

201309015A

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・治験推進研究事業）

進行卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する
腹腔内化学療法確立のための研究

（H24－臨研推－一般－007）

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 26（2014）年 3 月

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・治験推進研究事業）

進行卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する
腹腔内化学療法確立のための研究

（H24－臨研推－一般－007）

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 26（2014）年 3 月

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・治験推進研究事業)
 進行卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究
 (H24-臨研推-一般-007)

| | 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 |
|-------|-------|--|------------------|
| 研究代表者 | 藤原恵一 | 埼玉医科大学 婦人科腫瘍学 (埼玉医科大学国際医療センター) | 教授 |
| 研究分担者 | 道前洋史 | 北里大学 医療統計学 (北里大学) | 助教 |
| | 杉山徹 | 岩手医科大学 婦人科腫瘍 (岩手医科大学附属病院) | 教授 |
| | 板持広明 | 鳥取大学 婦人科腫瘍 (鳥取大学医学部附属病院) | 講師 |
| | 吉川裕之 | 筑波大学 産婦人科 (筑波大学附属病院) | 教授 |
| | 青木大輔 | 慶應義塾大学 産婦人科学 (慶應義塾大学病院) | 教授 |
| | 鈴木光明 | 自治医科大学 婦人科腫瘍 (自治医科大学附属病院) | 教授 |
| | 青谷恵利子 | 北里研究所北里大学臨床研究機構 臨床研究マネジメント (北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部) | 部長 |
| | 高野忠夫 | 東北大学病院 婦人科腫瘍 (東北大学病院) | 特任教授 |
| | 榎本隆之 | 新潟大学医歯学系 婦人科腫瘍学 (新潟大学医歯学総合病院) | 教授 |
| | 岡本愛光 | 東京慈恵会医科大学 婦人科腫瘍 (東京慈恵会医科大学附属病院) | 教授 |

iPocc試験先進医療承認施設

| 施設名 | |
|---------------------|---|
| 1 | 埼玉医科大学国際医療センター |
| 2 | 自治医科大学附属病院 |
| 3 | 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター |
| 4 | 東北大学病院 |
| 5 | 新潟県立がんセンター 新潟病院 |
| 6 | 鳥取市立病院 |
| 7 | 栃木県立がんセンター |
| 8 | 群馬大学医学部附属病院 |
| 9 | JA広島総合病院 |
| 10 | 市立三次中央病院 |
| 11 | 筑波大学附属病院 |
| 12 | 新潟大学医歯学総合病院 |
| 13 | 市立貝塚病院 |
| 14 | 神戸市立医療センター中央市民病院 |
| 15 | 沖縄県立中部病院 |
| 16 | 埼玉医科大学総合医療センター |
| 17 | 横浜市立市民病院 |
| 18 | 大阪府立成人病センター |
| 19 | 奈良県立医科大学附属病院 |
| 20 | がん研有明病院 |
| 21 | 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 |
| 22 | 岩手医科大学附属病院 |
| 23 | 鹿児島市立病院 |
| 24 | 済生会長崎病院 |
| 25 | 東京慈恵会医科大学附属病院(本院) |
| 26 | 東京慈恵会医科大学附属柏病院 |
| 27 | 東京慈恵会医科大学附属第三病院 |
| 28 | 群馬県立がんセンター |
| 29 | 昭和大学病院 |
| 30 | 兵庫医科大学病院 |
| 31 | 三重県立総合医療センター |
| 32 | 独立行政法人国立病院機構九州医療センター |
| 33 | 山口大学医学部附属病院 |
| 34 | 東海大学医学部附属病院 |
| 35 | 愛知県がんセンター中央病院 |
| 36 | 三重大学医学部附属病院 |
| 37 | 大阪大学医学部附属病院 |
| 38 | 慶應義塾大学病院 |
| 39 | 大阪医科大学附属病院 |
| 40 | 東京女子医科大学東医療センター |
| 41 | 静岡県立静岡がんセンター |
| 42 | 鳥取大学医学部附属病院 |
| 43 | 信州大学医学部附属病院 |
| 44 | 福井大学医学部附属病院 |
| 45 | 京都府立医科大学附属病院 |
| 46 | 兵庫県立がんセンター |
| 1 | シンガポール KK Women's and Children's Hospital |
| 2 | 韓国 Korea Cancer Center Hospital |
| 3 | 韓国 Asan Medical Center |
| 4 | 韓国 Gangnam Severance Hospital in Korea |
| 5 | 韓国 Ewha Womans University Medical Center |
| 国内46施設/海外5施設 合計51施設 | |

