

201409006A

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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 27（2015）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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 27（2015）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)	准教授
	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

2015年 3月4日現在

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
47	姫路赤十字病院
48	順天堂大学医学部附属順天堂医院
49	愛媛大学医学部附属病院
50	弘前大学医学部附属病院
1	シンガポール KK Women's and Children's Hospital
2	シンガポール National University Hospital of Singapore
3	韓国 Korea Cancer Center Hospital
4	韓国 Asan Medical Center
5	韓国 Gangnam Severance Hospital in Korea
6	韓国 Ewha Womans University Medical Center
7	香港 The University of Hong Kong
国内50施設/海外7施設 合計57施設	

## iPocc試験登録状況(平成21年度-26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	116
2	東京慈恵会医科大学附属柏病院	58
3	東京慈恵会医科大学附属病院(本院)	29
4	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	27
5	自治医科大学附属病院	23
6	東京慈恵会医科大学附属第三病院	20
7	新潟大学医歯学総合病院	16
7	新潟県立がんセンター 新潟病院	16
9	市立貝塚病院	14
10	東海大学医学部付属病院	13
10	筑波大学附属病院	13
10	埼玉医科大学総合医療センター	13
10	大阪府立成人病センター	13
14	済生会長崎病院	9
14	シンガポール National University Hospital of Singapore	9
16	横浜市立市民病院	7
16	岩手医科大学附属病院	7
18	兵庫県立がんセンター	6
19	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
19	JA広島総合病院	5
21	三重大学医学部附属病院	4
21	東北大学病院	4
21	独立行政法人国立病院機構九州医療センター	4
24	鳥取市立病院	3
24	群馬大学医学部附属病院	3
24	市立三次中央病院	3
24	慶應義塾大学病院	3
24	福井大学医学部附属病院	3
24	シンガポール KK Women's and Children's Hospital	3
24	順天堂大学医学部附属順天堂医院	3
31	奈良県立医科大学附属病院	2
31	沖縄県立中部病院	2
31	韓国 Korea Cancer Center Hospital	2
31	京都府立医科大学附属病院	2
31	群馬県立がんセンター	2
36	がん研有明病院	1
36	栃木県立がんセンター	1
36	昭和大学病院	1
36	東京女子医科大学東医療センター	1
36	大阪大学医学部附属病院	1
36	大阪医科大学附属病院	1
36	兵庫医科大学病院	1
36	静岡県立静岡がんセンター	1
36	神戸市立医療センター中央市民病院	1
36	愛媛大学医学部附属病院	1
46	鹿児島市立病院	0
46	三重県立総合医療センター	0
46	山口大学医学部附属病院	0
46	愛知県がんセンター中央病院	0
46	鳥取大学医学部附属病院	0
46	信州大学医学部附属病院	0
46	姫路赤十字病院	0
46	弘前大学医学部附属病院	0
46	韓国 Asan Medical Center	0
46	韓国 Gangnam Severance Hospital in Korea	0
46	韓国 Ewha Womans University Medical Center	0
46	香港 The University of Hong Kong	0
合計		472

## iPocc試験登録状況(平成26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	18
2	東京慈恵会医科大学附属柏病院	14
3	シンガポール National University Hospital of Singapore	9
4	東京慈恵会医科大学附属病院(本院)	7
5	兵庫県立がんセンター	6
6	東京慈恵会医科大学附属第三病院	4
6	埼玉医科大学総合医療センター	4
6	大阪府立成人病センター	4
6	JA広島総合病院	4
10	新潟県立がんセンター 新潟病院	3
10	市立貝塚病院	3
10	済生会長崎病院	3
10	岩手医科大学附属病院	3
10	独立行政法人国立病院機構 九州医療センター	3
10	順天堂大学医学部附属順天堂医院	3
16	筑波大学附属病院	2
16	横浜市立市民病院	2
16	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	2
16	自治医科大学附属病院	2
16	福井大学医学部附属病院	2
16	シンガポール KK Women's and Children's Hospital	2
16	京都府立医科大学附属病院	2
23	新潟大学医歯学総合病院	1
23	東海大学医学部附属病院	1
23	三重大学医学部附属病院	1
23	東北大学病院	1
23	韓国 Korea Cancer Center Hospital	1
23	群馬県立がんセンター	1
23	兵庫医科大学病院	1
23	静岡県立静岡がんセンター	1
23	神戸市立医療センター中央市民病院	1
23	愛媛大学医学部附属病院	1
33	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	0
33	鳥取市立病院	0
33	群馬大学医学部附属病院	0
33	市立三次中央病院	0
33	慶應義塾大学病院	0
33	奈良県立医科大学附属病院	0
33	沖縄県立中部病院	0
33	がん研有明病院	0
33	栃木県立がんセンター	0
33	昭和大学病院	0
33	東京女子医科大学東医療センター	0
33	大阪大学医学部附属病院	0
33	大阪医科大学附属病院	0
33	鹿児島市立病院	0
33	三重県立総合医療センター	0
33	山口大学医学部附属病院	0
33	愛知県がんセンター中央病院	0
33	鳥取大学医学部附属病院	0
33	信州大学医学部附属病院	0
33	姫路赤十字病院	0
33	弘前大学医学部附属病院	0
33	韓国 Asan Medical Center	0
33	韓国 Gangnam Severance Hospital in Korea	0
33	韓国 Ewha Womans University Medical Center	0
33	香港 The University of Hong Kong	0
	合計	112

