

201409007B

厚生労働科学研究費補助金

<平成 24 年度>

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）

<平成 25 年度、平成 26 年度>

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）

再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善の
ための新たな治療法確立のための研究

(H24-臨研推-一般-008)

平成 24 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

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

<平成 24 年度>

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）

<平成 25 年度、平成 26 年度>

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）

再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善の ための新たな治療法確立のための研究

(H24－臨研推－一般－008)

平成 24 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

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がん臨床研究事業

再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善のための新たな治療法確立のための研究

(H24-臨推研-一般-008)

	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	埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科	教授
分担研究者	紀川純三	鳥取大学 婦人科腫瘍科	教授
	笠松高弘	国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科	科長
	波多江正紀	鹿児島市立病院 産婦人科	部長
	道前洋史	北里大学薬学部 臨床医学 (臨床統計学)	助教
	落合和徳	東京慈恵会医科大学 産婦人科	教授
	高野忠夫	東北大学未来医工学治療開発センター 臨床応用部門	特任教授
	杉山徹	岩手医科大学医学部 産婦人科	教授
	野河孝充	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科	部長
	万代昌紀	近畿大学医学部 産科婦人科	教授
	櫻木範明	北海道大学病院 婦人科	教授
	八幡哲郎	新潟大学医薬学総合研究科遺伝子制御部門・婦人科腫瘍学	准教授

	青木大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科学	教授
	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
	平田英司	広島大学病院 産科婦人科	講師

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）
再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善のための新たな治療法確立のための研究
（H24－臨研推－一般－008）

	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	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
	笠松高弘	国立がん研究センター 婦人科悪性腫瘍学 (国立がん研究センター中央病院)	科長
	波多江正紀	鹿児島市立病院 婦人科腫瘍学 (鹿児島市立病院)	部長
	道前洋史	北里大学 医療統計学 (北里大学)	助教
	落合和徳	東京慈恵会医科大学 産婦人科 (東京慈恵会医科大学附属病院)	教授
	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
	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
	野河孝充	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 婦人科 (独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター)	統括診療部長
	万代昌紀	近畿大学 婦人科腫瘍 (近畿大学医学部産科婦人科学教室)	教授
	櫻木範明	北海道大学 婦人科腫瘍学 (北海道大学病院)	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	

	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
	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
	平田英司	広島大学 産科婦人科学 (広島大学病院)	診療講師

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）
再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善のための新たな治療法確立のための研究
（H24－臨研推－一般－008）

	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	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
	石川光也	国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 (国立がん研究センター中央病院)	外来医長
	中村俊昭	鹿児島市立病院 婦人科腫瘍 (鹿児島市立病院)	産婦人科科長
	道前洋史	北里大学 医療統計学 (北里大学)	助教
	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
	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
	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
	野河孝充	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 婦人科 (独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター)	統括診療部長
	万代昌紀	近畿大学 婦人科腫瘍 (近畿大学医学部附属病院)	教授
	櫻木範明	北海道大学 婦人科腫瘍学 (北海道大学病院)	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	

	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
	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
	平田英司	国立大学法人広島大学 産科婦人科学 (広島大学病院)	診療講師

GOG213試験登録状況

施設No.	施設名	登録症例数
109 - 01	埼玉医科大学国際医療センター	10
109 - 04	東京慈恵会医科大学	2
109 - 05	鹿児島市立病院	2
109 - 07	慶應義塾大学	1
109 - 08	近畿大学	1
109 - 10	国立がんセンター中央病院	3
109 - 13	鳥取大学	1
109 - 16	四国がんセンター	9
109 - 17	東北大学大学院医学系研究科・医学部	5
109 - 18	北海道大学病院	1
109 - 20	岩手医科大学	1
109 - 22	広島大学病院	4
109 - 24	新潟大学医歯学総合病院	1
	Total	41

