

201119053A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 勝 俣 範 之

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

進行卵巣がんに対する分子標的薬の国際共同・
医師主導治験

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 勝俣 範之

平成 24 (2012) 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 (別紙) モニタリングレポート	
II.	研究分担者研究報告	15
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	47
IV.	研究成果の別刷	49

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	日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科
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。本試験は、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、プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間(PFS)において、Arm I に対して、Arm III で、PFS 中央値を 3.8 ヶ月延長した ($p < 0.0001$)。現在、セカンダリーエンドポイントである全生存期間の追跡調査中である。

平成 23 年度には、本邦から登録された 44 症例に関して、米国 GOG より、データを入力し、日本人集団に関するサブグループ解析を行った。44 症例のうち、病理中央診断にて、1 例が不適格とされた。Arm I-III、それぞれ、19 例、12 例、12 例が登録され、背景因子に大きな偏りはなかった。PFS のイベント数がそれぞれ、3 例、2 例、1 例であり、中央値で PFS を比較することは困難であった。Arm II で、Grade 3 消化管穿孔が 1 例、Grade 3 血栓症が 1 例発生したが、日本人の有害事象として、試験全体の有害事象発症率と比較し、大きく異なるものはなかった。

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

C. 結果

本研究に関して今年度(平成 23 年度)に実施した研究事業は以下の通りである。

本試験は、2011年12月 New England of Journal Medicine (N Engl J Med 2011;365:2473-83) に、プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間(PFS)において、Arm I に対して、Arm III で、PFS 中央値を 3.8 ヶ月延長した (p<0.0001) 結果が公表された。セカンダリーエンドポイントである全生存期間については、現在、追跡調査中である。

平成 23 年度には、本邦から登録された 44 症例に関して、米国 GOG より、データを入手し、日本人集団に関するサブグループ解析を行った。44 症例のうち、病理中央診断にて、1 例が不適格とされた。Arm I-III、それぞれ、19 例、12 例、12 例が登録され、背景因子に大きな偏りはなかった。PFS のイベント数がそれぞれ、3 例、2 例、1 例であり、中央値で PFS を比較することは困難であった。Bevacizumab に特有な重篤な有害事象としては、Arm II で、Grade3 消化管穿孔が 1 例、Grade3 血栓症が 1 例発生したが、日本人の有害事象として、試験全体の有害事象発症率と比較し、大きく異なるものはなかった。

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。本邦でも、米国との状況を鑑みつつ、経過観察・モニタリングを継続していくとともに、本邦への申請に向けて準備をすすめていく。

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。OS に関しては、さらなる経過観察が必要である。

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、14 例の SAE (重篤な有害事象) が報告されている (別紙 1 モニタリングレポート参照)。

G. 研究発表

1. 論文発表

(主任研究者：勝俣範之)

1. Hirata T, Yonemori K, Hirakawa A, Shimizu C, Tamura K, Ando M, Katsumata N, Tanimoto M, Fujiwara Y. Efficacy of pleurodesis for malignant pleural effusions in breast cancer patients. *Eur Respir J*. 2011 May 12.
2. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H, Hirata T, Yonemori K, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Kinoshita T, Takiguchi Y, Tanzawa H, Fujiwara Y. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May 12.
3. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, Yonemori K, Katsumata N, Tamura K, Ando M, Kinoshita T, Fujiwara Y. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Feb;69(2):457-65.
4. Ono M, Ando M, Yonemori K, Yamamoto H, Hirata T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y. Second-line chemotherapy in patients with primary