iPocc試験登録状況(平成21年度-25年度)

| 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 | 93 |
| 2 | 東京慈恵会医科大学附属柏病院 | 44 |
| 3 | 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター | 25 |
| 4 | 東京慈恵会医科大学附属病院(本院) | 21 |
| 4 | 自治医科大学附属病院 | 21 |
| 6 | 東京慈恵会医科大学附属第三病院 | 16 |
| 6 | 新潟大学医歯学総合病院 | 16 |
| 8 | 新潟県立がんセンター 新潟病院 | 12 |
| 8 | 東海大学医学部附属病院 | 12 |
| 10 | 市立貝塚病院 | 11 |
| 10 | 筑波大学附属病院 | 11 |
| 12 | 大阪府立成人病センター | 8 |
| 12 | 埼玉医科大学総合医療センター | 8 |
| 14 | 済生会長崎病院 | 6 |
| 15 | 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 | 5 |
| 15 | 横浜市立市民病院 | 5 |
| 17 | 岩手医科大学附属病院 | 4 |
| 18 | 鳥取市立病院 | 3 |
| 18 | 東北大学病院 | 3 |
| 18 | 群馬大学医学部附属病院 | 3 |
| 18 | 三重大学医学部附属病院 | 3 |
| 18 | 市立三次中央病院 | 3 |
| 18 | 慶應義塾大学病院 | 3 |
| 24 | 奈良県立医科大学附属病院 | 2 |
| 24 | 沖縄県立中部病院 | 2 |
| 26 | がん研有明病院 | 1 |
| 26 | 栃木県立がんセンター | 1 |
| 26 | JA広島総合病院 | 1 |
| 26 | 独立行政法人国立病院機構九州医療センター | 1 |
| 26 | 昭和大学病院 | 1 |
| 26 | 東京女子医科大学東医療センター | 1 |
| 26 | 福井大学医学部附属病院 | 1 |
| 26 | シンガポール KK Women's and Children's Hospital | 1 |
| 26 | 韓国 Korea Cancer Center Hospital | 1 |
| 26 | 大阪大学医学部附属病院 | 1 |
| 26 | 群馬県立がんセンター | 1 |
| 26 | 大阪医科大学附属病院 | 1 |
| 38 | 神戸市立医療センター中央市民病院 | 0 |
| 38 | 鹿児島市立病院 | 0 |
| 38 | 兵庫医科大学病院 | 0 |
| 38 | 三重県立総合医療センター | 0 |
| 38 | 山口大学医学部附属病院 | 0 |
| 38 | 愛知県がんセンター中央病院 | 0 |
| 38 | 静岡県立静岡がんセンター | 0 |
| 38 | 鳥取大学医学部附属病院 | 0 |
| 38 | 信州大学医学部附属病院 | 0 |
| 38 | 京都府立医科大学附属病院 | 0 |
| 38 | 兵庫県立がんセンター | 0 |
| 38 | 韓国 Asan Medical Center | 0 |
| 38 | 韓国 Gangnam Severance Hospital in Korea | 0 |
| 38 | 韓国 Ewha Womans University Medical Center | 0 |
| 合計 | | 352 |

iPocc試験登録状況(平成25年度)