目 次

I. 総合研究報告	
再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善のための新たな治療法確立の ための研究	1
藤原恵一	
II. プロトコル	45
III. 同意説明文書	269

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金

<平成 24 年度>

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）

<平成 25 年度、平成 26 年度>

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）

総合研究報告書

再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善のための新たな治療法確立の
ための研究

H24-臨研推-一般-008

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

再発卵巣癌・腹膜癌・卵管癌に対する Bevacizumab (Bev) 投与のランダム化第Ⅲ相試験であり、パクリタキセルとカルボプラチン併用 (TC) 療法に Bev の併用および Bev の維持療法の Second line としての有用性を検証する。同時に、再発癌に対する手術療法の有用性を評価する、厚生労働省先進医療（旧高度医療評価制度）に基づく第Ⅲ相比較試験である。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌は初回化学療法によく奏効するものの、半数以上の症例が再発する。治療後 6 カ月以上経過して再発するものを化学療法感受性再発例として取り扱い、現時点ではパクリタキセルとカルボプラチン併用 (TC) 療法が標準化学療法である。しかし、再発後の生存期間の中央値は約 2 年と予後不良であるので、延命効果に寄与する薬物療法の開発が求

められている。Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブ (Bev) は再発卵巣癌、腹膜癌、卵管癌に対して行われた第Ⅱ相試験において高い有効性を示している。最近、2 つのランダム化第Ⅲ相比較試験 (GOG-0218, ICON-7) の成績が報告され、初発進行上皮性卵巣癌・腹膜癌に対する TC 療法に Bev の上乗せおよび維持療法が有意に無病生存率を

改善することが明らかとなった。本研究はそれに続く世界初の再発卵巣癌・腹膜癌・卵管癌に対する Bev 投与のランダム化第Ⅲ相試験(GOG213 試験)であり、TC 療法に Bev の併用および Bev の維持療法の Second line としての有用性を検証する。同時に、再発癌に対する手術療法の有用性を評価する意欲的な研究である。

本試験は先進医療(旧高度医療評価制度)の下で遂行した。

B. 研究方法

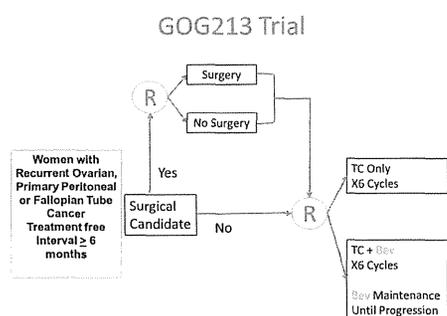


図 1

本試験の対象症例は、プラチナフリー期間 6 ヶ月以上のプラチナ感受性再発卵巣癌、卵管癌、腹膜癌である。

研究者が、再発腫瘍が摘出手術の候補と考えられた場合は、手術を行うかどうかのランダム化の対象となる。そのいずれに割り付けられた場合も、手術適応症例でない場合のいずれも、化学療法として TC 療法 対 TC+Bev のランダム化が行われる。(図 1)

目標症例は、GOG 全体で 927 例(うち手術ランダム化症例 267 例)、我が

国から、50 例登録を目標とする。

本試験は、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の管理の下、GOG Japan 施設で遂行し、すべてのデータは米国 GOG Data Center に送られ、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

本試験は、米国 GOG では 2008 年 9 月に開始された(NCT00565851)。

本邦においては、Bev は NCI から輸入されたものを使用するので、患者には無償提供出来るよう、2009 年より先進医療(旧高度医療評価制度)への申請を行い、2010 年 1 月 29 日に開催された高度医療評価会議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、埼玉医科大学国際医療センターで本試験を開始し、その後、13 施設で開始した。現在日本からの登録症例数は 41 例である。

