

厚生労働科学研究費補助金

医療技術総合研究事業（臨床研究推進研究事業）

卵巣明細胞腺癌に対する mTOR 阻害剤の  
有効性に関する研究のプロトコル作成と  
研究体制整備

（H24－臨研推－一般－004）

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 25（2013）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術総合研究事業（臨床研究推進研究事業）

卵巣明細胞腺癌に対する mTOR 阻害剤の  
有効性に関する研究のプロトコル作成と  
研究体制整備

（H24－臨研推－一般－004）

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 25（2013）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業

卵巣明細胞腺癌に対する mTOR 阻害剤の有効性に関する研究のプロトコル作成と研究体制整備  
(H24－臨推研－一般－004)

|       | 研究者名  | 所属研究機関及び現在の専門<br>(研究実施場所)   | 所属研究機関<br>における職名 |
|-------|-------|-----------------------------|------------------|
| 研究代表者 | 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 | 道前洋史  | 北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学）          | 助教               |
|       | 杉山徹   | 岩手医科大学医学部 産婦人科              | 教授               |
|       | 平澤猛   | 東海大学医学部専門診療学系 産婦人科学         | 講師               |
|       | 馬淵誠士  | 大阪大学医学系研究科 産婦人科学            | 助教               |
|       | 青谷恵利子 | 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 | 部長               |

**【エベロリムス医師主導治験委員一覧\_2012.5.14】**

|                     | 氏 名                | 所 属 施 設                              | 部 署    |
|---------------------|--------------------|--------------------------------------|--------|
| 主任研究者(臨床部門)         | 平澤 猛               | 東海大学医学部付属病院                          | 産婦人科   |
| 主任研究者(TR部門)         | 馬淵 誠士              | 大阪大学付属病院                             | 産婦人科   |
| 副主任研究者              | 藤原 恵一              | 埼玉医科大学国際医療センター                       | 婦人科腫瘍科 |
| プロトコル作成委員<br>(臨床部門) | 岩瀬 春子              | がん研有明病院                              | 婦人科    |
|                     | 小田切 哲二             | 北海道大学医学部附属病院                         | 産婦人科   |
|                     | 久慈 志保              | 静岡県立静岡がんセンター                         | 婦人科    |
|                     | 公平 誠               | 国立がん研究センター中央病院                       | 乳腺腫瘍内科 |
|                     | 須賀 新               | 順天堂大学医学部附属順天堂医院                      | 産科婦人科  |
|                     | 戸澤 晃子              | 聖マリアンナ医科大学病院                         | 産婦人科   |
|                     | 西田 正和              | 大分大学医学部附属病院                          | 産婦人科   |
|                     | 福島 千加子             | 岡山大学病院                               | 産科婦人科  |
| プロトコルアドバイザー(臨床部門)   | 杉山 徹               | 岩手医科大学付属病院                           | 産婦人科   |
| プロトコル作成委員(TR部門)     | 宮澤 昌樹              | 東海大学医学部付属病院                          | 産婦人科   |
|                     | 長谷川 幸清             | 埼玉医科大学国際医療センター                       | 婦人科腫瘍科 |
|                     | 松村 謙巨              | 京都大学医学部付属病院                          | 産婦人科   |
|                     | 中山 健太郎             | 島根大学医学部附属病院                          | 産婦人科   |
|                     | 矢内原 臨              | 東京慈恵会医科大学附属病院                        | 産婦人科   |
| プロトコルアドバイザー(TR部門)   | 板持 広明              | 鳥取大学医学部附属病院                          | 産婦人科   |
| 統計担当者               | 道前 洋史              | 北里大学薬学部 臨床薬学研究・教育センター<br>臨床医学(臨床統計学) |        |
| 治験調整事務局 SC          | 青谷 恵利子             | 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          |        |
|                     | 秦 友美               |                                      |        |
| モニタリング委員会           | JGOG卵巣癌委員会<br>メンバー |                                      |        |

## 目 次

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| I. 総括研究報告                                             |     |
| 卵巢明細胞腺癌に対する mTOR 阻害剤の有効性に関する研究の протокол<br>作成と研究体制整備 | 1   |
| 藤原恵一                                                  |     |
| II. プロトкол                                            | 15  |
| III. 同意説明文書                                           | 101 |
| IV. 医薬品戦略相談資料                                         | 121 |
| V. 文献                                                 | 135 |