| 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 | 33 |
| 2 | 東京慈恵会医科大学附属柏病院 | 29 |
| 3 | 東海大学医学部附属病院 | 12 |
| 4 | 筑波大学附属病院 | 7 |
| 4 | 東京慈恵会医科大学附属病院(本院) | 7 |
| 6 | 東京慈恵会医科大学附属第三病院 | 6 |
| 7 | 新潟県立がんセンター 新潟病院 | 5 |
| 7 | 市立貝塚病院 | 5 |
| 7 | 自治医科大学附属病院 | 5 |
| 10 | 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 | 3 |
| 10 | 新潟大学医歯学総合病院 | 3 |
| 10 | 大阪府立成人病センター | 3 |
| 10 | 埼玉医科大学総合医療センター | 3 |
| 10 | 慶應義塾大学病院 | 3 |
| 10 | 三重大学医学部附属病院 | 3 |
| 16 | 済生会長崎病院 | 2 |
| 16 | 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター | 2 |
| 16 | 沖縄県立中部病院 | 2 |
| 19 | 横浜市立市民病院 | 1 |
| 19 | 市立三次中央病院 | 1 |
| 19 | 昭和大学病院 | 1 |
| 19 | 東京女子医科大学東医療センター | 1 |
| 19 | 福井大学医学部附属病院 | 1 |
| 19 | シンガポール KK Women's and Children's Hospital | 1 |
| 19 | 韓国 Korea Cancer Center Hospital | 1 |
| 19 | 大阪大学医学部附属病院 | 1 |
| 19 | 群馬県立がんセンター | 1 |
| 19 | 大阪医科大学附属病院 | 1 |
| 29 | 岩手医科大学附属病院 | 0 |
| 29 | 鳥取市立病院 | 0 |
| 29 | 東北大学病院 | 0 |
| 29 | 群馬大学医学部附属病院 | 0 |
| 29 | がん研有明病院 | 0 |
| 29 | 栃木県立がんセンター | 0 |
| 29 | JA広島総合病院 | 0 |
| 29 | 独立行政法人国立病院機構 九州医療センター | 0 |
| 29 | 神戸市立医療センター中央市民病院 | 0 |
| 29 | 鹿児島市立病院 | 0 |
| 29 | 兵庫医科大学病院 | 0 |
| 29 | 三重県立総合医療センター | 0 |
| 29 | 山口大学医学部附属病院 | 0 |
| 29 | 愛知県がんセンター中央病院 | 0 |
| 29 | 静岡県立静岡がんセンター | 0 |
| 29 | 鳥取大学医学部附属病院 | 0 |
| 29 | 信州大学医学部附属病院 | 0 |
| 29 | 京都府立医科大学附属病院 | 0 |
| 29 | 奈良県立医科大学附属病院 | 0 |
| 29 | 兵庫県立がんセンター | 0 |
| 29 | 韓国 Asan Medical Center | 0 |
| 29 | 韓国 Gangnam Severance Hospital in Korea | 0 |
| 29 | 韓国 Ewha Womans University Medical Center | 0 |
| | 合 計 | 143 |

目 次

| | |
|---|-----|
| I. 総括研究報告 進行卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究 藤原恵一 | 1 |
| II. プロトコル | 19 |
| III. 同意説明文書 (日本語、英語、マレーシア語、中国語、韓国語) | 189 |
| IV. 先進医療申請書 厚生局長先進医療受理通知書 | 289 |
| V. 文献 | 295 |

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・治験推進研究事業）
総括研究報告書

進行卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究
H24－臨研推－一般－007

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

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り、国際的に評価の高い試験である。本試験は厚生労働省先進医療（旧高度医療評価制度）に基づく我が国初の第Ⅲ相比較試験として登録開始し、現在症例集積継続中である。

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。

臨床試験名

上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する Paclitaxel 毎週点滴静注＋Carboplatin 3 週毎点滴静注投与対 Paclitaxel 毎週点滴静注＋Carboplatin 3 週毎腹腔内投与 のランダム化第Ⅱ/Ⅲ 相試験(UMIN000003670)

本試験を先進医療(旧高度医療評価

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。(プロトコル確定日 2010 年 4 月 26 日)

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。従来、IP 療法の適応は、投与された抗癌剤の腫瘍表面からの浸透距離が限られている点から、オプティマルな減量手術が行われた小さな残存腫瘍を持った症例

に限るとされていたが、我々が行った薬理学的検討で、カルボプラチンを IP 投与した場合には、静脈内のフリープラチナ AUC が IV 投与時と変わらないことが判ったため、本試験では、サブオプティマルな減量手術に終わり大きな残存腫瘍をもった症例も適格とした。

標準治療の方法

レジメン I: ddTC-iv 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、北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネーティング部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行う。

(倫理面への配慮)

本試験は、臨床研究に関する倫理指針に則り施行される。候補患者への説明は各施設の倫理委員会で承認された説明文を用い、文書で同意を得る。患者には、同意の自由、同意撤回の自由、本試験参加による利益、不利益を伝える。個人情報適切に管理される。利益相反は各施設によって審査管理される。