GOG 全体では 2015 年 3 月 2 日現在までに 886 例が登録されている。Bev

投与のランダム化対象登録症例数はすでに目標を達成(674例)したため、2011年8月より、手術施行のランダム化のみが行われるようになり、プロトコルが改訂された。これらの症例に対しては、希望のある患者には全員Bevが使用出来ることとなっている(図2)。

平成25年11月8日
 平成26年2月14日
 平成26年4月11日
 平成26年6月20日
 平成26年8月22日
 平成26年10月24日
 平成27年1月16日
 平成27年3月20日

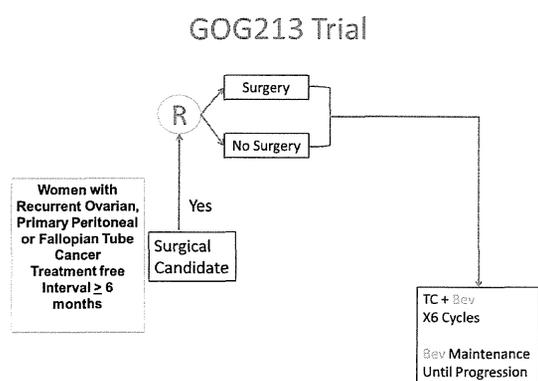


図2

国内の進捗状況の確認、安全性情報の徹底を目的として、GOG Japan 委員会を以下のごとく開催した。

平成24年5月18日
 平成24年7月21日
 平成24年9月7日
 平成24年10月27日
 平成24年12月14日
 平成25年2月15日
 平成25年4月12日
 平成25年6月7日
 平成25年7月12日
 平成25年9月20日

また、本試験の実施母体であるGOGのBusiness Meeting(下記日程参照)に研究者を派遣し、情報収集するとともに意見交換を行い、現状と問題点の把握、解決策について検討した。

平成24年7月26日～7月29日
 平成25年1月24日～1月27日
 平成25年7月18日～7月20日
 平成26年2月6日～2月9日
 平成26年7月10～7月13日
 平成27年2月5日～2月8日

本試験の対象となる患者数は限られているため、JGOGのネットワークを用いて、協力施設への紹介を促すとともに、症例紹介の依頼パンフレットを作成し、地方研究会の機会に配布した。また、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、平成25年9月27日、北里大学薬学部において、本研究のPIで

ある MD Anderson Cancer Center の Coleman 博士を招聘し、GOG213 試験 Investigator Meeting を開催し、本試験の重要性を研究者に対してあらためて強調してもらうことにより、いっそうの症例登録を促した。

GOG Japan が医師主導治験として参加した GOG218 試験結果を基にして 2013 年 11 月、ベバシズマブが保険承認されたことを受け、厚生労働省より先進医療の取り下げを指示されたため、平成 26 年 3 月 6 日現在新規登録を中止した。試験薬提供元である米国 NCI と交渉したが、試験途中での薬剤供給元の変更について理解を得るのに長期間を要した。平成 26 年 10 月になって NCI から、市販のベバシズマブ(アバスタ)を使用することの許可が得られたため、厚労省医政局、保険局と協議を行い、平成 26 年 12 月末日をもって先進医療を終了とすることとなった。引き続き、一般臨床試験として、症例登録を平成 27 年 1 月 1 日より再開した。

本試験ベバシズマブランダム化の部分の解析は平成 27 年 3 月末には発表される予定である。また、手術ランダム化部分の症例登録は平成 27 年夏過ぎには終了する予定である。

D. 考察

我が国において卵巣癌は増加傾向にあり、毎年 7,400 人が罹患し、4,400 人が死亡している(がんの統計 2005 年度版がん研究振興財団)。卵巣癌は

初回治療によく奏効するものの、半数以上の症例が再発する。治療後 6 カ月以上経過して再発するものを化学療法感受性再発例として取扱い、タキサン、プラチナの併用療法が標準化学療法である(卵巣がん治療ガイドライン 2010 日本婦人科腫瘍学会編)。しかしながら、進行卵巣癌の 5 年生存率は 20%でしかなく、再発後の生存期間の中央値は約 2 年と予後不良である。したがって、再発卵巣癌に対して高い抗腫瘍効果が得られ、延命効果に寄与する薬物療法の開発が強く求められる。