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）  
総括研究報告書

卵巣明細胞腺癌に対する mTOR 阻害剤の有効性に関する研究のプロト  
コル作成と研究体制整備  
(H24－臨研推－一般－004)

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

卵巣明細胞癌は他の組織型の上皮性卵巣癌と比較して発生頻度は希な疾患であるが、化学療法に抵抗性を示すため、特に進行例の予後は不良（難病）であり、分子標的薬を用いた新たな治療戦略開発が急務である。様々な基礎的研究により、明細胞腺癌に対する分子標的として現在有望視されているのは PI3K-Akt-mTOR 経路である。明細胞腺癌では、他の組織型と比較してこの経路の活性が高く、mTOR 阻害剤が明細胞腺癌の予後改善をもたらす可能性が示唆されている。本研究では mTOR 阻害剤である everolimus の卵巣明細胞腺癌に対する有効性と安全性を評価する第相 II 試験を医師主導治験として遂行し保険承認をめざす。対象症例は、再発再燃卵巣明細胞腺癌患者で、everolimus 10 mg/day を連日投与する。主評価項目は病勢進行阻止率で、副次評価項目は PFS, OS, QOL とする。さらに効果予測因子探索のためのトランスレーショナルリサーチを行なう。平成 24 年度は、プロトコルを立案し PMDA への事前面談後に確定する。さらに、北里大学臨床試験コーディネーティング部に事務局を置き、治験遂行体制を確立するとともに、日本医師会に対して医師主導治験申請を行うとともに、平成 25 年度からの迅速な試験遂行をめざし、平成 26 年度には登録終了、データ解析を目指したい。

### A. 研究目的

本邦にて年間約 8000 人が罹患する卵巣がんのうち、明細胞腺癌は欧米（約 5%）より高率に発生（約 23%）するが、希な疾患である。明細胞腺癌は他の組織型と比較して化学療法に抵

抗性であり、進行例の予後は不良な難病である(Sugiyama 2000)。予後改善を目的として、JGOG を中心とした国際共同臨床試験が行われ、標準化学療法である paclitaxel+carboplatin と新しい併用 CPT-11+cisplatin を比較したが、

化学療法のみならず、分子標的薬を用いた新たな治療戦略開発が急務である。

基礎的研究により、明細胞腺癌に対する分子標的として現在有望視されているのはPI3K-Akt-mTOR経路である。明細胞腺癌では、他の組織型と比べてこの経路の活性が高く、mTOR阻害剤が明細胞腺癌の予後改善をもたらす可能性が示唆されている(Mabuchi 2009)。mTOR阻害剤であるeverolimusは、腎細胞癌(明細胞腺癌がその大部分を占める)に有効性が示され保険承認されているが、卵巣明細胞腺癌のgene expression profilingは、腎明細胞癌に類似する特性を持っていることが示されている(Zorn 2005)ことから、本剤の卵巣明細胞腺癌に対する有効性が期待される。

本研究の目的は、再発・再燃明細胞腺癌に対するeverolimusの臨床的有効性を検証する第Ⅱ相試験を計画立案し、有効性、安全性が証明できた場合には健康保険承認を目指す医師主導治験として行うための研究体制整備の確立である。成功すれば、卵巣明細胞癌に対する分子標的薬の評価を行なう、世界初の試験となる。

## B. 研究方法

本研究に不可欠なeverolimusの無償提供はノバルティス社から確約をとっている。

本計画研究は、当初、第3項先進医療(高度医療評価制度)として行う予定であったが、適応拡大承認申請の目

的を鑑み、医師主導治験として行うことに変更した。

プロトコルのコンセプトはJGOG教育委員会からJGOG卵巣癌委員会に提出され承認されたものである。

本研究の採択後、JGOG内にプロトコル委員会(別表)を組織し、平成24年5月14日、6月25日、7月23日の3回プロトコル委員会を開催し、原案を作成し、11月8日にPMDAに医師主導治験事前相談を行い、プロトコル内容を修正した上で、平成25年2月7日対面助言を行った結果、本研究を医師主導治験として行うことの妥当性を確認した。