C. 研究結果

(前年度までの実績のまとめ)

本研究が平成 21 年度厚生労働科研に採択された直後より、北里 CTCC 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。北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(GOTIC)、日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)が共同で検討した結果、本試験を第 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が決定された。本試験の予定症例数は 746 例に決定された。

2009 年 8 月 13 日厚労省研究開発振興課を訪問し先進医療(旧高度医療評価制度)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と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。

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、先進医療(旧高度医療評価制度)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するとともに、先進医療(旧高度医療評価制度)への申請手続きを開始し、2009年12月に埼玉医科大学国際医療センターを責任施設とする申請書を提出した。

2010年1月29日に開催された高度医療評価会議(旧)において本研究が承認され、引き続き2010年4月16日に開催された先進医療専門家会議において承認された。これを受け、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(通称 iPocc Trial)として開始されることが決定された。

iPocc試験では、腹腔内投与(IP)を行なうカルボプラチンと、毎週静注投与を行なうパクリタキセルは健康保険の適応がないため、先進医療(旧高度医療評価制度)のもとに自費診療として混合診療を行なわなければならない、そのままでは第Ⅲ相試験としては成り立たない。そこで、製薬会社と交渉し、ブリストル・マイヤーズ(株)、サ

ンド(株)からカルボプラチンの、日本化薬(株)、沢井製薬(株)からパクリタキセルの無償提供を受けることが可能となった。薬剤提供にあたっては、医療用薬品製造販売業公正取引協議会に諮り、承認を得たものである。これは、本試験には厚労科研という公的資金が投入されており、さらに、先進医療(旧高度医療評価制度)という公的な臨床試験の審査が行なわれているという、極めて公共性の高い研究であることが評価されて初めて可能になったものと考えられる。特筆すべきは、この4社のうち3社がジェネリック薬品を提供していることである。先発品メーカーだけでなく、ジェネリックメーカーにおける社会貢献の新しいモデルとなったのではないかと考えられる。

これらの無償提供された薬剤は、薬事法上の毒薬に準じた管理が必要となる。そのため本試験では、薬剤保管配送業者を慎重に選定し、平成22年2月契約を締結した。本試験における試験薬の発注・受注ならびに薬剤管理業務は、試験実施医療機関、iPocc Trial コーディネーティングセンター(北里大学臨床研究機構)、保管配送業者(アルフレッサ)の3者が協力して行うこととして、業務契約を締結した。

先進医療(旧高度医療評価制度)に基づいて本試験を遂行するためには、施設内薬剤部、医事課の協力が必須であり、院内での業務調整が終了した後、2010年7月より埼玉医科大学国際医療センターにおいて登録を開始した

ことを受けて、他施設においても先進医療（旧高度医療評価制度）の手続きを進めることとなり参加施設が増加し、平成26年3月6日現在、IRB承認と先進医療承認が46施設、海外IRB承認施設は5施設となり、これまでに352症例が登録された。

（本年度の実績）

平成25年度は、できうる限りの手段を講じて、登録症例数を増やすことを目指した。具体的には、年2回行われる日本婦人科腫瘍学会などの全国学会に、JGOGのブースを出展し、ポスター掲示を行うと共に、パンフレットを配布し、日本全国の腫瘍専門医に本試験の衆知を図り、症例紹介を依頼した。さらに、参加施設の関連病院、地域の研究会にも症例紹介依頼のパンフレットを配布した。また、平成25年9月27日、北里大学薬学部において、iPocc Trial Investigator Meetingを開催し、研究者に対してMD Anderson Cancer CenterのColeman博士に本試験の重要性をあらためて強調してもらった。

その甲斐あって、平成26年3月6日現在352例が登録できた。しかし、先進医療制度に基づく第Ⅲ相比較試験遂行体制整備に時間を要したため、前年度までの症例登録が進まなかったため、目標症例数を再計の結果685例とし、平成25年1月20日にプロトコル改訂した。

平成25年11月26日、International Independent Data Monitoring

CommitteeをWeb会議で開催し、Phase II部分の結果が解析され、Phase IIIの続行が許可された。

先進医療（旧高度医療評価制度）での臨床試験遂行には、通常の医師自主研究よりも高い品質管理が要求されるため、各施設が研究者への支援を適切に行う必要がある。そのため、厚労省の許可のもと、一症例あたり10万円の研究協力金を支払うこととした。具体的には、当班科研費管理責任者である埼玉医科大学学長と研究施設長との間で契約書を交わし、施設長が本試験データの品質を担保することを保証することを明記した。