Bev は Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) に対するモノクローナル抗体であり、腫瘍増殖を促す血管新生を抑制する。これまで再発・難治性卵巣癌に対して行われた Bev 単剤投与の第 II 相試験 (Burger. J Clin Oncol. 2007) では、21%と固形癌の中で最も高い奏効率を示し、卵巣癌に対する画期的新薬として期待される。最近、海外の 2 つのランダム化第 III 相比較試験において、初発進行上皮性卵巣癌・腹膜癌に対するパクリタキセルとカルボプラチン併用療法にベバシズマブの併用および維持療法が有意に無病生存率を改善した。(GOG-0218, ICON7 試験)

われわれは、この GOG-0218 試験を、医師主導治験として行った実績がある。本試験はそれに続く、世界初の再発上皮性卵巣癌・腹膜癌・卵管癌に対するベバシズマブ投与の有用性を検証するためのランダム化第 III 相試

験である。本研究は先進医療 B(旧高度医療評価制度)の承認を受け、国内 13 医療機関において実施している。しかも米国 NCI から無償提供された試験薬を輸入して実施する国際共同試験であった。

すなわち、本試験は我が国の新しい臨床試験制度に基づき、さらに米国 NCI から輸入した試験薬を用いて行う、我が国発の国際共同ランダム化比較試験であり、今後新たな新薬開発試験実施体制としてモデルとなり得ると考えられる。

一方、GOG-218 試験結果を受けて、ベバシズマブが保険承認を受けたがその適応症として初回治療例の限定がなかったため、再発例に対しても保険が適応されることとなった。それに伴い、先進医療の取り下げを指示されたが、NCI が無償提供しているベバシズマブを用いる事が必須である本試験において、市販のベバシズマブを使用することについてスポンサーである NCI の理解を得るのに時間を要した。すなわち、保険承認になった場合、公的機関から無償提供されている薬剤が使えず、患者負担が増加することとなる点について理解してもらうのが困難であった。国民皆保険制度と混合医療禁止という、日米の保険医療制度の違いが、国際共同試験のハードルになる可能性がある一事例と考えられる。

先進医療は取り下げざるを得なかったが、保険承認の有無にかかわらず、再発卵巣癌に対するベバシズマブの

有用性を検討することは医学的に極めて重要であり、引き続き本試験完結に向けて最大限の努力を続けるべきであると考えられる。

E. 結論

世界初の再発上皮性卵巣癌・腹膜癌・卵管癌に対する TC 療法にベバシズマブ投与を加える有用性を検証するランダム化第Ⅲ相試験 (GOG213 試験) を、米国 NCI から無償提供された試験薬を輸入して実施する国際共同試験として、我が国における新たな臨床試験制度である先進医療(旧高度医療評価制度)の承認を受け、先進医療 B として国内 13 医療機関において実施した。前述したように、先進医療は取り下げざるを得なかったが、本試験は一般臨床試験として継続しており、一日も早い登録終了を目指し、結果を得ることが肝要である。