- unknown cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Aug;137(8):1185-91.
5. Katsumata N, Hirai Y, Kamiura S, Sugiyama T, Kokawa K, Hatae M, Nishimura R, Ochiai K. Phase II study of S-1, an oral fluoropyrimidine, in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(6):1353-7.
 6. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Yunokawa M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Fujiwara Y. The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs*. 2011 Aug;29(4):706-12.
 7. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Fujiwara Y. Compliance with Good Clinical Practice in oncology registration trials in Japan. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(6):1451-6.
 8. 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*. 2011 Jun;22(6):1302-7.
 9. 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*. 2011 Aug;68(2):337-42.
 10. 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.
 11. Katsumata N. Dose-dense therapy is of benefit in primary treatment of ovarian cancer? In favor *Ann Oncol* (2011) 22(Suppl 8): viii29-viii32
 12. Matsumoto.K, Katsumata N, Saito. I, Shibata.T, Konishi.I, Fukuda.H, Kamura.T. Phase II Study of Oral Etoposide and Intravenous Irinotecan for Patients with Platinum-resistant and Taxane-pretreated Ovarian Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 0503. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Feb 9. [Epub ahead of print]
 13. Kitagawa.R, Katsumata N, Ando.M, Shimizu.C, Fujiwara.Y, Yoshikawa.H, Satoh.T, Nakanishi.T, Ushijima.K, Kamura.T. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Feb 12. [Epub ahead of print]
 14. Ando.M, Yonemori.K, Katsumata N, Shimizu.C, Hirata.T, Yamamoto.H, Hashimoto.K, Yunokawa.M, Tamura.K, Fujiwara.Y. Phase I and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel, administered weekly to Japanese patients with solid tumors and metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Feb;69(2):457-65
 15. Hashimoto.K, Yonemori.K, Katsumata N, Hirakawa.A, Hirata.T, Yamamoto.H, Shimizu.C, Tamura.K, Ando.M, Fujiwara.Y. Use of squamous cell carcinoma antigen as a biomarker of chemotherapy response in patients with metastatic cervical carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Dec;159(2):394-8.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

GOG-0218 Monitoring Report (1)

Protocol Status Follow-up
Last Patient Enrollment on August 10, 2009

Patient Accession Data in Japan

<u>Institution (n=9)</u>	<u>Entry</u>	<u>Exclusion</u>
109/01 埼玉医科大学国際医療センター	4	0
109/05 鹿児島市立病院	5	0
109/07 慶應義塾大学	3	0
109/10 国立がんセンター	6	0
109/13 鳥取大学	9	0
109/16 四国がんセンター	4	0
109/17 東北大学病院	3	0
109/19 呉医療センター・中国がんセンター	4	0
109/20 岩手医科大学	6	1
Total	44	1

Serious Adverse Events Requiring Report in Japan

既知/未知

重篤な有害事象(既知)		: 14	
事象名	因果関係	過去半年間に追加された事象数	
皮膚科/皮膚			
発疹/落屑(G3)	あり	: 1	-
内分泌			
内分泌-その他(原発性アルドステロン症)(G2)	あり	: 1	-
消化管			
大腸炎(G4)	あり	: 1	-
消化管閉塞(G3)	なし	: 1	-
消化管穿孔(G3)	あり	: 1	-
嘔吐(G3)	あり	: 1	-
脱水(G3)	あり	: 1	-
肝胆膵			
胆嚢炎(G3)	あり	: 1	-
感染			
発熱性好中球減少(臨床的又は微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱)(G3)	あり	: 3	-
好中球数が正常またはGrade1-2の好中球減少を伴う感染-骨盤細分類不能(G3)	あり	: 1	-
好中球数が正常またはGrade3-4の好中球減少を伴う感染-膀胱(G3)	あり	: 1	-
血管			
血栓症/血栓/塞栓症(G3)		: 1	-
重篤な有害事象(未知)		: 0	

報告対象

NCIへの報告対象(AdEERS*)となる有害事象		: 14	
事象名	因果関係	過去半年間に追加された事象数	
皮膚科/皮膚			
発疹/落屑(G3)	あり	: 1	-
内分泌			
内分泌-その他(原発性アルドステロン症)(G2)	あり	: 1	-
消化管			
大腸炎(G4)	あり	: 1	-
消化管閉塞(G3)	なし	: 1	-
消化管穿孔(G3)	あり	: 1	-
嘔吐(G3)	あり	: 1	-

脱水(G3)	あり	: 1	-
肝胆膵			
胆嚢炎(G3)	あり	: 1	-
感染			
発熱性好中球減少(臨床的又は微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱)(G3)	あり	: 3	-
好中球数が正常またはGrade1-2の好中球減少を伴う感染-骨髄細分類不能(G3)	あり	: 1	-
好中球数が正常またはGrade3-4の好中球減少を伴う感染-膀胱(G3)	あり	: 1	-
血管			
血栓症/血栓/塞栓症(G3)		: 1	-
本邦規制当局への報告対象となる有害事象		: 0	