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。現在、シンガポール KK Women's and Children's Hospitalとの研究契約は終了し1例が登録された。現在、Singapore National Universityとの契約も進んでいる。韓国KGOGでもKFDAの承認が得られ、KGOGとの契約締結作業が終了し、KGOG施設からも1例登録された。現在、米国ペンシルバニア大学産婦人科において本試験への参加が検討されている。

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先進医療（旧高度医療評価制度）を用いることである。今回我々が行っている iPocC 試験は、先進医療（旧高度医療評価制度）を用いた我が国初の第Ⅲ相比較試験として、登録開始までこぎつけた。

これは、ブランド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適応拡大を行うテストケースといえるが、いくつかの問題点も明らかとなった。

まず、試験薬剤の無償提供なしでは比較試験そのものが成り立たない点である。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」といえる。今後は、先進医療（旧高度医療評価制度）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、せっ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。

先進医療（旧高度医療評価制度）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限られている。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、インフラ整備の支援を行う必要がある。

その意味で、厚労科研から「研究協力契約」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、評価すべきと考えられる。依然として額は十分とは言えない。しかし、これをきっかけとして各施設運営者の医師主導臨床試験に対する意識改革も期待したいところである。

E. 結論

本試験は、現在世界中で行われている、三つの卵巣癌 IP 試験の一つである。他の試験と異なり、純粋にカルボの IP 効果を検証できる試験であること、サブオプティマルな症例も対象としているユニークな試験であることから、国際的な注目度が高い。

このような医学的重要性に加えて、本試験は我が国における医療制度上の新しい試みを実践している。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、先進医療（旧高度医療評価制度）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した。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、施設との「研究協力契約」締結など、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、症例登録が開始された。この経験は、今後、同様のプロジェクトを行う上で重要な情報源となると自負している。

今後は、GOTIC、JGOG、参加施設のみならず海外からの症例登録を促

進し、一日も早い試験終了を目指したい。

F. 健康危険情報

平成 21 年度に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い試験の続行を決定した。モニタリングは定期的に施行しており、安全性評価委員会から、試験継続の承認を得ている。また前述したように IDMC においても、Phase II 試験部分の解析において、IP 療法群の安全性データに関して、問題となることはなく Phase III 試験の続行が承認されている。

G. 研究発表

（研究代表者：藤原恵一）

1. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, Nakamura K, Kurosaki A, Satoh T, Fujiwara H, Nagao S, Furuya K, Yokota H, Ito K, Minegishi T, Yoshikawa H, Fujiwara K, Suzuki M. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? Br J Cancer. 2013 Oct 1;109(7):1760-5
2. Nagao S, Nishio S, Michimae H, Tanabe H, Okada S, Otsuki T, Tanioka M, Fujiwara K, Suzuki M, Kigawa J. Applicability of the

concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: The SGS-012/GOTIC-004/Intergroup study. Gynecol Oncol. 2013 Sep 25. doi:pii: S0090-8258(13)01195-5. 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.

3. Fujiwara K, Nagao S, Aotani E, Hasegawa K. Principle and evolving role of intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. Expert Opin Pharmacother. 2013 Sep;14(13):1797-806.
4. Fujiwara K, Kurosaki A, Hasegawa K. Clinical trials of neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: what do we gain after an EORTC trial and after two additional ongoing trials are completed? Curr Oncol Rep. 2013 Jun;15(3):197-200.

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

（研究分担者：道前洋史）

1. Niho S, Suzuki K, Sakai H, Kaburagi T, Koike T, Minato K, Kato T, Okamoto H, Seto T, Hosomi Y, Shimizu K, Oshita F, Kunitoh H, Tsuboi M, Michimae H, Takeuchi M, Watanabe K and Ikeda N. Feasibility trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin followed by maintenance chemotherapy of S-1 in completely resected non-small cell

- lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0809. *British Journal of Cancer*, 109(3):545-551, 2013.
2. Katumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo T, Komada S, Terauchi F, Tsuda H, Sugiyama T and Ochiai K. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *The Lancet Oncology*, 14(10):1020-1026, 2013.
- (研究分担者：杉山徹)
1. Eriko Takatori, Tadahiro Shoji, Takashi Sawai, Akira Kurose, Toru Sugiyama. Analysis of the antitumor activity of gemcitabine and carboplatin against ovarian clear-cell carcinoma using the DNA damage marker γ H2AX. *OncoTargets and Therapy*; 6:901-7. 2013
 2. Tomonobu Kanasugi, Akihiko Kikuchi, Atsushi Matsumoto, Miyuki Terata, Chizuko Isurugi, Rie Oyama, Akimune Fukushima, Toru Sugiyama. Monochorionic twin fetus with VACTERL association after intracytoplasmic sperm injection. *Congenital Anomalies*; 53(2):95-7. 2013
 3. Rie Oyama, Marianna Jakab, Miuki Terata, Chizuko Isurugi, Yoshitaka Kaido, Tomonobu Kanasugi, Akihiko Kikuchi, Toru Sugiyama, Ron Kikinis, Sonia Pujol. Towards improved ultrasound-based analysis and 3D visualization of the fetal brain using 3D Slicer. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 42.609-10. 2013
 4. Yoshihito Yokoyama, Masayuki Futagami, Toshio Fujimoto, Yukihiro Terada, Eriko Takatori, Toru Sugiyama, Takeo Otsuki, Nobuo Yaegashi, Takanobu Kojimahara, Hirohisa Kurachi, Hiroshi Nishiyama, Keiya Fujimori, Toru Tase, Hideki Mizunuma. Investigation of the clinicopathological features of fallopian tube malignancy. *Oncology Reports*. 30.79-84. 2013
 5. Eriko Takatori, Tadahiro Shoji, Yasuko Suga, Hanae Niinuma, Yuki Miura, Yoshitaka Kaido, Anna Takada, Masahiro Kagabu, Satoshi Takeuchi, Toru Sugiyama. A pilot study of oxaliplatin with oral S-1 as second-line chemotherapy for patients with recurrent adenocarcinoma of the uterine cervix. *International Journal of Clinical Oncology*. 03/2013;
 6. Miyuki Terata, Akihiko Kikuchi, Tomonobu Kanasugi, Rie Oyama,

- Akimune Fukushima, Toru Sugiyama. Prenatal diagnosis of parasitic conjoined twins with three-dimensional ultrasound. *Congenital Anomalies* 09/2013;:131-3.2013
7. 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*:71:657-662.2013
 8. Yoshitaka Kaido, Akihiko Kikuchi, Rie Oyama, Tomonobu Kanasugi, Akimune Fukushima, Toru Sugiyama. Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging findings of a hypovascular epignathus with a favorable prognosis. *J Med Ultrasonics* 40:61-64, 2013
 9. Yoshitaka Kaido, Akihiko Kikuchi, Tomonobu Kanasugi, Akimune Fukushima, Toru Sugiyama. Acute abdomen due to ovarian congestion: A fallopian tube accompanied by a paratubal cyst, coiling tightly round the ovary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*.39 (1)402-405.2013
 10. Yasuo Ohashi, Yukari Uemura, Yasuhito Fujisaka, Toru Sugiyama, Hironobu Ohmatsu, Noriyuki Katsumata, Rumiko Okamoto, Nagahiro Saijo, Tomomitsu Hotta. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Science*.;104(4):481-5.2013
- (研究分担者：板持広明)
1. Kudoh A, Oishi T, Itamochi H, Sato S, Naniwa J, Sato S, Shimada M, Kigawa J, Harada T: Dual inhibition of phosphatidylinositol 3'-kinase and mammalian target of rapamycin using NVP-BEZ235 as a novel therapeutic approach for mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* in press
 2. Uegaki K, Shimada M, Sato S, Deura I, Naniwa J, Sato S, Oishi T, Itamochi H, Harada T, Kigawa J: Outcome of stage IB2-IIB patients with bulky uterine cervical cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy. *Int J Clin Oncol* in press
 3. Itamochi H, Nishimura M, Oumi N, Kato M, Oishi T, Shimada M, Sato S, Naniwa J, Sato S, Kudoh A, Kigawa J, Harada T: Checkpoint Kinase