## 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	
_____	1
藤原恵一	
II. プロトコル	17
III. 同意説明文書	189
(日本語、英語、マレーシア語、中国語、韓国語)	
IV. 先進医療申請書	285
厚生局長先進医療受理通知書	
V. 文献	289

# 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/m<sup>2</sup>  
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/m<sup>2</sup>  
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27年3月4日現在、IRB承認と先進医療承認が50施設、海外IRB承認施設は7施設となり、これまでに472症例が登録された。

これまでに、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治験の衆知を図り、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。

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ことが大きな要因となったため、平成24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。

（本年度の実績）

平成26年度は、国内外からの症例登録数を増加させることに注力した。最も大きな進捗は、シンガポール国立大学との研究協力契約が締結完了し、同大学から9例症例登録がされたことである。

また、同大学と埼玉医科大学の間でトランスレーショナルプロジェクトの覚書を締結し、検体組織のやりとりが可能となるよう準備が進んでいる。

具体的には進行卵巣癌の宿主免疫状態を明らかにする目的で、患者血清中のIL-2, IL-6, IFN $\gamma$ , VEGF等のサイトカインや、末梢血中のCD8, CD4, CD14, CD56陽性細胞の比率等を解析するような実験系の立ち上げを行った。免疫染色のパネルにて腫瘍の特徴によりグループ化を行う準備もおこなった。また、同大学と本試験に関連したトランスレーショナルリサーチを共同で行うよう調整中である。これは高悪性度漿液性腺癌ではその半数に何らかのDNA相同組換え機構の機能不全があると考えられているが、この機能不全を推測し、プラチナ高感受性のバイオマーカーを確立するための研究である。現在IRBおよびMTA申請中である。

これまで行ってきた様々な努力で症例登録は進んできたが、登録数の伸びは期待よりも低かったため、平成27年2月5日プロトコルを改訂し、症例登録期間を平成28年11月に延長

し、目標症例数を 654 例とした。

本研究の医療制度上の意義

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 万円の研究協力料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。

本研究の日本主導の国際臨床試験としての意義

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、Singapore National University との研究契約は終了しそれぞれ 2 例と 9 例が登録された。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 2 例登録された。また香港大学との契約が完了した。現在、米国ピッツバーグ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（アカデミア）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。

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なるには、インフラ整備の支援を行う必要がある。

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。依然として金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. Sasaki Y, Miwa K, Yamashita K, Sunakawa Y, Shimada K, Ishida H, Hasegawa K, Fujiwara K, Kodaira M, Fujiwara Y, Namiki M, Matsuda M, Takeuchi Y, Katsumata N. A phase I study of farletuzumab, a humanized anti-folate receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with solid tumors. *Invest New Drugs*. 2014 Nov 9. [Epub ahead of print]
2. Satoh T, Takei Y, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann J, Viswanathan AN, Mahner S, Provencher DM, Mileskin L, Avall-Lundqvist E, Pautier P, Reed NS, Fujiwara K. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Small Cell Carcinoma of the Cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S102-8.
3. Fujiwara H, Yokota H, Monk B, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Davis A, Kim JW, Mahner S, Stany M, Pignata S, Ray-Coquard I, Fujiwara K. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Cervical Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S96-S101.
4. Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, Millan D, Viswanathan AN, Glasspool RM, Devouassoux-Shisheboran M, Covens A, Lorusso D, Kurzeder C, Kim JW, Gladieff L, Bryce J, Friedlander M, Fujiwara K. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S90-5.
5. Nagao S, Nishikawa T, Hanaoka T, Kurosaki A, Iwasa N, Hasegawa K, Fujiwara K. Feasibility Study of Combination Chemotherapy with Paclitaxel, Doxorubicin and Cisplatin without Prophylactic Granulocyte Colony-stimulating Factor Injection for Intermediate-to-high Risk or Recurrent Endometrial Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Nov;44(11):1040-4.
6. Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Why is it different? *Curr Oncol Rep*. 2014;16:416-424
7. du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, Del Campo JM, Friedlander M, Pignata S, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mirza MR, Monk BJ, Kimmig R, Ray-Coquard I, Zang R, Diaz-Padilla I, Baumann KH, Mouret-Reynier MA, Kim JH,