*AdEERS報告対象となる有害事象

	Grade 1	Grade 2	Grade 2	Grade 3				Grades 4 & 5	
	Unexpected and Expected	Unexpected	Expected	Unexpected		Expected		Unexpected	Expected
				With Hospitalization	Without Hospitalization	With Hospitalization	Without Hospitalization		
Unrelated Unlikely	Not Required	Not Required	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days	7 Calendar Days
Possible Probable Definite	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days	7 Calendar Days	7 Calendar Days	Not Required	24-Hrs; 3 Calendar Days	7 Calendar Days

GOG PROTOCOL #218

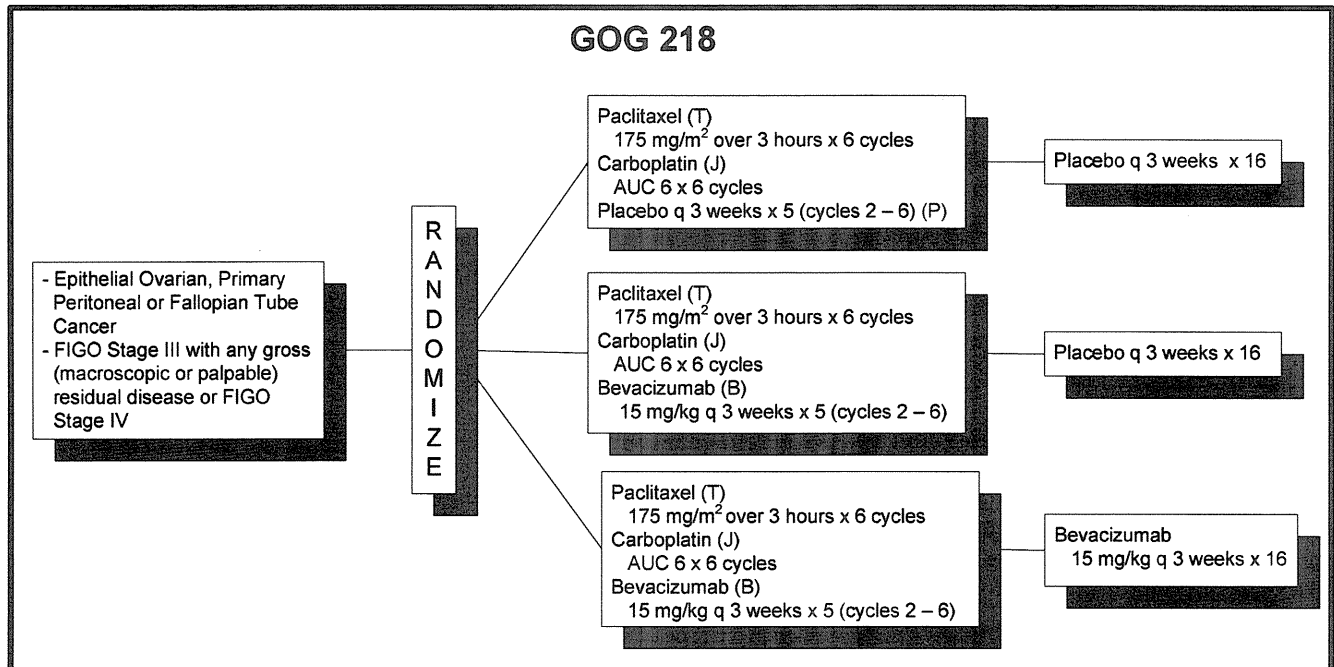
PROTOCOL A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (RHuMab VEGF, NSC #704865, IND #7921) Followed by Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women with Newly Diagnosed, Previously Untreated, Stage III and IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer.