F. 健康危険情報

米国、我が国における Bevacizumab の有害事象報告を定期的に配信するとともに、本試験のモニタリングを定期的に施行し、安全性情報の共有を図っている。

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 α 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.
 10. 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 SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol*. 2013 Dec;131(3):567-73.
 11. Fujiwara K, Yoshida H, Hasegawa K. Update on nonserous ovarian cancer trials. *Ann Oncol*. 2013 Dec;24 Suppl 10:x46-x47.
 12. 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
 13. 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.
14. 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.
 15. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J, Fujiwara K, Herzog TJ. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet.* 2012 Apr 7;379(9823):1352-60
- 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：紀川純三)
1. Kaku H, Kumagai S, Onoue H, Takada A, Shoji T, Miura F, Yoshizaki A, Sato S, Kigawa J, Arai T, Tsunoda S, Tominaga E, Aoki D, Sugiyama T : Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin therapy: A multicenter collaborative study *Experimental and Therapeutic Medicine.*3:60-5.2012.
 2. Bartholomeusz C, Oishi T, Saso H, Akar U, Liu P, Kondo K, Kazansky A, Krishnamurthy S, Lee J, Esteva FJ, Kigawa J, Ueno NT : MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244) Inhibits Growth of Ovarian Clear Cell Carcinoma in a PEA-15-Dependent Manner in a Mouse Xenograft Model. *Mol Cancer Ther.*11:360-9.2012.
 3. Yoshihara K, Tsunoda T, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Fujiwara H, Masuzaki H, Katabuchi H, Kawakami Y, Okamoto A, Nogawa T, Matsumura N, Udagawa Y, Saito T, Itamochi H, Takano M, Miyagi E, Sudo T, Ushijima K, Iwase H, Seki H, Terao Y, Enomoto T, Mikami M, Akazawa K, Tsuda H, Moriya T, Tajima A, Inoue I, Tanaka K; Japanese Serous Ovarian Cancer Study Group : High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. *Clin Cancer Res.*18:1374-85.2012.
 4. Sato S, Fujiwara H, Oishi T, Shimada M, Machida S, Takei Y, Itamochi H, Suzuki M, Kigawa J : Evaluation of a formula for individual dosage of nedaplatin based on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 69:599-603.2012
 5. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J,

- Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O : Histological Grading of Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma: Proposal for a Simple and Reproducible Grouping System Based on Tumor Growth Architecture. *Int J Gynecol Pathol.*31:116-124.2012.
6. Minagawa Y, Shimada M, Itamochi H, Sato S, Sato S, Okada M, Kitada F, Kigawa J. : Feasibility Study on Biweekly Paclitaxel Treatment as Maintenance Chemotherapy in Advanced Müllerian Carcinoma. *Gynecol Obstet Invest.*2012.
 7. Shimada M, Fujiwara H, Sato S, Oishi T, Itamochi H, Machida S, Takei Y, Harada T, Suzuki M, Kigawa J : Area under the curve calculation of nedaplatin dose used in combination chemotherapy with irinotecan in a phase I study of gynecologic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 70: 33-38.2012.
 8. Nonaka M, Itamochi H, Kawaguchi W, Kudoh A, Sato S, Uegaki K, Naniwa J, Sato S, Shimada M, Oishi T, Terakawa N, Kigawa J : Activation of the mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway overcomes cisplatin resistance in ovarian carcinoma cells. *Int J Gynecol Cancer.* 22: 922-929.2012.
 9. Asano S, Kitatani K, Taniguchi M, Hashimoto M, Zama K, Mitsutake S, Igarashi Y, Takeya H, Kigawa J, Hayashi A, Umehara H, Okazaki T : Regulation of cell migration by sphingomyelin synthases: sphingomyelin in lipid rafts decreases responsiveness to signaling by the CXCL12/CXCR4 pathway. *Mol Cell Biol.* 32: 3242-3252.2012.
 10. Kigawa J : Molecular-targeted therapies for ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 17:423.2012.
 11. Itamochi H, Kigawa J : Clinical trials and future potential of targeted therapy for ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 17:430-40.2012.
 12. Taniguchi M, Kitatani K, Kondo T, Hashimoto-Nishimura M, Asano S, Hayashi A, Mitsutake S, Igarashi Y, Umehara H, Takeya H, Kigawa J, Okazaki T : Regulation of autophagy and its associated cell death by sphingolipid rheostat: reciprocal role of ceramide and sphingosine-1-phosphate in the mTOR pathway. *J Biol Chem.* 287:39898-9100.2012.
 13. 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