プロトコル最終版を確定し、医師会からの研究資金が獲得できれば、医師主導治験として、本試験を開始することが可能となった。

## C. 研究結果

本研究の成果物、プロトコルの概要は以下の通りである。

### 試験名

再発・再燃卵巣明細胞腺癌に対するmTOR阻害剤(Everolimus)の第Ⅱ相臨床試験(EVEROCC試験、JGOG3021)

### 目的

- ・再発・再燃卵巣明細胞腺癌に対するエベロリムス(mTOR阻害剤)の臨床的有効性と安全性について検討する
- ・mTORシグナル伝達経路に関連する蛋白および遺伝子の発現・活性化状態とエベロリムスの抗腫瘍効果との

関連を検討することにより、エベロリムスの効果を予見するバイオマーカーを探索する

## 試験デザインと評価項目

試験デザイン：非盲検、single-arm、多施設共同、第Ⅱ相臨床試験

主要評価項目 (Primary endpoint) :

— 病勢コントロール割合 disease control rate (DCR) 【CR+PR+(SD:8週以上)】

副次評価項目 (Secondary endpoints) :

- 全生存期間 (OS)
- 無増悪生存期間 (PFS)
- 奏効割合 (Overall Response Rate: ORR)
- 有害事象発現割合
- 腫瘍における下記バイオマーカーと抗腫瘍効果の関連性を探索的に検討する

(1) 卵巣明細胞腺癌組織

癌遺伝子: PIK3CA、KRAS、BRAF

PI3K-AKT-mTOR シグナル経路を構成する各シグナル: P-AKT、P-TSC2、P-mTOR (Ser2448)、P-mTOR (Ser2481)、P-S6K1、P-S6、P-4EBP1、P-PRAS40、P-Rictor

MAPK シグナル経路: P-ERK

その他の効果予測マーカー候補:

Cyclin D1、Ki67、ARID1A、

STAT3、HNF-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$ 、VHL、NAC1、Stathmin、IGF-1R

(2) 血液

VEGF-A、VEGF-C、IL-6、IL-8、IGF-1、Thrombopoietin、FOLR1

(3) PET 検査による SUV 値

## 患者選択規準

### 適格規準

- 1) 組織学的に確定診断が得られている卵巣明細胞腺癌の患者。(初回手術にて原発巣が摘出され、卵巣明細胞腺癌であることが確定された患者。卵巣癌として適切な手段のもとに組織診断に必要な組織が採取されていること)
- ・ 他の組織型が混在する場合には明細胞腺癌が主体(50%以上)を占めること。
- ・ 登録後に Central Pathological Review(CPR) および PIK3CA/KRAS 変異探索を行うため、初回手術時の摘出標本スライドの提出が可能な患者。
- 2) 前治療として、プラチナ製剤を含む1レジメン以上の抗癌剤治療(単剤および併用療法)を施行した後、再発・再燃し、本試験での治療を 2nd line または 3rd line 治療として使用する患者。(ただし術前化学療法を施行した患者は除く。)
- 3) RECIST に基づく測定可能病変を少なくとも1つ有する患者。
- 4) 前治療の抗癌剤治療の最終投与日から4週間以上経過している患者。

- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上の患者。
- 6) 登録時の Performance Status (ECOG) が 0-1 の患者。
- 7) 3 カ月以上の生存が期待できる患者。
- 8) 主要臓器機能が十分に保たれており、下記の規準をすべて満たす患者。  
 \* 以下の臨床検査は、登録日前 14 日以内に施行  
 \* 心電図および胸部レントゲンは登録日前 28 日以内に施行  
 \* 2 週間以内に G-CSF 製剤の投与および輸血療法を行っていない血液学的検査を使用  
 ・好中球数  $\geq 1500 / \text{mm}^3$   
 ・血小板数  $\geq 100,000 / \text{mm}^3$   
 ・ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$   
 ・総ビリルビン  $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$   
 ・AST/ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$  (肝転移がある場合は  $\leq 200 \text{ IU/L}$ )  
 ・クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$   
 ・血液凝固パラメータ PT (プロトロンビン時間) : 国際標準比 (INR) が  $\leq 1.5$  (肺血栓塞栓症を含む静脈血栓症の治療としてワルファリン等を維持用量で服用している場合は、3.0 以下であること)  
 ・心電図および胸部レントゲン: 正常または無症状かつ治療を必要としない程度の変化
- 9) 本人より文書による参加同意が得られた患者。