Study Chairs Robert Burger, MD, Gini Fleming, MD, Michael Bookman, MD, Michael Birrer, MD, PhD, Bradley Monk, MD, and Sharon Liang, MD, PhD

Biostatistician Mark Brady, PhD

Research Scientist Heather Lankes, PhD, MPH

Data Coordinator Suzanne Baskerville, CCRP



Activated 9/26/05 **Revised** 1/16/06, 6/26/06, 8/6/07, 10/14/08, 3/16/09, 6/1/09, 4/13/10, 6/14/10, 9/12/11 **Suspended** 6/29/09
Closed 8/10/09

Purpose

Primary Objectives

To determine if the addition of 5 concurrent cycles of bevacizumab to 6 cycles of standard therapy (carboplatin and paclitaxel) [Arm II] reduces the death rate when compared to 6 cycles of standard therapy alone [Arm I] in women with newly diagnosed stage III (with any gross residual disease) and stage IV, epithelial ovarian, peritoneal primary or fallopian tube cancer.

To determine if the addition of 5 concurrent cycles of bevacizumab plus extended bevacizumab for 16 cycles beyond the 6 cycles of standard therapy (carboplatin and paclitaxel) [Arm III] reduces the death rate when compared to 6 cycles of standard therapy [Arm I] in women with newly diagnosed stage III (with any gross residual disease) and stage IV, epithelial ovarian, peritoneal primary cancer or fallopian tube cancer.

Secondary Objectives

In the event that both Arm II and Arm III regimens are superior to the Arm I regimen with respect to progression-free survival, to determine whether the Arm III regimen reduces the death rate when compared to the Arm II regimen.

To determine whether the Arm II or Arm III regimen increases the duration of overall survival when compared with the Arm I regimen.

January 2012

GOG #218

To compare each of the experimental regimens to the Arm I regimen with respect to the incidence of severe toxicities or serious adverse events.

To determine the impact on Quality of Life following treatment with the above regimens.

Translational Research Objectives

To assess the relationship between angiogenic markers and clinical outcome including tumor response, progression-free survival and overall survival in patients randomized to standard cytotoxic chemotherapy (paclitaxel and carboplatin) without bevacizumab, with concurrent bevacizumab or with extended bevacizumab.

To assess the predictive value of a set of genes whose expression correlates with survival of patients with stage III (with any gross residual disease) and stage IV, epithelial ovarian, peritoneal primary or fallopian tube cancer.

To bank whole blood for research.

To determine if genetic variations in genes associated with essential hypertension including WNK lysine deficient protein kinase 1 (WNK 1), G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) and kallikrein B (KLKB1) predict which patients are likely to develop bevacizumab-induced hypertension.

Eligibility

Patients with a histologic diagnosis of epithelial ovarian cancer, peritoneal primary carcinoma or fallopian tube cancer, FIGO stage III with any gross (macroscopic or palpable) residual disease or FIGO stage IV, defined surgically at the completion of initial abdominal surgery and with appropriate tissue available for histologic evaluation. The minimum surgery required was an abdominal surgery providing tissue for histologic evaluation and establishing and documenting the primary site and stage, as well as a maximal effort at tumor debulking. If additional surgery was performed, it should have been in accordance with appropriate surgery for ovarian or peritoneal carcinoma described in the GOG Surgical Procedures Manual. However, the surgeon is not required to have performed all of the items contained in this section of the GOG Surgical Procedures Manual. Those patients with stage III cancer in which the largest maximal diameter of any residual tumor implant at the completion of this initial surgery is no greater than 1 cm will be defined as "optimal;" all others will be defined as "suboptimal." Measurable disease on post-operative imaging studies is not required for eligibility.

Patients with the following histologic epithelial cell types are eligible: Serous adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma, clear cell adenocarcinoma, mixed epithelial carcinoma, transitional cell carcinoma, malignant Brenner's Tumor, or adenocarcinoma not otherwise specified. However, the histologic features of the tumor must be compatible with a primary Müllerian epithelial adenocarcinoma. If doubt exists, it is recommended that the investigator should have the slides reviewed by an independent pathologist or, if necessary, the Pathology Co-Chair, prior to entry. Patients may have co-existing Fallopian tube carcinoma in-situ so long as the primary origin of invasive tumor is ovarian, peritoneal, or fallopian tube.

Patients with a GOG Performance Status of 0, 1, or 2.

Patients must be entered between 1 and 12 weeks after initial surgery performed for the combined purpose of diagnosis, staging and cytoreduction.

Patients with measurable and non-measurable disease are eligible. Patients may or may not have cancer-related symptoms.