- Inhibitor AZD7762 Overcomes Cisplatin Resistance in Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer* 24: 61-69, 2014
4. Taniguchi F, Itamochi H, Harada T, Terakawa N: Fibroblast growth factor receptor 2 expression may be involved in transformation of ovarian endometrioma to clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 23: 791-796, 2013
 5. Itamochi H, Kato M, Nishimura M, Oumi N, Oishi T, Shimada M, Sato S, Naniwa J, Sato S, Nonaka M, Kudoh A, Terakawa N, Kigawa J, Harada T: Establishment and characterization of a novel ovarian clear cell adenocarcinoma cell line, TU-OC-1, with a mutation in the PIK3CA gene. *Hum Cell* 26: 121-127, 2013
 6. Yang JY, Yoshihara K, Tanaka K, Hatae M, Masuzaki H, Itamochi H, Takano M, Ushijima K, Tanyi JL, Coukos G, Lu Y, Mills GB, Verhaak RG: Predicting time to ovarian carcinoma recurrence using protein markers. *J Clin Invest* 123: 3740-3750, 2013
 7. Shimada M, Itamochi H, Kigawa J: Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy. *Cancer Manage Res* 2013: 67-76, 2013
 8. Naniwa J, Itamochi H, Kigawa J: Implication of Clear Cell and Mucinous Histology. In: *Ovarian Cancer - A Clinical and Translational Update*, Díaz-Padilla I ed., INTECH, Rijeka, pp. 97-116, 2013
 9. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, Tanimoto H, Noma J, Hayase R, Murakami A, Fujimoto H, Kanamori Y, Kitada F, Shitsukawa K, Nagaji M, Minagawa Y, Fujiwara M, Kigawa J: Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol* 18: 1107-1113, 2013
- (研究分担者：吉川裕之)
1. Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and risk for cervical cancer in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 39(1):7-17, 2013
 2. Fujii T, Takatsuka N, Nagata C, Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Kawana K, Mitsuhashi A, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, and Yoshikawa H. Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol*, 2013,18(6):1091-1101.
 3. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y,

- Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine (GARDASIL®) in Japanese women aged 18 to 26 years. *Cancer Science*, 104(4): 465-472, 2013
4. Satoh T, Matsumoto K, Tanaka YO, Akiyama A, Nakao S, Sakurai M, Ochi H, Onuki M, Minaguchi T, Sakurai H, Yoshikawa H. Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment. *Thrombosis Research*, 131(4):e127-132, 2013
 5. Matsumoto T, Hiura M, Baba T, Ishiko O, Shiozawa T, Yaegashi N, Kobayashi H, Yoshikawa H, Kawamura N, Kaku T. Clinical Management of Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus. A Clinicopathological Review of 29 Cases. *Gynecol Oncol*, 129(1):54-57, 2013
 6. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, Matsumoto K, Oki A, Saida T, Yoshikawa H, Minami M. Diversity in size and signal intensity in multilocular cystic ovarian masses: New parameters for distinguishing metastatic from primary mucinous ovarian neoplasms. *J Magn Reson Imaging*. 38(4):794-801,2013.
 7. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, Yasugi T, Yaegashi N, Yokota H, Kodama S, Mizunoe T, Hiura M, Kasamatsu T, Shibata T, Kamura T. Phase III randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery versus radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: A Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer*, 108(10):1957-1963, 2013
 8. Akiyama-Abe A, Minaguchi T, Nakamura Y, Michikami H, Shikama A, Nakao S, Sakurai M, Ochi H, Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Yoshikawa H. Loss of PTEN expression is an independent predictor of favorable survival in endometrial carcinomas. *Br J Cancer* 109(6):1703-1710,2013.
 9. Eto T, Saito T, Shimokawa M, Hatae M, Takeshima N, Kobayashi H, Kasamatsu T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: A retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. *Gynecol. Oncol.* 131(3):574-580,2013
 10. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y,

Nakamura K, Kurosaki A, Satoh T, Fujiwara H, Nagao S, Furuya K, Yokota H, Ito K, Minegishi T, Yoshikawa H, Fujiwara K, Suzuki M. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer*,109(7):1760-1765,2013

11. Abe A, Minaguchi T, Ochi H, Onuki M, Okada S, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Yoshikawa H. PIK3CA overexpression is a possible prognostic factor for favorable survival in ovarian clear cell carcinoma. *Human Pathology*, 2013, 44(2):199-207.
12. Michikami H, Minaguchi T, Ochi H, Onuki M, Okada S, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Yoshikawa H. Safety and efficacy of substituting nedaplatin after carboplatin hypersensitivity reactions in gynecologic malignancies. *J Obstet Gynecol Res*, 2013, 39(1):330-335.