#### 除外規準

- 1) 同時重複癌の患者。(上皮内癌は除く)
- 2) 5 年以内に他の浸潤性の悪性腫瘍の既往を有する患者。(ただし、非悪性黒色腫の皮膚癌を除く)
- 3) 過去に放射線療法を受けたことがある患者。ただし、限局性の乳癌、頭頸部癌もしくは皮膚癌に対する放射線療法が患者登録の 5 年以上前に完了しており、患者に再発もしくは転移が認められない場合、その放射線療法は容認する。
- 4) 抗生物質による治療を必要とする活動性の感染症を有する患者。
- 5) 過去に mTOR 阻害剤 (エベロリムス、テムシロリムス、シロリムス) など他の分子標的治療薬による治療を受けたことがある患者。
- 6) 肺臓炎を有する患者。
- 7) 一酸化炭素肺拡散能力 (DLCO) が基準値の 50% 以下、および/または安静時非投与下酸素飽和度  $\leq 88\%$  と定義される、重度の肺機能障害を有する患者。
- 8) 結核の既往歴を有する患者。
- 9) HBs 抗原陽性の患者 (HBs 抗原陰性であっても、HBs 抗体陽性もしくは HBc 抗体陽性であることが判明している患者は、HBV-DNA を測定すること。HBV-DNA 陽性は登録不可である。既感染治療患者 (HBV-DNA 陰性) については、登録可とする。) (Appendix 8 を参照)

- 10) 中等度以上 (Child-Pugh 分類クラスB) または高度 (クラスC) の肝機能異常を有する患者。(Appendix 9を参照)
- 11) New York Heart Association (NYHA) の分類で ClassIII もしくは IV の症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、症候性うっ血性心不全、心筋梗塞、コントロール不能の重篤な不整脈もしくはその他の臨床的に重大な心疾患を有する患者。(Appendix10を参照)
- 12) 空腹時の血糖値が施設基準値の 1.5 倍を超えるようなコントロール不良の糖尿病患者。インスリンによる治療をうけている患者は除外とする。
- 13) コントロール不良の高脂血症を有する患者。
- 14) 侵襲的な治療を必要とする癌性胸水もしくは腹水を有する患者 (例えば、持続的なドレナージを要する場合)
- 15) 水分および栄養分の非経口投与を必要とし、腸閉塞または腸穿孔の所見を有する患者
- 16) 対症療法を必要とする脳転移を有する患者。
- 17) 活動性の出血素因を有する患者。ただし、低用量ワルファリン等による治療は許容する。
- 18) 短期間の使用 (5日未満) を除き、コルチコステロイドの維持療法を受けている患者。
- 19) 妊娠中もしくは授乳中もしくは妊娠の可能性のある患者。妊娠の

可能性がある患者 (例えば 1 年以内に最終月経がある、あるいは薬剤治療後の一時的な閉経状態の可能性のある女性など) は、十分な問診と妊娠検査 (血液もしくは尿) を行い、試験治療中および試験治療終了後最低 6 ヶ月間、避妊の手段を講じることに同意しなければならない。

- 20) 本試験の完遂やその後のフォローアップが困難であると予測される患者、または治験担当医師が不適当と判断した患者。

#### プロトコル治療

測定可能病変を有する、再発・再燃明細胞腺癌患者に対し、エベロリムス 10mg/body/day を 28 日 1 サイクルとして連日経口投与する。病状の進行や許容できない有害事象の発現があるまで継続する。死亡またはプロトコルに規定する中止規準に該当する場合には速やかに中止する。

#### 目標症例数と試験期間

目標症例数: 52 症例

登録期間: 2 年 (2013 年 6 月～2015 年 5 月)

追跡期間: 登録終了後 1 年

総研究期間: 3 年

ただし、進捗状況によっては登録期間および試験期間の延長を行うことがある。

#### 研究実施体制

Everocc 治験調整事務局を 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におく。治験調整医師を東海大学医学部附属病院 産婦人科 平澤猛、TR プロトコル実施責任者を大阪大学医学部附属病院産婦人科 馬淵誠士とした。