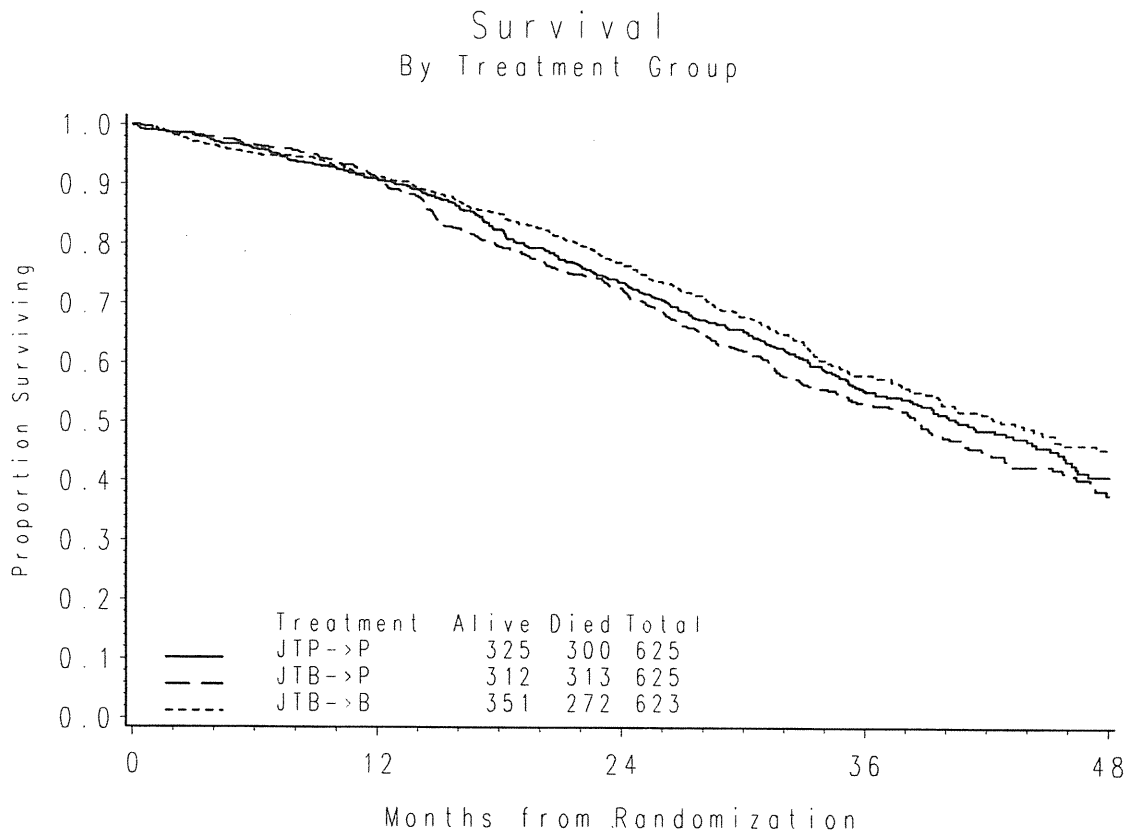
PATIENT ACCESSION DATA

		<u>ENT</u>	<u>EXCL</u>			<u>ENT</u>	<u>EXCL</u>
006	ABINGTON	40	0	076	COLUMBUS	72	9
011	W REED	36	4	078	ANDERSON	10	0
012	WAYNE ST	11	2	079	MASS	11	2
013	MINN	15	0	080	FOX CHASE	28	1
017	NORTHWESTN	22	2	082	WCC-UNEV	35	1
020	MISS	26	5	083	OKLAHOMA	96	7
021	COLORADO	25	1	084	VIRGINIA	16	1
022	UCLA	25	8	087	CHICAGO	26	0
023	HUTCHCRC	55	1	093	MAYO	50	6
025	PENN	49	5	094	CASE WEST	18	2
029	HERSHEY	9	0	096	TAMPA	17	2
033	CINN	7	0	107	YALE	24	1
034	NC	41	1	109	GOGJAPAN	44	2
035	IOWA	30	2	110	WISCONSIN	10	0
037	DALLAS	1	0	111	CTSU	137	32
038	INDIANA	33	6	114	GALVESTON	17	2
041	W FOREST	12	2	118	WOM & INF	22	1
046	IRVINE	71	3	120	KOREAGOG	29	1
049	RUSH	40	0	121	CENT CONN	23	1
050	MAGEE	16	0	122	GA CORE	11	0
056	SUNY-DWN	10	0	124	WESTRNMICH	8	0
060	KENTUCKY	40	2	126	AURORA HC	2	0
064	NEW MEXICO	19	0	800	CCOP	179	14
066	CLEV	29	4	999	OTHERS	125	11
070	SUNY SB	12	1				
					TOTAL	1873	155

