝俣範之 「婦人科がん」*EBM がん化学療法・分子標的治療法中外医学社* 398-403, 2010

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

「再発卵巣がんに対する Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil) の効果と
Adverse event に関する検討」
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

Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil)は再発卵巣癌に対して安全に使用することができ、再発卵巣癌の第1選択の一つ薬剤としての地位を確実に確保したものと云えよう。Doxil 単剤等予後の、TC療法で、collateral sensitivityを示した興味ある症例を経験し、多くの癌腫で同様の報告がなされつつある現状で、今後検討すべき治療戦略の一躍を担う可能性があるかと推測される。

A. 研究目的

B. 再発卵巣がんに対する Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil)の治療の効果・安全性・副作用について検討を当院にて治療を行った症例に付き後方視的に検討を行った。

B. 研究方法

鹿児島市立病院で平成17年1月～平成22年6月までの5年6ヶ月間にドキシルで治療を行った再発卵巣がんの19例を対象とした。その中には治験にて治療を行った5例が含まれる。

ドキシル投与方法は以下に示すとおりである。

Doxil 投与方法

- ・ 40～50mg/m²を4週間毎に投与
- ・ 次コース開始基準：好中球数 1500 以上
血小板 7.5 万以上
- ・ Premedication:制吐剤(5HT₃ 受容体拮抗剤)+ステロイド(デキサメタゾン 8mg)

- ・ ドキシル投与量 90mg 未満で5%ブドウ糖 250ml に溶解しドキシル 1mg/min の速度で点滴静注
- ・ ドキシル投与中は手足症候群の予防のために局所冷却施行。皮膚への圧迫回避や保湿を指導。
- ・ 口内炎予防のためうがいの励行を指導。
- ・ 口内炎が重篤な場合は耳鼻科により治療介入
- ・ 手・足症候群に対しては治験中の方法に従い局所の冷却により対処した。

症例の背景

年齢 32～81歳、中央値 54歳。組織系は漿液性腺癌 13人、明細胞癌 3人、その他 3人。初回治療時の臨床進行期はⅠ期 2人、Ⅱ期 1人、Ⅲ期 8人、Ⅳ期 8人であった。前治療レジメ数は1レジメ 6人、2レジメ 5人、3レジメ 5人、4レジメ 3人。前治療は全例 paclitaxel+carboplatin 療法

であった。ドキシル投与までの期間は1か月以内1人・反応はPD、6ヶ月以内3人・SD 2人/PD 1人、12ヶ月以内1人 PR、1年以上1人・SD であった。

ドキシル投与コース数

総投与コース数は73コースで1〜8コースで中央値は4コースであった。それぞれの投与コース数は表1の通りである。

表1. Doxil 投与コース数 (n=19)

- ・計73コース施行続行中
- ・投与コース数
 - 1コース 2人
 - 2コース 3人
 - (G3 口内炎持続、発熱持続で中止1人)
 - 3コース 5人(投与継続中2人)
 - 4コース 3人
 - 5コース 2人
 - 6コース 1人(投与継続中)
 - 7コース 2人(投与継続中1人)
 - 8コース 1人

(倫理面への配慮)

この臨床検討は、臨床試験として既に輪唱し検診西院医会で審査を受け、承認を受けており、保険収載の後も同様の手続きに基づいて、臨床の通常の治療として継続症例として投与集積された症例を対象として後方視的検討を行った。

C. 研究結果

有害事象

血液毒性では白血球減少々Grade 3以上が19%、好中球減少症は34%、貧血は14%、血小板減少症は発生しなかった。非血液毒性では同じく Grade 3以上に関して口内炎16%、手足症候群10%、発疹0%、食欲不振0%、悪心5%、嘔吐5%、脱毛0%であった。これらの評価はCTCAE Vr.3.0で評価を行った。

有害事象(血液毒性)

Grade	0	1	2	3	4
白血球	6%	42%	33%	19%	0%
好中球	28%	19%	19%	28%	6%
血色素	11%	36%	39%	11%	3%
血小板	58%	36%	8%	0%	0%

全73コース中36コースを評価(CTCAE v3.0)

有害事象(非血液毒性)

Grade	0	1	2	3	4
口内炎	42%	16%	26%	16%	0%
手足症候群	32%	58%	0%	10%	0%
発疹	74%	16%	10%	0%	0%
食欲不振	32%	26%	42%	0%	0%
悪心	26%	37%	32%	5%	0%
嘔吐	42%	42%	10%	5%	0%
脱毛	51%	5%	42%	0%	0%

CTCAE v3.0で評価 n=19

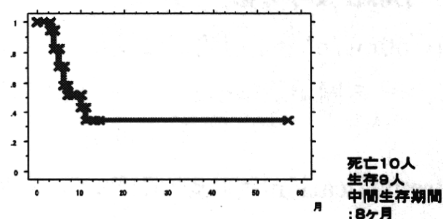
効果

CR 0人、PR 1人、SD 5人、PD 11人、現在治療中が2人であった。PRは5%、SD以上は32%であった。PRに入った1人は再度TC療法を実施し、CRに入り、現在無病生存中で49ヶ月が経過している。SDの5人の内1人は手術で完全摘出を行い、50ヶ月経過した現在無病生存中である。また、担癌生存中の1人は6ヶ月経過した時点で生存している。2人はSDではあるが、同治療を継続中である。1人が死亡に至っている。

ドキシル治療からの生存曲線

中間生存期間は8ヶ月であったが長期生存をしている1例があることは特記すべきことであると考えられる。

ドキシル治療開始からの生存



これらの症例の中での興味ある症例

長期生存を得ており、しかもその経過において示唆に富む現象が観察された1例について経過を呈示する。平成16年10月卵巣癌根治術を受け、漿液性嚢胞性腺癌G3、リンパ節転移44/69、進行期IIICであった。術後TC療法を6コース施行するも9ヶ月を経て再発を来した。ドキシル単剤投与を開始し、3コースでPRなるも、5コース終了後にPDが確認されたためドキシルは中止とした。再度TC6コースを再投与したところ3コース目より著明なCA125の低下が認められ、ついには正常値に突入した。現在49ヶ月の無病生存を無治療で得ており、初回化学療法開始より71ヶ月の生存期間を得ている。

C. 考察

当院で行った再発卵巣がんに対するPegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil)単剤療法では血液毒性、非血液毒性共に重篤な有害事象を認めず、安全であり許容できるものであると判断される。口内炎、手足症候群に対して種々の対処療法が実施されつつあるが、発現頻度の低下や重篤化の予防の可能性が確認された。ドキシルの奏効率は5%であったが、SD以上が32%に認められ臨床上的有用性が認められた。ドキシル治療後の再治療としてのTC療法を行った2例で著功が得られ、1例は長期無病生存しており、ドキシル後のプラチナ・タキサン治療はプラチナに被爆していない時間 platinum free interval (PFI)を形成することによって retreatment に対する感受性が回復している可能性が臨床上的うかがえる。しかしながら、われわれは invitro において、卵巣癌プラチナ耐性株にアドリアマイシン

耐性を重ねて誘導するとプラチナの耐性が低下することを確認しており、無治療期間による感受性の回復ばかりでなく細胞内での生化学的変化や signal transduction 等の変化による感受性の回復、collateral sensitivity という現象が起こっている可能性も否定されないとわれわれは考えている。

E. 結論

Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil)単剤療法では血液毒性、非血液毒性共に重篤な有害事象を認めず、安全であり許容できるものであると判断される。口内炎、手足症候群に対して種々の対処療法が実施されつつあるが、発現頻度の低下や重篤化の予防の可能性が確認された。ドキシルの奏効率は5%であったが、SD以上が32%に認められ臨床上的有用性が認められた

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし(総括研究報告書にまとめて記入しますので記入しません)

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

再発卵巣癌に対するドキシルの検討 川畑宜代 中村俊昭 山本文子 大西義孝 波多江正紀 日本癌治療学会 京都、2010, 10月29日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

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

卵巣がんにおける薬物療法に関する臨床的研究

分担研究者 藤原 恵一 埼玉医科大学 婦人科腫瘍科教授

研究要旨

血管新生阻害薬である bevacizumab の卵巣がんを対象とした、FDA への承認試験として GOG が行なった GOG218 に試験に、我々の施設からも医師主導治験として症例登録を行い、治験薬の投与を終了し、経過観察を行った。2010ASCO にて GOG218 結果が発表され、有意な PFS の延長が認められた。医師主導治験として欧米と同時に承認試験を行なったことは画期的なことであり、医師にとっても患者にとっても大きな意義を示すことになる。今後、新薬開発における国際共同試験のモデルとなることが期待される。

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。卵巣がん標準的治療の確立にむけてグローバルで進む臨床研究に当初より日本も参加することにより、日本でも欧米と同時に最新のエビデンスを共有し標準的医療の構築に参画するという、我が国初の重要な試みである。

B. 研究方法

Gynecologic Oncology Group (US) に日本 12 施設が連携して入り、毎年 2 回、アメリカ各地で開催される business meeting に参加し、卵巣がんに関する臨床研究の議論に加わり、また、本邦でも実施可能な臨床試験を協議し、標準的な paclitaxel/ carboplatin に phase II

study にて高い有効性が示されている bevacizumab を併用するランダム化試験 (GOG218) に参加して、世界と同時にこの研究結果が共有できることを目指した。この試験は米国 FDA への承認申請を目的とした治験として行なわれた。

GOG218 試験の概要は以下の通りである。: III/IV 期卵巣がん、腹膜がん、卵管がん初回治療歴に対して、「paclitaxel/ carboplatin に続くプラセボ投与」(Arm I) と「paclitaxel/ carboplatin + bevacizumab 併用に続くプラセボ投与」(Arm II) と「paclitaxel/ carboplatin + bevacizumab 併用に続く bevacizumab 投与」(Arm III) のランダム化試験 (NCI 承認 02/27/09) であり、bevacizumab とプラセボの提供は NCI が行なった。本治験は国内では医師主導治験として GCP 準拠して行なわれ、米国の規制要件および関連通知にも準じて行なわれた (FDA 規制要件、Code of Federal Regulations)。被験者の保護に関して、研究者はすべてヘルシンキ宣言に従って試験を実施した。NCI に登録した埼玉医科大学国際医療センター治験審査委員会 (IRB) 承認を受け

た。国内では埼玉医科大学国際医療センターを含めて8施設で行なった。登録は2007年11月21日より2009年10月31日で、国際的に1870例集積のうち、日本から44例の登録(埼玉医科大学国際医療センター大学から4例)を登録することができた。

C. 研究結果

埼玉医科大学国際医療センターからは、研究期間中にインフォームドコンセントを取得した4例が登録された(8施設全体では44例)。現時点で4例中3例が再発あり、これらはすべてプラセボ群(Arm I)であった。残りの一例(明細胞癌症例)はArm II(併用実薬、維持療法プラセボ)に割り当てられていたが、現在まで再発なしで経過している。

Bevasizumabが卵巣がんに関しては未承認薬であることより、安全性に最大限に留意し各施設1例1例慎重に登録を行なったことより、全体で44例に留まった。特に我が国からの登録開始早々、bevasizumab特有の有害事象である腸管穿孔が起こり、日本から登録する症例について班員で議論を繰り返した。一方米国では、登録が加速度的に進み、試験終了が早まった。

2010年ASCOで発表されたGOG218最終結果では、bevasizumabをTC療法と併用し、さらにbevasizumabでの維持療法を行うこと(Arm III)で無増悪生存期間(PFS)の改善が示された。毒性プロファイルは、他癌腫と同等であった。全生存期間(OS)の解析には時期尚早であり、少なくともあと1年間はフォローアップが必要である。

D. 考察

FDA承認を目指した臨床試験としてGOGが行なったGOG218試験に、日本からも医師主導試験として症例登録を行うことが

できた。Bevasizumabが卵巣がんに関しては未承認薬であることより、安全性に最大限に留意し各施設1例1例慎重に登録を行なったことより、全体1870例中、我が国からの登録は44例に留まった。一方、国際的にはbevasizumabへの期待が高いことを物語るようにaccrualが加速度的に進み、試験終了が早まった。

卵巣がんにおける、Bevacizumabに関してはPFSの有意性がOSにも反映されるかどうか、極めて重要なポイントとなるであろう。また、今後はコスト・ベネフィットの観点から、医療経済学的検討が必要と思われる。

本試験試験は日本初の医師主導国際試験であり、厚労科研費にてサポートされた意義は大きい。米国FDAで承認されれば、本邦PMDAでも卵巣がんに対してbevasizumabの適応取得となる可能性が高く、それが実現すれば、我が国薬事行政にとって画期的なことであり、医師にとっても患者にとっても大きな福音となる可能性が高い。

E. 結論

我が国初の、国際医師主導試験を行なった。試験成績はASCOで発表され、プライマリーエンドポイントは達成したが、今のところ、FDA承認までには至っていない。今後の経過を見守りたい。しかしながら、この経験は、今後我が国における医薬品開発の新しいモデルとなる可能性を有しており、今回の経験を踏まえより有効なシステムとして発展させられるよう研究を重ねたい。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表 (21年度)

1. 論文発表

- 1) 青谷恵利子, 久木野しのぶ, 野中美和, 長尾昌二, 藤原恵一: 高度医療評価制度を用いた大規模第Ⅲ相がん臨床試験への取り組み。Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) vol. 38 supplement

2010, S-59-64

- 2) Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M. A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Oct 11. [Epub ahead of print]
 - 3) Aoki D, Katsumata N, Nakanishi T, Kigawa J, Fujiwara K, Takehara K, Kamiura S, Hiura M, Hatae M, Sugiyama T, Ochiai K, Noda K A Phase II Clinical Trial of Topotecan in Japanese Patients with Relapsed Ovarian Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Oct 25. [Epub ahead of print]
 - 4) Hanprasertpong J, Ohishi R, Iwasa N, Nagao S, Okamoto K, Fujiwara K. Splenectomy during Secondary Cytoreductive Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11:413-6.
- 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

がん第Ⅱ相試験へのモニタリング方法に関する検討

分担研究者 竹内 正弘 北里大学 薬学部 臨床統計部門 教授
研究協力者 道前 洋史 北里大学 薬学部 臨床統計部門 助教

研究要旨

がん第Ⅱ相試験においては、主要評価項目である奏効率（割合）を用いた試験の継続・中止を判断する 2 段階デザインが多く用いられる。しかし毒性の強い薬剤を用いるがん化学療法では安全性も加味した試験中止基準が患者を保護する上で重要である。本論では、このような問題に対してベイズ流モニタリングの適用を検討する。

A. 研究目的

がん第Ⅱ相試験では、第Ⅰ相試験で決定された用量レベルを用いて、単群試験として実施されることが多い。主たる評価項目は奏効率（割合）で示される。また、第Ⅱ相試験は 2 段階デザイン（Simon 1989）として実施されることが多いのも特徴である。2 段階デザインによる途中試験中止は、主に無効中止を目的として実施されている。

がん第Ⅱ相試験での主たる解析は、 α 、 β 、閾値奏効率 P_0 （標準治療の成績を参考に設定される）、期待奏効率 P_1 を設定して、

帰無仮説 $H_0: P = P_0$

対立仮説 $H_1: P = P_1 (P_0 < P_1)$

に関する二項検定を実施する。この結果に基づき、第 1 段階で早期中止（無効中止）、もしくは第 2 段階で試験終

了が決定される。

一般的に抗がん剤の開発では効果の有無に関わらず毒性が強いのが普通である。したがって、がん第Ⅰ相試験の主要な目的は有効性のスクリーニングではあるが、第Ⅰ相では少数施設の安全性情報しかないため、その情報蓄積も本来重要な関心事となる。しかしながら、がん第Ⅰ相試験において、主要評価項目は奏効率であり、安全性に関しては副次評価項目として扱われることが多い。

ここで本論では、有効性だけでなく安全性に関するモニタリングも同時に行うことが患者を保護する上で重要であると考え、がん第Ⅰ相試験へのベイズ流モニタリング（宇野・松井・小山 2000、山中 2007）の適用を検討する。

B. 研究方法

1. 有効性（奏効の有無）と安全性（有害事象の発現の有無）の2つのエンドポイントをもつ場合の中止規準について検討する。

		ある特定の有害事象	
		YES	NO
奏効	YES	A_1	A_2
	NO	A_3	A_4

事象 $A_j(j=1,2,3,4)$ が起これば $X_j=1$ 、それ以外は $X_j=0$ とすると、患者の4値反応変数は $\mathbf{X} = (X_1, X_2, X_3, X_4)$ と表される。

中間モニタリング時の n 人における4種類の事象 A_j の生起数を、 $\mathbf{Z}_n = \mathbf{X}_1 + \mathbf{X}_2 + \mathbf{L} + \mathbf{X}_n$ とすれば、 \mathbf{Z}_n は多項分布 $\mathbf{Z}_n \sim \text{Multinomial}(n, q_1, q_2, q_3, q_4)$ に従う。ここで、

$$q_j (j = 1, 2, 3, 4), \quad q_j = 1$$

奏効と有害事象は複合事象となり、その発生率は、
 奏効： $E_{SR} = A_1 \neq A_2$
 奏効率： $h(E_{SR}) = q_1 + q_2$
 有害事象： $E_{SAE} = A_1 \neq A_3$
 有害事象発生率： $h(E_{SAE}) = q_1 + q_3$ となる。

反応変数 θ の事前分布は下記ディリクレ分布に従うとする。
 $\theta \sim \text{Dir}(\mathbf{a}), \quad \mathbf{a} = (a_1, a_2, a_3, a_4)$
 反応変数の事後分布は、
 $\theta | \mathbf{Z}_n \sim \text{Dir}(\mathbf{a} + \mathbf{Z}_n)$
 となる。

標準治療からの有効性の上乗せ ($d_{SR} > 0$) と事後分布 $\theta | \mathbf{Z}_n$ から

$$I(n, d_{SR}, E_{SR}) = \Pr\{h_C(E_{SR}) + d_{SR} < h_T(E_{SR}) | \mathbf{Z}_n\}$$

を有効性に関する早期中止基準とする。ここで、 $h_C(E_{SR})$ は標準治療の有効性の事後確率、 $h_T(E_{SR})$ は試験治療の有効性の事後確率である。標準治療からの有害事象の上乗せ ($d_{SAE} > 0$) と事後分布 $\theta | \mathbf{Z}_n$ から

$$I(n, d_{SAE}, E_{SAE}) = \Pr\{h_C(E_{SAE}) + d_{SAE} < h_T(E_{SAE}) | \mathbf{Z}_n\}$$

を安全性に関する早期中止基準とする。ここで、 $h_C(E_{SAE})$ は標準治療の安全性の事後確率、 $h_T(E_{SAE})$ は試験治療の安全性の事後確率である。

適当な P_{SR} や P_{SAE} に対して、

$$I(n, d_{SR}, E_{SR}) < P_{SR}$$

$$I(n, d_{SAE}, E_{SAE}) > P_{SAE}$$

をそれぞれ設定し、どれか一つでも抵触すれば試験治療は無効であるとして試験を中止する。

2. 無作為化比較第Ⅲ相試験の試験アームに相応しいと思われる治療が複数あるときに、無作為化比較第Ⅱ相試験が候補治療の絞り込みのために実施されることがある。候補治療の絞り込みに上記中間モニタリング方法を適用する。

3 アームの無作為化比較第Ⅱ相スクリーニング試験を想定する。標準治療のデータは多項分布

$$\text{Multinomial}(0.04, 0.16, 0.16, 0.64)$$

により発生させた。標準治療群は奏効率が0.2で、有害事象率も0.2である。

試験治療群1のデータは多項分布

$$\text{Multinomial}(0.08, 0.12, 0.42, 0.38)$$

により発生させた。試験治療群1は奏効率が0.2で、有害事象率は0.5である。すなわち試験治療1は標準治療に比べ治療効果はなく、有害事象の発生割合が30%高い。試験治療群2のデータは多項分布

Multinomial(0.1,0.4,0.1,0.4)

により発生させた。試験治療群2は奏効率が0.5で、有害事象率は0.2である。すなわち試験治療1は標準治療に比べ奏効割合が30%高く、有害事象の発生割合が同じである。