#### D. 考察

卵巣明細胞癌に対する新たな治療戦略として分子標的薬剤の導入は不可欠である。現在、再発卵巣明細胞腺癌を対象とした血管新生阻害剤である sunitinib を用いた第Ⅱ相試験が米国 GOG で行われている(GOG254 試験)。mTOR 阻害剤を用いた臨床試験としては、Ⅲ/Ⅳ 期癌を対象に初回化学療法として temsirolimus を TC 療法に併用(6 サイクル)後、単剤で 11 サイクル投与する第Ⅱ相試験 (GOG268 試験)が行われている。この試験には、日本からも医師主導治験として参加している。ヨーロッパでは、UK を中心として BIBF1120 を化学療法に併用するランダム化第Ⅱ相試験が計画されており、まもなく登録が開始される。

このような状況下で、本研究は mTOR 阻害剤 everolimus の有効性を単剤で評価するという、世界初の臨床試験である。特にトランスレーショナルリサーチとして詳細な検討を行う計画であり、本剤の有効性を予測するバイオマーカーが決定されることが期待される。特に、mTOR 阻害剤はがん細胞の糖代謝を低減されることが示唆されており、本剤投与前後の PET

検査で、SUV 値の変化を見ることによって、画像検査を有効性の予測因子として用いる事が出来るかどうかを検証する、新たな試みを取り入れた、興味深い試験であることを強調したい。

#### E. 結論

本研究は、難治性の再発卵巣明細胞腺癌に対する mTOR 阻害剤単剤での有効性を評価する、世界初の第Ⅱ相試験を、医師主導治験として行うための、研究計画書作成と、研究実施体制を構築した。

#### F. 健康危険情報

医師主導治験手順に則って、適切に情報提供する。

#### G. 研究発表

(研究代表者：藤原恵一)

1. 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. 2011 41:278-82.
2. Morgan MA, Sill MW, Fujiwara K,

- Greer B, Rubin SC, Degeest K, Yamada SD, Waggoner S, Coleman RL, Walker JL, Mannel RS. A phase I study with an expanded cohort to assess the feasibility of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in untreated ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. 2011 121:264-8
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. 2011 41:320-7
  4. Takekida S, Fujiwara K, Nagao S, Yamaguchi S, Yoshida N, Kitada F, Kigawa J, Terakawa N, Nishimura R. Phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced or recurrent cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010 20:1563-8.
  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]
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし
- (分担研究者：杉山徹)
1. Tadahiro Shoji, Eriko Takatori, Rie Oyama, Seisuke Kumagai, Akimune Fukushima, Akira Yoshizaki, Toru Sugiyama. Tako-Tsubo Cardiomyopathy Caused Immediately following Cesarean Section Delivery of Triplets: A Case Report. Gynecol Obstet Invest

- 74(1):84-8 .2012
2. Tadahiro Shoji, Eriko Takatori, Tatsunori Saito, Hideo Omi, Masahiro Kagabu, Fumiharu Miura, Satoshi Takeuchi, Toru Sugiyama . Neoadjuvant chemotherapy using platinum- and taxane-based regimens for bulky stage Ib2 to IIb non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2013 (in press)
  3. Tadahiro Shoji, Seisuke Kumagai, Akira Yoshizaki, Yoshihito Yokoyama, Toshiro Fujimoto, Tadao Takano, Npbuo Yaegashi, Kenji Nakahara, Hiroshi Nishiyama, Toru Sugiyama. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy in locally advanced non-squamous carcinoma of the uterine cervix: a retrospective multicenter study of Tohoku Gynecologic Cancer Unit. European journal of gynaecological oncology . 33(4):353-7. 2012
  4. Eriko Takatori, Tadahiro Shoji, Seisuke S Kumagai, Takashi T Sawai, Akira A Kurose and Toru T Sugiyama . Are platinum agents, paclitaxel and irinotecan effective for clear cell carcinoma of the ovary? DNA damage detected with  $\gamma$ H2AX induced by anticancer agents. JOvarian Res 5(1):16 2012
  5. Eriko Takatori, Tadahiro Shoji, Jiyu Miura, Satoshi Takeuchi, Akira Yoshizaki, Toru Sugiyama . Case of peptide-YY-producing strumal carcinoid of the ovary: a case report and review. J Obstet Gynaecol Res.;38(10):1266-70. 2012
  6. Hiroi Kaku, Seisuke Kumagai, Hiroki Onoue, Anna Takada, Tadahiro Shoji, Fumiharu Miura, Akira Yoshizaki, Shinya Sato, Junzo Kigawa, Tsutomu Arai, Shinpei Tsunoda, Eiichiro Tominaga, Daisuke Aoki, Toru Sugiyama. Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin therapy: A multicenter collaborative study. Experimental and therapeutic medicine; 3(1):60-65. 2012
  7. Satoshi Yamaguchi, Ryuichiro Nishimura, Nobuo Yaegashi, Kazushige Kiguchi, Toru Sugiyama, Tsunekazu Kita, Kaneyuki Kubushiro, Katsuji Kokawa, Masamichi Hiura, Katsumi Mizutani,

Kaichiro Yamamoto, Ken Takizawa. ,Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage Ib2 to IIb, cervical squamous cell carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG 1065). Oncol Rep.;28 (2):487-93. 2012

8. Masashi Takano, Hiroshi Tsuda and Toru Sugiyama. Clear cell carcinoma of the ovary: Is there a role of histology-specific treatment? J Exp Clin Cancer Res 31(1):53 2012
9. Sohei Yamamoto, Hitoshi Tsuda, Hideyuki Shimazaki, Masashi Takano, Tomoyuki Yoshikawa, Kazuo Kuzuya, Hiroshi Tsuda, Hirohisa Kurachi, Junzo Kigawa, Yoshihiro Kikuchi, Toru Sugiyama, Osamu Matsubara . 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):116-24 2012

(分担研究者：平澤猛)

- 1) 成田篤哉、鈴木隆弘、金 成実、

中村絵里、呉屋憲一、平澤 猛、村松俊成、石本人士、和泉俊一郎、三上幹男：同一卵巣内に子宮内膜症性嚢胞と未熟奇形腫が共存した1例. 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌. 2012. 48 (2). 6-8

- 2) Hitomi Tsukada, Toshinari Muramatsu, Masaki Miyazawa, Tetsuji Iida, Masae Ikeda, Masako Shida, Takeshi Hirasawa, Hiroshi Kajiwarara, Masaru Murakami, Masanori Yasuda and Mikio Mlkami. Long Term Prognostic Implications of Expression of Glucose Transporter-1 and Hexokinase II in Patients with Stage I Uterine Leiomyosarcoma. Acta Histochemica et Cytochemica. 2012.45(2)147-154
- 3) 平澤 猛. 卵巣がん 有効な薬剤と併用療法. 婦人科がん診療と化学療法 全面改訂第2版 坂田優監修 ヴァンメディカル 東京 pp66-68, 2012
- 4) 平澤 猛. 卵巣がん 初回化学療法. 婦人科がん診療と化学療法 全面改訂第2版 坂田優監修 ヴァンメディカル 東京 pp69-73, 2012
- 5) 平澤 猛. 卵巣がん セカンドラインの化学療法. 婦人科がん診療と化学療法 全面改訂第2版 坂田優監修 ヴァンメディカル 東

京 pp74-78, 2012

- 6) Taro Sugiyama, Masaki Miyazawa, Mikio Mikami, Yumiko Goto, Yoshihiro Nishijima, Masae Ikeda, Takeshi Hirasawa, Toshinari Muramatsu, Susumu Takekoshi and Masao Iwamori. Enhanced Expression of Sulfatide, a Sulfated Glycolipid, in Well-Differentiated Endometrial Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2012. 22(7). 1192-1197
- 7) 三上幹男、池田仁恵、信田政子、平澤 猛、村松俊成. 婦人科がん－最新の研究動向－ II. 子宮頸がん 子宮頸癌の治療外科治療傍大動脈リンパ節郭清. 日本臨床. 2012. 70 (4). 789-794
- 8) 三上幹男、池田仁恵、信田政子、平澤 猛、村松俊成. 婦人科がん－最新の研究動向－ VII. 婦人科がん術後リンパ瘻と乳糜漏への対処と予防. 日本臨床. 2012. 70 (4). 789-794

(分担研究者：馬淵誠士)

#### Publications

1. Matsuo K, Mabuchi S, Okazawa M, Isohashi F, Suzuki O, Fujita M, Yoshioka Y, Kamiura S, Ogawa K, Morrow CP, Kimura T. Utility of risk-weighted surgical-pathological factors in early-stage cervical cancer. *By J Cancer*. 2013 in press.
  2. Ohyagi-Hara C, Sawada K, Kamiura S, Tomita Y, Isobe A, Hashimoto K, Kinose Y, Mabuchi S, Hisamatsu T, Takahashi T, Kumasawa K, Nagata S, Morishige K, Lengyel E, Kurachi H, Kimura T. MiR-92a inhibits peritoneal dissemination of ovarian cancer cells by inhibiting integrin  $\alpha 5$  expression. *Am J Pathol* 2013 in press.
  3. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Yoshioka Y, Sasano T, Ohta Y, Kamiura S, Ogawa K, Kimura T. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically-treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2012 in press.
  4. Yamamoto K, Mabuchi S, Yamasaki M, Yoshimura M, Murata Y. Grave outcome of granulocyte colony-stimulating factor-producing endometrial cancer: A case report and literature review. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2012 in press.
  5. Kishimoto T, Mabuchi S, Kato H,
1. Matsuo K, Mabuchi S, Okazawa M, Isohashi F, Suzuki O, Fujita M, Yoshioka Y, Kamiura S, Ogawa K, Morrow CP, Kimura T. Utility of risk-weighted surgical-pathological factors in

- Kimura T. Condyloma Acuminata Induces Focal Intense FDG Uptake Mimicking Vaginal Stump Recurrence from Uterine Cervical Cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012 in press.
6. Matsuo K, Sheridan T, Yoshino K, Miyake T, Hew Karina, Im D, Rosenshein N, Mabuchi S, Enomoto T, Kimura T, Sood AK, Roman L. Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *Cancer Medicine* 2012, in press.
  7. Mabuchi S, Matsumoto Y, Hamasaki T, Kawano M, Hisamatsu T, Mutch DG, Kimura T. Elevated white blood cell count at the time of recurrence diagnosis is an indicator of short survival in patients with recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012 in press.
  8. Mabuchi S, Okazawa M, Kinose Y, Matsuo K, Fujiwara M, Suzuki O, Morii E, Kamiura S, Ogawa K, Kimura T. A comparison of the prognoses of FIGO stage I-II adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2012 in press.
  9. Taguchi T, Mabuchi S, Kimura T, Kimura T. Cesarean Scar Abscess: A Case Report and a Review of the Literature. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012, in press.
  10. Kanayama T, Mabuchi S, Shimura K, Hisamatsu T, Isohashi F, Hamasaki T, Kimura T. Prognostic factors for survival in cervical cancer patients with bone metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012 in press.
  11. Kanayama T, Mabuchi S, Kimura T. Calcaneal metastasis in uterine cervical cancer: A case report and a review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012 in press.
  12. Okazawa M, Ueda Y, Enomoto T, Yoshino K, Kohno K, Mabuchi S, Kimura T, Nagamatsu M. A retrospective analysis of endometrial carcinoma cases surgically treated with or without para-aortic lymph node dissection followed by adjuvant chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012 in press.
  13. Mabuchi S, Morimoto A, Fujita M, Isohashi K, Kimura T. G-CSF induce focal intense bone marrow FDG uptake mimicking multiple bone metastasis from uterine cervical cancer: A case report and a review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012 in press.

14. Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, Kawano M, Suzuki O, Miyatake T, Enomoto T, Kamiura S, Ogawa K, Kimura T. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIB cervical cancer: Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2012 in press.
15. Isohashi F, Yoshioka Y, Mabuchi S, Konishi K, Koizumi M, Takahashi Y, Ogata T, Maruoka S, Kimura T, Ogawa K. Dose-Volume Histogram Predictors of Chronic Gastrointestinal Complications After Radical Hysterectomy and Postoperative Concurrent Nedaplatin-Based Chemoradiation Therapy for Early-Stage Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 in press.
16. Noda-Seino H, Sawada K, Hayakawa J, Ohyagi-Hara C, Mabuchi S, Takahashi K, Nishio Y, Sakata M, Kurachi H, Kimura T. Estradiol and Raloxifene induce the proliferation of osteoblasts through G-protein-coupled receptor GPR30. *J Endocrinol Invest*. 2012 in press.
17. Mabuchi S, Wakabayashi A, Kimura T. VEGF Targeting Agents in Ovarian Cancer. In: Farghaly SA, eds. *Ovarian Cancer - Basic Science Perspective*. Croatia: InTech, 2012: Chapter 17.
18. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Ohta Y, Fujita M, Yoshino K, Enomoto T, Kamiura S, Kimura T. The prognostic significance of multiple pelvic node metastases in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy plus adjuvant chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:490-7.
19. Hisamatsu T, Mabuchi S, Yoshino K, Fujita M, Enomoto T, Hamasaki T, Kimura T. Prediction of progression-free survival and response to paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent or advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:623-9.
20. Mabuchi S, Isohashi F, Maruoka S, Hisamatsu T, Takiuchi T, Yoshioka Y, Kimura T. Post-treatment follow-up procedures in cervical cancer patients previously treated with radiotherapy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:179-85.

(分担研究者：青谷恵利子)

学会発表その他

1. Eriko Aotani. International Clinical Trials Management in Rare Cancer. International Workshop on Clinical Trial for Rare Diseases. St. Marianna University School of Medicine. April 10, 2012.
2. 藤原恵一、青谷恵利子、竹内正弘、落合和徳. 【シンポジウム講演】新薬グローバル開発試験の枠組み：JGOG. 第50回日本癌治療学会学術集会：シンポジウム27 グローバルスタディの現状と未来. 2012年10月26日. 横浜市.
3. 青谷恵利子【講演】先進医療Bとして実施する臨床試験. 平成24年度第2回JCOGリンパ腫グループ合同班会議. 2013年1月19日. 東京.
4. 青谷恵利子【シンポジウム講演】日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業の計画について. 第2回臨床研究・治験活性化協議会. 2013年2月4日. 神奈川県相模原市.
5. 青谷恵利子【セミナー講演】日本主導型グローバル臨床研究拠点での実際. 日本病院薬剤師会主催 第15回CRC養成フォローアップ研修会. 2013年3月1日. 東京.
6. 青谷恵利子【講演】臨床研究の倫理とは何か. 埼玉医科大学卒業後教育セミナー. 2013年3月13日.

原著

1. 青谷恵利子、秦友美、川上温子、坪井沙絵、沼上奈美、牛谷真由美、宮田かおる、野中美和、竹内正弘、武林亨、藤原恵一. 高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援に関する研究—がん領域における多施設共同試験の課題. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療, 日本臨床試験研究会雑誌), 2012年3月25日: 40 suppl 1 : S67-S79.

総説/報告書

1. 青谷恵利子. HAM/TSP 国際共同試験の体制整備に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)(H23-難治-一般-126) HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の新規医薬品開発に関する研究 研究代表者 山野嘉久 分担研究報告書. 2012年4月.
2. Øyvind Melien, Eriko Aotani, Cleola Anderiesz, et al. Report from subgroup Education, Training, Infrastructure and Patient Involvement under OECD GSF working group to facilitate international cooperation in non-commercial clinical trials. Jpn Pharmacol Ther 2012; 40 suppl 2 [Journal of Japan Society of Clinical Trials and Research] : S137-182.
3. 青谷恵利子、竹内正弘、藤原恵一、落合和徳. 婦人科がんの臨

床試験. 遙か EPS Magazine, vol. 8, 33-38, 2013 年 1 月 20 日.

4. 青谷恵利子. 臨床試験を運営するために必要な組織 15. 中央事務局. 医学のあゆみ, 244 (13) : 2013 年 3 月 30 日 In Press.
5. Melien O, Siegfried N, Steinhausen K, Aotani E, Cazap E, Chan A, Gherzi D, Kvalheim G, Makanga M, Ren J, Stuart G, Vaz F, Sgard F. Health in Action: Stronger infrastructure, better training and more involved patients will facilitate the conduct of non-commercial, multinational clinical trials. PLOS Med, 2013. In Press.