ANALYSIS – CLINICAL RESEARCH

Final analysis of clinical data appears in the July, 2010 Statistical Report.

Recurrence and Survival



Final analysis of overall survival is pending maturity of the trial data.

ANALYSIS – TRANSLATIONAL RESEARCH

Specimen Submissions

In progress

Specimen Type	Time Point	Received	Submission Pending	Not Submitted	Lost
FFPE Tumor	Pre-treatment	1703	11	157	2
Frozen Tumor*	Pre-Treatment	78	0	1795	0
Plasma*	Pre-cycle 1	1290	3	577	3
Serum*	Pre-cycle 1	1468	3	399	3
Whole blood*	Prior to or after treatment	1042	16	815	0

*optional specimen

Specimen Distribution and Testing

Too early/In progress/Completed

Objective	Specimen	Assay	Shipped to Investigator	Laboratory Testing
1.31	FFPE	IHC	Too early	Too Early
1.32	FFPE, Whole blood	Genomics	N/A	In Progress
1.33	Whole blood	Banking	N/A	N/A
1.34	FFPE, Whole Blood	SNP	-	Too Early

Evaluation of Laboratory Data

Too early.

ANALYSIS—HEALTH OUTCOMES RESEARCH**Assessment Status**

The following table summarized quality of life assessment for 1873 eligible patients.

Time of Assessment	Received & Valid		Insufficient Answers		Missed		Delinquent		Total Due No.	Cumulative Deaths No.
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Prior to cycle 1	1747	93.3	11	0.6	33	1.8	81	4.3	1872	1
Prior to cycle 4	1625	88.3	3	0.2	93	5.1	119	6.5	1840	33
Prior to cycle 7	1558	85.8	1	0.1	127	7.0	129	7.1	1815	58
Prior to cycle 13	1426	81.1	3	0.2	181	10.3	149	8.5	1759	114
Prior to cycle 21	1244	75.9	4	0.2	219	13.4	172	10.5	1639	234
6 months follow-up	1111	75.0	1	0.1	190	12.8	179	12.1	1481	392

Patient-Reported Quality of Life

Estimated Least Squares means of QOL scores at each assessment points

	JTP → P		JTB → P		JTB → B	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
Prior to Treatment*	N=556		N=540		N=564	
TOI of FACT-O	68.2	0.64	68.0	0.66	67.4	0.65
Physical Well Being	20.7	0.23	20.5	0.23	20.0	0.24
Functional Well Being	14.8	0.26	14.7	0.27	14.9	0.25
Ovarian Subscale	32.7	0.27	32.8	0.26	32.5	0.26
Prior to cycle 4	N=533		N=524		N=528	
TOI of FACT-O	73.8	0.53	71.1	0.56	70.9	0.54
Physical Well Being	20.7	0.21	19.7	0.21	19.6	0.21
Functional Well Being	17.9	0.22	16.9	0.23	16.7	0.22
Ovarian Subscale	35.3	0.22	34.5	0.23	34.5	0.23
Prior to cycle 7	N=520		n=487		N=512	
TOI of FACT-O	76.0	0.54	74.3	0.56	73.8	0.58
Physical Well Being	21.3	0.20	20.6	0.21	20.4	0.22
Functional Well Being	18.6	0.22	17.9	0.24	17.7	0.23
Ovarian Subscale	36.2	0.22	35.9	0.22	35.6	0.23
Prior to cycle 13	N=471		N=447		N=464	
TOI of FACT-O	80.6	0.62	80.5	0.62	79.9	0.58
Physical Well Being	22.6	0.22	22.8	0.22	22.5	0.20
Functional Well Being	20.3	0.25	19.9	0.27	19.7	0.25
Ovarian Subscale	37.8	0.25	37.8	0.25	37.7	0.23
Prior to cycle 21	N=407		N=378		N=427	
TOI of FACT-O	77.6	0.73	79.1	0.71	78.6	0.66
Physical Well Being	21.7	0.26	22.3	0.25	21.9	0.23
Functional Well Being	19.4	0.28	20.1	0.28	19.6	0.25
Ovarian Subscale	36.7	0.30	37.1	0.30	37.2	0.28
6 months follow-up	N=362		N=347		N=375	
TOI of FACT-O	75.8	0.78	77.6	0.75	77.8	0.75
Physical Well Being	21.5	0.26	21.6	0.26	21.7	0.26
Functional Well Being	18.6	0.32	19.8	0.29	19.6	0.29
Ovarian Subscale	36.0	0.32	36.7	0.30	36.7	0.30

