

201119014B

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

進行卵巣：腹膜癌に対する
腹腔内化学療法確立のための研究
(H21 - がん臨床一般 - 014)

平成 21 ～ 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 24 (2012) 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：腹膜癌に対する
腹腔内化学療法確立のための研究

(H21－がん臨床一般－014)

平成 21 ～ 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 24 (2012) 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：腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究
 (H21-がん臨床一般-014)

	研究者名	所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	所属研究機関 における職名
主任研究者	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
分担研究者	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) 生物統計学	教授
	杉山徹	岩手医科大学医学部 産婦人科	教授
	紀川純三	鳥取大学医学部がんセンター 婦人科腫瘍	教授
	吉川裕之	筑波大学医学医療系 産科婦人科	教授
	青木大輔	慶應義塾大学医学部 産婦人科	教授
	勝俣範之	日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科	教授
	鈴木光明	自治医科大学 産婦人科 婦人科腫瘍	教授
	青谷恵利子	北里大学臨床薬理研究所	室長

iPocc試験高度医療承認施設

施設名
埼玉医科大学国際医療センター
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
自治医科大学附属病院
新潟県立がんセンター 新潟病院
市立貝塚病院
新潟大学医歯学総合病院
東北大学病院
鳥取市立病院
筑波大学・大学院 人間総合科学研究科 婦人周産期医学
東京慈恵会医科大学附属第三病院
横浜市立市民病院
埼玉医科大学総合医療センター
癌研有明病院
群馬大学医学部附属病院
岩手医科大学附属病院
大阪府立成人病センター
東京慈恵会医科大学附属病院
市立三次中央病院
東京慈恵会医科大学附属柏病院
栃木県立がんセンター
JA広島総合病院
埼玉社会保険病院
神戸市立医療センター中央市民病院
沖縄県立中部病院
奈良県立医科大学附属病院
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
鹿児島市立病院
済生会長崎病院
群馬県立がんセンター
合計29施設

2012年3月16日 現在

iPocc試験登録状況

No. (登録数の多い順)	施設名	登録症例数
1	埼玉医科大学国際医療センター	24
2	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	15
3	自治医科大学附属病院	7
4	新潟県立がんセンター 新潟病院	4
4	市立貝塚病院	4
4	新潟大学医歯学総合病院	4
7	鳥取市立病院	3
7	東京慈恵会医科大学附属第三病院	3
9	東北大学病院	2
9	筑波大学・大学院 人間総合科学研究科 婦人周産期医学	2
9	横浜市立市民病院	2
9	埼玉医科大学総合医療センター	2
9	大阪府立成人病センター	2
14	癌研有明病院	1
14	群馬大学医学部附属病院	1
14	岩手医科大学附属病院	1
14	東京慈恵会医科大学附属病院	1
14	市立三次中央病院	1
14	東京慈恵会医科大学附属柏病院	1
合計		80

目 次

I. 総合研究報告	
進行卵巣：腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究	1
藤原恵一	
II. プロトコル	41
III. 高度医療承認書	211
厚生局長先進医療受理通知書	
IV. 資料	239
同意説明文書例（日本語、英語、中国語、マレーシア語）	
V. 文献	327

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総合研究報告書

進行卵巣・腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究

平成 21 年度～平成 23 年度

研究責任者 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

研究要旨

本研究は、癌性腹膜炎を伴った卵巣癌・腹膜原発癌・卵管癌に対して、現在標準治療法である静注(IV)パクリタキセル(パクリ)+IV カルボプラチン(カルボ)の併用療法と比べて、カルボを腹腔内投与(IP)することによって予後を改善できるかどうかを検討するものである。本試験は厚生労働省高度医療評価制度に基づいて遂行するための準備を進め、平成 22 年 1 月 29 日に開催された高度医療評価制度評価委員会で承認を受け、先進医療専門家会議の承認を待つのみとなっている。また、本試験参加への理解を深めてもらうために、インターネットを用いた情報発信を試みた。

A. 研究目的

本研究は、癌性腹膜炎を伴った卵巣癌・腹膜原発癌・卵管癌に対して、現在標準治療法である静注(IV)パクリタキセル(パクリ)+IV カルボプラチン(カルボ)の併用療法と比べて、カルボを腹腔内(IP)投与することによって予後を改善できるかどうかを検討するものである。

本試験を高度医療評価制度の下で遂行する。

B. 研究方法

本試験は、プロトコル検討委員会での十分な審議の結果、多施設共同ランダム化第 II/III 相比較試験として計画立案、遂行することとなった。

対象症例

開腹手術を行い、進行期 II 期～IV 期と診断された上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者で、十分な臓器機能を有したものとする。

標準治療の方法

レジメン I: dd-TCiv 療法

Paclitaxel: 80mg/m²

1 時間点滴静注 Day1, 8, 15

Carboplatin: AUC=6.0

1 時間点滴静注 Day1

3 週(21 日)

を 1 サイクルとして 6～8 サイクル繰り返す。

レジメン II: dd-TCip 療法

Paclitaxel: 80mg/m²

1 時間点滴静注 Day1, 8, 15
Carboplatin: AUC=6.0
one shot 腹腔内投与 Day1
3 週 (21 日)
を 1 サイクルとして 6~8 サイク
ル繰り返す。

有効性及び安全性の評価

Primary Endpoint: Progression-Free Survival (PFS)

Secondary Endpoint: Overall Survival (OS)、奏効率、QOL 調査および医療経済評価

安全性評価は、血液毒性および非血液毒性を NCI-CTC AE Ver 4.0 を用いて評価する。

すべてのデータは、北里大学臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門にデータセンターを置き、独立したデータ管理と統計解析をおこなう。

C. 研究結果

平成 21 年度

本研究の採択決定後、直ちに北里大学臨床試験コーディネーティング部門と共同でプロトコルおよび同意説明文書の作成に着手し原案を完成させ、2009 年 7 月 8 日に第 1 回班会議を開催した。厚労科研分担研究者の施設担当者、北里大学臨床試験コーディネーティング部門のコーディネーター、統計家に加えて、本研究の主たる研究施設が所属する北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(GOTIC)のプロトコル委員会委員、日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)の

卵巣癌委員会の委員が合同で原案プロトコルの問題点の抽出と対応を検討した。本研究では、試験開始当初は厚労科研参加施設および GOTIC メンバー施設で登録開始するが、その後随時、参加施設を全国規模で増やす予定である。JGOG はその際参加施設の多数が所属するグループであるため、試験計画の段階からの参画を依頼したものである。

最終案の主な変更点は以下の通りである。原案では本試験は第 III 相試験として計画していたが、多くの委員から、安全性を確認する上で第 II 相部分を含めるべきであるとの意見が出されたため、最終案では第 II・III 相試験として行うこととなった。また、研究者のバイアスを排除するために、症例登録は、仮登録後の術中ランダム化を行う二段階登録方式をとること、さらに本試験の予定症例数は 746 例に決定された。

本研究では、カルボプラチンの腹腔内投与が保険承認を得ていないため、混合診療を認める高度医療評価制度下で行う準備を開始した。第一段階として、2009 年 8 月 13 日厚労省研究開発振興課を訪問し高度医療評価制度適応に関する事前相談を行った。その際、本試験で用いるカルボプラチン腹腔内投与(IP)群のカルボプラチンに加えて、パクリタキセルの毎週投与については保険承認がないので、製薬メーカーから薬剤供給を受けるように指示があった。また、カルボプラチンの IP 投与の有用性が証明された場合に

は、保険承認の公知申請を行うつもりがあるかどうか製薬メーカーに打診があり、その意図を確認した。この事前相談の結果を受けて、2009年8月21日、薬剤供給の可能性のある各社との薬剤提供交渉会議を開き、薬剤供給の依頼を行ったところ、前向きな回答が得られたため、高度医療評価制度正式申請に向けての準備を開始した。同時に JGOG 参加施設に対して行ったアンケート調査では、高度医療評価制度下での本試験遂行可能な施設数は約 50 施設と推定された。

GOTIC 臨床試験審査委員会でプロトコルが承認された後、2009年9月9日に埼玉医科大学国際医療センター IRB において本試験計画が承認され、高度医療評価制度申請に関しても承認された。これを受けて、埼玉医大国際医療センター医務課による医療費計算書作成用シミュレーションを開始した。

薬剤提供については、ブリストルマイヤーズ、日本化薬、サンド製薬、沢井製薬の4社より無償提供の内定を得た後、各社から公正取引協議会への申請・承認後、平成22年1月7日（日本化薬）、2月23日（ブリストル、沢井製薬）、3月23日（サンド）にそれぞれ覚書を交わした。

提供された薬剤は、治験薬に準じた確実な保管、配送を行う必要があるため、薬剤保管配送業者を慎重に選定し、アルフレッサ（株）と平成22年2月28日契約を締結した。

また、本研究においては臨床試験保

険を完備することとなり、各社の情報を収集し、契約保険会社を選定し、三井住友海上と平成22年2月26日契約を締結した。

平成21年12月28日に高度医療評価制度への正式申請を行い、平成22年1月29日に開催された、高度医療評価委員会において承認された。現在、次段階である先進医療専門家会議での承認を待つのみとなっている。

先進医療専門家会議での承認後、直ちに埼玉医科大学国際医療センターにおいて症例登録を開始し、平成22年5月中には第一例目の登録を目指す。

また、現在協力施設においても、IRB 審議の後に高度医療評価制度への申請を行う準備を行っており、承認後すみやかに試験参加を目指す。

また、本研究に参加する可能性のある患者および家族の理解を深めてもらうために、新たな試みとして、インターネットによる情報発信を行うこととした。平成22年1月9日、本研究グループ Cancer Net Japan と北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム (GOTIC) との共催の下、藤原の司会で MD Anderson Cancer Center 婦人科腫瘍科教授 Robert L. Coleman 博士による「卵巣がんについて知っておくべき12のこと」と題するセミナーを開催した。この講演の様態と聴講者とのディスカッションをビデオ収録し、インターネットで配信した (<http://www.cancernet.jp/video/index.html>)。さらに、本試験の概要を藤原

がスライドを用いて解説したものを、ビデオ収録し、インターネット上に掲載した。

平成 22 年度

平成 22 年 4 月 16 日に開催された先進医療専門家会議において、本試験が承認されことを受け、日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)が公式に JGOG 試験として行なうことを決定し、本研究は、GOTIC-001 / JGOG3019 (愛称 iPocc Trial)として開始されることが決定された。これを受け、混合診療の流れの解説用資料の作成を行い、埼玉医科大学国際医療センター医務課において料金請求のシミュレーションを行った。また、腹腔内化学療法用 IP ポート設置手技解説用 DVD を作成した。

高度医療評価制度化で本試験を行う施設要件として、過去に IP 療法の経験があることをあげている。IP 療法施行経験がない施設で iPocc 試験への参加を希望する施設においては、ポート設置手技の見学を義務づけたところ、これまでに 4 施設が埼玉医科大学国際医療センターでの見学を行った。

症例登録は、平成 22 年埼玉医科大学国際医療センターにおいて、平成 22 年 7 月から開始された。平成 23 年 3 月 18 日現在、4 施設から 17 例が本登録されて、プロトコル治療が開始されている。高度医療評価制度の承認施設数は 16 施設となった(資料参照)。IRB 承認施設数は 31 施設である。

高度医用評価制度下での混合診療

を行うためには、各施設において、新薬開発治験と同様の医務課と薬剤部の対応が必要となる。また高度医療評価制度下での臨床試験に要求されるデータ品質の確保のためには、これまでの研究者のみによるデータ管理だけではなく、開発治験に限りなく近い支援が必要である。これらの目的を達成するためには、当然施設でのインフラ整備が要求される。新薬開発治験では、製薬企業からの資金提供により十分な対応が可能であったが、公的資金による研究者主導臨床試験では、このような支援が行われてこなかったため、これまでは、このような施設対応は、研究者あるいは施設の自己犠牲に基づいて行われてきた。小規模、短期間の試験であれば、このような構造的欠陥は、あまり問題とされないと思われるが、本研究のような大規模比較試験では、公的資金から何らかの支援を行うことが必須と考えられた。そこで我々は厚生労働省と協議の結果、埼玉医科大学と参加施設間で研究協力契約を交わし、協力金として一例あたり 10 万円を支払うことにした。

各施設からの高度医療評価制度への申請業務は、北里大学臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門に委託して行った。

本試験は、国際共同臨床試験として参加を呼びかけているが、これまでに、韓国、シンガポール、オーストラリア、バングラディッシュから参加の打診があった。平成 23 年 1 月 27 日、韓国のグループ (Korean Gynecologic

Oncology Group KGOG)と第一回目の共同会議を持った。韓国では日本と同様に、カルボプラチンの腹腔内投与とパクリタキセルの毎週投与が保険償還されないため、我が国からの薬剤供給を要求された。我が国の製薬メーカー、保管管理会社との協議では、薬剤供給は合法的であることが確認されたので、韓国内の法的要件の調査を進め、合法的に輸出輸入が可能となれば、本試験参加への準備を進めることで合意した。(議事録参照)

研究協力契約は、海外の施設とも締結可能であることを、厚労省に確認している。

症例登録促進を目的として、患者・家族向けの、iPocc 試験の同意説明補助ビデオを作成した。このビデオは、臨床試験の意義、卵巣がん腹腔内化学療法の意義を含めており、インターネット上で閲覧可能なビデオクリップとした。

また、海外の研究者への iPocc 試験参加を促す目的で、英語による試験説明ビデオクリップを作成し、Web 上に掲載した。

平成 23 年度

平成 23 年度の最大目標は、症例登録を推進することである。厚労科研グループ、GOTIC、JGOG 参加施設に加えて、平成 23 年 12 月以降は JCOG 参加施設も加わり、平成 24 年 3 月 12 日現在、IRB 承認 40 施設、高度医療承認が 29 施設、症例登録数は 76 となった。

iPocc 試験は海外からも注目されてお

り、国際共同臨床試験として推進するために、英語プロトコルおよび Appendix を作成した。試験参加の意向を示した海外協力施設は以下の通りである(括弧内は交渉月)。韓国 KGOG(1 月、3 月、4 月、7 月、9 月、11 月)、シンガポール KK Women's Hospital (4 月、10 月)、オーストラリア Greenslopes Private Hospital、オーストリア AGO-Austria の一部、スペイン Hospital de Madrid (9 月)。これらの施設ではすでに北里大学臨床試験コーディネーティングセンター(北里 CTCC)と具体的な契約手続きを開始している。特に、さらに、中国上海 GOG からも参加の意向が示されている。このように、本試験は我が国研究者主導の本格的な国際共同試験として運営されようとしている。

D. 考察

我が国において、保険診療が認められていない薬剤あるいは投与経路を用いて医師主導臨床試験あるいは自主研究を合法的に行う唯一の方法は、高度医療評価制度を用いることである。

今回我々が遂行する臨床試験は、卵巣癌に対するカルボプラチン IP 療法の有用性を検討するという、製薬メーカーにとって新たな「治験」を行うメリットのない研究課題に取り組んだものである。したがって、厚生労働科研費という公的資金なしで遂行することは不可能であり、今回採択されたことは非常に意義深い。

さらに、高度医療評価制度という、厚労省が臨床研究の質を公的に評価

する制度のもとに試験を遂行することが承認されたことは、製薬メーカーからの薬剤提供が受けやすくなったといえる。特筆すべきは、薬剤の無償提供が、ブランド製薬メーカーのみならず、ジェネリック薬品の製造販売会社が含まれていることである。これは、製薬メーカーの社会貢献という見地からはきわめて意義深い、かつ大いに評価されるべき成果であると考えられる。

すなわち本研究は、我が国の科学の発展を支える産官学が一体となりオールジャパンで取り組む一大プロジェクトとなったといえるのではないだろうか。

一方、問題点としては次の点が挙げられる。今回我々が行っている iPocc 試験は、高度医療評価制度を用いた我が国初の第Ⅲ相比較試験である。このような比較試験では、試験薬を患者の自己負担にすると試験は成り立たず、試験薬剤の無償提供は必須である。今回は幸い、ジェネリックメーカーも含めた製薬企業の協力により、試験が開始できたが、極めて「幸運であった」といえ、このような事例はまれと考えられる。今後は、高度医療評価制度で承認された薬剤の用法に関しては、保険償還を認める、というルールに変えなければ、せつかくの公的臨床試験審査システムが形骸化する可能性が懸念される。

高度医療評価制度では臨床研究に関する倫理指針に則った、高品質のデータ管理が要求されるが、それに応え

るだけのインフラを持った施設は極めて少数であろう。今後、我が国の臨床試験の品質が、欧米並みの GCP 対応に匹敵するようにするには、研究施設のインフラ整備が必須である。その意味で、厚労科研から「研究協力契約」という形で、症例登録にみあった資金配分が可能となったことは、評価すべきであると考えられる。金額については今後検討する必要があるが、これをきっかけに、各施設の意識改革も期待したい。

また、インターネットを用いた臨床試験の解説は、患者、家族のよりよい理解につながると同時に、臨床現場の医師、CRC の負担軽減につながる可能性がある。今後十分な評価を行いたいと考えている。

E. 結論

iPocc 試験は腹腔内化学療法の有用性を検証する比較試験であり、世界的に注目されている。本研究はこの医学的意義もさることながら、我が国の臨床研究政策において、重要なもの位置づけられる。すなわち新薬開発治験になじまない保険未承認の新規治療法開発を行う目的で、高度医療評価制度の下で、大規模ランダム化比較試験を遂行するためのロジスティックを構築を試みた点が評価されるべきであろう。多数例に対する薬剤無償提供の交渉と保管運搬、臨床試験保険の契約など、医師の自主研究としては我が国初の経験であったため、準備に時間を要したが、今後、同様のプロジェクト

を行う上で重要な情報提供となったといえる。

インターネットを用いた臨床試験の解説システムも今後普及する可能性があるユニークな試みと考えられる。

F. 健康危険情報

肺線維症による死亡例（治療関連有り・既知）と思われる症例が一例発生したため、GOTIC および JGOG 効果・安全性評価委員会において審議を行った結果、試験の続行が決定された。

その他安全性情報は、定期的なモニタリングを行い、モニタリング委員会、効果・安全性評価委員会による評価を行っている。

G. 研究発表

JGOG 総会における本試験概要説明
（平成 21 年 12 月 4 日東京）

Fujiwara K. Debate: Intraperitoneal Chemotherapy PRO, International Symposium, Society of Gynecologic Oncologist, 3/13/2010 San Francisco, USA

第 48 回婦人科腫瘍学会、シンポジウム 卵巣がん予後向上へのチャレンジ: 上皮性卵巣癌における腹腔内化学療法の実状と今後（平成 22 年 7 月筑波）

International Gynecologic Cancer Society Meeting, Meet the Expert

Session: IP Chemotherapy Update
（October 26, 2010, Prague）

Evolving Role of IP Chemotherapy, IGCS Regional Meeting in Delhi, India (4/2/2011)

G. 研究発表

1. 論文発表

（研究代表者：藤原恵一）

1. Intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal carboplatin in patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal carcinoma: a feasibility study. Nagao S, Iwasa N, Kurosaki A, Nishikawa T, Ohishi R, Hasegawa K, Goto T, Fujiwara K. Int J Gynecol Cancer. 2012 Jan;22(1):70-5.
2. A phase II clinical trial of topotecan in Japanese patients with relapsed ovarian carcinoma. Aoki D, Katsumata N, Nakanishi T, Kigawa J, Fujiwara K, Takehara K, Kamiura S, Hiura M, Hatae M, Sugiyama T, Ochiai K, Noda K. Jpn J Clin Oncol. 2011 Mar;41(3):320-7.
3. 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. Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Feb;41(2):278-82.
4. 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]
 5. 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, 日本臨床試験研究会雑誌), 38: S59-64, 2010.
 6. Goto T, Takano M, Ohishi R, Iwasa N, Shimizu M, Hasegawa K, Nagao S, Fujiwara K. Single nedaplatin treatment as salvage chemotherapy for platinum/taxane-resistant/refractory epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancers. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 ;36:764-8.
 7. 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.
 8. 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]
 9. 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.2009;19:834-837.

10. Trimble EL, Abrams JS, Meyer RM, Calvo F, Cazap E, Deye J, Eisenhauer E, Fitzgerald TJ, Lacombe D, Parmar M, Seibel N, Shankar L, Swart AM, Therasse P, Vikram B, von Frenckell R, Friedlander M, Fujiwara K, Kaplan RS, Meunier F. Improving cancer outcomes through international collaboration in academic cancer treatment trials. J Clin Oncol.2009;27:5109-5114.

11. 藤原恵一, 佐紀宏, 大石理恵, 清水基弘, 後藤友子, 長谷川幸清, 長尾昌二. 婦人科がんの化学療法. 産科と婦人科.2009:966-972.

12. 藤原恵一. 婦人科がん臨床試験—最近の動向—婦人科がんの標準治療と今後の展望. 腫瘍内科.2009:99-104.

(分担研究者: 紀川純三)

1. Kaneda S, Fujii S, Fukunaga T, Kakite S, Kaminou T, Kigawa J, Harada T, Ogawa T. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: evaluation with 3.0T MR imaging. Abdom Im1.

Kaneda S, Fujii S, Fukunaga T, Kakite S, Kaminou T, Kigawa J, Harada T, Ogawa T. Myometrial invasion by endometrial carcinoma. evaluation with 3.0T MR imaging. Abdom Imaging. 36(5):612-8.2011

2. Yamamoto S, Kasajima A, Takano M, Yaegashi N, Fujiwara H, Kuzuya K, Kigawa J, Tsuda H, Kurachi H, Kikuchi Y, Sugiyama T, Tsuda H, Moriya T. Validation of the histologic grading for ovarian clear cell adenocarcinoma. a retrospective multi-institutional study by the Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. Int J Gynecol Pathol. 30(2):129-38. 2011

3. Itamochi H, Oishi T, Shimada M, Sato S, Uegaki K, Naniwa J, Sato S, Nonaka M, Terakawa N, Kigawa J, Harada T. Inhibiting the mTOR pathway synergistically enhances cytotoxicity in ovarian cancer cells induced by etoposide through upregulation of c-Jun. Clin Cancer Res. 15;17(14):4742-50. 2011 IF 7.338

4. Itamochi H, Yoshida T, Walker CL, Bartholomeusz C, Aoki D,

- Ishihara H, Suzuki N, Kigawa J, Terakawa N, Ueno NT. Novel mechanism of reduced proliferation in ovarian clear cell carcinoma cells. cytoplasmic sequestration of CDK2 by p27. *Gynecol Oncol.* 122(3):641-7. 2011
5. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J, Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O. Clear cell adenocarcinoma with a component of poorly differentiated histology: a poor prognostic subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 30(5):431-41. 2011
 6. Bartholomeusz C, Oishi T, Saso H, Akar U, Liu P, Kondo K, Kazansky A, Krishnamurthy S, Lee J, Esteva FJ, Kigawa J, Ueno NT. MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244) Inhibits Growth of Ovarian Clear Cell Carcinoma in a PEA-15-Dependent Manner in a Mouse Xenograft Model. *Mol Cancer Ther.* 11(2):360-9. 2012
 7. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J, Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O. Histological Grading of Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. Proposal for a Simple and Reproducible Grouping System Based on Tumor Growth Architecture. *Int J Gynecol Pathol.* 31(2):116-124. 2012
 8. Sato S, Fujiwara H, Oishi T, Shimada M, Machida S, Takei Y, Itamochi H, Suzuki M, Kigawa J. Evaluation of a formula for individual dosage of nedaplatin based on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* in press
 9. 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]

- Ishihara H, Suzuki N, Kigawa J, Terakawa N, Ueno NT. Novel mechanism of reduced proliferation in ovarian clear cell carcinoma cells. cytoplasmic sequestration of CDK2 by p27. *Gynecol Oncol.* 122(3):641-7. 2011
5. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J, Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O. Clear cell adenocarcinoma with a component of poorly differentiated histology: a poor prognostic subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 30(5):431-41. 2011
 6. Bartholomeusz C, Oishi T, Saso H, Akar U, Liu P, Kondo K, Kazansky A, Krishnamurthy S, Lee J, Esteva FJ, Kigawa J, Ueno NT. MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244) Inhibits Growth of Ovarian Clear Cell Carcinoma in a PEA-15-Dependent Manner in a Mouse Xenograft Model. *Mol Cancer Ther.* 11(2):360-9. 2012
 7. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J, Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O. Histological Grading of Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. Proposal for a Simple and Reproducible Grouping System Based on Tumor Growth Architecture. *Int J Gynecol Pathol.* 31(2):116-124. 2012
 8. Sato S, Fujiwara H, Oishi T, Shimada M, Machida S, Takei Y, Itamochi H, Suzuki M, Kigawa J. Evaluation of a formula for individual dosage of nedaplatin based on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* in press
 9. 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]

10. 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. [Epub ahead of print]
11. 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. [Epub ahead of print]
12. Tsuda H, Ito K, Yaegashi N, Hirasawa A, Sudo T, Kita T, Terai Y, Kigawa J, Sugiyama T, Aoki D. Relationship between ABCF2 expression and response to chemotherapy or prognosis in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(5):794-7.
13. 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. [Epub ahead of print]
14. Kigawa J, Katabuchi H, Yaegashi N. Review and revision of guidelines for ovarian cancer treatment in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37(4):617-9. Japanese.
15. Nishimura S, Tsuda H, Ito K, Takano M, Terai Y, Jobo T, Kigawa J, Sugiyama T, Yaegashi N, Aoki D. Differential expression of hypoxia-inducible protein 2 among different histological types of epithelial ovarian cancer and in clear cell adenocarcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(2):220-6.

16. Takano M, Kikuchi Y, Asakawa T, Goto T, Kita T, Kudoh K, Kigawa J, Sakuragi N, Sakamoto M, Sugiyama T, Yaegashi N, Tsuda H, Seto H, Shiwa M. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol*.2009;16. [Epub ahead of print]
17. Sato S, Itamochi H, Shimada M, Fujii S, Naniwa J, Uegaki K, Sato S, Nonaka M, Ogawa T, Kigawa J. Preoperative and intraoperative assessments of depth of myometrial invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*.2009;19:884-887.
18. 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*.2009;19:834-837.
19. Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, Nishimura R, Tabata T, Sugiyama T, Kaku T. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*.2009;113:331-334.
20. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, Oishi T, Shimada M, Sato S, Naniwa J, Uegaki K, Nonaka M, Terakawa N. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci*.2009;100:546-551.
- (分担研究者：吉川裕之)
1. Tran TC, Kimura K, Nagano M, Yamashita T, Ohneda K, Sugimori H, Sato F, Sakakibara Y, Hamada H, Yoshikawa H, Son HN, Ohneda O. Identification of human placenta-derived mesenchymal stem cells involved in re-endothelialization. *J Cell Physiol*, 226(1):224-35, 2011
2. Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M,