- Kurzeder C, Lesoin A, Vasey P, Marth C, Canzler U, Scambia G, Shimada M, Calvert P, Pujade-Lauraine E, Kim BG, Herzog TJ, Mitrica I, Schade-Brittinger C, Wang Q, Crescenzo R, Harter P. Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3374-82.
8. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, Raspagliesi F, Fujiwara K, Bae DS, Oaknin A, Ray-Coquard I, Provencher DM, Karlan BY, Lhommé C, Richardson G, Rincón DG, Coleman RL, Herzog TJ, Marth C, Brize A, Fabbro M, Redondo A, Bamias A, Tassoudji M, Navale L, Warner DJ, Oza AM. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):799-808.
9. Sugiyama T, Fujiwara K, Ohashi Y, Yokota H, Hatae M, Ohno T, Nagai Y, Mitsuhashi N, Ochiai K, Noda K. Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of radiotherapy for stage IIB-IVA cervical cancer with or without immunomodulator Z-100: a JGOG study. *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):1011-7.
- 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. Emura T, Konno Y, Michimae H. Statistical Inference Based on the Nonparametric Maximum Likelihood Estimator under Double-truncation. *Lifetime Data Analysis*, in press.
  2. Emura T, Kao F and Michimae H. An improved nonparametric estimator of distribution function for censored bivariate competing risk models. *Journal of Multivariate Analysis*, 132: 229-241, 2014.
- (研究分担者：杉山徹)
1. Hideki Tokunaga, Yoh Watanabe, Hitoshi Niikura, Satoru Nagase, Masafumi Toyoshima, Reiji Shiro, Yoshihito Yokoyama, Hideki Mizunuma, Tsuyoshi Ohta, Hiroshi Nishiyama, Takafumi Watanabe, Naoto Sato, Toru Sugiyama, Tadao Takano, Fumiaki Takahashi, Nobuo Yaegashi. Outcomes of abdominal radical trachelectomy: results of a multicenter prospective cohort study in a Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *International Journal of Clinical Oncology*. Published online. 12/2014;



2. Rie Oyama, Chizuko Isurugi, Shino Tanaka, Tomoyuki Fukagawa, Ikue Nakayama, Yuri Sasaki, Tomonobu Kanasugi, Aikihiko Kikuchi, Toru Sugiyama The new approach to diagnosis and evaluate of placenta accrete using 3D slicer. *Placenta*.2014; 35(10):A10–A11
3. Ai Otsuki, Takeo Otsuki, Hideki Tokunaga, Hitoshi Niikura, Satoru Nagase, Takashi Sugiyama, Masafumi Toyoshima, Hiroki Utsunomiya, Yoshihito Yokoyama, Hideki Mizunuma, Kenji Nakahara, Tsuyoshi Ohta, Hidekazu Yamada, Toru Tase, Hiroshi Nishiyama, Keiya Fujimori, Tadao Takano, Fumiaki Takahashi, Yoh Watanabe, Nobuo Yaegashi. Evaluation of postoperative chemotherapy in patients with uterine carcinosarcoma: a retrospective survey of the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. Published online.7/2014
4. Tadahiro Shoji, Eriko Takatori, Yuki Miura, Anna Takada, Hideo Omi, Masahiro Kagabu, Tatsuya Honda, Fumiharu Miura, Satoshi Takeuchi, Toru Sugiyama Pilot Study of Intraperitoneal Administration of Triamcinolone Acetonide for Cancerous Ascites in Patients With End-Stage Gynecological Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014; 24(6):1093-1097.
5. Tadahiro Shoji, Eriko Takatori, Yoshitaka Kaido, Hideo Omi, Yoshihito Yokoyama, Hideki Mizunuma, Michiko Kaiho, Takeo Otsuki, Tadao Takano, Nobuo Yaegashi, Hiroshi Nishiyama, Keiya Fujimori, Toru Sugiyama. A phase I study of irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer (Tohoku Gynecologic Cancer Unit 104 study). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* . 2014;73(5):895-901.
6. Eriko Takatori, Tadahiro Shoji, Hideo Omi, Masahiro Kagabu, Fumiharu Miura, Satoshi Takeuchi, Seisuke Kumagai, Akira Yoshizaki, Akira Sato, Toru Sugiyama. Analysis of prognostic factors for patients with bulky squamous cell carcinoma of the uterine cervix who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy. *International Journal of Clinical Oncology*. Published online.05/2014;

(研究分担者：板持広明)

1. Deura I, Shimada M, Hirashita K, Sugimura M, Sato S, Sato S, Oishi T, Itamochi H, Harada T, Kigawa J: Incidence and risk factors for lower limb lymphedema after gynecologic cancer surgery with initiation of periodic complex decongestive physiotherapy. *Int J Clin Oncol.* in press.
2. Naniwa J, Itamochi H, Horie Y, Kudoh A, Sato S, Sato S, Shimada M, Oishi T, Kigawa J, Harada T: Recurrent spontaneous pneumothorax following chemotherapy in a patient with ovarian granulosa cell tumor: a case report. *Int Canc Conf J.* in press.
3. Sato S, Itamochi H: DNA repair and chemotherapy. INTECH, Rijeka. in press.
4. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, Takano M, Takano T, Susumu N, Aoki D, Konishi I, Covens A, Ledermann J, Mezzanica D, Steer C, Millan D, McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A: Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 24: S20-S25, 2014.
5. Miyata K, Yotsumoto F, Nam SO, Odawara T, Manabe S, Ishikawa T, Itamochi H, Kigawa J, Takada S, Asahara H, Kuroki M, Miyamoto S: Contribution of transcription factor, SP1, to the promotion of HB-EGF expression in defense mechanism against the treatment of irinotecan in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Med.* 3: 1159-1169, 2014.
6. Sato S, Itamochi H: Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 6: 293-304, 2014.
7. Takeshima N, Matoda M, Abe M, Hirashima Y, Kai K, Nasu K, Takano M, Furuya K, Sato S, Itamochi H, Tsubamoto H, Hasegawa K, Terao K, Otsuki T, Kuritani K, Ito K: Efficacy and safety of triple therapy with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for gynecological cancer: KCOG-G1003 phase II trial. *Support Care Cancer.* 22: 2891-2898, 2014.
8. Oishi T, Itamochi H, Kudoh A, Nonaka M, Kato M, Nishimura M, Oumi N, Sato S, Naniwa J, Sato S, Shimada M, Kigawa J, Harada T: The PI3K/mTOR dual inhibitor NVP-BEZ235 reduces the growth of ovarian clear cell carcinoma. *Oncol Rep.* 32: 553-558, 2014.
9. 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.* 19: 348-353, 2014.
10. 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.* 24: 444-453, 2014.
  11. 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.
- (研究分担者：吉川裕之)
1. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, and Yoshikawa H. Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial (JCOG0505) *Journal of Clinical Oncology*. in press
  2. Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, Takano M, Watanabe Y, Kikkawa F, Takeshima N, Hatae M, Yokota H, Saito T, Yaegashi N, Kobayashi H, Baba T, Kodama S, Saito T, Sakuragi N, Sumi T, Kamura T, Yoshikawa H. *Eur J Cancer.* 2015 Jan 2. pii: S0959-8049(14)01164-2. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.004. [Epub ahead of print]
  3. Morikawa A, Ueda K, Takahashi K, Fukunaga M, Iwashita M, Kobayashi Y, Takechi K, Umezawa S, Terauchi F, Kiguchi K, Aoki D, Nomura H, Yoshikawa H, Satoh T, Jobo T, Fujiwara H, Takei Y, Kamoi S, Terao Y, Isonishi S. Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women: analysis of 41 cases in Japan. *Int J Clin Oncol.* in press
  4. Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, Quint W, Pemmaraju S, Lin L, Struyf F. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women: open follow-up of a randomised clinical trial up to four years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.*

- in press
- 64(3):115-122, 2014.
- (研究分担者：青木大輔)
5. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Ariyoshi K, Fujiwara K, Shiroyama Y, Usami T, Kawano Y, Horie K, Kawano K, Noda K, Yoshikawa H for MINT Study Group Monitoring the impact of a national HPV vaccination program in Japan (MINT study): rationale, design and methods. *JJCO*, in press
  6. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *IJCO* in press
  7. 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*, in press
  8. Ohara R, Michikami H, Nakamura Y, Sakata A, Sakashita S, Satomi K, Shiba-Ishii A, Kano J, Yoshikawa H, Noguchi M. Moesin overexpression is a unique biomarker of adenomyosis. *Pathol Int*.
  1. Yamagami W, Susumu N, Ninomiya T, Kuwahata M, Takigawa A, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Tsuda H, Aoki D: A retrospective study on combination therapy with ifosfamide, adriamycin and cisplatin for progressive or recurrent uterine sarcoma. *Mol Clin Oncol*, 2: 591-595, 2014.
  2. Banno K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Nakamura K, Nogami Y, Umene K, Masuda K, Kisu I, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Aoki D: Application of microRNA in diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Biomed Res Int*, 2014: 232817, 2014.
  3. Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J, Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, Susumu N, Fujii T, Kawamura N, Kobayashi A, Park J, Aoki D, Kawakami Y: Immunosuppression through constitutively activated NF- $\kappa$ B signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF- $\kappa$ B inhibitor. *Br J Cancer*, 110: 2965-2974, 2014.
  4. 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