*: The scores displayed at randomization are row scores.

Note: A larger QOL score indicates better QOL

Patient-Reported Abdominal Discomfort (AD)

The percentage of patients reporting AD (AD>0) and their mean AD scores	Regimen	No of valid assessments	Patients reporting AD (AD>0)			
			No.	%	±	
					mean	SD
Prior to Randomization	JTP → P	555	474	0.85	5.1 ±	3.4
	JTB → P	539	459	0.85	4.9 ±	3.5
	JTB → B	563	470	0.83	5.2 ±	3.4
Prior to cycle 4	JTP → P	533	378	0.71	3.9 ±	2.8
	JTB → P	523	393	0.75	4.2 ±	3.1
	JTB → B	527	385	0.73	4.1 ±	2.8
Prior to cycle 7	JTP → P	520	341	0.66	3.7 ±	3.1
	JTB → P	486	324	0.67	3.6 ±	2.8
	JTB → B	511	321	0.63	3.7 ±	2.8
Prior to cycle 13	JTP → P	470	304	0.65	3.8 ±	3.0
	JTB → P	447	282	0.63	3.8 ±	3.1
	JTB → B	463	303	0.65	3.3 ±	2.6
Prior to cycle 21	JTP → P	406	262	0.65	4.2 ±	3.3
	JTB → P	377	228	0.60	4.3 ±	3.5
	JTB → B	426	279	0.65	4.1 ±	3.2
6 month follow-up	JTP → P	361	220	0.61	4.1 ±	3.1
	JTB → P	347	225	0.65	3.8 ±	2.9
	JTB → B	375	232	0.62	4.3 ±	3.1

Note: a large AD score indicates worse abdominal discomfort.

FINAL REPORT – CLINICAL RESEARCH

Final analysis of clinical data appears in the July, 2010 Statistical Report (survival will continue to be updated).

CONCLUSION – CLINICAL RESEARCH

This trial met its primary objective in front-line treatment of advanced ovarian cancer. A statistically significant improvement in PFS was demonstrated for patients receiving bevacizumab combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy followed by bevacizumab maintenance, compared with those treated with carboplatin and paclitaxel alone. Patients treated with only concurrent bevacizumab did not show a significant improvement. The interpretation of survival data is limited. The regimens containing bevacizumab were generally well tolerated; with adverse events similar to previous phase III trials of bevacizumab for metastatic non-gynecologic malignancies.

CONCLUSION – TRANSLATIONAL RESEARCH

Too early.

CONCLUSIONS-HEALTH OUTCOMES RESEARCH

During the chemotherapy (prior to cycle 7), the patient-reported QOL scores were slightly lower in JTB → P and JTB → B than in JTP → P, especially before cycle 4. No significant differences were noted among groups after chemotherapy completion. The patient-reported abdominal discomfort was not significantly different during and after chemotherapy between the groups.

PUBLICATIONS

(Abstract) J Clin Oncol 28(18S) (ASCO LBA#1):946s, 2010 (Dr. Burger).

(Abstract) IGCS Proc Oct (IGCS #1348), 2010 (Dr. Burger).

(Abstract) Annals Oncol 21(s8):ESMO #978 PD:viii 307, 2010 (Dr. Burger).

(Abstract) Gynecol Oncol 120(1):s1 (SGO #7): S5, 2011 (Dr. Burger).