シミュレーションでは試験治療群の奏効率は標準治療群より $d_{SR} = 0.2$ の上乗せを、有害事象率も $d_{SAE} = 0.2$ の上乗せを想定している。

各試験治療群で10症例、20症例、40症例のとき中間モニタリングを行う。有効性に関する早期中止規準として

$$I(n, d_{SR}, E_{SR}) < 0.2$$

安全性に関する早期中止規準として

$$I(n, d_{SAE}, E_{SAE}) > 0.8$$

をそれぞれ設定した。

上記条件で有効性と安全性に関する早期中止の頻度を10000万回のシミュレーションより求めた。

C. 研究結果

試験治療群1では初期の中間モニタリング時から有効性の中止頻度が高く、期待した上乗せ治療効果が望めない治療群は高い確率で中止されることが示された。一方期待より10%高い治療効果を想定した試験治療群2では、

有効性に関する中止頻度は初期の中間モニタリングでは11.29%であるが後期の中間モニタリングでは3.55%と低く、データが蓄積されるにつれ有望な試験治療を中止する危険性が減ることが示された。

また有害事象の発生率が予想より10%高い試験治療群1では、初期の中間モニタリングでは3.47%、後期の中間モニタリングにおいては9.09%の安全性に関する中止頻度であった。この中止頻度が低いと判断する場合、安全性に関する早期中止規準を厳しくすることで、より患者の安全性を考慮した中間モニタリングとなる。一方有害事象の発生率が予想を下回る試験治療群2の場合、安全性に関する中間モニタリングで中止されることはほとんどなかった。

表. 有効性または安全性に関する早期中止頻度

治療群	試験治療群1		
	N=10	N=20	N=40
中間モニタリング			
有効性	61.32%	78.88%	91.68%
安全性	3.47%	7.89%	9.09%

治療群	試験治療群2		
	N=10	N=20	N=40
中間モニタリング			
有効性	11.29%	7.24%	3.55%
安全性	0.0006%	0.0004%	0.0003%

D. 考察

一般的にがん第II相試験の早期中止については、「効果判定に関しては保守的に」、「有害事象に関しては自由に」、が原則となっている。したがって副作用・有害事象から研究中止の判断を下すときには、もっぱら経験的なものからであり、統計学的判断は介在

しない。つまり仮に1例でもきわめて重篤な有害事象が発生し、今後もその有害事象が発生すると考えられる場合は中止することもあり得るということになる。逆に重篤な有害事象が高頻度で見受けられる場合でも、試験が中止されないことも同様にあり得るということになる。このような現状において、本論で提案した有効性と安全性を同時に加味したベイズ流モニタリングの実際の臨床試験への適用は、大きな前進をもたらすことになると予想される。試験に集積している情報によって早期中止基準を作成し、これにベイズ的アプローチの使用を検討することは意義のあることである。

該当項目なし

F. 健康危険情報

該当項目なし

G. 研究発表

1. 論文発表（雑誌・書籍）

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

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

「卵巣がん領域における薬物療法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（GOG218）を医師主導治験として実施し、有効性・安全性の評価を行う。

再発卵巣がんに対する新たな治療戦略の模索として、卵巣がんの再発パターン、プラチナ抵抗性再発卵巣がん症例における有効な薬剤の選択、効果を予測する因子の探索につき、解析を行う。

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（主にカルボプラチン/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、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。米国の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、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・安全性を評価していく。

一方で、卵巣がん症例の約半数は初回治療後再発を認め、二次治療として多くの場合化学療法が選択される。プラチナ

感受性再発卵巣がんでは、初回化学療法と同様のプラチナ製剤を含む多剤併用療法が選択されるが、プラチナ抵抗性再発卵巣がんでは、初回治療と交差耐性のない薬剤による単剤治療が基本とされている。現在、non-platinum regimen の第 1 選択はリポソーム化ドキソルビシンであるが、プラチナ抵抗性症例における標準的レジメンは確立しているとはいいがたい。そこで、プラチナ抵抗性症例を中心に有効な薬剤の検討、効果の予測因子の探索を行った。

B. 研究方法

1. GOG218 試験はランダム化第Ⅲ相試験であり、上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がん、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