(研究分担者：青木大輔)

1. Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Ueki A, Yokota M, Tsuruta T, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Makita K, Susumu N, Sugano K, Kosaki K, Kameyama K, Aoki D: Family History and BRCA1/BRCA2 Status Among

Japanese Ovarian Cancer Patients and Occult Cancer in a BRCA1 Mutant Case. *Jpn J Clin Oncol*, 44(1): 49-56, 2014.

2. Hirasawa A, Zama T, Akahane T, Nomura H, Kataoka F, Saito K, Okubo K, Tominaga E, Makita K, Susumu N, Kosaki K, Tanigawara Y, Aoki D: Polymorphisms in the UGT1A1 gene predict adverse effects of irinotecan in the treatment of gynecologic cancer in Japanese patients. *J Hum Genet*, 58(12): 794-798, 2013.
3. Hirasawa A, Makita K, Akahane T, Yokota M, Yamagami W, Banno K, Susumu N, Aoki D: Hypertriglyceridemia is Frequent in Endometrial Cancer Survivors. *Jpn J Clin Oncol*, 43: 1087-1092, 2013.
4. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo T, Kodama S, Terauchi F, Sugiyama T, Ochiai K: Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol*, 14: 1020-1026, 2013.
5. Kataoka F, Nomura H, Nogami Y, Arima H, Sawano Y, Banno K, Fujii T, Aoki D: Evaluation of clinical

- usefulness of a medical monitor equipped with an organic electroluminescence panel in comparison with liquid crystal display monitors. *J Minim Invasive Gynecol*, 20: 522-528, 2013.
6. Hirasawa A, Sato T, Ueno M, Akahane T, Susumu N, Betsuyaku T, Aoki D: Distinguishing between lymphangi leiomyomatosis and carcinomatous peritonitis in a patient with ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 31: e427-429, 2013.
 7. Banno K, Nogami Y, Kisu I, Yanokura M, Umene K, Masuda K, Kobayashi Y, Yamagami W, Susumu N, Aoki D: Candidate biomarkers for genetic and clinicopathological diagnosis of endometrial cancer. *Int J Mol Sci*, 14: 12123-12137, 2013.
 8. Nishio H, Fujii T, Sugiyama J, Kuji N, Tanaka M, Hamatani T, Miyakoshi K, Minegishi K, Tsuda H, Iwata T, Tanaka K, Fukuchi T, Takehara Y, Yoshimura Y, Aoki D: Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod*, 28: 1793-1798, 2013.
 9. Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Tsuruta T, Banno K, Makita K, Susumu N, Jinno H, Kitagawa Y, Sugano K, Kosaki K, Aoki D: Experience of risk-reducing salpingo-oophorectomy for a BRCA1 mutation carrier and establishment of a system performing a preventive surgery for hereditary breast and ovarian cancer syndrome in Japan: our challenges for the future. *Jpn J Clin Oncol*, 43: 515-519, 2013.
- (研究分担者：鈴木光明)
1. Fujiwara H, Takei Y, Ishikawa Y, Saga Y, Machida S, Taneichi A, Suzuki M.: Community-based interventions to improve HPV vaccination coverage among 13 - to 15-year-old females : Measures implemented by local governments in Japan. *PLOS ONE* 8:e84126,2013.
 2. Koyanagi T, Suzuki Y, Saga Y, Machida S, Takei Y, Fujiwara H, Suzuki M, Sato Y.: In vivo delivery of siRNA targeting vasohibin-2 decreases tumor angiogenesis and suppresses tumor growth in ovarian cancer. *Cancer Sci* 104:1705-1710,2013.
 3. Koyanagi T, Saga Y, Takahashi Y, Suzuki Y, Suzuki M, Sato Y.: Downregulation of vasohibin-2, a novel angiogenesis regulator, suppresses tumor growth by inhibiting angiogenesis in endometrial cancer cells. *Oncol Letters* 5:1058-1062,2013.
 4. Takahashi K, Mizukami H, Saga Y,