(Abstract) Eur Multidisciplinary Cancer Cong LBA #23, 2011 (Dr. Monk) (QoL).

N Engl J Med, in press (Dr. Burger).

Awaiting first draft (Dr. Monk) (QoL).

分担研究報告書

「再発癌に於ける, collateral sensitivity の存在と, 細胞株を用いた実験的 collateral sensitivity の薬剤関連の研究に関する研究」

研究分担者 波多江 正紀 鹿児島市立病院 産婦人科 部長

研究要旨

比較的感受性の高い卵巣がんの化学療法に対する効果は、一時的に奏功を示しても、再発を来し、treatment free interval (TFI) が長いほど、second line chemotherapy が奏功することが示されている。しかし一旦耐性を獲得した癌細胞が、second line 治療後、奏功した後に再発した場合、初回治療に反って奏功しやすくなる現象(collateral sensitivity)を、in vitro で確認することが出来た。TFI に依存した現象ばかりでなく、直接被曝した第二の薬剤が、第一の薬剤の感受性を誘導している可能性が示された。しかし文献的には薬物の組み合わせに、大きな特性を持っていることが示唆された。

A. 研究目的

既に獲得した薬剤耐性が、新たな薬剤の被曝により、薬剤耐性のプロファイルが変化するかを検討した。

B. 研究方法

ヒト卵巣漿液性腺癌から樹立された cell line A2780 に対し、in vitro にて少量ずつ増量した抗腫瘍剤を繰り返し被曝し、それぞれの段階で生存した細胞に更に増量した薬剤を被曝し続けた CDDP 耐性株、A2780CP, ADM 耐性株 A2780ADM に対し、第 2 の薬剤をそれぞれ被曝させ、形式的には重複する二剤に対して耐性を付与した細胞株を作製した。

これらの細胞株の、複数の薬剤に対する IC50 を求め、相対耐性率を求めた。

(倫理面への配慮)

既に米国で樹立された細胞株を用いた実験であり、米国研究施設からの供与による研究で倫理的側面はない。

C. 研究結果

2780-CP は original cell line A2780 に対して relative resistance (R/R) は 10 倍であり cisplatin に対し 10 倍の体制を獲得している。この cell line は paclitaxel に対しては 1.6 倍の体制を示すものの、adriamycin に対しては体制を示さなかった。(R/R=1)2780-CP をさらに Paclitaxel には被曝させ 12.5 倍の体制を獲得させ 2780-CP-TXL では、adriamycin に対して 33 倍の耐性を獲得したにもかかわらず、cisplatin に対しては 0.02/10=0.002 倍の耐性しか示さないことが確認された。すなわちいったん cisplatin に耐性を書くとした後に、paclitaxel の被曝を享けると著しく cisplatin の耐性を消失する現象、すなわち collateral sensitivity の現象が示されているものと見なすことができる。

E. 結論

癌細胞における collateral sensitivity の現象の基礎研究は未だ緒に就いたと事といえるが、臨床で積み重ねられている癌腫を超えた同様の現象の報告から、癌耐性の機序の克服という現象の一つとして、collateral sensitivity の現象を epigenetic のレベルでの検討が進められる必要がある。

F. 健康危険情報

細胞株による殺細胞効果の就職、或は薬剤の相互作用からの検討であり、健康危険を考慮する者ではない。

G. 研究発表

1. 論文発表

既に日本癌治療学会で発表した。

2. 学会発表

既に日本癌治療学会で発表したものであるが、論文化はなされていない。

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

特に該当する者ではない

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。当院においては、5 例を登録した。本試験結果は New England Journal of Medicine に発表され、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に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 bevasizumab 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 + bevasizumab 併用に続くプラセボ投与」(Arm II) と「paclitaxel/ carboplatin+ bevasizumab 併用に続く bevasizumab 投与」(Arm III) のランダム化試験 (NCI 承認 02/27/09) であり、bevasizumab 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 5 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 5 例中 4 例が再発し、1 例が死亡しており、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。JGOG Japan 全体の登録症例数は 44 例であった。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。

2011 年 NEJM 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治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と考える。

E. 結論

我が国初の、国際医師主導治験を行なった。試験成績は New England Journal of Medicine に発表され、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)

I. 論文発表

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし